

A close-up photograph of laboratory glassware. In the foreground, a large Erlenmeyer flask is filled with a bright yellow liquid. To its right, a smaller round-bottom flask contains a deep red liquid. The background is dark and out of focus, showing more glassware. The lighting is dramatic, highlighting the colors of the liquids and the glass surfaces.

Edition Tsunami

Le Manuel Du Généraliste
Hématologie

Tiré Des AKOS Traité

ANÉMIE HÉMOLYTIQUE

F LEFRÈRE, O HERMINE

DÉFINITION

Une hyperhémolyse consiste en une destruction exagérée des hématies normalement produites, dont la durée de vie se trouve ainsi raccourcie (inférieure à 120 jours, le plus souvent à moins de 30 jours).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic peut être évoqué cliniquement par l'association d'une anémie et d'un ictère (plus ou moins une splénomégalie).

Biologiquement, on retrouve une anémie :

- normochrome ;
- normocytaire ou discrètement macrocytaire (en raison de l'hypermaturité) ;
- régénérative avec un taux de réticulocytes > 100 000/mm³ (> 100 x 10⁹/L) ;
- une hyperbilirubinémie à prédominance non conjuguée ;
- un taux d'haptoglobine effondré ;
- dans les anémies hémolytiques auto-immunes, l'hypermaturité peut manquer, car les réticulocytes peuvent également être la cible des autoanticorps.

Valeurs normales

- ✓ **Haptoglobine** = 0,5-1,5 g/L.
- ✓ **Bilirubine totale** < 17 µmol/L.

● Un piège : les hémolyses compensées

Il peut exister des hyperhémolyses sans anémie dans les situations où la moelle osseuse compense les pertes grâce à un surcroît d'activité. La seule anomalie alors visible sur l'hémogramme est la

macrocytose (en raison de l'hypermaturité). Le diagnostic sera alors confirmé par :

- une hypermaturité ;
- une hyperbilirubinémie (non conjuguée) ;
- un taux d'haptoglobine abaissé.

CONDUITE À TENIR

Le diagnostic étiologique et la prise en charge thérapeutique des anémies hémolytiques (tableau I) sont souvent complexes. Un avis spécialisé est le plus souvent nécessaire.

- Le médecin généraliste doit :
- évaluer la gravité et le degré d'urgence ;
 - réaliser un bilan étiologique minimal ;
 - adresser le patient en consultation spécialisée.

● Évaluer la gravité et le degré d'urgence

Le médecin doit trier les causes urgentes : début brutal, anémie profonde, accès palustre (contexte géographique, retour d'un pays d'endémie, fièvre), état septique.

● Réaliser un bilan étiologique minimum

Contexte infectieux, séjour en pays d'endémie palustre : hémocultures et goutte épaisse sont à réaliser au plus vite (en milieu hospitalier).

Rechercher des antécédents personnels et familiaux d'hémolyse orientant vers une origine congénitale, préciser l'origine ethnique : drépanocytose chez le sujet noir, maladie de Minkowski-Chauffard chez le Caucasien, déficit en G-6-PD (anémie hémolytique enzymoprive), etc.

Rechercher une prise médicamenteuse imputable.

Réaliser un test de Coombs qui, positif, signe la responsabilité d'anticorps à l'origine de l'hémolyse (le plus souvent auto-immune, ou immunoallergique).

Tableau I. – Classification des anémies hémolytiques.

Corpusculaires : en général constitutionnelles (héréditaires)

Anomalies de la membrane

- sphérocytose héréditaire
- plus rares : elliptocytose héréditaire, acanthocytose héréditaire, stomatocytose héréditaire.

Hémoglobinopathies

- thalassémie : anomalie quantitative de synthèse d'une chaîne de globine
- hémoglobinose : anomalie qualitative de synthèse (mutation remplaçant un acide aminé de la globine par un autre) : drépanocytose (ou hémoglobinose S), hémoglobinoses C, D, E
- Anomalies enzymatiques : déficit en G-6-PD, en pyruvate-kinase

Extracorpulaires : en général acquises

D'origine immunologique (test de Coombs positif)

- anémie hémolytique auto-immune
- anémie hémolytique immunoallergique : origine médicamenteuse
- anémie hémolytique allo-immune
- D'origine non immunologique
- anémie hémolytique mécanique : présence de schizocytes
- anémie hémolytique infectieuse
- anémie hémolytique toxique

À part : hémoglobinurie paroxystique nocturne (anémie hémolytique corpusculaire et acquise)

Faire pratiquer un frottis sanguin à la recherche de schizocytes (témoignage d'une hémolyse mécanique).

En l'absence de cause évidente, deux examens s'imposent :

- ✓ **test de Coombs ;**
- ✓ **frottis sanguin.**

François Lefrère : Chef de clinique-assistant.
Olivier Hermine : Praticien hospitalo-universitaire.
Service d’hématologie adulte, hôpital Necker-Enfants Malades, 149-161, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : F Lefrère et O Hermine. Anémie hémolytique.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-1194, 1998, 2 p

R É F É R E N C E S

[1] Bernard J, Lévy JP, Varet B, Clauvel JP, Rain JD, Sultan Y. Hématologie. Abrégés. Paris : Masson, 1996	[3] Lefrère F, Lefrère JJ. Hématologie et Transfusion. Collection Med-Line. Paris : Estem, 1997
[2] Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP. L’hématologie de Bernard Dreyfus. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1992	[4] Varet B. Le livre de l’interne. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1997

ANÉMIE MACROCYTAIRE

F LEFRÈRE, O HERMINE

DÉFINITION

C'est une anémie associée à une macrocytose : volume globulaire moyen (VGM) **supérieur à 100 μm^3** .

BILAN ÉTIOLOGIQUE

En premier lieu, le taux de réticulocytes permet de distinguer les origines périphériques (sanguines) régénératives des causes centrales (médullaires) arégénératives.

● Cause périphérique

Un taux de réticulocytes supérieur à 100 000/mm³ (100 × 10⁹/L) oriente vers une cause périphérique, trois diagnostics sont à envisager :

- une anémie hémolytique (baisse du taux d'haptoglobine, ictère à bilirubine non conjuguée) ;
- un saignement aigu ;
- une anémie d'origine centrale en cours de guérison.

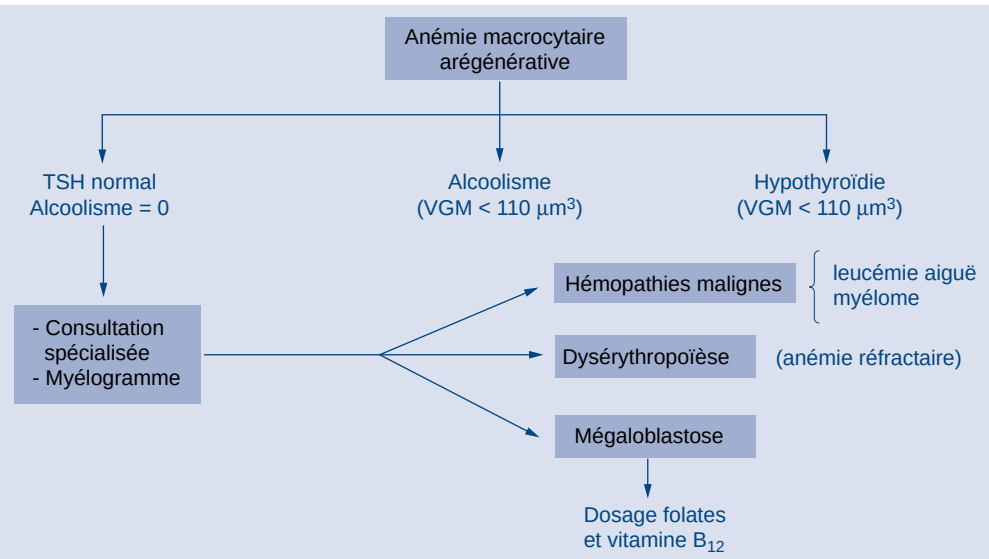
● Cause centrale

Un taux de réticulocytes inférieur à 100 000/mm³ (100 × 10⁹/L) oriente vers une cause centrale.

En dehors d'un contexte évident comme **alcoolisme** (avec un VGM < 110 μm^3), **hypothyroïdie** (thyroid stimulating hormone [TSH] élevée, avec un VGM < 110 μm^3), **il faut adresser le patient en consultation spécialisée pour la réalisation d'un myélogramme qui précisera trois grands axes diagnostiques.**

Il est souvent tentant de réaliser d'emblée un dosage des folates et vitamines B₁₂ devant une anémie macrocytaire arégénérative (négligeant ainsi la pratique d'un myélogramme), cependant une carence vitaminique peut parfaitement s'associer à une myélodysplasie, cette dernière passera ainsi inaperçue. La règle est donc de ne pratiquer ces dosages qu'après la réalisation d'un myélogramme (qui objectivera l'existence d'une mégaloblastose isolée), et non pas le contraire.

Tableau I. – Traitements des carences en folates et en vitamine B ₁₂ .	
Carence vitaminique	Traitement
Carence en folates	Acide folique (Speciafoldine®) : per os : 1 comprimé/j pendant 2 à 3 mois Acide folinique (Lederfoline®) : injectable réservé aux grandes malabsorptions
Carence en vitamine B ₁₂	Hydroxocobalamine : 1 000 μg × 6 en intramusculaire (IM), puis une injection tous les 2 mois à vie



1 Démarche diagnostique. VGM : volume globulaire moyen ; TSH : thyroid stimulating hormone.

Anémie mégaloblastique

Elle est liée à une carence vitaminique, les dosages sériques des folates et vitamines B₁₂ s'imposent à la recherche d'une carence. Le VGM est souvent très élevé (supérieur à 120 ou 130 μm^3). Il est fréquent d'observer également une baisse modérée des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles. Il existe également fréquemment des signes d'hémolyse, résultant d'un avortement cellulaire intramédullaire : taux élevé de bilirubine non conjugué, haptoglobine basse (à ne pas confondre avec une hémolyse périphérique).

Le diagnostic étiologique constitue alors une étape ultérieure importante.

- Carence en vitamines B₁₂ (VGM > 110 μm^3)
 - Maladie de Biermer la plus fréquente cause de carence, vitiligo, rares troubles neurologiques, glossite, gastralgie, tubage gastrique : achlorhydrie pentagastrinorésistant, facteur intrinsèque diminué.
 - Gastrectomie.

- Résection de l'iléon terminal.
- Malabsorption globale.
- Végétarien strict (rare).

- Carence en folates
 - Femmes multipares.
 - Malabsorption ou résection digestive haute.
 - Médicaments antifoliques (tableau I).
 - Dénutrition, carence d'apport.

Myélodysplasie

Cette anémie réfractaire a un VGM le plus souvent modéré (< 110 μm^3). Une neutropénie et/ou thrombopénie peuvent s'y associer.

Hémopathie maligne

Elle affecte la moelle osseuse (leucémie aiguë, myélome...).

La démarche diagnostique est synthétisée dans la figure 1.

MACROCYTOSE ISOLÉE

Elle se définit par un VGM supérieur à 100 µm³ sans anomalie associée sur l’hémogramme (notamment sans anémie) sur plusieurs examens successifs.

Une macrocytose isolée n’impose pas systématiquement la pratique d’un myélogramme.

Une macrocytose isolée pose un problème étiologique non urgent.

En premier lieu, on doit évoquer :

- une hyperréticulocytose dans le cadre d’une hyperhémolyse compensée (rechercher un ictère, une hyperbilirubinémie non conjuguée, une chute du taux d’haptoglobine) ;
- l’alcoolisme : contexte, interrogatoire, examen clinique, dosage des γ-glutamyl transférases (γ-GT), des triglycérides.

Il faut écarter une erreur technique avec une fausse macrocytose liée aux grandes hypergammaglobulinémies, à des anticorps antiglobules rouges à l’origine d’une agglutination des hématies non repérées par les comptages automatiques (à vérifier sur un frottis sanguin et par un test de Coombs).

On recherche une prise médicamenteuse à l’origine d’une macrocytose toxique, il s’agit essentiellement d’agents antinéoplasiques où le contexte est évident, ailleurs les hydantoïnes, certains diurétiques peuvent être incriminés.

- ✓ Méthotrexate.
- ✓ Hydroxyurée.
- ✓ Barbiturique.
- ✓ Sulfamide.
- ✓ Hydantoïne.
- ✓ Méthotrexate.
- ✓ Azidothymidine (AZT).
- ✓ Didéoxynosine (DDI).
- ...

Il faut rechercher une carence en folates et/ou vitamines B₁₂ car la macrocytose peut précéder de peu l’apparition d’une anémie. Une consultation spécialisée est nécessaire pour un complément de bilan.

En l’absence des causes précédentes, la macrocytose peut révéler une myélodysplasie latente

(anémie réfractaire). Un myélogramme n’est cependant pas nécessaire car son résultat ne déboucherait sur aucune conséquence pratique thérapeutique. En revanche, un avis spécialisé et des numérations régulières s’imposent.

En pourra évoquer chez le sujet jeune, en l’absence de cause retrouvée, le diagnostic de macrocytose congénitale familiale. Le diagnostic est facile si les hémogrammes pratiqués dans la famille retrouve l’anomalie.

- En bref :
- ✓ nouvelles vérifications du VGM ;
 - ✓ enquête « érolique » ;
 - ✓ prise médicamenteuse ;
 - ✓ taux de réticulocytes ;
 - ✓ dosage des taux de folates et vitamine B₁₂ ;
 - ✓ plus ou moins avis spécialisé.

Nous mettrons à part : la macrocytose physiologique du nouveau-né.

François Lefrère : Chef de clinique-assistant.
Olivier Hermine : Praticien hospitalo-universitaire.
Service d’hématologie adulte, hôpital Necker, 149-161, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : F Lefrère et O Hermine. Anémie macrocytaire.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-1190, 1998, 2 p

R É F É R E N C E S

[1] Bernard J, Lévy JP, Varet B, Clauvel JP, Rain JD, Sultan Y. Hématologie. Abrégés. Paris : Masson, 1996	[3] Lefrère F, Lefrère JJ. Hématologie et Transfusion. Collection Med-Line. Paris : Estem, 1997
[2] Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP. . L’hématologie de Bernard Dreyfus. Paris : Medecine-Science Flammarion, 1992	[4] Varet B. Le livre de l’interne. Paris : Medecine-Science Flammarion, 1997

ANÉMIES HÉMOLYTIQUES ACQUISES

J GABARRE

Les étiologies des anémies hémolytiques acquises sont très diverses mais des éléments simples (prise d'un médicament, exposition à un toxique, contexte infectieux...) permettent d'orienter le diagnostic étiologique. Deux examens biologiques sont fortement contributifs : le test de Coombs direct et la recherche de schizocytes à l'examen du frottis sanguin.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : anémie hémolytique, schizocyte, test de Coombs, microangiopathie thrombotique, hémoglobinurie paroxystique nocturne.

INTRODUCTION

Les anémies hémolytiques acquises associent des signes d'hémolyse et des signes d'anémie. L'hétérogénéité des mécanismes en cause explique la diversité des tableaux cliniques.

DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFÉRENTIEL DES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES ACQUISES

● Diagnostic positif

Les anémies hémolytiques acquises regroupent de multiples pathologies survenant dans des contextes très différents ayant en commun un tableau biologique.

Signes liés à la destruction excessive des globules rouges

Ce sont l'anémie normo- ou macrocytaire, l'augmentation de la bilirubine libre, des lactates déshydrogénases (LDH) et la diminution de l'haptoglobine. Ces anomalies sont bien sûr loin d'être spécifiques et surtout elles sont plus ou moins marquées et associées. Dans les cas difficiles, l'étude de la durée de vie des hématies marquées au chrome 51 permet d'objectiver la diminution de la durée de vie des hématies ; cet examen isotopique, en fait rarement nécessaire au diagnostic, est surtout demandé pour préciser le siège de l'hémolyse.

Signes liés à l'accélération de l'érythropoïèse

L'hyperhériticulocytose avec réticulocytes à un taux supérieur à 120 000/mm³ explique la fréquente macrocytose ; l'érythroblastose sanguine avec

myélémie et hyperleucocytose témoignent d'une régénération médullaire très active. La moelle est riche, hyperérythroblastique ; il peut exister des signes de dysmyélopoïèse ou de carence folique secondaire.

Il est important de souligner que l'anémie peut manquer quand l'hémolyse est bien compensée.

● Diagnostics différentiels

Anémies sans destruction périphérique

On rencontre :

- les pathologies associant anémie et hyperhériticulocytose : hémorragies, correction d'une carence en fer ou en vitamines (folates ou vitamine B₁₂), récupération d'une insuffisance médullaire ;
- les pathologies associant anémie et ictère : érythropoïèse inefficace avec hémolyse intramédullaire telle qu'on peut la voir dans les carences vitaminiques, la résorption d'hématomes profonds.

Anémies hémolytiques

Elles sont dues aux hémoglobinopathies ou anomalies constitutionnelles des globules rouges par défaut enzymatique ou membranaire.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

● Approche du diagnostic étiologique

Les étiologies des anémies hémolytiques acquises (fig 1) sont très diverses, mais des éléments simples permettent d'orienter le diagnostic étiologique. Le contexte clinique est décisif : ainsi, le diagnostic

d'une maladie hémolytique du nouveau-né ou d'un accident d'allo-immunisation transfusionnelle ne pose pas de difficulté diagnostique ; le problème aurait été de prévenir leur survenue ; de même, la prise d'un médicament, l'exposition à un toxique, la survenue de l'hémolyse en contexte infectieux, etc, peuvent orienter d'emblée. Deux examens biologiques permettent aussi d'éclairer rapidement l'étiologie : le test de Coombs direct dont la positivité oriente vers une hémolyse immunologique et la recherche de schizocytes à l'examen du frottis sanguin dont la présence est en faveur d'un syndrome de fragmentation des globules rouges.

● Anémies hémolytiques immunologiques

Anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI)

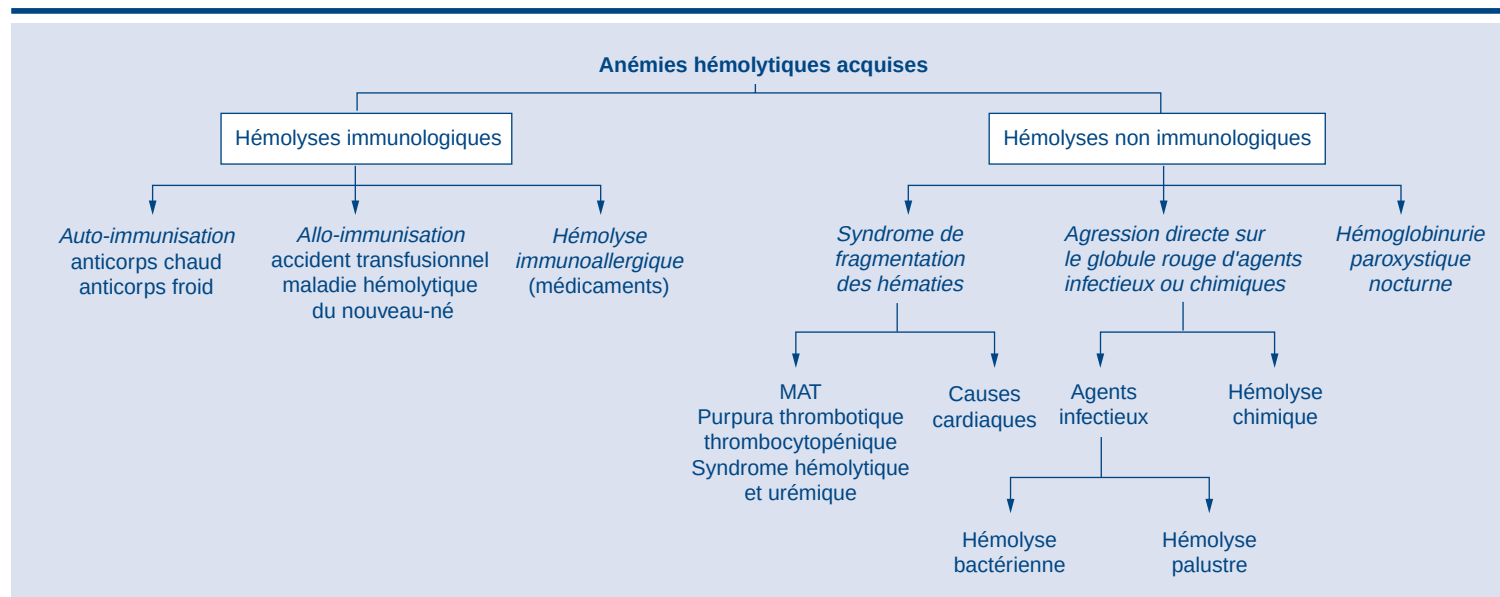
La définition de la nature auto-immune d'une anémie hémolytique repose sur la mise en évidence de l'autoanticorps antiérythrocytaire par le test de Coombs direct. Les AHAI sont classées selon la température à laquelle l'autoanticorps se fixe avec le plus d'avidité sur la cible érythrocytaire. On distingue ainsi les anticorps chauds qui ont une avidité maximale voisine de 37 °C qui sont essentiellement des immunoglobulines G (IgG), des anticorps froids dont l'avidité augmente quand la température décroît vers 4 °C et qui sont le plus souvent des IgM.

■ Tableau clinique et biologique

On distingue trois tableaux : forme chronique avec hémolyse extravasculaire, forme aiguë avec hémolyse intravasculaire, forme chronique avec poussées aiguës.

Forme progressive chronique avec hémolyse extravasculaire

- Généralités.



1 Anémies hémolytiques acquises.

MAT : microangiopathie thrombotique.

Elle est habituellement due à des anticorps chauds de la classe IgG ayant souvent une spécificité Rhésus. Le plus souvent observée chez l'adulte, de début progressif et insidieux, elle peut être primitive ou secondaire ; dans ce cas, l'AHAI peut révéler ou compliquer l'évolution de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, thyroïdite, polyarthrite rhumatoïde, etc) ou d'un syndrome lymphoprolifératif (leucémie lymphoïde chronique, lymphome et, particulièrement, lymphadénopathie angio-immunoblastique).

– Circonstances de découverte.

Elles sont très variées. Les AHAIs peuvent être asymptomatiques quand la régénération médullaire parvient à compenser l'hémolyse. La circonstance du diagnostic peut être, par exemple, la découverte sur un hémogramme systématique d'une anémie normo- ou macrocytaire régénérative, une difficulté de groupage lors d'un bilan préopératoire due à une agglutination spontanée des hématies, la découverte d'un test de Coombs positif demandé systématiquement chez un patient traité par α -méthylidopa.

Dans d'autres cas, les symptômes révélateurs, souvent trompeurs, sont liés à l'anémie et à l'hypoxie tissulaire ; il peut s'agir de symptômes mineurs (fatigue et vertiges, céphalées, pâleur) ou sévères (insuffisance respiratoire progressive, insuffisance coronarienne ou cardiaque).

L'examen clinique, en plus de l'ictère plus ou moins marqué et du syndrome anémique (pâleur, tachycardie et souffle fonctionnel), retrouve très souvent une splénomégalie, présente dans 80 % des cas.

Forme aiguë brutale avec hémolyse intravasculaire

Elle est généralement liée à des anticorps froids, souvent de classe IgM, de spécificités I et P. Elle s'observe volontiers chez l'enfant. Elle se présente comme des crises hémolytiques aiguës et brutales avec hémolyse intravasculaire. Le tableau clinique, installé en quelques heures, associe des signes de choc hémolytique aux syndromes anémique et

hémolytique. La guérison survient en quelques jours. Ces formes surviennent souvent au décours d'infections aiguës, rhinopharyngées, otites, pneumopathies atypiques ou à *Mycoplasma pneumoniae*, viroses.

Forme chronique avec poussées aiguës

La forme la mieux individualisée est la maladie des agglutinines froides. De cause inconnue, elle survient surtout chez l'homme proche de la cinquantaine et se caractérise par une hémolyse souvent modérée, évoluant par poussées souvent déclenchées par l'exposition au froid. Au cours de ces poussées, l'hémolyse qui semble liée au refroidissement du sang au niveau des extrémités s'accompagne souvent de signes locaux : acrocyanose, syndrome de Raynaud, nécrose ou gangrène cutanée. Le diagnostic repose sur le titrage des agglutinines froides qui sont à un taux élevé.

■ Mise en évidence de l'auto-immunisation

Test de Coombs direct

Il a pour objectif de démontrer la présence d'Ig ou de facteurs du complément fixés in vivo sur les hématies. Il consiste à tester les hématies du malade par un antisérum animal contenant des anticorps dirigés spécifiquement contre ces protéines ; le test de Coombs direct est positif s'il survient une agglutination des hématies. Le réactif utilisé pour le test de Coombs direct porte le nom d'antiglobuline humaine polyvalente car il reconnaît à la fois les IgG et le C3 humain activé. Lorsque le test de Coombs direct a été trouvé positif avec une antiglobuline polyvalente, l'utilisation d'antiglobulines spécifiques, anti-IgG ou anticomplément, permet de préciser la nature de la positivité : IgG seule, IgG plus complément ou complément seul.

La majorité des anticorps sont des IgG et des IgM. Les IgM sont difficilement détectables à la surface des hématies car elles s'éluent ; il faut donc les rechercher dans le sérum ; en revanche, elles laissent du complément à la surface des hématies ; un test de

Coombs positif de type complément fait donc évoquer la possibilité d'un autoanticorps de classe IgM.

Recherche complémentaire au test de Coombs

Le test de Coombs lui-même doit être complété par :

- la recherche d'anticorps sériques : elle permet notamment de détecter les anticorps non décelables par le test de Coombs direct comme les IgM ;
- l'épreuve d'élution-fixation : elle consiste à détacher l'anticorps fixé sur les hématies et permet de démontrer le caractère auto-immun de l'anticorps fixé sur les hématies et de préciser sa spécificité.

Il est important de souligner :

- qu'il existe d'authentiques AHAIs à test de Coombs négatif ;
- qu'un test de Coombs positif n'est pas synonyme d'AHAI, mais indique simplement la présence d'IgG ou de complément fixé à la surface des hématies.

■ Traitement

AHAIs à anticorps chauds

- Traitement de première intention.

La corticothérapie est le traitement principal. La dose quotidienne initiale de prednisolone est de 1 mg/kg. Les doses initiales sont maintenues au moins 3 semaines. Quand le taux de l'hémoglobine a atteint 10 g/L ou qu'il est revenu à la normale, la dose quotidienne de corticoïde est réduite à 0,5 mg/kg en 4 à 6 semaines. La diminution est ensuite progressive jusqu'à l'arrêt en 3 à 6 mois. Le test de Coombs peut rester positif ; les critères de rémission complète sont la disparition des signes biologiques d'hémolyse. À la corticothérapie, on associe systématiquement une supplémentation en acide folique. Les transfusions ne sont indiquées que quand le pronostic vital est en jeu car elles sont souvent d'une efficacité limitée.

- Splénectomie.

Elle est envisagée chez les patients corticodépendants ou corticorésistants. Elle est discutée après la

réalisation d'une épreuve isotopique ; une séquestration splénique exclusive ou prédominante est un élément prédictif mais non absolu d'efficacité.

- Traitement des formes résistantes.

Il peut faire appel : aux immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, ciclosporine, etc) ; au danazol ; aux Ig polyvalentes à fortes doses.

Cas particuliers

Au cours d'un traitement par α -méthyl dopa : arrêt du médicament.

Au cours d'un syndrome lymphoprolifératif : traitement de l'hétopathie.

Au cours d'une pneumopathie atypique : guérison spontanée.

Maladie des agglutinines froides : absence de traitement efficace ; protection du froid. Les formes sévères peuvent justifier corticothérapie ou traitement immunosuppresseur au long cours. Dans les formes graves, les échanges plasmatiques peuvent être intéressants.

Autres anémies hémolytiques immunologiques

■ Anémies hémolytiques liées à une allo-immunisation

Maladie hémolytique du nouveau-né

– Mécanisme physiopathologique : le fœtus immunise sa mère par un antigène qu'elle n'a pas, transmis par le père. L'antigène de groupe sanguin le plus souvent en cause est le Rhésus standard (D) ; la mère est Rhésus négatif et le fœtus Rhésus positif. La succession d'événements qui va aboutir à la maladie est la suivante.

– Lors d'une première grossesse, passage de globules rouges fœtaux dans la circulation maternelle, surtout au moment de l'accouchement.

– Réponse immunitaire primaire. C'est une réponse immunitaire faible et tardive : la mère développe des anticorps qui ne sont décelables que plusieurs semaines plus tard dans son sérum, alors que le premier enfant est né sans problème.

– Réponse immunitaire secondaire : lors d'une grossesse ultérieure où le fœtus est à nouveau Rhésus positif, au moment de la naissance le plus souvent, les globules rouges traversant le placenta vont réaliser une nouvelle stimulation et déclencher une réaction secondaire, avec production cette fois massive et rapide d'anticorps. Ces anticorps produits par la mère sont transmis au fœtus à travers le placenta.

– Déclenchement de la maladie chez le fœtus et le nouveau-né. Les anticorps maternels se fixent sur les globules rouges fœtaux et provoquent leur destruction rapide. Plus que l'anémie, c'est l'accumulation de la bilirubine libre qui constitue le principal élément de gravité de la maladie ; ce produit de la dégradation de l'hémoglobine ne peut être encore éliminé par le nouveau-né par défaut des enzymes nécessaires à la glycoconjugaison et sera responsable d'une encéphalopathie.

Il est important de noter que l'immunisation préalable peut être transfusionnelle ; dans ce cas, la réponse immunitaire primaire a été déclenchée par une transfusion incompatible.

– Diagnostic de la maladie hémolytique du nouveau-né.

- Avant la naissance.

Le seul examen de dépistage est la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI). La loi impose une réalisation de la RAI chez la femme enceinte Rhésus négatif aux 3^e, 6^e, 8^e mois et au terme. Une RAI positive rend le diagnostic de grossesse incompatible possible mais c'est l'augmentation du titre de l'anticorps lors des dosages répétés qui l'affirmera.

- À la naissance.

Devant un nouveau-né présentant une anémie ou un ictère, le diagnostic est posé devant un test de Coombs direct positif chez l'enfant et l'identification du même anticorps chez sa mère.

- Traitement.

Il est essentiellement *préventif*. C'est principalement la prévention de l'allo-immunisation fœtomaternelle par injection d'Ig anti-D. Elle supprime l'immunisation contre l'antigène D dans plus de 95 % des cas. Elle doit être appliquée à toutes les femmes Rhésus négatif non immunisées contre l'antigène D en cours et en fin de grossesse.

Traitement *curatif*. Il est l'affaire des spécialistes (avant la naissance, transfusions intra-utérines et extraction prématurée ; après la naissance, exsanguinotransfusion).

Anémie hémolytique par accident d'allo-immunisation transfusionnelle

Les accidents sont dus à la présence, dans le plasma, du receveur d'anticorps dirigés contre les antigènes présents sur les hématies transfusées.

– Ils peuvent donner des tableaux de gravité variable :

- inefficacité transfusionnelle ;
- ictère post-transfusionnel lié à une hémolyse extravasculaire (qui peut être retardé) ;
- accident hémolytique aigu avec hémolyse intravasculaire. Les symptômes en sont frissons, fièvre, douleurs lombaires, hémoglobinurie. Le tableau clinique associe diversement choc cardiovasculaire, insuffisance rénale, syndrome hémorragique par coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

- Étiologie.

L'incompatibilité ABO est la cause la plus fréquente d'accidents transfusionnels mortels. Elle doit être prévenue par le respect des règles essentielles : détermination du groupe sanguin par deux prélèvements différents, par deux techniques et deux techniciens différents ; le contrôle ultime au lit du patient est obligatoire.

- Diagnostic biologique.

Il affirme l'hémolyse : plasma rosé ou brun, déglobulisation, hémoglobininémie, hémoglobinurie, hyperbilirubinémie. Il en affirme l'origine immunologique par la vérification de la carte de groupe et du carton de contrôle ultime prétransfusionnel et par les prélèvements sanguins : vérification du groupe sanguin, test de Coombs direct et recherche d'agglutinines irrégulières positifs.

- Traitement.

Arrêt immédiat de la transfusion. Il faut contrôler le collapsus, la diurèse, la CIVD.

■ Anémies hémolytiques immunoallergiques

On appelle ainsi les anémies hémolytiques consécutives à la prise d'un médicament et de la formation d'anticorps contre celui-ci.

Principaux médicaments responsables d'anémies hémolytiques immunoallergiques.

- **Test de Coombs direct de type IgG : ampicilline, céphalosporines, cisplatine, érythromycine, pénicillines, streptomycine, tétracycline, ticarcilline.**
- **Test de Coombs direct de type complément : céfotaxime, ceftazidime, chlorambucil, chlorpromazine, hydralazine, phénacétine, quinine et dérivés, rifampicine, streptomycine, sulindac, tolbutamide.**

Mécanisme

Le médicament est bien supporté pendant une période de latence souvent longue. L'hémolyse débute brutalement après la prise d'une dose du médicament qui peut être minime et cesse rapidement dès qu'il est arrêté. Le test de Coombs direct est positif, de type IgG ou complément, en fonction du mécanisme. Deux mécanismes peuvent en effet être en jeu : soit le médicament est adsorbé à la surface des hématies et l'anticorps, qui est une IgG, vient se fixer sur le médicament (test de Coombs direct positif IgG), soit l'anticorps IgM se fixe dans le sérum sur son antigène et ce complexe s'adsorbe secondairement sur le globule rouge et y déclenche l'activation du complément (test de Coombs direct de type complément).

Traitement

Arrêt immédiat et définitif du médicament.

● Anémies hémolytiques non immunologiques

Anémies hémolytiques par fragmentation

■ Microangiopathie thrombotique (MAT)

Elle est caractérisée par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie et de lésions thrombotiques des petits vaisseaux. Le caractère mécanique de l'hémolyse est reconnu par l'examen du frottis sanguin montrant la présence de schizocytes.

Purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT ou syndrome de Moschowitz)

Survenant principalement chez l'adulte jeune, il est caractérisé par l'association de cinq signes : anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, fièvre, atteinte du système nerveux central et atteinte rénale ; la présence de ces signes est suffisante au diagnostic.

Rare, il est le plus souvent idiopathique mais peut parfois s'associer à une infection, notamment par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou à une pathologie auto-immune.

Associés au support de la réanimation, les échanges plasmatiques, répétés quotidiennement jusqu'à disparition des signes, constituent le traitement spécifique.

Syndrome hémolytique et urémique

Il survient surtout chez l'enfant et presque toujours après une infection à *Escherichia coli* de sérotype O157:H7 due à l'ingestion de viande contaminée.

Précédé de fièvre et de signes digestifs, son début est brutal : pâleur, ictère, syndrome hémorragique. Il est caractérisé par une insuffisance rénale aiguë associée à l'anémie hémolytique. L'atteinte rénale conditionne le pronostic de la maladie aussi bien à court terme qu'à long terme puisque la récupération complète de la fonction rénale n'est complète que chez 70 % des patients. Le traitement symptomatique relève de la réanimation (le recours à l'hémodialyse peut être nécessaire) mais il n'y a pas de traitement spécifique.

MAT chez les patients atteints de cancer

Elles peuvent être soit en rapport avec le cancer lui-même, soit avec certains produits de chimiothérapie (mitomycine C).

■ Hémolyse par fragmentation en cardiologie

Modérée, elle est plus souvent la conséquence d'une prothèse intracardiaque (surtout prothèse valvulaire mécanique) que d'une valvulopathie non opérée.

● Anémies hémolytiques en contexte infectieux

Grâce au contexte clinique, aux prélèvements infectieux (goutte épaisse, hémocultures), le diagnostic d'une hémolyse en contexte infectieux ne doit pas poser de problème : paludisme ou tableau septicémique devenu rare avec la disparition des septicémies à *Clostridium perfringens* post abortum.

● Anémies hémolytiques chimiques

Elles peuvent être dues à des intoxications professionnelles par des agents oxydants utilisés dans l'industrie ou l'agriculture. Elles peuvent aussi être en rapport avec une intoxication alimentaire au

plomb diagnostiquée par la plombémie, la plomburie provoquée et le dosage urinaire de la protoporphyrine érythrocytaire.

● Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Cette maladie rare est une affection clonale acquise de la cellule souche hématopoïétique, caractérisée par une hémolyse intravasculaire avec souvent une exacerbation nocturne, une pancytopenie et un risque accru de thromboses veineuses. Son évolution est chronique. Les choix thérapeutiques sont difficiles (traitement symptomatique ou allogreffe de moelle quand elle est possible).

CONCLUSION

Les anémies hémolytiques acquises recouvrent de multiples pathologies mais leur étiologie est habituellement aisément reconnue grâce à des éléments simples, cliniques (principalement le contexte) et biologiques. On distingue les anémies hémolytiques acquises immunologiques et non immunologiques.

Jean Gabarre : Praticien hospitalier,
service d'hématologie clinique, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : J Gabarre. Anémies hémolytiques acquises.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0030, 2000, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Dreyfus B. L'hématologie. Paris : Flammarion, 1992

[2] Muller JY. Anémies hémolytiques auto-immunes. *Rev Prat* 1996 ; 46 : 223230

[3] Varet B. Le livre de l'interne en hématologie. Paris : Flammarion, 1997

ANÉMIES HÉMOLYTIQUES CONGÉNITALES, À L'EXCEPTION DES HÉMOGLOBINOPATHIES

P BOUTARD, M LEPORRIER

INTRODUCTION

Les globules rouges normaux ont une durée de vie de 120 jours. Ils sont ensuite détruits par le foie, la moelle, et surtout la rate.

Le raccourcissement de la durée de vie des globules rouges définit les anémies hémolytiques, qu'une hyperactivité médullaire permet parfois de compenser.

Les anémies hémolytiques peuvent être dues :

- à l'agression d'un globule rouge normal : anémies extracorporelles qui sont le plus souvent acquises ;
- à un défaut intrinsèque du globule rouge : anémies corporelles qui sont, en règle, constitutionnelles.

Les anomalies responsables d'anémies hémolytiques héréditaires peuvent concerner la membrane de l'hématie, les enzymes érythrocytaires ou l'hémoglobine. Les anomalies de l'hémoglobine, de loin les plus fréquentes, ne seront pas abordées ici.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le globule rouge a pour principale fonction le transport de l'oxygène, grâce à l'hémoglobine. L'hématie, cellule anucléée et dépourvue de mitochondrie ou de ribosome, ne peut effectuer la synthèse de protéines ou de lipides au-delà du stade de réticulocyte. Elle doit cependant maintenir la plasticité de sa membrane, et lutter contre les phénomènes d'oxydation. Le globule rouge dispose pour cela d'enzymes impliquées dans le métabolisme énergétique, et dans les phénomènes d'oxydoréduction.

● Membrane

Elle doit rester suffisamment déformable pour pouvoir passer à travers les réseaux capillaires. Cette déformabilité n'est possible que parce que le rapport surface/volume de l'hématie est excédentaire.

Lors du vieillissement, la membrane du globule rouge subit des lésions biochimiques sur certaines zones qui sont éliminées par les macrophages, à chaque passage du globule rouge dans la rate. Ce phénomène d'élimination des zones lésées aboutit à une réduction de la surface de la membrane, sans diminution sensible du volume de l'hématie qui devient progressivement sphérique et donc moins

déformable. Ne pouvant plus traverser les cordons du sinus de la rate, elle sera localement phagocytée. Ce phénomène de vieillissement physiologique est accéléré dans certaines maladies de la membrane, dont la sphérocytose héréditaire.

● Métabolisme énergétique

Le globule rouge vit sur ses réserves énergétiques qui s'épuisent progressivement au cours de sa vie.

La principale source d'acide adénosine triphosphorique (ATP) est représentée par la glycolyse anaérobie de la voie d'Embden-Meyerhof où interviennent plusieurs enzymes dont la pyruvate-kinase. Le système d'oxydoréduction principal repose sur la réaction NADP-NADPH, générée par la déshydrogénation du glucose-6-phosphate, sous l'effet de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD).

Tout déficit enzymatique congénital est susceptible de raccourcir la durée de vie des globules rouges concernés.

● Hémoglobine

Ses anomalies, qu'elles soient qualitatives ou quantitatives, sont responsables d'hémoglobinopathies qui ne sont pas le sujet de ce chapitre.

MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES HÉRÉDITAIRES

Ces anémies sont d'expression très variable, mais elles sont en général chroniques, extravasculaires. La seule exception notable est l'hémolyse brutale induite chez certains sujets déficitaires en G6PD dans les heures qui suivent la consommation de fèves. Le tableau est alors celui d'une hémolyse intravasculaire avec anémie profonde, hémoglobininémie plasmatique élevée, hémoglobininurie et urines rouge foncé.

● Interrogatoire

Celui d'un sujet suspect d'anémie hémolytique héréditaire précise une éventuelle consanguinité des parents, des antécédents familiaux de lithiase vésiculaire ou de splénectomie, la date du diagnostic de l'anémie (un ictère trop intense, trop prolongé de la période néonatale peut révéler une anémie hémolytique congénitale), la notion de facteur déclenchant (médicaments, aliments, infections), l'origine ethnique (bassin méditerranéen, Asie du Sud-Est, Moyen-Orient, région intertropicale), qui orientent vers des maladies de l'hémoglobine.

● Examen clinique

Il retrouve une pâleur variable, associée ou non à un ictère, parfois une splénomégalie ou des signes de lithiase vésiculaire dont l'apparition, chez un enfant, doit faire rechercher une hémolyse chronique.

● Signes biologiques

Ceux-ci sont à rechercher au niveau du sang.

Le **myélogramme** n'a aucun intérêt devant une anémie régénérative.

Le **frottis sanguin** révèle typiquement l'existence d'une anémie normochrome normocytaire, parfois accompagnée, lors des hémolyses importantes, d'une érythroblastose. La réticulocytose sanguine, supérieure à 150 000, témoigne de la régénération médullaire. Ce signe peut manquer en cas de crise érythroblastopénique aiguë lors d'une infection à Parvovirus B19 (classique crise aiguë de déglobulisation). On observe alors une accentuation de l'anémie, devenue brutalement et transitoirement arégénérative. De telles circonstances peuvent être révélatrices et momentanément déroutantes.

Les **signes biochimiques** comportent une élévation de la bilirubine libre et une diminution de l'haptoglobine plasmatique (cette dernière protéine est physiologiquement basse chez le petit nourrisson).

Les **examens isotopiques** sont à réserver à des situations exceptionnelles.

Étant donné la rareté des anémies hémolytiques congénitales par déficit enzymatique, le dosage des enzymes du globule rouge ne doit pas être réalisé de première intention, mais le prélèvement doit être effectué avant toute transfusion si celle-ci est urgente, en particulier en période néonatale.

Devant un tableau d'anémie hémolytique, deux examens sont fondamentaux et simples :

- l'étude soigneuse de l'aspect des globules rouges ;
- la pratique d'un test de Coombs direct pour éliminer une anémie hémolytique auto-immune.

Si ces deux examens sont normaux, les explorations ultérieures devraient être guidées par un spécialiste en hématologie.

ANÉMIES HÉMOLYTIQUES HÉRÉDITAIRES PAR ANOMALIES DE LA MEMBRANE

● **Sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski et Chauffard**

Elle représente l'anémie hémolytique héréditaire la plus commune dans les populations blanches. La transmission génétique est habituellement autosomique dominante mais, dans 25 à 35 % des cas, on ne retrouve pas d'anomalie chez les parents.

La sphérocytose résulte d'une altération d'une des protéines qui constituent le squelette sous-membranaire. Les mutations responsables atteignent, dans la majorité des cas, l'ankyrine et la bande 3, plus rarement la protéine 4-2 ou les chaînes de la spectrine.

Physiopathologie

L'élimination progressive des fragments anormaux de la membrane, essentiellement dans la rate, amène à une réduction progressive de la surface de l'hématie, qui devient petit à petit sphérique et non déformable.

Circonstances de découverte

Elle peut être reconnue dès la période néonatale devant un ictère précoce, intense et durable, justifiant parfois le recours à l'exsanguinotransfusion. Le plus souvent, la maladie est dépistée dans l'enfance, devant un subictère conjonctival et une certaine fatigabilité. Parfois, la maladie est presque latente, avec une anémie compensée qui ne se révèle que lors de complications :

- poussée de « déglobulisation », plus souvent liée en fait à une érythroblastopénie à *Parvovirus B19* qu'à une aggravation brutale de l'hémolyse ;
- lithiase vésiculaire, qui doit frapper par son début souvent précoce ;
- plus rarement, hématopoïèse extramédullaire, sous forme de tuméfaction.

Au total, le pourcentage de formes anémiques graves de la maladie reste faible.

Diagnostic

L'anémie est volontiers modérée, avec hyperbilirubinémie libre et hyperréticulocytose atteignant volontiers 300 à 500 000/mm³. L'existence d'antécédents familiaux et la présence de nombreux sphérocytes sur le frottis de sang sont évocateurs.

Le diagnostic de certitude repose sur la diminution de la résistance osmotique des hématies incubées dans une solution salée hypotonique, et une autohémolyse excessive in vitro, partiellement corrigée par le glucose.

L'étude de la déformation érythrocytaire par ektacytométrie, et l'étude biochimique du squelette membranaire, sont des investigations réalisables par des laboratoires très spécialisés.

Traitement

La splénectomie, qui laisse bien sûr persister la sphérocytose et la maladie membranaire, corrige l'ensemble des symptômes de la maladie.

Son indication n'est pas formelle. Dans la mesure du possible, on retardera cette intervention chez les petits enfants, en raison des risques infectieux de l'asplénie. Une prévention des infections pneumococciques par la vaccination et l'Oracilline® sera entreprise. Une hyperplaquettose suit en général la splénectomie. Elle est transitoire.

Chez les malades non splénectomisés, une supplémentation par acide folique (1 à 2 mg/j) est utile.

● **Autres anomalies de la membrane**

L'elliptocytose, la stomatocytose, la poikilocytose héréditaire, ou l'acanthocytose, sont exceptionnelles.

ANÉMIES HÉMOLYTIQUES HÉRÉDITAIRES PAR DÉFICIT ENZYMATIQUE

Parmi ces deux déficits, les deux moins rares sont le déficit en G6PD et le déficit en pyruvate-kinase.

● **Déficit en G6PD**

Il altère de façon plus ou moins sévère le maintien du potentiel d'oxydoréduction cellulaire. C'est pourquoi le déclenchement de l'hémolyse est le plus souvent secondaire à la consommation de certains aliments ou médicaments, ou à une infection virale. Le gène de l'enzyme est porté par le chromosome X. L'enzyme a deux variants « sauvages », c'est-à-dire à activité normale, nommés A (sujet noir d'origine africaine) et B (le plus répandu dans le monde, en particulier en Europe). L'activité enzymatique est modifiée par la substitution d'acides aminés, dont 143 mutations différentes sont connues.

Le déficit en variant B est en général plus profond que le déficit en variant A.

Signes cliniques

L'hémolyse est, en général, spontanément nulle. Très rarement, l'hémolyse est d'évolution chronique en l'absence de facteur déclenchant.

La caractéristique du déficit en G6PD est l'apparition de poussées d'hémolyse, en rapport avec la présence, dans l'organisme, de substances à fort potentiel oxydant pour les membranes cellulaires.

La liste des médicaments incriminés a tendance à se réduire depuis que l'on a découvert que c'était plus souvent l'infection que le médicament donné pour la traiter qui était responsable de l'hémolyse. C'est le cas en particulier de l'acide acétylsalicylique.

Les principaux médicaments en cause sont les antipaludéens, les sulfamides antibactériens et certains antibiotiques, mais la sensibilité est variable d'un malade à l'autre.

Le favisme est l'expression du déficit la plus anciennement décrite. Il s'agit d'une hémolyse souvent sévère, dans les heures qui suivent la consommation alimentaire de fèves.

Si tous les sujets faviges sont déficitaires en G6PD, tous les malades ne sont pas sensibles aux fèves.

Diagnostic

Il est plus ou moins facile à évoquer selon les circonstances. La présence de corps de Heinz dans les hématies est un signe inconstant, mais très évocateur. Le diagnostic est affirmé par le dosage direct de l'enzyme.

Traitement

La splénectomie est inefficace. La prise en charge vise à prévenir les poussées d'hémolyse par l'éducation des sujets déficitaires. Une liste des substances ou médicaments interdits sera remise aux patients, ainsi qu'à leur médecin.

● **Déficit en pyruvate-kinase**

Cette enzyme est codée par un gène localisé en 1q21.

La transmission est autosomique récessive. Les sujets hétérozygotes sont sains.

Circonstance de découverte

Le début néonatal n'est pas exceptionnel, et l'anémie est volontiers sévère, nécessitant parfois des transfusions itératives. Dans d'autres cas l'anémie est plus modérée et mieux compensée, mais expose quand même aux complications habituelles des hémolyses (lithiase vésiculaire).

Diagnostic

Il repose sur l'absence de microsphérocyte et sur le dosage spécifique de l'activité enzymatique.

Traitement

Il est essentiellement symptomatique. La splénectomie peut parfois réduire l'importance de l'hémolyse, et donc des besoins transfusionnels, mais son efficacité est inconstante et incomplète. C'est parfois simplement après la splénectomie qu'apparaît l'hyperréticulocytose, masquée auparavant par la séquestration de ces derniers dans la rate.

● **Autres déficits**

Ils sont exceptionnels. La majorité de ces déficits est transmise selon un mécanisme autosomique récessif. Leur diagnostic ne se fait que dans des laboratoires spécialisés.

CONCLUSION

Les anémies hémolytiques congénitales sont des affections rares ou exceptionnelles, dont le diagnostic ne doit être envisagé qu'après avoir éliminé des formes atypiques d'affections plus fréquentes, ou lorsque l'origine ethnique ou familiale les fait suspecter.

Patrick Boutard : Médecin des Hôpitaux.

Michel Leporrier : Professeur des Universités, médecin des Hôpitaux.

Unité d'onco-hématologie pédiatrique, centre hospitalier universitaire de Caen, avenue Georges-Clémenceau, 14033 Caen cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Boutard P et Leporrier M. Anémies hémolytiques congénitales, à l'exception des hémoglobinopathies.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0025, 1999, 3 p

R É F É R E N C E S

[1] Beutler E. Glucose-6-phosphate-deshydrogenase deficiency and other enzyme abnormalities. In : William's hematology. New York : Mac Graw Hill, 1995 : 564-580 [2] Delaunay J, Alloisia N, Morle L, Car G. La sphérocytose héréditaire en 1995 : l'apport de la génétique moléculaire. <i>Hématologie</i> 1995 ; 1 : 115-122 [3] Dhermy D. Membrane érythrocytaire. Anémies hémolytiques par anomalies de la membrane. In : Hématologie de l'enfant. Paris : Médecine-Sciences. Flammarion, 1995 : 147-158	[4] Palek J, Jarolim P. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis and related disorders In : William's hematology. New York : Mac Graw-Hill, 1995 : 536-555 [5] Rosa P. Enzymopathies héréditaires. In : Hématologie de l'enfant. Paris : Médecine-Sciences. Flammarion, 1995 : 138-145
---	--

ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K

JM ZINI

Les traitements par les antagonistes de la vitamine K (ou antivitamines K [AVK]) sont pour l’instant les traitements antithrombotiques de longue durée de référence. Les molécules AVK sont les seuls médicaments anticoagulants actifs par voie orale. De nombreux essais cliniques ont montré leur efficacité. Cependant, le suivi biologique reste problématique et les interférences nombreuses, qu’elles soient alimentaires ou médicamenteuses, entraînent des risques hémorragiques par surdosage ou des risques thrombotiques par sous-dosage. Une bonne connaissance de ces thérapeutiques est donc essentielle pour la surveillance de ces traitements.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Les antivitamines K (AVK) sont prescrites depuis de nombreuses années, dans la prévention et le traitement des thromboses. Ces médicaments sont des dérivés, soit de l’hydroxycoumarol, soit de l’indane-1,3-dione. Ce sont actuellement les seules molécules anticoagulantes actives par voie orale. Des études récentes ont permis de mieux définir les zones thérapeutiques efficaces permettant l’amélioration d’une part des bénéfices/risques de ces traitements ^[4] et d’autre part de la standardisation de ces traitements.

MÉCANISMES D’ACTION

Les AVK inhibent le cycle de régénération de la vitamine K dans l’hépatocyte, entraînant l’arrêt de la transformation des résidus glutamiques en résidus gammacarboxyglutamiques. L’absence de gammacarboxylation conduit à la formation de PIVKA (protein induced by vitamin K antagonist or absence), protéines sans activité biologique car ne pouvant se fixer aux phospholipides membranaires. Quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) et deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation (protéine C et S) sont affectés par les AVK. La vitesse de retentissement sur les molécules vitamines K dépendantes dépend de leur durée de vie. Le facteur VII (demi-vie de 5 heures) et la protéine C sont les premiers facteurs affectés.

ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K COMMERCIALISÉS EN FRANCE

Ces molécules ont toutes une analogie avec la vitamine K. Elles sont scindées en deux groupes suivant leur pharmacocinétique : celles à demi-vie courte et celles à demi-vie longue (tableau I). La biodisponibilité de ces molécules est de 100 %, ce qui explique un effet plus stable pour les AVK de longue durée de vie. La dégradation suit un cycle entérohépatique et les métabolites sont excrétés au niveau des selles et des urines. Les AVK passent la barrière placentaire.

La prescription des AVK à durée d’action courte (Sintrom®, Pindione®) pose des problèmes, du fait d’un moins bon contrôle de l’équilibre de l’anticoagulation en une prise par jour. Des variations nycthémérales du taux du facteur VII et de

l’INR (international normalized ratio) ont été rapportées après une prise par jour d’acénocoumarol (Sintrom® et Mini-Sintrom® 1 mg) ^[5]. Ces résultats ont conduit à fractionner la posologie quotidienne en deux prises par 24 heures. Ces résultats n’ont pas été confirmés par d’autres études.

Mais la difficulté d’obtention d’un équilibre thérapeutique conduit souvent à prescrire des doses différentes 1 jour sur 2, ce qui est incompatible avec la demi-vie brève de ces médicaments.

Les AVK à élimination lente permettent une plus grande stabilité des résultats biologiques et peut-être un risque hémorragique moindre. Leur longue durée d’action peut poser des problèmes en urgence.

Le choix d’une AVK devrait donc s’appuyer sur la molécule, avec le meilleur rapport bénéfice thrombotique/risque hémorragique, en une prise par jour, le soir, afin d’adapter les doses au contrôle

Tableau I. – Principales caractéristiques des antagonistes de la vitamine K vendus en France.

Médicaments	Demi-vie (heures)	Durée d’action (heures)	Posologie moyenne (mg/j)	Dose/comprimé (mg)
Demi-vie courte				
Sintrom® (acénocoumarol)	8-9	48-96	2-10	1 et 4
Pindione® (phénindione)	5-10	24-48	50-100	50
Demi-vie longue				
Apegmone® (tiocloamarol)	24	48-72	4-8	4
Préviscan® (fluindione)	30	48	5-40	20
Coumadine® (warfarine)	35-45	96-120	2-12	2 et 10

biologique du matin. Mais le choix reste difficile, du fait du manque de données dans la littérature entre les différentes AVK et le fait que les grandes études cliniques reposent principalement sur une seule molécule : la warfarine.

CONDUITE PRATIQUE D'UN TRAITEMENT PAR ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K

Le traitement anticoagulant nécessite d'éliminer toutes les contre-indications possibles, de donner une information précise et écrite au patient et de vérifier que celle-ci soit comprise. Il est possible de s'aider d'abaques liés au temps de Quick (TQ), au deuxième ou troisième jour, pour déterminer la posologie nécessaire à l'obtention du taux d'efficacité thérapeutique, mais ces tableaux ne sont valables que pour 80 % des patients.

Les traitements anticoagulants par les AVK nécessitent un contrôle biologique pour adapter la dose à chaque patient. Le TQ, exprimé en pourcentage de la normale, a longtemps été le seul test de référence pour ces traitements. Mais les difficultés de standardisation ont conduit à proposer un rapport temps malade/temps témoin, corrigé par un index de sensibilité ISI (*international sensibility index*) caractéristique de la thromboplastine utilisée. Cela aboutit à l'expression du TQ en INR (*international normalized ratio*) : $INR = (TQ \text{ malade} / TQ \text{ témoin})^{ISI}$ [7].

Tableau II. – Principales interactions médicamenteuses des traitements par les antivitamines K (AVK).	
Potentialisation	Inhibition
Tétracyclines	Barbituriques
Céphalosporines	Antiépileptiques
Pénicilline	Rifampicine
Néomycine	Griséofulvine
Métronidazole	Phénytoïde
Kétoconazole	Cholestyramine
Miconazole	Éthinylestradiol
Sulfamides	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	
Aspirine	
Sulfamides hypoglycémiant	
Clofibrate	
Antidépresseurs tricycliques	
Chlorpromazine	
Tolbutamide	
Allopurinol	
Chloramphénicol	
Thyroxines	
Amiodarone	

L'association AVK-miconazole est formellement contre-indiquée.

Ces efforts de standardisation se poursuivent au niveau international, car les variations entre laboratoires sont encore importantes.

Un fois l'équilibre atteint, il est nécessaire d'effectuer un contrôle d'INR hebdomadaire pendant le premier mois. La surveillance sera réalisée une fois par mois lorsque le traitement est stable et bien toléré. Des contrôles biologiques d'INR seront prescrits en cas de symptomatologie intercurrente, d'une modification de la dose d'anticoagulants, ou lors d'une modification thérapeutique (tableau II).

Un carnet de suivi du traitement par les AVK devra être remis à tous les patients, permettant la meilleure prise en charge possible du patient par les différents médecins et le patient lui-même.

● Contre-indications

Commencer un traitement par les AVK nécessite toujours une réflexion attentive en pesant les risques hémorragiques par rapport aux bénéfices attendus.

Contre-indications
Elles sont nombreuses :

- ✓ **accident vasculaire cérébral hémorragique ;**
- ✓ **hypertension artérielle sévère non stabilisée ;**
- ✓ **varices œsophagiennes ;**
- ✓ **diabète avec rétinopathie ;**
- ✓ **ulcère gastroduodénal évolutif ;**
- ✓ **insuffisance hépatique sévère ;**
- ✓ **insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 20 mL/min) ;**
- ✓ **syndromes hémorragiques ;**
- ✓ **troubles psychiques graves ;**
- ✓ **accident vasculaire cérébral récent ;**
- ✓ **chirurgie intracrânienne ou traumatisme crânien récent. Dans ces deux derniers cas, le traitement par les AVK peut être débuté si la tomodensitométrie cérébrale est normale ou ne montre qu'une lésion cicatricielle hypodense ne prenant pas le contraste.**

Ces contre-indications ne sont jamais formelles, le bénéfice thérapeutique de l'anticoagulation pouvant être plus important que le risque hémorragique, mais cela doit s'accompagner d'une réduction des doses et d'un suivi biologique accru.

UTILISATION DES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K

Les zones thérapeutiques ont été définies à partir d'essais cliniques en tenant compte du bénéfice thrombotique par rapport au risque hémorragique (tableau III) selon l'indication du traitement par les AVK.

Le seuil de risque hémorragique se situe à des valeurs d'INR au-dessus de 4,5. Il augmente très nettement si l'INR dépasse 5.

Tableau III. – Zones thérapeutiques exprimées en INR (<i>international normalized ratio</i>) en fonction des indications du traitement par les antivitamines K (AVK) [2, 3].	
Indications	INR
Prévention primaire des thromboses veineuses (situations à haut risque thrombotique)	2-3
Traitement des thromboses veineuses et embolies pulmonaires	2-3
Prévention des embolies systémiques : – prothèse valvulaire tissulaire – fibrillation auriculaire – infarctus du myocarde – cardiopathie valvulaire	2-3
Prothèses valvulaires mécaniques	3-4,5
Embolies systémiques récidivantes	3-4,5
Syndrome primaire des antiphospholipides avec accidents thrombotiques à répétition	3-4,5

● Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires

Habituellement, les AVK sont prescrites après une héparinothérapie initiale. Les AVK sont la plupart du temps débutées dès le premier ou le deuxième jour. Les résultats d'essais cliniques ont montré qu'il n'y avait pas de différence entre ces deux attitudes en terme d'évolution de la thrombose, du risque hémorragique ou de risque de récurrence.

Lorsqu'il s'agit d'héparine non fractionnée, la surveillance biologique associe le temps de céphaline activé et l'INR. En cas de traitement par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), seule la surveillance de l'INR est effectuée. Il faudra également effectuer une numération plaquettaire deux fois par semaine tant que l'héparinothérapie sera maintenue.

Le traitement est commencé par une posologie moyenne (tableau I) et l'héparine peut être arrêtée lorsque l'INR est dans la zone souhaitée (le plus souvent les deux traitements sont associés pendant 4 à 5 jours).

La durée optimale de traitement par les AVK est encore difficile à définir. Les dernières études ont montré clairement qu'un traitement de 3 mois n'était pas suffisant pour éviter les récurrences thrombotiques dans les thromboses veineuses profondes sans cause retrouvée. Le traitement, dans ce cas, doit être prolongé entre 6 mois et 1 an. Si la thrombose récidive et qu'elle est associée à un facteur génétique favorisant, un traitement au long cours doit être discuté.

En revanche, la durée du traitement peut être raccourcie à 6 semaines si la thrombose est manifestement secondaire à un événement clinique transitoire.

Tableau IV. – Durée des traitements par les antivitamines K (AVK) en fonction des indications cliniques [1, 6].

Indications	Durée du traitement
Prévention primaire des thromboses veineuses (situations à haut risque thrombotique)	15 jours
Traitement des thromboses veineuses récidivantes	Au moins 1 an
Traitements des thromboses veineuses récidivantes associées à une anomalie constitutionnelle favorisant les thromboses	À vie
Traitement des thromboses secondaires à un événement transitoire	6 semaines
Traitement des embolies pulmonaires	De 6 à 12 mois
Prévention des embolies systémiques : – prothèse valvulaire tissulaire – prothèse valvulaire mécanique – cardiopathie valvulaire – fibrillation auriculaire – infarctus du myocarde	3 mois si absence d'autres complications À vie À vie À vie À vie

Dans le cadre des embolies pulmonaires le traitement est maintenu entre 6 et 12 mois.

● Prophylaxie antithrombotique

L'efficacité des AVK est certaine, mais les grandes études en chirurgie, et en particulier en orthopédie, ont montré qu'elles étaient moins efficaces que les HBPM à dose curative. Les mini doses d'AVK ont été utilisées avec succès dans la chirurgie gynécologique et les cancers du sein métastatiques. Cette attitude, pour être validée, nécessite la mise en place d'essais thérapeutiques plus importants.

Le tableau IV reprend la durée du traitement par les AVK en fonction des indications reconnues.

malabsorption intestinale n'est pas présente, qu'une nouvelle thérapeutique n'a pas été introduite et vérifier les résultats du laboratoire.

Le dosage des AVK et de la décarboxy-prothrombine peut aider le prescripteur pour s'assurer de la prise médicamenteuse.

Si toutes ces causes ont été éliminées, la dose d'AVK peut être augmentée progressivement sous surveillance régulière de l'INR, en tenant compte de la durée d'action de la molécule. En cas d'échec, un changement de molécule doit être envisagé. La warfarine est l'AVK pour lequel le moins de résistance a été rapporté.

ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K ET GROSSESSE

Les AVK traversent la barrière fœtoplacentaire et sont formellement contre-indiqués chez la femme enceinte, pendant le premier trimestre à cause des risques malformatifs, et au cours du troisième trimestre du fait du risque hémorragique. De nombreuses équipes prescrivent ces molécules durant le deuxième trimestre, sans effets secondaires notables, du fait des risques ostéoporotiques des héparinothérapies au long cours. Mais cette attitude est encore mal documentée.

L'allaitement au sein est possible, car il a été montré que pour la warfarine, l'acénocoumarol ou l'hydroxycoumarol, il n'y avait pas de modification de la coagulation plasmatique du nourrisson.

RÉSISTANCE AUX ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K

La résistance vraie génétique aux AVK reste exceptionnelle. Elle est liée, le plus souvent, à des mutations des enzymes hépatiques du cycle métabolique de la vitamine K. Il faut donc vérifier, parfois de façon très stricte, que l'adhérence au traitement est bonne, qu'il n'y a pas eu de changement alimentaire, qu'une cause de

COMPLICATIONS

● Complications hémorragiques

Les syndromes hémorragiques représentent le risque majeur d'un traitement anticoagulant.

Ces accidents dépendent de très nombreux éléments :

- la durée et l'intensité du traitement ;
- l'état pathologique du patient ;
- l'âge avancé ;
- des antécédents d'hémorragie digestive ;
- une hypertension artérielle ;
- une insuffisance rénale ;
- une affection cérébrale.

L'hémorragie peut aussi révéler des anomalies organiques existantes.

Cependant, le rôle de l'âge est controversé et n'est pas retrouvé dans certains travaux récents. Le début de traitement semble corrélé avec les accidents hémorragiques les plus graves.

La meilleure prévention de ces accidents est l'information des patients. Il faut les prévenir des risques des injections intramusculaires, des extractions dentaires, des prises médicamenteuses.

● Localisations des complications hémorragiques

Elles sont extrêmement variées. Il est classique de distinguer les accidents mineurs, qui doivent être considérés comme une alarme nécessitant un avis médical, et les accidents graves.

Les hémorragies digestives sont les plus fréquentes (28 % des accidents hémorragiques). Elles révèlent une lésion organique dans plus de deux tiers des cas.

Les hématomes intramuraux de l'intestin sont le plus souvent silencieux.

Les hémorragies des organes intra-abdominaux sont rares et le plus souvent associées à un traumatisme.

L'hématome de la gaine du psoas est généralement lié à un accident de surdosage. Le danger est la compression du nerf crural. Il peut nécessiter une intervention chirurgicale en urgence.

Les complications hémorragiques neurologiques sont peu fréquentes (4 à 5 %) mais sont toujours graves.

Les hématuries et les hémorragies de la sphère oto-rhino-laryngologique sont souvent liées à un surdosage.

Les nécroses hémorragiques des surrénales sont des cas particuliers rares mais auxquels il faut toujours penser, car elles sont extrêmement graves.

● Attitude pratique devant un syndrome hémorragique au cours d'un traitement par les antagonistes de la vitamine K

Lorsque le surdosage est confirmé par le TQ, la conduite pratique dépend du contexte clinique.

S'il s'agit d'un accident mineur (gingivorragies, ménorragies, tendance ecchymotique), il suffit d'arrêter le traitement pendant 24 heures, puis de le reprendre à doses moindres.

S'il s'agit de manifestations plus graves, il faut corriger rapidement l'hypocoagulabilité. Il existe deux possibilités, la vitamine K1 et le PPSB.

La vitamine K₁ peut s'utiliser soit par voie orale, soit par voie intraveineuse. La voie intraveineuse lente (en ne dépassant pas 10 mg) corrige en 8 à 24 heures le déficit des facteurs. Il est parfois nécessaire de répéter l'injection intraveineuse le lendemain, en surveillant de près le TQ. La voie orale est plus lente à agir (entre 12 à 24 heures), mais sans effets secondaires. Ces traitements entraînent habituellement une résistance aux AVK, nécessitant souvent un relais avec une héparinothérapie.

L'injection intraveineuse de PPSB se fait à la dose de 25 UI de facteur IX par kg de poids. Elle permet une remontée immédiate du TQ, avec le but d'atteindre une valeur de TQ autour de 30 %. Ce traitement est normalement réservé aux accidents hémorragiques graves nécessitant une correction rapide de l'anticoagulation. Actuellement, ce dérivé sanguin subit, dans sa fabrication, des étapes d'inactivation virale le rendant plus sûr. Le risque majeur de ce produit est de trop substituer le patient et d'entraîner un risque thrombotique. Une héparinothérapie sera commencée si le risque thrombotique est important, ou si le TQ est supérieur à 50 % après l'injection de PPSB. Le relais par les AVK sera bien sûr effectué secondairement.

En cas d'intervention chirurgicale en urgence, la perfusion de PPSB devra permettre d'obtenir un INR entre 1,5 et 2.

Dans le cadre d'une intervention chirurgicale programmée, les AVK seront remplacées par une héparinothérapie.

● **Autres accidents**

Le cas de la grossesse a déjà été traité plus haut.

Nécroses cutanées

Cet accident **très grave** est rare (0,01 % des patients). Il est plus fréquent chez la femme, **survient en début de traitement** (entre le deuxième et le sixième jour) et est localisé au niveau de la partie supérieure du tronc. L'hypothèse la plus vraisemblable est une chute de la protéine C, le facteur II étant toujours dans des valeurs normales, entraînant des microthromboses dans les capillaires.

Cet accident est plus fréquent chez les porteurs d'un déficit en protéine C et nécessite que le relais héparine/AVK soit effectué lentement, en commençant le traitement AVK à doses très faibles.

D'autres effets secondaires ont été rapportés, surtout avec les dérivés de l'indane dione : hépatites cholestatiques ou mixtes, anuries par néphropathies interstitielles aiguës et agranulocytoses réversibles.

Jean-Marc Zini : Praticien hospitalier,
service d'angiohématologie, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : JM Zini. Antagonistes de la vitamine K.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0210, 1998, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Bounameaux H, De Moerloose P, Sarasin FP. Optimal duration of oral anticoagulant therapy following deep vein thrombosis of lower limbs. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996 ; 7 : 507-514

[2] Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van der Meer FJ, Van den Broucke JP, Biret E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 11-17

[3] Derlon A, Fiesinger JN. Utilisation des antivitamines K en pratique médicale courante. Recommandations du groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose. *Sang Thromb Vaiss* 1996 ; 8 (n° spécial) : 92-96

[4] Hirsh J, Dalen JE, Deyken D, Poller L, Bussey H et al. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1995 ; 108 (suppl) : S231-S246

[5] Mismetti P, Reynaud J, Thijssen H, Strujiker L, Decousar H et al. Lack of pharmacodynamic variation with a single daily dose of acenocoumarol. *Haemostasis* 1994 ; 24 : 277

[6] Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 393-398

[7] Taberner DA, Poiler L, Thomson JM, Darby KV. Effects of international sensitivity index (ISI) of thromboplastins on precision of international normalized ratio (INR). *J Clin Pathol* 1989 ; 42 : 92-96

APLASIES MÉDULLAIRES

G SOCIÉ

L'aplasie médullaire est un déficit de production des cellules sanguines, responsable d'anémie arégénérative, de thrombopénie avec syndrome hémorragique cutanéomuqueux spontané, et de leuconéutropénie à l'origine d'infections.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

L'aplasie médullaire (AM) est une maladie rare dont l'incidence est de moins de dix cas par million et par an. Elle est liée à une insuffisance quantitative de l'hématopoïèse, par atteinte endogène ou exogène de la cellule souche hématopoïétique à l'origine des lignées sanguines.

ÉPIDÉMIOLOGIE

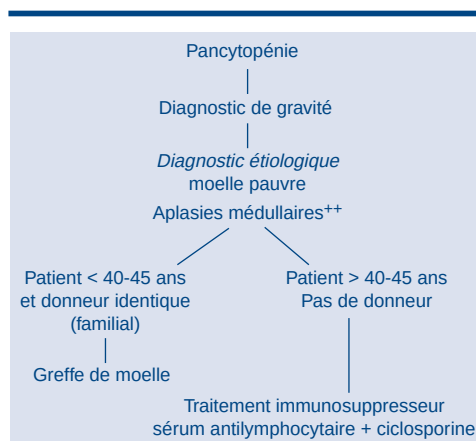
L'AM est plus répandue en Asie qu'en Europe et en Amérique. L'incidence est de l'ordre de deux cas par million par an actuellement en Europe. Elle atteint 6 en Thaïlande et 7,4 en Chine. L'incidence de l'AM décrit une courbe bimodale avec un premier pic chez les sujets jeunes et un autre au-delà de 50 ans. Un excès de cas masculins a été observé en France, dans la tranche 15-29 ans, correspondant à des cas sévères. L'AM s'observe plus souvent dans les classes socioéconomiques défavorisées.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

- **Évoquer le diagnostic d'aplasie médullaire, c'est faire le diagnostic d'une pancytopenie (fig 1)**

La pancytopenie peut être suspectée à l'examen clinique par l'association :

- d'un **syndrome anémique** avec pâleur cutanéomuqueuse et dyspnée d'effort ;
- d'un **syndrome hémorragique** cutané (purpura, ecchymose) ou muqueux (épistaxis, gingivorragies), plus rarement viscéral (hémorragies méningées ou digestives) ;



1 Démarche diagnostique et orientation thérapeutique face à une aplasie médullaire.

- d'un **syndrome infectieux**, localisé, ou septicémique.

L'association d'anémie, de fièvre et de purpura est donc hautement évocatrice du diagnostic de pancytopenie. La pancytopenie est affirmée par les résultats de la numération formule sanguine (NFS), qui montrent une anémie, une leuconéutropénie et une thrombopénie, dont l'association définit la pancytopenie.

Les éléments de gravité sont cliniques et/ou biologiques.

À l'examen de la NFS, on observe donc :

- ✓ un **taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/L** ;
- ✓ **des leucocytes inférieurs à $3.10^9/L$** et **des polynucléaires neutrophiles inférieurs à $1,5.10^9/L$** ;
- ✓ **des plaquettes inférieures à $140.10^9/L$** .

Les **éléments de gravité cliniques** sont l'existence d'un syndrome septicémique ou d'un syndrome hémorragique viscéral (méningé, ou digestif).

Les **éléments de gravité biologiques** sont des polynucléaires neutrophiles inférieurs à $0,5.10^9/L$ ou des plaquettes inférieures à $20.10^9/L$.

De tels éléments de gravité imposent, **en urgence** :

- l'hospitalisation du patient ;
- la pose d'une voie d'abord veineuse ;
- la mise en route d'une antibiothérapie à large spectre dès que les prélèvements bactériologiques ont été réalisés, en cas de syndrome infectieux et de neutropénie sévère inférieure à $0,5.10^9/L$;
- la transfusion d'unités plaquettaires en cas de syndrome hémorragique muqueux ou viscéral, ou d'une thrombopénie inférieure à $20.10^9/L$.

● Diagnostic d'aplasie médullaire

Les pancytopenies sont essentiellement d'origine centrale (médullaire) et exceptionnellement d'origine périphérique. Le diagnostic d'AM est parfois orienté par les antécédents personnels (hépatite virale...) ou familiaux du patient ou par les données de l'examen clinique, mais il est surtout fait grâce aux données de deux examens de la moelle osseuse :

- myélogramme ;
- étude histologique de la biopsie médullaire.

Si ces examens montrent une **moelle de richesse diminuée, voire désertique, sans myélofibrose ni envahissement médullaire** par une hémopathie maligne ou un cancer métastatique, il s'agit alors d'une AM.

L'association d'un chiffre de réticulocytes inférieur à $20.10^9/L$, d'un chiffre de plaquettes inférieur à $20.10^9/L$ et de polynucléaires neutrophiles inférieurs à $0,5.10^9/L$ définit une AM grave.

Tableau I. – Principaux médicaments induisant une aplasie médullaire.

Médicaments associés avec un risque élevé d'aplasie médullaire	Médicaments constamment myélosuppresseurs
Sels d'or D-pénicillamine Sulfamides-sulfones Chloramphénicol Bêta-lactamines Colchicine Allopurinol AINS : indométacine, diclofénac, Butazolidine® Furosémide Salicylés Ticlopidine	Anticancéreux Antithyroïdiens de synthèse Interféron

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

● **Aplasies médullaires acquises et congénitales**

Aplasies médullaires acquises

Elles sont parfois de cause connue.

■ **Médicamenteuse** : par un mécanisme toxique ou immunoallergique (sels d'or, chloramphénicol, phénylbutazone...). La liste de ces médicaments est longue (tableau I). Plutôt que de donner une liste exhaustive, rappelons :

- la nécessité d'une surveillance hématologique rigoureuse qu'impose la prescription de certains médicaments ;
- la nécessité d'une enquête « policière » à la recherche de prise médicamenteuse suspecte dans l'enquête étiologique.

■ **Toxique** : dérivés benzéniques, pesticides, irradiation.

■ **Postviral** : avec en premier lieu les aplasies posthépatiques, non dues au virus A, B ou C, et caractérisées par leur gravité. Plus rarement, d'autres virus peuvent entraîner des AM, généralement modérées tel le Cytomégalovirus ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

■ **Dysimmunitaire** : aplasie du lupus érythémateux aigu disséminé ou de la fasciite à éosinophile (syndrome de Schulman).

Cependant, dans la majorité des cas (85 %), aucune étiologie n'est retrouvée. On parle alors d'AM idiopathique.

Aplasies médullaires congénitales

On doit évoquer ce cadre étiologique **devant toute AM de l'enfant**. Il s'agit d'affections rares. La plus fréquente d'entre elles est la **maladie de Fanconi**, caractérisée par l'apparition retardée de la pancytopénie (vers l'âge de 5 ans) et l'association avec un syndrome dysmorphique (non constant) qui associe :

- retard staturopondéral ;
- anomalie du pouce ;
- microrétrognathisme ;
- taches café au lait.

Le diagnostic est posé grâce aux résultats de l'examen cytogénétique qui montre un taux de cassure chromosomique important sous l'action d'agents alkylants de l'acide désoxyribonucléique (ADN).

TRAITEMENT

La mise en route du traitement (fig 1) est toujours faite en milieu hospitalier. Les AM peuvent être traitées par :

- allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (greffe de moelle osseuse [GMO]), qui conduit au remplacement de l'hématopoïèse du malade par celle du donneur ;
- traitement immunosuppresseur.

Mais, quelle que soit la modalité thérapeutique choisie selon les critères définis ci-dessous, une place fondamentale de la thérapeutique de ces affections revient au traitement symptomatique de réanimation hématologique.

● **Mesures symptomatiques**

Les infections bactériennes peuvent être rapidement fatales chez les patients très neutropéniques. Il s'agit donc d'une urgence thérapeutique et les patients doivent rapidement recevoir une antibiothérapie à large spectre. De manière plus spécifique, **les patients atteints d'AM sont particulièrement à risque d'infections fongiques** (car la durée de neutropénie postimmunosuppression ou GMO, peut être particulièrement longue). **Ces infections fongiques à Candida ou Aspergillus constituent, à l'heure actuelle, une des causes principales de décès de ces patients.** Les hémorragies liées à la thrombopénie souvent profonde constituent une autre cause importante de décès. L'anémie est constante. La correction de la thrombopénie et de l'anémie fait partie des mesures symptomatiques indispensables dans la prise en charge de ces patients qui doivent avoir un phénotype érythrocytaire complet dès le diagnostic. En dehors d'un contexte d'urgence, **toute indication de transfusion chez un patient ayant une AM doit être réfléchie** (les règles de transfusions, en cas d'hémoglobine inférieure à 8 g/L et de plaquettes inférieures à 20 g/L, sont moins strictement applicables qu'à l'habitude).

● **Greffe de moelle**

La greffe de moelle, à partir d'un donneur HLA géno-identique de la fratrie, constitue la seule thérapeutique réellement curative des AM acquises. En effet, si le traitement immunosuppresseur permet

d'obtenir des rémissions hématologiques de longue durée et un taux de survie à long terme proche de la GMO dans certains cas, il n'en demeure pas moins que l'hématopoïèse d'un patient après immunosuppression reste profondément anormale et potentiellement sujette à une évolution clonale (myélodysplasie ou leucémie aiguë). Cependant, le traitement par GMO se heurte à trois écueils majeurs :

- le premier est d'origine génétique : en effet, la probabilité d'avoir un donneur HLA identique dans une fratrie n'est que de 25 % ;
- la GMO ne peut être envisagée, comme traitement de première intention, que chez des sujets jeunes (moins de 40-45 ans) ;
- même chez des sujets jeunes ayant un donneur familial HLA géno-identique, la mortalité liée à la greffe demeure de 10 à 30 % selon les études.

Depuis le milieu des années 1980, la probabilité de survie à long terme après GMO est de 70 à 80 %.

● **Traitements immunosuppresseurs**

Les traitements immunosuppresseurs ont évolué depuis les 20 dernières années, et leurs résultats à long terme se sont grandement améliorés. La survie à 5 ans est passée de 50 % environ chez les patients traités avant 1980 à plus de 70 % chez les patients traités depuis lors.

Sérum antilymphocytaire

Le sérum antilymphocytaire (SAL) a été la première thérapeutique immunosuppressive utilisée dans cette maladie. Ce traitement ne peut être réalisé qu'en milieu hospitalier. La dose de SAL typiquement utilisée est de 15 mg/kg/j pendant 5 jours. Fait important, la médiane d'obtention d'une réponse hématologique (mesurée sur l'augmentation des polynucléaires neutrophiles) est toujours longue avec le SAL, de l'ordre de 2 mois. De plus, l'importance de la réponse et le délai d'obtention de cette dernière varient considérablement d'un patient à l'autre. **Néanmoins, on peut estimer que 50 à 60 % des patients ont une réponse hématologique au SAL.** Les effets secondaires du SAL sont de deux ordres : l'aggravation initiale de la leucopénie et de la thrombopénie d'une part, et la maladie sérieuse, d'autre part. Cette dernière complication a pratiquement disparu depuis l'administration concomitante de corticoïdes (1 à 2 mg/kg) avec le SAL.

Ciclosporine

La ciclosporine est une molécule qui bloque spécifiquement l'activation et la prolifération du lymphocyte T. Le taux de réponse globale de la ciclosporine donnée seule (sans SAL ni androgènes) a été estimé à 55 %. La ciclosporine est habituellement administrée à la dose de 5 mg/kg/j, divisée en deux doses, pour une durée minimale de 3 mois. À la différence du SAL, si la mise en route du traitement de la ciclosporine est réalisée en secteur hospitalier, la surveillance sous traitement est souvent réalisée conjointement avec le médecin généraliste. C'est dire l'importance de la

connaissance des deux effets secondaires majeurs de la ciclosporine : la toxicité rénale et l'hypertension artérielle.

Traitements combinés

L'association SAL-ciclosporine constitue le traitement de référence en 1998 des AM sévères.

L'administration isolée de facteurs de croissance tels que le G-CSF, le GM-CSF, l'IL1 ou l'IL3 s'est avérée décevante dans le traitement de rechute de patients atteints d'AM. De plus, il est clair qu'il n'existe aucune place pour ces facteurs de croissance utilisés seuls, en l'absence de traitement immunosuppresseur,

comme traitement de première intention. Notons cependant que de très bons résultats ont été obtenus par l'association SAL + ciclosporine + G-CSF.

● Greffe de moelle ou traitement immunosuppresseur ?

La greffe de moelle est le traitement de référence des AM sévères du sujet jeune (< à 35-40 ans) qui a un donneur HLA identique de la fratrie. Chez les patients plus âgés ou chez les patients (la majorité) qui n'ont pas de donneur identique dans la fratrie, le traitement de première intention est le traitement immunosuppresseur par SAL + ciclosporine (avec ou

sans [?] G-CSF pour les formes les plus sévères). Enfin, point important, notons que le risque de complications à long terme avec les deux options thérapeutiques font partie de la discussion thérapeutique. Après immunosuppression, le risque de myélodysplasie ou de leucémie aiguë est respectivement de 9,6 % et 6,6 % à 10 ans. Après greffe de moelle, le risque de tumeur solide secondaire est significativement plus important que dans la population générale ; leur incidence est de l'ordre de 5 % à 10 ans et est liée à l'utilisation de l'irradiation dans le conditionnement et à la maladie chronique du greffon contre l'hôte.

Gérard Socié : Praticien hospitalier, maître de conférences,
service de greffe de moelle, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : G Socié. Aplasies médullaires.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0290, 1998, 3 p

R É F É R E N C E S

[1] Gluckman E, Coulombel L. Ontogeny of hematopoiesis, aplastic anemia. Paris : INSERM, 1995 : 191-379

[2] Socié G, Baumelou E, Gluckman E. Aplasies médullaires acquises. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), *Hématologie*, 13-008-A-50, 1998 ; 1-8

[3] Socié G, Mary JY, Gluckman E. Aspects récents de la physiopathologie des aplasies médullaires acquises. *Hématologie* 1996 ; 2 : 511-518

[4] Young NS, Alter BP. Aplastic anemia acquired and inherited. Philadelphia : WB Saunders, 1995 : 1-410

[5] Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1365-1372

CONDUITE À TENIR DEVANT UN SYNDROME HÉMORRAGIQUE

C ROTHSCHILD

Comment mener les investigations ? Principes thérapeutiques.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Le rôle du médecin traitant n'est souvent pas facile lors de la découverte de symptômes hémorragiques. Certes, le contexte clinique est parfois évocateur (adulte sous antivitamines K) et la conduite pratique est alors simple. Le problème est tout autre chez un jeune enfant : il faut savoir apprécier des signes banals (« bleus » chez un enfant turbulent) ou des manifestations évoquant le syndrome de Silverman ou un déficit en facteur de coagulation imposant des investigations complémentaires.

À SAVOIR AVANT TOUT

Le diagnostic d'un syndrome hémorragique repose sur deux étapes essentielles et étroitement liées : l'examen clinique et l'exploration biologique. Le premier doit toujours précéder le second et l'orienter.

Les déficits acquis sont beaucoup plus fréquents que les déficits constitutionnels.

Le plus souvent les déficits constitutionnels se révèlent durant l'enfance ou l'adolescence et les déficits acquis à l'âge adulte.

En cas d'anomalie constitutionnelle, le mode de révélation est d'autant plus précoce que le déficit est sévère : premières manifestations hémorragiques dans les premiers mois de vie (6-12 mois) chez l'hémophile sévère. Dans ce cas, le diagnostic de syndrome de Silverman est souvent évoqué en absence de notion d'hémophilie familiale.

Il faut savoir distinguer un épisode hémorragique banal (une épistaxis), d'un saignement itératif dans un même territoire orientant vers une cause locale (ex : épistaxis à répétition d'une narine due à une

Tableau I. – Éléments cliniques en faveur d'un trouble de l'hémostase.

Saignements :

- multiples
- de types différents (épistaxis, ecchymoses)
- récidivants
- disproportionnés par rapport au traumatisme, voire spontanés
- retardés par rapport au traumatisme, voire spontanés
- survenant après une intervention sur la sphère ORL ou une extraction dentaire

tache vasculaire), ou de signes hémorragiques multiples et ubiquitaires faisant suspecter un trouble de l'hémostase (tableau I).

INTERROGATOIRE

Il est indispensable et peut orienter d'emblée vers :

- un saignement secondaire à une prise de médicament facilitant le saignement : anticoagulant, antiagrégant plaquettaire mais aussi aspirine ou anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ;
- une affection constitutionnelle (hémophilie, maladie de Willebrand) en cas de notion familiale ou d'antécédents hémorragiques familiaux ;
- une pathologie acquise (tableau II).

Tableau II. – Éléments en faveur d'une pathologie acquise.

Le patient :

- habituellement adulte
- pas d'antécédents hémorragiques
- pas de prédisposition familiale
- maladie causale éventuellement connue : hématologie, hépatique, dysimmunitaire, rénale, digestive (malabsorption, malnutrition)

Tableau III. – Éléments cliniques orientant vers une atteinte de l'hémostase primaire ou de la coagulation.

Hémostase primaire	Coagulation
Purpura Pétéchies Ecchymoses Épistaxis Gingivorragies	Hématomes Hémarthroses Hémorragies différées par rapport au traumatisme Hémorragies à la chute de l'escarre

EXAMEN CLINIQUE

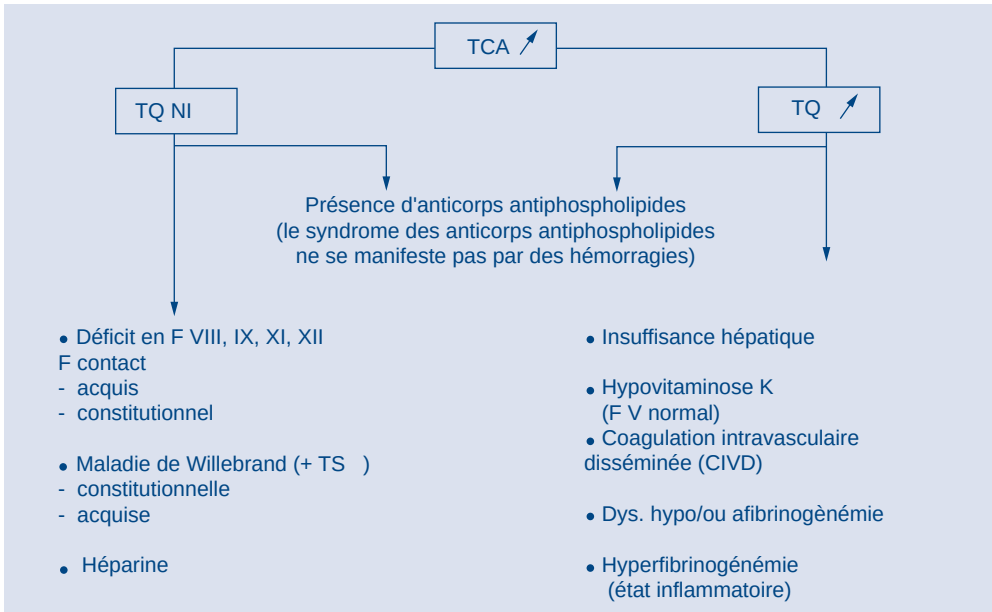
Il analyse les différents éléments hémorragiques qui peuvent orienter vers une anomalie de l'hémostase primaire, de la coagulation ou des deux (tableau III) ^[4].

En effet, la maladie de Willebrand, anomalie constitutionnelle très fréquente (près de 1 % de la population), est caractérisée surtout par des signes cliniques évoquant une atteinte de l'hémostase primaire (ecchymoses, épistaxis, gingivorragies ; les pétéchies et le purpura sont exceptionnels). Cependant dans les formes sévères, des hématomes voire des hémarthroses peuvent être observés car le facteur Willebrand est la molécule porteuse du F VIII dans le sang circulant (donc atteinte de l'hémostase primaire et de la coagulation) ^[2].

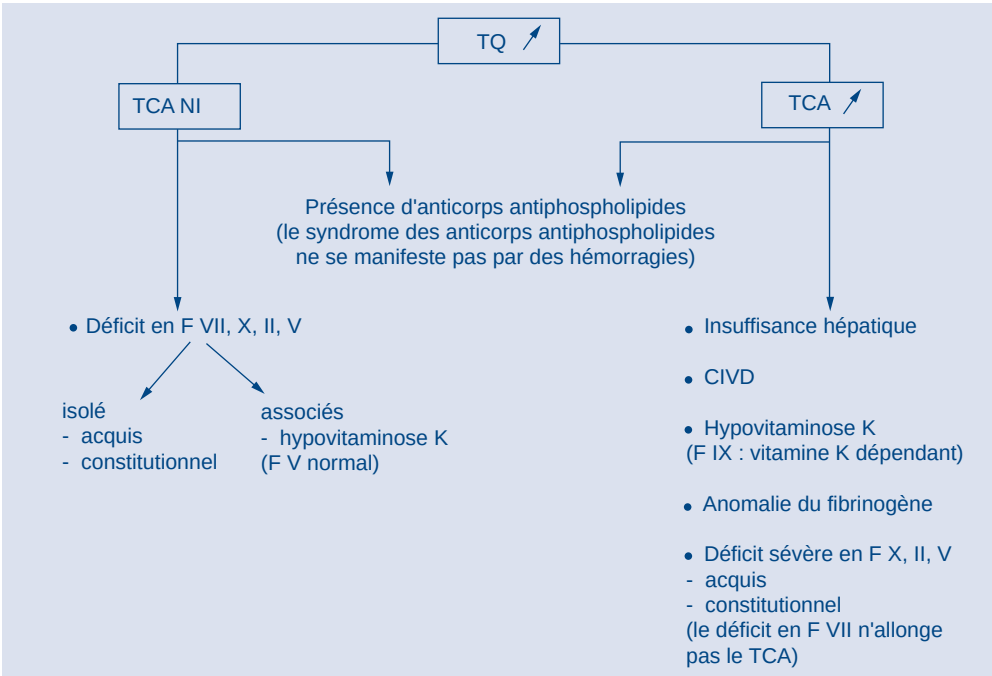
EXAMENS BIOLOGIQUES

■ Les examens biologiques à demander en première intention sont le temps de céphaline activé (TCA), le temps de Quick (TQ) et, en fonction du contexte, le temps de saignement (TS) ^[3].

Le TCA est allongé quand le rapport TCA malade/TCA témoin est supérieur à 1,2. Les



1 Allongement du temps de céphaline activé.



2 Allongement du temps de Quick.

étiologies d'un allongement du TCA sont multiples et l'association d'une anomalie d'un des deux autres tests oriente vers telle ou telle pathologie (fig 1).
Un allongement anormal du TQ (fig 2) correspond à un taux de prothrombine égal ou inférieur à 70 %. L'INR (*International Normalized Ratio*) est utilisé pour la surveillance des traitements par les antivitamines K (AVK).
Les valeurs normales du TS sont fonction de la technique utilisée : par la méthode de Duke (incision à l'oreille) la limite supérieure est en règle de 4 minutes et par la méthode Simplate (incision à l'avant-bras) de 8 minutes. L'allongement du TS est systématique en présence d'une thrombopénie égale ou inférieure à 50 000 éléments/mm³ (en dehors de toute thrombopathie surajoutée) et en cas de prise d'aspirine ou de ses dérivés. Il est donc

inutile de demander cet examen dans ces cas. L'effet de l'aspirine sur le TS dure environ une dizaine de jours. Les principales causes d'allongement du TS sont résumées sur la figure 3.
■ Au vu des résultats des examens de première intention sont alors demandées des explorations plus ciblées, par exemple :

- dosage du facteur Willebrand en cas de suspicion de maladie de Willebrand (TCA et TS augmentés) ;
- étude des fonctions plaquettaires pour rechercher une thrombopathie en s'assurant auparavant qu'il n'y ait pas une cause évidente de thrombopathie acquise (aspirine et ses dérivés, AINS, antibiotiques, etc). L'arrêt de la prise de ces médicaments conduit à la normalisation du TS et à la disparition des signes hémorragiques ;

- dosages des facteurs de coagulation : F VIII, IX, XI, XII en cas d'allongement du TCA ;
 - dosages des F II, VII, X, V, fibrinogène en cas d'allongement du TQ ;
 - en cas de déficit isolé d'un facteur de coagulation, rechercher par des tests spécifiques s'il s'agit d'un déficit acquis ou constitutionnel ;
 - l'association de déficits multiples oriente vers une pathologie acquise. Une enquête étiologique doit être entreprise dans ces cas.
- Un facteur de coagulation, le F XIII, n'est pas exploré par les tests habituels de la coagulation. Les manifestations hémorragiques ne surviennent qu'en cas de déficit sévère (taux < 1 %), déficit extrêmement rare. L'hémorragie à la chute du cordon ombilical est la plus caractéristique.

CONDUITE PRATIQUE ET PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

Anomalies de l'hémostase

Devant une ou des anomalies de l'hémostase, il ne faut pas augmenter le risque hémorragique : aussi l'aspirine et ses dérivés ainsi que les AINS sont déconseillés ; les injections intramusculaires sont contre-indiquées car elles favorisent la constitution d'hématomes. Les vaccinations doivent être faites par voie sous-cutanée, dans la partie supéroexterne du bras, suivies d'une compression manuelle et d'un pansement de maintien de 24 heures. Ceci est surtout à respecter dans les déficits sévères et les troubles de l'hémostase majeurs.

Déficits mineurs

L'utilisation de gestes locaux est d'une grande aide et peut venir à bout de l'épisode hémorragique dans la majorité des cas des déficits mineurs et aider dans le traitement d'un déficit sévère : compression manuelle ou méchage d'une épistaxis, attelle en cas d'hémarthrose, etc.

Déficits modérés

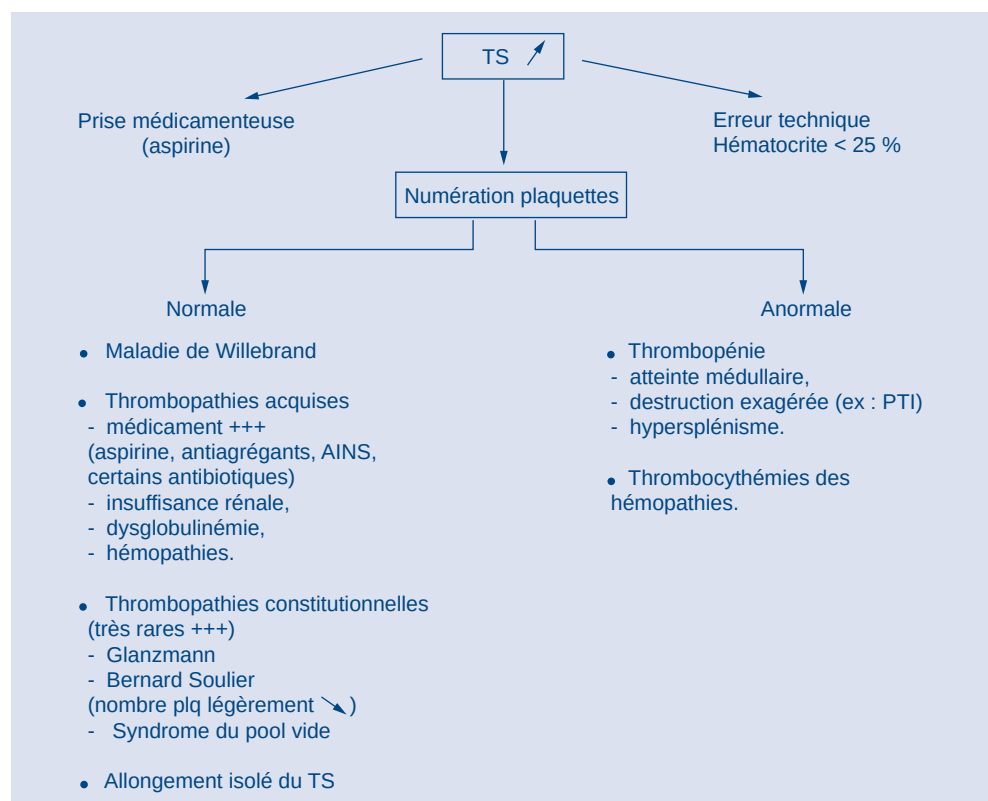
La majorité des déficits modérés (facteur de coagulation voisin de 50 %) est asymptomatique. Ce sont les plus fréquents.

Ménorragies répétées

En cas de ménorragies répétées, le plus souvent la prise d'antifibrinolytiques (type acide tranexamique, Exacyl® 2 à 4 g/j en 3-4 prises quotidiennes) pendant la durée des règles et/ou la mise sous (œstro-) progestatifs suffisent.
L'apport du (ou des) facteur(s) déficitaire(s) est exceptionnellement nécessaire même dans les déficits sévères (maladie de Willebrand de type 3, déficit sévère en facteur de coagulation, thrombasthénie de Glanzmann...).

Accidents hémorragiques

Sous traitement anticoagulant les accidents hémorragiques peuvent survenir après un traumatisme, une lésion locale ou un surdosage. Ils imposent dans ce cas un contrôle par des tests biologiques (TQ pour les AVK, TCA pour les



3 Allongement du temps de saignement. Plq : plaquettes.

héparines standards, dosage anti-Xa pour les héparines de bas poids moléculaire).

Lorsque le surdosage en AVK est confirmé, la conduite à tenir est fonction de la sévérité de l'accident hémorragique : mineur (gingivorragies, ménorragies, ecchymoses), l'interruption du traitement pendant 24 heures est suffisante, puis reprise à dose moindre. En cas d'accident plus grave, il faut corriger rapidement l'hypocoagulabilité et l'hospitalisation est souvent nécessaire : soit injection intraveineuse de PPSB à la dose de 10 à 20 unités/kg, soit injection intraveineuse lente de vitamine K1 (sans dépasser 5 à 10 mg) qui ne corrige pas le déficit en moins de 6 à 8 heures. L'inconvénient de la prescription de vitamine K₁, outre son délai d'action, est de rendre difficile l'équilibre ultérieur à la reprise du traitement du fait

d'une résistance aux AVK. Il faut aussi rechercher la cause de ce déséquilibre du traitement (modification de l'alimentation, diarrhée...).

Quant à l'héparine, là aussi, tout est fonction de la gravité de l'accident hémorragique : surseoir à une injection en cas d'accident minime ou utiliser le sulfate de protamine pour les accidents plus graves qui nécessitent en règle une hospitalisation.

Désordres hémorragiques

En cas de désordres hémorragiques non constitutionnels, le traitement idéal est, bien sûr, celui de la cause, ce qui n'est pas toujours possible. Devant des signes hémorragiques peu importants, les gestes locaux peuvent être suffisants, sinon l'hospitalisation est indispensable pour apporter éventuellement le (ou les) facteur(s) manquant(s).

Déficits sévères

La prise en charge des déficits sévères nécessite l'intervention de centres spécialisés. Cependant, une collaboration étroite entre le médecin traitant et le centre est indispensable. La survenue d'un accident hémorragique (hématome, hémarthrose,...) dans ces cas demande un traitement rapide pour stopper l'hémorragie : ainsi chez un hémophile sévère connu (carte d'hémophilie), une injection de 20 à 30 unités/kg de F VIII (hémophilie A) ou de 30 à 40 unités/kg de F IX (hémophilie B) est le premier geste à faire avant de prendre contact avec le centre qui suit le malade. Parfois une deuxième, voire une troisième injection de facteur antihémophilique est nécessaire, à 12-24 heures d'intervalle, en fonction de l'importance de l'hémorragie. Dans tous les cas, l'accident hémorragique, l'injection de facteur antihémophilique, le nombre d'unités injectées et les numéros de lots doivent être consignés dans le carnet d'hémophilie [2].

Maladie de Willebrand

En cas de maladie de Willebrand, dont la forme modérée est la plus fréquente (80 % des cas), le plus souvent le geste local suffit à stopper l'hémorragie. Sinon on peut faire appel au DDAVP ou Minirin® injectable (perfusion de 0,3 µg/kg dans 20 mL de sérum physiologique à passer en 30 minutes) si un test thérapeutique a été effectué au préalable et s'est montré efficace. Le Minirin® est utilisé dans le traitement des accidents hémorragiques de la maladie de Willebrand mais aussi dans l'hémophilie A atténuée et chez des conductrices d'hémophilie A.

Bientôt sera mise sur le marché une forme en spray nasal, Octim®, qui simplifiera la prise en charge de ces accidents hémorragiques.

CONCLUSION

La majorité des syndromes hémorragiques est liée à un déficit acquis de l'hémostase. Très souvent, l'interrogatoire conduit au diagnostic. Quant à la découverte d'un déficit sévère de la coagulation, elle nécessite une collaboration étroite entre le médecin traitant et le centre spécialisé.

Chantal Rothschild : Praticien hospitalier,
centre d'hémophilie François Josso, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Rothschild. Conduite à tenir devant un syndrome hémorragique.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0190, 1998, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP. Section hémostase. In : Dreyfus B ed. Hématologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1992 : 1109-1214

[2] Fressinaud E, Meyer D. Maladie de Willebrand. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Hématologie, 13-021-A-50, 1994 : 1-9

[3] Rothschild C, Gazengel C. Classification des déficits en facteur VIII et leur traitement. In : Hématologie pédiatrique, progrès en pédiatrie. Paris : Doin, 1990 : 250-264

[4] Sampol J, Arnoux D, Boutière B. Manuel d'hémostase. Paris : Elsevier, 1995 : 1-772

CONSÉQUENCES BIOLOGIQUES ET CLINIQUES DE LA SPLÉNECTOMIE

C SOUSSAIN

La splénectomie expose au risque d'infection bactérienne fulminante, en particulier à pneumocoques. Elle doit être accompagnée d'une vaccination anti-pneumococcique et suivie d'une antibioprophylaxie à vie. La thrombocytose secondaire augmente le risque thromboembolique et peut justifier un traitement spécifique.

© Elsevier, Paris.

CONSÉQUENCES BIOLOGIQUES DE LA SPLÉNECTOMIE

● Particularités de la numération formule sanguine

Globules rouges

Présence de corps de Howell-Jolly (reste du noyau cellulaire qui n'a pas été épuré par la rate).

Plaquettes

Immédiatement après la splénectomie, le chiffre des plaquettes augmente et peut atteindre 1 000 à 2 000 x 10⁹/L (en partie dû au relargage splénique du réservoir plaquettaire). La thrombocytose persiste des semaines, voire des mois, puis diminue progressivement pour retourner à des valeurs normales, ou reste modérément augmentée autour de 600 x 10⁹/L.

Lymphocytes

Lymphocytose transitoire, inversion de formule sans neutropénie.

CONSÉQUENCES CLINIQUES DE LA SPLÉNECTOMIE

Les anomalies des globules rouges et l'inversion de formule sont sans conséquence clinique.

En cas de thrombocytose importante (> 700 x 10⁹/L) chez un patient avec antécédent de thrombose ou ayant une pathologie sous-jacente à risque thrombotique, il existe un risque de complications thromboemboliques.

Le risque le plus important encouru après une splénectomie, est l'**infection bactérienne fulminante**, de début soudain, d'évolution rapide,

Rappel des principales fonctions de la rate

- ✓ **Rôle immunitaire : production d'anticorps de type IgM et IgG₂ dirigés contre les antigènes polysaccharidiques bactériens.**
- ✓ **Filtre : épuration et phagocytose des bactéries opsonisées, des complexes immuns circulants et des cellules circulantes altérées.**
- ✓ **Réservoir de plaquettes, de leucocytes et de réticulocytes.**

pouvant aboutir à un état de choc septique léthal. Les germes responsables d'infections sévères chez le splénectomisé sont exposés dans le *tableau I*.

Les **sepsis postsplénectomie** surviennent le plus souvent dans les 2 premières années suivant la splénectomie, mais le risque persiste au-delà de 5 ans, voire au-delà de 10 ans^[1, 2, 3, 5].

L'incidence des infections fulminantes postsplénectomie dépend de plusieurs facteurs :

- **âge** : les enfants sont plus exposés que les adultes^[5] ;
- **statut immunologique** : haut risque pour les patients présentant un déficit immunologique congénital ou acquis ;
- **pathologie sous-jacente** :
 - chez l'enfant : la splénectomie pour thalassémie ou maladie de Hodgkin multiplie par cinq le risque septique par rapport à la splénectomie pour traumatisme ;
 - chez l'adulte : le risque croît selon que la splénectomie a été effectuée pour un traumatisme, une maladie maligne non hématologique, une maladie non maligne ou une maladie hématologique maligne.

SUIVI DU PATIENT SPLÉNECTOMISÉ

● Prévention du risque thrombotique

Elle ne se discute que pour des chiffres de plaquettes supérieurs à 700 x 10⁹/L.

En l'absence d'antécédent de thrombose, de syndrome myéloprolifératif, ou de risque thrombotique

Tableau I. – Germes responsables d'infections sévères chez le splénectomisé.

Bactéries	Incidence
<i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenza</i> <i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus sp</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella sp</i> <i>Salmonella sp</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	60 % ^[2, 5] 25 % ^[1]
Protozoaires	
<i>Babésiose</i> <i>Paludisme</i>	Incidence et gravité majorées après splénectomie Augmentation de la gravité sans augmentation de l'incidence

congénital (déficit en protéine S), trois attitudes sont possibles en l'absence de consensus actuel :

- abstention thérapeutique ;
- aspirine (100 mg/j) ;
- Hydréa® jusqu'à la baisse des plaquettes en dessous de 700 x 10⁹/L.

En revanche, chez les patients splénectomisés pour un syndrome myéloprolifératif, ou présentant un risque thrombotique, on préférera maintenir les plaquettes en dessous de 700 x 10⁹/L par de l'Hydréa®. On commence par 2-3 comprimés/j, puis on adapte la dose en fonction des contrôles des numérations plaquettaires hebdomadaires ; on arrête l'Hydréa® quand les plaquettes sont inférieures à 700 x 10⁹/L. Les modifications de doses d'Hydréa® se feront pas pallier de 1 comprimé.

Les patients aux antécédents de thromboses veineuses seront soumis à une héparinothérapie hypocoagulante, de préférence par une héparine de bas poids moléculaire, pendant 3 à 6 semaines (100 U/kg, 2 fois par jour).

● **Prévention du risque infectieux postsplénectomie**

Il faut reporter la splénectomie après l'âge de 5 ans si possible.

Vaccination antipneumocoque : elle sera faite si possible 2 semaines avant la splénectomie et sera

répétée tous les 5-10 ans ; de même les vaccinations antiméningocoque (qui ne protègent pas contre le sérotype B) et l'anti-*Haemophilus* chez l'enfant.

Antibiothérapie prophylactique : chez l'adulte, on prescrit de la pénicilline orale à la dose de 1 000 000 U, 2 fois par jour, chez l'enfant, de l'amoxicilline à la dose de 250 mg/j (qui protège aussi de l'*Haemophilus*), ou de l'érythromycine pour les patients allergiques à la pénicilline.

La durée de l'antibioprophylaxie est au minimum de 2 ans chez l'adulte, et de 5 ans chez l'enfant, l'idéal étant de la poursuivre à vie, surtout chez l'immunodéprimé, car il existe un risque d'infection fulminante tardive^[4].

Éducation du patient et de sa famille : il faut informer le patient et sa famille du risque infectieux et leur apprendre à reconnaître les premiers signes d'une infection et à avoir recours au besoin à une équipe médicale.

Port d'une carte mentionnant la splénectomie et la date de celle-ci.

● **Prise en charge d'un patient splénectomisé fébrile**

Température inférieure à 38,5 °C

À l'examen clinique, on recherchera des signes vitaux et un point d'appel infectieux. On recherchera

des signes méningés et un purpura surtout chez l'enfant.

On pratiquera ensuite des hémocultures et autres prélèvements bactériologiques en fonction des points d'appel clinique.

En l'absence de signes méningés ou d'autres signes de gravité, on recommande une prise en charge ambulatoire comportant :

- l'administration intraveineuse ou intramusculaire d'une dose d'antibiotique (ceftriaxone 2 g ou ampicilline) ;
- une antibiothérapie orale dirigée contre les germes encapsulés (amoxicilline 100-200 mg/kg/j) ;
- la surveillance de l'évolution clinique.

Température supérieure à 38,5 °C

À l'examen clinique, on recherchera des signes vitaux et un point d'appel infectieux. On recherchera des signes méningés et un purpura surtout chez l'enfant.

On préconise l'hospitalisation du patient pour antibiothérapie intraveineuse, ainsi que l'observation en milieu médical au minimum 12 heures, puis suivi du patient par le médecin généraliste (si facilité de réhospitalisation au besoin et patient bien informé).

Carole Soussain : Praticien hospitalier,
CHG Meaux, 6-8, rue Saint-Fiacre, BP 218, 77108 Meaux cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Soussain. Conséquences biologiques et cliniques de la splénectomie.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0270, 1998, 2 p

R É F É R E N C E S

[1] Condon RJ, Riley TV, Kelly H. Invasive meningococcal infection after splenectomy. *BMJ* 1994 ; 308 : 792-793

[2] Cullingford GL, Watkins DN, Watts AD, Mallon DF. Severe late postsplenectomy infection. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 716-721

[3] Evans D. Postsplenectomy sepsis 10 years or more after operation. *J Clin Pathol* 1985 ; 38 : 309-311

[4] Green AD, Connor MP. Prevention of post-splenectomy sepsis. *Lancet* 1993 ; 341 : 1034

[5] Holsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Post-splenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 1031-1033

DIAGNOSTIC DES ANÉMIES MACROCYTAIRES

P CASASSUS

Une anémie peut être macrocytaire de deux façons : soit parce qu'elle est très régénérative, soit parce qu'elle est due à un désordre de la maturation des érythroblastes. Le cheminement du raisonnement diagnostique doit donc passer par deux niveaux. Au premier niveau : la numération des réticulocytes, qui permet de différencier les anémies régénératives et les myélodysplasies. Si elle est élevée, on est conduit à une recherche d'hémorragie aiguë ou de maladie hémolytique. Dans le cas contraire, le deuxième niveau du diagnostic amène à la question : y a-t-il ou non une carence vitaminique ?

On voit qu'une macrocytose peut donc correspondre à des diagnostics très opposés.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Une règle formelle : devant une macrocytose (fig 1), ne pas conclure avant d'obtenir la numération des réticulocytes.

DÉFINITION

Une macrocytose se définit par l'élévation du volume globulaire moyen (VGM) au-dessus de 95 fl (ou plus usuellement 100 fl).

À cette valeur, calculée par le rapport hématecrite/nombre de globules rouges, s'ajoute la constatation faite par le cytologiste de la présence de nombreuses hématies de grande taille, souvent denses, volontiers ovalaires, sur le frottis sanguin.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Une fausse macrocytose peut parfois s'observer en cas de forte hypergammaglobulinémie, notamment dans le myélome ou la maladie de Waldenström. Il peut exister alors une agglutination de globules rouges entre eux (phénomène dit « des rouleaux d'hématies ») qui va artificiellement augmenter le VGM en diminuant le nombre de globules rouges : le compteur automatique va en effet compter un groupe de deux ou trois hématies pour une seule. Ce phénomène est encore plus important quand il existe des « agglutinines froides ».

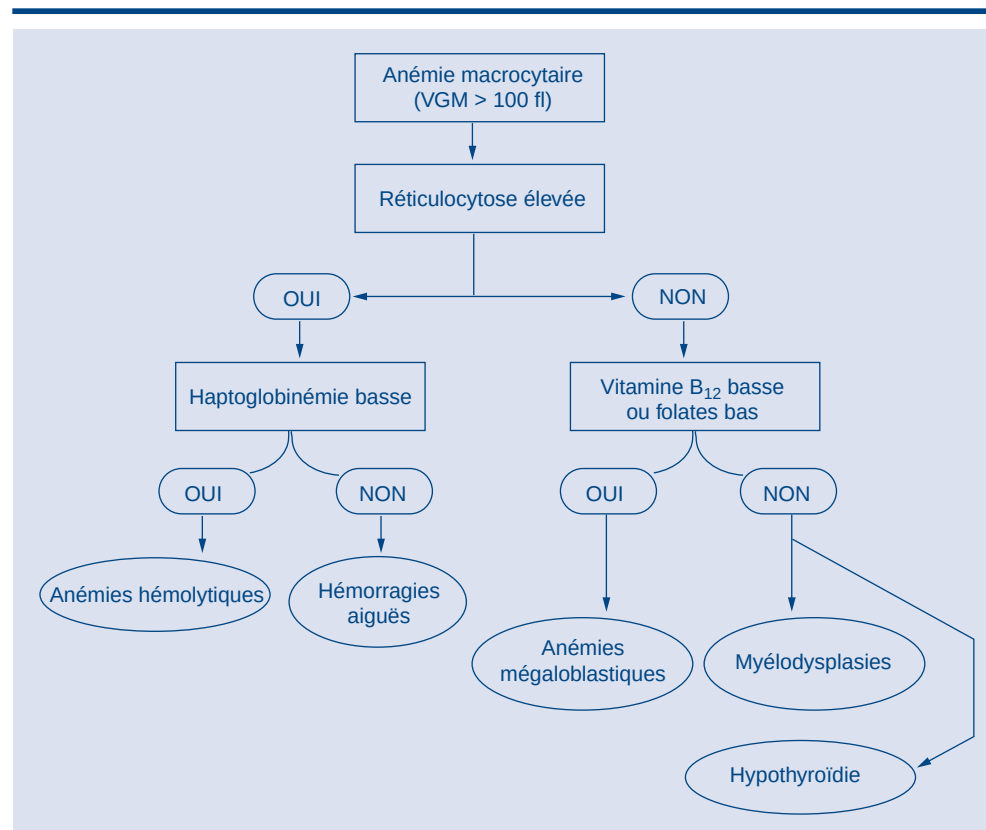
● Anémies macrocytaires non régénératives

Mécanismes

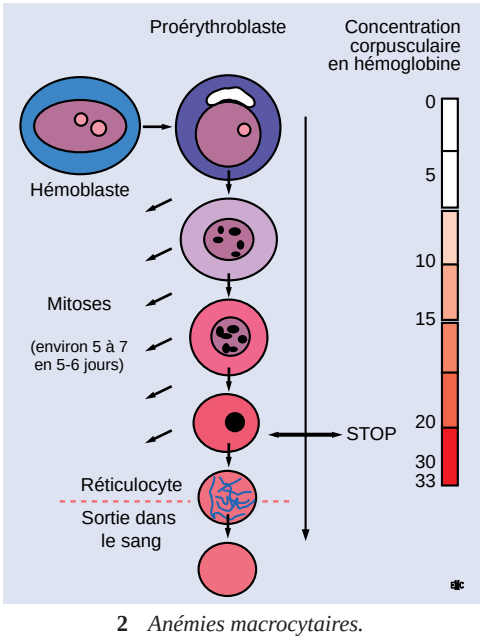
■ Rappel de l'érythropoïèse normale

Le globule rouge est issu d'une cellule multipotente de la moelle (CFU-S), comme les autres cellules sanguines. En cas d'anémie, en présence surtout de l'érythropoïétine, la multiplication de la cellule souche est stimulée et le passage vers les précurseurs du globule rouge est favorisé. Il va apparaître des cellules souches « prédifférenciées » vers la lignée érythrocytaire, aboutissant finalement à la plus immature des cellules que le cytologiste peut reconnaître dans cette lignée, le proérythroblaste (phase de « différenciation »).

À ce stade, se déclenche la phase de maturation érythrocytaire (érythropoïèse proprement dite). Deux phénomènes coexistent alors (fig 2).



1 Conduite à tenir devant une anémie macrocytaire. VGM : volume glomérulaire moyen.



Synthèse de l'hémoglobine

Au fur et à mesure que l'hémoglobine est synthétisée, le cytoplasme très basophile de l'érythroblaste (car riche en acide ribonucléique) vire de plus en plus vers le rouge : la « chromie » augmente et la concentration corpusculaire en hémoglobine de la cellule (CCH) se rapproche de la CCH moyenne (CCHM) du globule rouge normal (32 à 36 %).

Activité mitotique

Elle implique :

- l'absence d'altération chromosomique ;
- la présence des facteurs indispensables à toute mitose (vitamine B₁₂, acide folique).

Au fur et à mesure que les mitoses se déroulent, la cellule diminue de volume (chaque cellule fille est plus petite que la cellule mère). On passe ainsi d'un proérythroblaste d'environ 24 µm de diamètre à une hématie finale de 7 µm en moyenne. Parallèlement, le noyau se recroqueville pour être finalement éliminé. Il reste encore quelques résidus de réticulum dans le cytoplasme de la cellule, objectivables par un colorant vivant, définissant le « réticulocyte » : celui-ci est visible 3 à 4 jours, dont en moyenne 1 jour dans le sang.

Il est important de comprendre que ces deux phénomènes sont étroitement liés. En effet, lorsque la CCH atteint un seuil d'environ 20 % dans le cytoplasme de l'érythroblaste, un rétrocontrôle arrête définitivement les mitoses. Ainsi, l'hématie a obtenu son volume final (proche normalement de 90 fl). La maturation s'achève ensuite (fin de la synthèse de l'hémoglobine, élimination du noyau). En général, il se passe de l'ordre de cinq mitoses en 5 à 6 jours.

■ **Mécanisme de la macrocytose**

Il s'agit ici d'une anémie « centrale » par dysérythropoïèse : il y a déséquilibre entre une synthèse correcte de l'hémoglobine et des mitoses altérées et ralenties. Lorsque le « seuil des 20 % » de concentration cytoplasmique de l'hémoglobine est obtenu (du fait d'un fonctionnement normal de la synthèse d'hémoglobine), les mitoses auront été moins nombreuses : d'où la macrocytose finale. Une

Tableau I. – Causes d'anémies mégalo-blastiques.

Causes de carence en vitamine B ₁₂	Causes de carence en acide folique
Enfant	Enfant
Maladie d'Immerslünd (déficit congénital en acide folique)	Carence d'apport (nourriture lactée prolongée)
Adulte	Adulte
Défaut de sécrétion du facteur intrinsèque gastrique	Carences d'absorption
- Maladie de Biermer ⁺⁺⁺ (atrophie gastrique d'origine auto-immune, avec autoanticorps anti-facteur intrinsèque)	- Maladie cœliaque
- Gastrectomie (datant de 15 à 20 ans)	- Sprue
- Atrophie gastrique	- Lésions radiques du grêle
	- Lymphomes du grêle
Défaut d'absorption par lésion de l'iléon terminal	Excès d'utilisation
- Maladie de Crohn	- Grossesses, lactation
- Tuberculose, lymphome du grêle	- Hyperactivité médullaire (anémies chroniques, en particulier hémolytiques ou drépanocytose)
- Exérèse chirurgicale	- Volumineuses tumeurs (sarcomes...)
Causes rarissimes (ne se voient plus guère)	Médicaments (tableau III)
- Infection par le botriocéphale (lacs scandinaves)	
- Anses borgnes (pullulations microbiennes)	

proportion croissante de ces mitoses anormales va en outre avorter : d'où la baisse des réticulocytes et du taux d'hémoglobine.

Anémies mégalo-blastiques

■ **Caractéristiques**

Elles sont dues à une carence en acide folique ou en vitamine B₁₂ (indispensable à la réduction de l'acide folique), ce qui bloque les possibilités de synthèse de l'une des bases (thymine) de l'acide désoxyribonucléique. Les altérations portent sur tous les tissus à renouvellement rapide : la moelle osseuse est la première touchée, les lignées blanche et plaquettaire autant que la rouge.

Cliniquement, aux signes d'anémie s'associent :

- des signes digestifs (diarrhée, glossite avec un aspect de langue décapillée), traduisant la non-régénération de la muqueuse digestive ;
- des signes neurologiques (sclérose combinée de la moelle) dus, peut-être, à l'altération de la myéline par l'accumulation de métabolites toxiques. Ils sont très importants à détecter, car leur valeur sémiologique est très grande pour orienter vers une mégalo-blastose et non un autre type d'anémie macrocytaire. Le signe le plus précoce et le plus fréquent concerne la sensibilité profonde : paresthésies des extrémités progressivement croissantes. Puis viennent l'instabilité à la marche et le signe de Romberg et les premiers signes du syndrome pyramidal, à commencer par le signe de Babinski. Dans les formes de découverte plus tardive ou en cas de rechute, des déficits plus graves, éventuellement non réversibles, peuvent s'installer : déficits moteurs, ataxie. Des troubles psychiatriques à type de délires hallucinatoires sont aussi possibles.

Au myélogramme, la moelle est très riche, notamment en érythroblastes qui sont gigantesques, difformes, basophiles (c'est ce qu'on appelle des mégalo-blastes). Mais les autres lignées présentent les mêmes troubles : métamyélocytes géants, mégacaryocytes dystrophiques.

Sur le frottis sanguin : présence de polynucléaires polysegmentés (à cinq ou six lobes) (c'est ce qui se traduit par la déviation à droite de la courbe

d'Arneth, qui montre la répartition des polynucléaires en fonction du nombre de leurs lobes). Ce signe est pathognomonique.

Attention

- ✓ Une macrocytose est un signe quasi constant de l'éthylisme chronique : l'association à une anémie doit faire penser à une complication.
- ✓ Devant une macrocytose, commencer par numérer les réticulocytes !
- ✓ L'apparition de polynucléaires polysegmentés est pathognomonique des anémies mégalo-blastiques.
- ✓ Devant une anémie macrocytaire chez un sujet âgé : penser d'abord à une carence en folates par dénutrition, ou à une anémie de Biermer, car ce sont des causes fréquentes et curables !

■ **Étiologies (tableau I)**

Par carence en vitamine B₁₂

Il ne peut s'agir que de carences d'absorption. **Les réserves hépatiques en vitamine B₁₂ sont suffisantes pour une autonomie de 5 à 10 ans : il n'existe donc pas de carence pure d'apport en vitamine B₁₂.** Bien sûr, dans les pays où persiste encore la famine, une telle carence est possible, mais combinée à beaucoup d'autres, à commencer par la carence en acide folique, bien plus précoce. Dans les pays industrialisés, par conséquent, un traitement supplétif par cette vitamine per os n'a pas de sens.

La cause la plus fréquente est la **maladie de Biermer**. Elle fait partie des maladies auto-immunes et s'associe d'ailleurs souvent à certaines d'entre elles (thyroïdite de Hashimoto, maladie de Basedow, hémolyse auto-immune). Le mécanisme auto-immun aboutit à une atrophie du fundus. Elle entraîne une diminution de la sécrétion de l'acide

Tableau II. – Examens complémentaires dans l’anémie de Biermer.		
Examens	Résultats	Intérêt
Analyse du frottis sanguin	– Macrocytes – Polynucléaires hypersegmentés	– Constants, non spécifiques – Spécifiques des mégaloblastoses ⁺⁺⁺ (à la même valeur sémiologique que les mégaloblastes médullaires)
Myélogramme	Moelle riche avec : – nombreux mégaloblastes – mégacaryocytes dystrophiques – métamyélocytes géants	Spécifiques des mégaloblastoses ⁺⁺⁺ (peut manquer si l’anémie est décapitée par un traitement intempestif)
Dosage de la vitaminique B ₁₂ sérique	Effondré	Indispensable
Fibroscopie gastrique	Atrophie de la muqueuse du fundus (macroscopique et histologique)	– Anomalie constante et irréversible – Utile, sans être indispensable au diagnostic si les autres résultats sont trouvés – Utile dans le suivi (tous les 3 ans pour dépister un éventuel cancer ultérieur)
Test de Schilling	– Montre la faible élimination urinaire d’une dose de B ₁₂ marquée absorbée per os après injection intramusculaire préalable d’une dose « froide » (prouvant le défaut d’absorption) – Correction après absorption concomitante de facteur intrinsèque	Utile, en théorie spécifique En pratique : – Examen complexe – Trop de faux négatifs et faux positifs → Non indispensable
Anticorps antifacteur intrinsèque	Positifs	Spécifiques et utiles
Anticorps antiestomac	Positifs (souvent)	Non spécifiques

chlorhydrique gastrique (ce qui pourrait contribuer au risque accru de développement de cancer de l’estomac sur ce terrain, surtout à un effondrement de la sécrétion du facteur intrinsèque, indispensable à l’absorption iléale de la vitamine B₁₂. Il est habituel de détecter des anticorps antifacteur intrinsèque (dans le suc gastrique comme dans le sang). Toutes ces étapes prennent du temps et les réserves hépatiques sont suffisantes pour que l’anémie mégalo-blastique ne se révèle qu’après de nombreuses années : la maladie de Biermer est donc souvent une maladie du sujet âgé. Elle est réputée survenir de façon préférentielle chez la femme, plus souvent dans les pays du Nord. Ceci est lié à la plus grande fréquence des désordres auto-immuns chez la femme et dans ces contrées. Cependant, elle n’est pas limitée à ce terrain et se voit aussi chez les sujets de couleur, où elle survient d’ailleurs à un plus jeune âge (adulte jeune). Le tableau II développe les examens utiles pour le diagnostic et leurs indications.

D’autres causes gastriques vont avoir la même conséquence : atrophie gastrique idiopathique, bien entendu une gastrectomie totale (la carence en vitamine B₁₂ s’installe en général en une dizaine d’années, si un traitement de substitution n’est pas systématiquement prévu).

D’autres causes de malabsorption sont plus rares : la pullulation microbienne des anses borgnes de certaines interventions chirurgicales (avec hyperconsommation de la vitamine B₁₂ par les bactéries) est une cause devenue rare, de même que le détournement de la vitamine par un parasite, le botriocéphale des lacs du nord de l’Europe. Les maladies de l’iléon terminal (maladie de Crohn, tuberculose, résection) sont exceptionnellement en cause.

Il existe d’exceptionnelles causes congénitales, altérant l’une ou l’autre des étapes, comme la maladie d’Immerslünd qui frappe le jeune enfant et concerne un déficit de récepteurs au facteur intrinsèque : il s’y associe aussi une protéinurie.

Enfin, quelques médicaments peuvent gêner l’absorption de vitamine B₁₂ (colchicine, biguanides, néomycine) (tableau III).

Le **traitement** en est toujours le même : **vitamine B₁₂ intramusculaire à vie**. Il comporte une première phase de régénération des réserves, où l’habitude est de prescrire 100 µg de cyanocobalamine par jour pendant 10 à 15 jours, puis une phase de « maintien » des réserves, où une injection mensuelle de 1000 µg suffit. La difficulté est de bien faire comprendre au malade guéri qu’il doit recevoir ce traitement « à vie ». En effet, en cas d’interruption, non seulement la rechute est inéluctable (en quelques mois ou années), mais elle risque de s’accompagner d’une aggravation des manifestations neurologiques, avec toujours le risque de séquelles irréversibles.

Par carence en acide folique

La carence d’apport est fréquente **car les réserves sont faibles, ne donnant qu’une autonomie de 4 mois en l’absence d’alimentation riche en fruits ou légumes verts frais** : c’est une cause fréquente chez le sujet âgé.

De même, toute exagération des besoins entraîne vite une carence : c’est bien connu pendant la grossesse, mais cela se voit aussi dans toutes les circonstances où la moelle osseuse fonctionne exagérément (moelles hyperrégénératives chroniques des anémies hémolytiques chroniques comme la drépanocytose, la microsphérocytose héréditaire, l’anémie hémolytique auto-immune chronique, mais aussi dans les purpuras thrombopéniques immunologiques).

Tableau III. – Anémies macrocytaires d’origine médicamenteuse.

Pancytopénies par mégalo-blastose :

- gênant l’absorption de vitamine B₁₂ (traitements au long cours par colchicine, biguanides, néomycine) : rare
- gênant l’absorption des folates (hydantoïnes, phénobarbital, œstrogénostatifs, isoniazide) : rare
- gênant l’utilisation des folates (metformine, nitrofurantoiné) : rare
- bloquant la dihydrofolate réductase (méthotrexate, triméthoprim [Bactrim®], pyriméthamine [Malocide®], triamterène) : fréquent

L’apport d’acide folinique ne perturbe pas l’action des trois dernières drogues

Il existe aussi des carences par malabsorption intestinale : c’est surtout le cas de la maladie coeliaque.

Enfin, l’acide folique est la cible visée par certains médicaments : le méthotrexate, parfois utilisé à très fortes doses en oncologie, sous réserve que l’on administre au malade de l’acide folinique, débuté 12 à 24 heures après, pendant 3 jours, sous peine de voir survenir une mégalo-blastose et des ulcérations digestives dramatiques, et le triméthoprim (Bactrim®), qui bloque le métabolisme de l’acide folique des bactéries et doit être accompagné de recharges périodiques en acide folique.

Le tableau III en donne les principales causes. Le traitement est la recharge en acide folique per os.

Anémies non mégalo-blastiques

■ **Caractéristiques**

Les taux de folates et vitamine B₁₂ sont normaux. Les mégalo-blastes sont rares ou absents. Les polynucléaires polysegmentés ne s’observent pas.

Il s’agit donc d’anémies « réfractaires » aux vitamines.

■ **Étiologies**

Alcoolisme

Il y a quasiment toujours une macrocytose chronique (souvent sans anémie nette), par dysérythropoïèse directement provoquée par

l'alcool. En cas d'intoxication aiguë, on peut observer une anémie par blocage aigu de l'érythropoïèse, avec neutropénie et thrombopénie parfois majeures, régressant en 2 à 5 jours avec l'arrêt de l'intoxication.

Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie par ralentissement des mitoses est réparable par l'opothérapie.

« Myélodysplasies » ou anémies réfractaires

Il s'agit soit d'anémies chroniques, d'aggravation progressive, conduisant à des transfusions itératives, soit d'états préleucémiques.

● Anémies macrocytaires régénératives

Mécanisme

Dans ce cadre, l'anémie est « périphérique » et la moelle, normale, réagit pour la réparer, sous la stimulation de l'érythropoïétine.

Celle-ci a deux effets :

- elle stimule la multiplication des cellules souches et favorise leur orientation vers la lignée érythrocytaire : il y a une augmentation du nombre d'érythroblastes et donc, pour finir, des réticulocytes. Or, au cours de sa vie dans le sang, le globule rouge perd régulièrement un peu de sa surface membranaire. Cela tend progressivement à diminuer son volume. Ainsi, un réticulocyte est plus gros qu'un « vieux » globule. L'augmentation des réticulocytes augmente donc le pourcentage de « gros » globules rouges, donc le VGM ;
- elle accélère la synthèse de l'hémoglobine, donc tout le processus de l'érythropoïèse. Ainsi, en reprenant la figure 2, on voit que le nombre de mitoses précédant la sortie des hématies étant plus réduit, il y aura production de globules rouges plus gros.

Étiologies

Il ne peut s'agir que d'une **hémorragie aiguë** ou d'une **hémolyse** (cf chapitres correspondants).

Erreurs à ne pas commettre
✓ **L'anémie de Biermer n'est pas une « anémie » mais une « pancytopenie » mégaloblastique.**
✓ **Dans le doute, si l'on soupçonne une anémie mégaloblastique, avant d'obtenir le résultat des dosages vitaminiques, prescrire d'abord de la vitamine B₁₂ et non de l'acide folique, car ce dernier pourrait décompenser une atteinte neurologique biernérienne.**
✓ **Faire transfuser un malade (très) anémique avant d'avoir compris le mécanisme de l'anémie et vérifié qu'il ne pouvait pas guérir avec une vitaminothérapie !**

Philippe Casassus : Professeur de thérapeutique au centre hospitalier universitaire de Bobigny, responsable de l'unité d'hématologie du service du Pr Guillevin, hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93009 Bobigny cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Casassus. Diagnostic des anémies macrocytaires. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0015, 1999, 4 p

R É F É R E N C E S	
[1] Casassus PH. Anémies macrocytaires de l'adulte. <i>Rev Prat</i> 1995 ; 45 : 101-106	[4] Najman A, Verdy E, Potron G, Isnard F. Hématologie. Paris : Ellipses, 1994
[2] Casassus PH, Le Roux G. Décision en hématologie. Paris : Vigot, 1990 : 1-411	[5] Zittoun R, Cooper BA. Folate et cobalamines. Paris : Doin, 1987
[3] Dreyfus B. Hématologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1984	[6] Zittoun R, Samama M, Marie JP. Manuel d'hématologie. Paris : Doin, 1992

DIAGNOSTIC DES ANÉMIES MICROCYTAIRES

P CASASSUS

Les anémies microcytaires sont très fréquentes et largement dominées par les anémies par carence en fer. Celles-ci sont les plus fréquentes des anémies curables. C'est la raison pour laquelle la prescription de comprimés de fer, qui résume leur traitement symptomatique, est devenue une prescription « réflexe » si fréquente lors de la constatation de la moindre anémie, au risque d'être abusive et de conduire à faire l'impasse sur le raisonnement rigoureux, mais simple, qui doit la précéder.

© Elsevier, Paris.

DÉFINITION

On parle de microcytose pour un volume globulaire moyen (VGM) inférieur à 82 fl.

Le cytologiste peut signaler, en outre, sur le frottis sanguin, l'existence de nombreuses hématies de petite taille, souvent bien arrondies, dont le cytoplasme est pâle (hypochrome) et présente volontiers un centre clair.

MÉCANISMES

Le processus qui aboutit à la constitution d'une anémie microcytaire est le « pendant » de celui qui explique les anémies macrocytaires (cf infra). Le phénomène initial est une altération de la synthèse de l'hémoglobine, par manque de fer ou défaut de l'un des constituants protéiques de la molécule d'hème ou déficit en une chaîne de globine. Le contenu cytoplasmique en hémoglobine est diminué (cela donne l'hypochromie), ce qui retarde l'arrêt des mitoses : le nombre accru des mitoses produit des réticulocytes plus petits (microcytes) (fig 1).

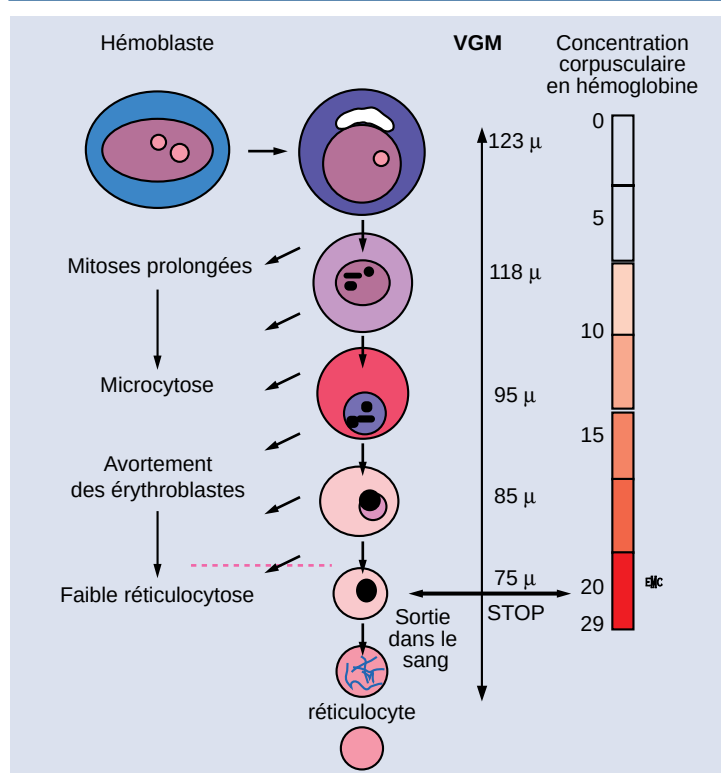
Comme chaque fois que l'érythropoïèse est altérée, il y a une nette majoration de l'avortement intramédullaire des érythroblastes, notamment des plus hypochromes : il y a donc une diminution de la production des globules rouges.

L'anémie microcytaire est donc une anémie « centrale » due à une insuffisance qualitative de l'érythropoïèse par altération de la synthèse de l'hémoglobine : les réticulocytes ne sont pas élevés sans être nuls (par opposition aux anémies arégénératives des aplasies).

ANÉMIE MICROCYTAIRE HYPOSIDÉRÉMIQUE PAR CARENCE EN FER

● Caractéristiques

Cliniquement, le mécanisme fait que cette anémie s'installe très lentement et progressivement, souvent sur plusieurs mois. Elle a les caractères des



1 Schéma de l'érythropoïèse : le seuil d'arrêt des mitoses (concentration corpusculaire de l'hémoglobine à 20 %) est retardé, ce qui prolonge les mitoses et réduit le volume globulaire moyen (VGM).

anémies chroniques : elle est longtemps bien tolérée, au point que les malades viennent souvent consulter à moins de 7 g/dL d'hémoglobine.

À côté du syndrome anémique, on peut observer d'autres symptômes liés au manque de fer : ongles et cheveux cassants.

Biologiquement, la carence en fer va s'objectiver :

■ certes sur l'hyposidérémie, mais le **dosage du fer sérique** est un examen de peu d'intérêt en pratique, car il n'est pas corrélé à l'état des réserves et, du fait de son important cycle nyctéméral, peut être apparemment abaissé en début de matinée, chez un sujet aux réserves normales : **il ne doit jamais être prescrit isolément ;**

■ surtout sur l'un ou l'autre des deux signes biologiques suivants :

– **élévation de la capacité totale de la sidérophiline** (ou transferrine), dont la synthèse hépatique augmente. Sa conséquence est une augmentation du taux d'absorption du fer par l'épithélium jéjunal ;

– **effondrement du taux sérique de ferritine**, protéine de réserve labile du fer, ce qui signe de façon pathognomonique l'épuisement des réserves ;
■ un seul type de carence en fer est « biologiquement atypique » : c'est le syndrome néphrotique, où la sidérophiline est éliminée dans les urines avec les autres protéines.

Une anémie par carence en fer est toujours microcytaire, hypochrome et non régénérative.

Tableau I. – Causes de carence en fer (par ordre de fréquence).

Enfant
– Carence d’apport : nourriture lactée prolongée
Femme
– Règles abondantes ⁺⁺⁺ : notamment stérilet
– Augmentation des besoins : grossesses, allaitement
– Causes gynécologiques : fibromes, polypes, rarement cancers
– Syndromes de Lasthénie de Ferjol : anémie factice (rare)
Africains
– Ankylostomiase, anguillulose (saignements digestifs minimes)
– Géophagie : chélation du fer
Femmes ménopausées, hommes
– Saignements digestifs : inapparents, minimes, prolongés : – hernie hiatale : non compliquée ⁺⁺⁺ – hémorroïdes – cancers gastriques ou coliques – lymphomes gastriques – dysplasies intestinales – rarement : ulcères gastroduodénaux simples – syndrome de Rendu-Osler
– Malabsorption intestinale (très rare)
– Grands buveurs de thé : chélation du fer

● **Étiologies**

Le tableau I donne la répartition des causes les plus fréquentes en fonction du terrain.

Par saignements

- Soit par saignements mésestimés : les règles abondantes, cause de loin la plus fréquente, même en l’absence de tout facteur organique surajouté (comme une anomalie gynécologique, qu’il faut malgré tout toujours rechercher, ou un stérilet), comme le montre le *tableau II*.
- Soit par saignements méconnus car minimes, mais répétés : hernie hiatale, surtout chez le sujet âgé (*tableau III*), qui aggrave souvent le risque par la prise d’un anti-inflammatoire ou d’aspirine, ulcère duodénal, mais, plus encore, cancer gastrique ou colique : c’est bien sûr davantage chez le sujet âgé que chez la jeune femme qu’on le suspectera !
- Il arrive que soit ainsi démasqué un trouble de l’hémostase primaire (maladie de Willebrand, congénitale ou acquise, thrombopénie chronique, thrombopathie).

Tableau II. – Femmes et carence en fer.

Étude de la répartition du taux d’Hb chez la femme (Pays de Galles, 8 500 femmes de plus de 20 ans)				
– Hb (g/dL)	< 10	< 11	< 12	< 13
– Fréquence	5,1 %	10,4 %	23,4 %	53,4 %
Examen histologique de l’endomètre chez 211 femmes ayant des ménorragies (Suède)				
– Polypes	8			
– Endométrite	3			
– Hyperplasie	5			
– Endomètre inactif	2			
– Règles irrégulières	1			
– Aucune anomalie	192			

Hb : hémoglobine.

Tableau III. – Causes de carence en fer chez le sujet âgé (étude sur 54 anémies par carence en fer).

Hémorragies chroniques	46
– Hernie hiatale	18
– Cancer gastrique	9
– Cancer colique	6
– Ulcère gastroduodénal	4
– Diverticulose sigmoïdienne	2
– Cancer de l’œsophage	1
– Schwannome gastrique	1
– Cancer anal	1
– Anite hémorroïdaire	1
– Divers	3
Causes non hémorragiques	9
– Dénutrition sévère	7
– Achlorhydrie gastrique	2

Par carence d’apport

- Nourrissons nourris exclusivement au lait.
- Personnes âgées.
- En sachant qu’une alimentation normale suffit à peine à équilibrer les pertes digestives quotidiennes, surtout chez une femme normalement réglée.

Par carence d’absorption

- Malabsorption, mais il est exceptionnel que la carence en fer seule révèle et résume une malabsorption intestinale.
- Chélation par l’argile (géophagie dans certains peuples africains, syndrome de pica) ou par le thé (carence des grands consommateurs de thé, au-delà de 1 à 2 L/j).

Par excès d’utilisation

- Grossesses.
- Allaitements.

Par pertes urinaires

Pertes de fer et sidérophiline des syndromes néphrotiques.

● **Traitement (tableau IV)**

Quoi et comment ?

Le traitement doit toujours comporter un apport de fer per os, fournissant 100 à 200 mg de fer métal/j, en privilégiant plutôt un **traitement prolongé (3 à 4 mois)** qu’une dose forte. En effet, au-delà de cette dose préconisée, il y a un risque de mauvaise tolérance gastro-intestinale (épigastralgies, nausées, constipation), sans amélioration de

Tableau IV. – Comment prescrire le fer ? Dose quotidienne : 100 à 200 mg de fer métal (dose maximale). Quelques exemples de spécialités.

Fero-Grad® vitaminé C 500 (cp à 105 mg)	1 cp/j
Tardyferon® (cp à 80 mg)	1 à 2 cp/j
Fumafer® (cp à 66 mg)	2 à 3 cp/j
Ascofer® (cp à 33 mg)	4 à 5 cp/j
Erythron® (cp à 15 mg)	7 à 12 cp/j
Héliofer® (cp à 25 mg) (cuillère à café à 51 mg)	4 à 7 cp/j

Règles de prescription dans les carences en fer : conditions devant être remplies

✓ **L’anémie est obligatoirement :**

- microcytaire ;
- hypochrome ;
- non régénérative.

Donner du fer à une anémie qui n’est pas microcytaire/hypochrome ne sert à rien !

✓ **On note obligatoirement la preuve de l’effondrement des réserves en fer :**

- élévation de la capacité totale de fixation de la sidérophiline ;
- baisse de la ferritinémie.

Donner du fer à une anémie à ferritinémie élevée ne sert à rien !

✓ **Comment prescrire ?**

- toujours per os ;
- plutôt longtemps que beaucoup : 100 à 200 mg de fer métal/j.

Le fer injectable n’a aucun avantage sur le fer oral, est moins mobilisable et donne des chocs anaphylactiques.

l’efficacité, car il y a une saturation des capacités d’absorption. Mieux vaut choisir une spécialité fortement dosée en fer métal pour éviter de prescrire six à huit comprimés de certaines spécialités, ce qui peut altérer l’observance. L’adjonction de vitamine C semble améliorer l’absorption.

Le fer injectable n’est pas plus rapidement efficace : il est de disponibilité moins bonne dans les tissus (fixation en partie sous forme d’hémossidéline non mobilisable), n’est pas supérieur au fer per os, même dans les cas de malabsorption, et a été responsable de fréquents accidents de choc anaphylactique.

Contrairement à une habitude abusive, la recharge systématiquement associée en acide folique n’est absolument pas justifiée. Elle ne l’est que lorsqu’il y a effectivement un déficit associé, c’est-à-dire dans les rares cas de malabsorptions intestinales (maladies coeliaques) et dans le cas, beaucoup plus banal, de la grossesse où l’association fer-folates à titre prophylactique est tout à fait logique.

Les transfusions sont à éviter au maximum, puisqu’on est ici devant une anémie facilement curable, même avec des chiffres bas (6 à 7 g/dL), tant cette anémie chronique est bien tolérée : seuls un terrain coronarien ou des manifestations d’angor doivent faire transfuser, prudemment (sans chercher

Tableau V. – Comment mener les explorations à la recherche d’une carence en fer ?

Question 1 : y a-t-il une microcytose ?
Non : → stop ! Oui : ...
Question 2 : y a-t-il une anémie ?
Non : → thalassémie mineure (stop) → ou polyglobulie saignée (si l’anamnèse est compatible...) Oui : ...
Question 3 : la ferritinémie est-elle abaissée ?
Oui : c’est une carence en fer (spécificité = 100 %) Non : c’est un syndrome inflammatoire ou une anémie sidéroblastique

à normaliser rapidement le taux d’hémoglobine et en se méfiant du fait que le cœur ischémique est moins apte à accepter une brutale surcharge volémique).

Combien de temps ?

Le traitement doit non seulement réparer l’anémie, mais aussi normaliser les réserves, pour éviter une récurrence rapide de l’anémie. Pour une anémie moyenne (entre 6 et 8 g/dL), il faut poursuivre le traitement pendant 4 mois minimum.

En tout état de cause, le traitement ne sera interrompu qu’après vérification de la normalisation de l’hémoglobine, du VGM et de la ferritinémie.

Traitement étiologique

Un traitement étiologique peut s’imposer (fibrome utérin, lésion gastrique ou colique), mais il peut se résumer au seul apport répété de fer quand l’étiologie est incurable (hernie hiatale du sujet âgé, maladie de Rendu-Osler, règles abondantes sans cause favorisante), ou si sa cure n’est pas souhaitable. C’est le cas notamment des ménorragies par stérilet, s’il n’y a pas d’autre contraception possible : mieux vaut alors un traitement martial périodique (1 mois 2 à 3 fois par an, par exemple) qu’une ligature des trompes ou un œstroprogestatif s’il y a des facteurs de risque !

Le tableau V résume les questions à se poser devant une anémie, avant de se lancer dans un traitement martial.

ANÉMIES MICROCYTAIRES
HYPOSIDÉRÉMIQUES INFLAMMATOIRES

● Caractéristiques

Elles ne sont microcytaires que lorsqu’elles sont très évoluées (inflammation prolongée et importante des infections chroniques, maladies systémiques, cancers), par captation du fer et de la sidérophiline par les macrophages.

Mais elles sont longtemps normocytaires par réduction de l’effet de l’érythropoïétine sur les érythroblastes, ce qui aboutit, dans un premier temps, au ralentissement global de l’érythropoïèse (tableau VI).

Le diagnostic est en général facilité par un contexte clinique évocateur, orienté par l’existence de signes biologiques d’inflammation (vitesse de sédimentation élevée ainsi que les taux des

Tableau VI. – Exemples comparatifs de microcytoses.

	VGM (fl)	Hb (g/dL)
Carence en fer	60	7
Inflammation	75	7
Thalassémie mineure	60	11,5

VGM : volume globulaire moyen ; Hb : hémoglobine.

protéines de l’inflammation : CRP (C reactive protein), haptoglobulinémie, complément, alpha-2 globulinémie, fibrine...). Un signe permet de l’affirmer : la baisse de la capacité totale de fixation de la sidérophiline (tandis que la ferritinémie est franchement élevée) (tableau VII).

● Étiologies

- Les infections chroniques (foyers dentaires, sigmoidites, escarres, suppurations chroniques).
- Les maladies générales (polyarthrites, vasculites, collagénoses).
- Les lymphomes et les cancers.

● Traitement

Le traitement martial ne doit pas être prescrit.

ANÉMIES MICROCYTAIRES
HYPERSIDÉRÉMIQUES

● Caractéristiques

Ce sont souvent des anémies constitutionnelles, chroniques.

Il y a une surcharge en fer (principale cause de mortalité) : l’apport de fer est bien sûr contre-indiqué. La sidérémie et la ferritinémie sont très hautes (tableau VII).

● Étiologies

Causes constitutionnelles

Le mécanisme est une anomalie de synthèse des chaînes de globine ou de l’hème (β-thalassémies majeures, hémoglobinoses E des Asiatiques, anémies sidéroblastiques congénitales), marquées par une grande microcytose (souvent au-dessous de 60 fl), généralement une volumineuse splénomégalie et une hémochromatose secondaire.

La thalassémie mineure (ou trait thalassémique) se caractérise par une franche microcytose sans anémie (tableau VI) et n’expose à aucun risque particulier.

Tableau VII. – Anémies microcytaires.

	Fer sérique	Capacité totale de sidérophiline	Ferritinémie
Carences en fer	Bas	Élevée	Effondrée
Syndrome néphrotique	Bas	Basse	Effondrée
Syndrome inflammatoire	Bas	Abaissée	Élevée
Thalassémie majeure	Très élevé	Normale	Très élevée
Thalassémie mineure	Normal/élevé	Normale	Normale/élevée
Anémie sidéroblastique (acquise ou constitutionnelle)	Élevé	Normale	Très élevée
Anomalies de l’hème (exemple : saturnisme)	Élevé	Normale	Élevée

Anémies sidéroblastiques acquises du sujet âgé

Elles font partie des myélodysplasies ou « anémies réfractaires » (cf supra). Le diagnostic est affirmé par le myélogramme montrant la surcharge de fer autour des noyaux des érythroblastes à la coloration de Perl.

Le saturnisme (intoxication chronique au plomb) donne un tableau très proche, avec microcytose et apparition de ponctuations bleutées dans le cytoplasme des hématies. Il est diagnostiqué par les dosages de plombémie et plomburie et traité par perfusion d’éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA).

● Traitement

Dans la plupart des cas, il n’y a pas d’autre solution qu’un programme transfusionnel systématique, après phénotypage érythrocytaire complet, éventuellement associé à des perfusions sous-cutanées répétées de desferrioxamine (Desféral®) pour réduire l’hémochromatose secondaire. Dans le cas des thalassémies majeures, des allogreffes de moelle sont aujourd’hui proposées (chez l’enfant).

Erreurs à éviter

- ✓ Confondre anémie par carence en fer (qui peut être due à une hémorragie digestive chronique, répétée mais minime) et anémie par saignement (aiguë) :
 - la première est microcytaire : c’est l’érythropoïèse qui se fait mal par perte de fer ;
 - la deuxième est régénérative : c’est une perte de globules rouges.
- ✓ Évaluer les réserves en fer sur la seule sidérémie.
- ✓ Prescrire du fer en l’absence de microcytose.
- ✓ Prescrire du fer en cas de microcytose à ferritinémie élevée.
- ✓ Prescrire du fer injectable.
- ✓ Méconnaître une cause à traiter.
- ✓ Faire une fibroscopie gastrique et une colonoscopie aux 30 % de femmes non ménopausées carencées en fer.

Philippe Casassus : Professeur de thérapeutique au centre hospitalier universitaire de Bobigny, responsable de l'unité d'hématologie du service du Pr Guillevin, hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93009 Bobigny cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Casassus. Diagnostic des anémies microcytaires. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0020, 1998, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Bauters F et al. Les anémies microcytaires. In : Najman A et al eds. Hématologie (Précis des maladies du sang). Paris : Ellipses, 1994 : 1 ; 273-280	[4] Dagg JH, Goldberg A. Detection and treatment of iron deficiency. In : Callender ST eds. Iron deficiency and iron overload. London : Clinics in Haematology, 1973 ; 2 : 365-380
[2] Casassus P. Les anémies. In : Hillon P et al eds. Thérapeutique (de la physiopathologie au traitement). Paris : Éditions Frison-Roche, 1994 : 682-694	
[3] Casassus P. Les anémies par carence en fer. In : Casassus P, Le Roux G eds. Décision en hématologie. Paris : Vigot, 1990 : 118-126	

DIAGNOSTIC DES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

P CASASSUS

Les myélodysplasies sont des insuffisances médullaires qualitatives, acquises, survenant souvent chez le sujet âgé. Elles paraissent de plus en plus fréquentes, peut-être parce qu'elles sont plus souvent diagnostiquées aujourd'hui, sans doute aussi du fait de l'allongement de la durée de vie. Elles sont souvent primitives, mais peuvent se voir aussi au décours de certains traitements, en particulier antimitotiques. Elles témoignent en général d'un défaut de la myélopoïèse touchant une cellule souche très multipotente. Elles font toujours craindre une évolution leucémique, malheureusement de très mauvais pronostic.

© Elsevier, Paris.

DÉFINITION

Les myélodysplasies se caractérisent par des anomalies quantitatives, variables d'une forme à l'autre et d'un malade à l'autre, mais aussi qualitatives (morphologiques ou fonctionnelles) touchant simultanément les trois lignées sanguines.

Elles ont été regroupées dans le cadre d'un consensus international en cinq formes, dont certaines ne sont que des étapes évolutives de la même maladie (classification franco-américano-britannique [FAB])^[1].

DONNÉES PHYSIOPATHOLOGIQUES GÉNÉRALES

Le trouble essentiel est qualitatif et touche souvent une cellule souche.

Ceci aboutit à un dysfonctionnement de l'ensemble des processus de la myélopoïèse (dysmyélopoïèse), donnant des cellules morphologiquement anormales, fonctionnellement incompetentes (ceci sera développé plus loin), mais aussi une forte accentuation de l'avortement intramédullaire des cellules. On comprend ainsi que la moelle apparaisse souvent riche au myélogramme, mais que son dysfonctionnement aboutisse à une sortie diminuée des cellules mûres : ce sont des « **insuffisances médullaires à moelle riche** ».

Un des stigmates les plus habituels de ce dysfonctionnement est la macrocytose, parfois majeure, souvent révélatrice. En l'absence de contexte alcoolique, elle doit alerter si l'on n'observe :

- ni élévation des réticulocytes (il s'agit d'anémies non régénératives, même si les réticulocytes ne sont pas nuls) ;
- ni effondrement des taux sériques de vitamine B₁₂ ou d'acide folique (cf chapitre « Diagnostic d'une anémie macrocytaire »), encore qu'une carence en folate associée, en général accessoire, soit possible.

Dans la plupart des cas, comme pour les anémies mégalo-blastiques, la synthèse de l'hémoglobine, qui

dépend de l'acide ribonucléique (ARN), non altérée, se poursuit normalement. La concentration seuil de l'hémoglobine intracytoplasmique de 20 % est atteinte dans les délais habituels, provoquant un arrêt des mitoses, alors que celles-ci ont été moins nombreuses du fait des anomalies de synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) : les globules rouges produits seront donc plus gros que normalement. Il s'agit d'une **anémie macrocytaire non régénérative**^[2].

L'anémie est encore accentuée par la diminution de la durée de vie des hématies produites, souvent anormales, ce qui peut entraîner quelques stigmates d'hémolyse, d'autant plus nets que la dysérythropoïèse est plus profonde.

QUAND ÉVOQUER LE DIAGNOSTIC ?

● Circonstances sémiologiques

La manifestation habituelle des myélodysplasies est le syndrome anémique. Il est beaucoup plus rare qu'une complication infectieuse en rapport avec la neutropénie, ou qu'un syndrome hémorragique, favorisé par une thrombopénie, soient révélateurs.

Mais il est encore plus fréquent que la découverte soit faite sur une numération systématique, chez un sujet âgé un peu fatigué : la valeur d'appel d'une macrocytose est alors très grande.

D'autres circonstances plus « cliniques » sont rares :

- une **splénomégalie**, qui ne se voit que dans la « leucémie myélomonocytaire chronique »^[5], une forme très proche des syndromes myéloprolifératifs chroniques, notamment de la leucémie myéloïde chronique (LMC), mais sans chromosome Philadelphie et, en revanche, caractérisée par une forte monocytose dans une hyperleucocytose franche. Il est utile de noter que les myélodysplasies sont habituellement dépourvues de syndrome tumoral ;
- un **tableau de vascularite**, parfois indistinguishable cliniquement et histologiquement d'une périartérite noueuse, peut se voir, surtout dans les formes s'accompagnant de blastose partielle.

● Étiologies

La forme primitive est la plus fréquente.

Il est important de savoir que les produits leucémogènes, tels que les alkylants, utilisés comme antimitotiques ou comme immunosuppresseurs (cyclophosphamide : Endoxan Asta®), ou les rayons X, donnent habituellement des leucémies précédées d'une phase de myélodysplasie ayant les caractères des anémies réfractaires à blastose partielle (AREB)^[4, 6]. Notamment, dans le suivi de tout malade ayant reçu ce type de traitement, il faudra être alerté par l'apparition d'une macrocytose franche (supérieure à 100 fl), d'une neutropénie ou d'une thrombopénie bien à distance du traitement.

DIFFÉRENTS TYPES DE MYÉLODYSPLASIES

● Anémies sidéroblastiques

Physiopathologie

Elles sont acquises, surviennent essentiellement chez le sujet âgé et sont en général primitives. Elles ont toutefois un point commun avec les anémies sidéroblastiques congénitales : elles comportent des anomalies de la synthèse de l'hémoglobine, mais à un degré moindre que l'altération portant sur l'ADN. Il existe souvent une franche hypochromie, quelques microcytes sur le frottis avec un volume globulaire moyen parfois discrètement diminué au début, plus souvent augmenté par la suite. L'un des phénomènes notables est le défaut d'utilisation du fer intracellulaire par l'érythroblaste : le fer s'accumule dans les cellules et il existe des signes croissants, biologiques puis cliniques, de surcharge en fer.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'examen de la moelle, très riche, en particulier en érythroblastes, qui prennent un aspect caractéristique à la coloration de Perl's (spécifique du fer). Cet examen montre que beaucoup d'entre eux ont leur noyau entouré de mottes de fer (présents dans les mitochondries périnucléaires), donnant l'aspect de **sidéroblastes en « couronne »** (tableau I).

Tableau I. – Anémies « réfractaires » (myélodysplasies). Caractéristiques hématologiques.

Dénomination	Pourcentage de blastes dans la moelle	Pourcentage de blastes dans le sang	Sidéroblastes en couronne dans la moelle	Monocytose élevée (> 1 000/mm ³)
Anémie sidéroblastique	< 5 %	< 1 %	> 15 %	Non
Anémie réfractaire pure	< 5 %	< 1 %	< 15 %	Non
AREB	5 à 20 %	< 5 %	Possibles	Non
AREBt	20 à 30 %	> 5 %	Possibles	Non
Leucémie myélo-monocytaire	< 20 %	< 5 %	Possibles	Oui

AREB : anémie réfractaire à blastose partielle ; AREBt : anémie réfractaire à blastose partielle en transformation.

Tableau II. – Anémies « réfractaires » (myélodysplasies). Caractéristiques principales.

Dénomination	Atteinte des autres lignées	Risque d'évolution vers une LA	Espérance moyenne de vie	Cause de mort fréquente
Anémie sidéroblastique	Rare	< 10 %	4 à 8 ans	Hémochromatose
Anémie réfractaire pure	Fréquente	10 à 20 %	3 à 5 ans	LA Aplasie
AREB	Habituelle	50 à 80 %	1 an	LA ⁺⁺⁺ Aplasie
Myélodysplasie chimio-induite (LA secondaires aux alkylants)	Habituelle	90 à 100 %	< 1 an	LA
Leucémie myélo-monocytaire	Hyperleucocytose avec monocytose, puis cytopénies	30 à 60 %	2 à 4 ans	LA

LA : leucémie ; AREB : anémie réfractaire à blastose partielle.

Sur le plan biochimique, on note une franche élévation de la ferritinémie (et de la sidérémie).

Évolution et traitement

Le risque est avant tout celui de l’anémie. L’évolution leucémique est exceptionnelle (tableau II).

Il n’y a pas de traitement : la seule action utile est donc de **prévoir des transfusions de culots globulaires lorsqu’elles sont nécessaires**. La règle est de ne pas laisser le taux d’hémoglobine descendre au-dessous de 8 g/dL. Il se peut que la situation soit acceptable dans un premier temps (quelques mois, voire quelques années). Mieux vaut temporiser le plus possible. Mais dès lors que les besoins transfusionnels surviennent, il est préférable de planifier à l’avance les transfusions, pour un meilleur confort du malade.

Deux écueils majeurs existent (en dehors des risques infectieux) :

- le **risque d’allo-immunisation antiérythrocytaire**, qui justifie que l’on établisse, avant la première transfusion, un phénotype érythrocytaire complet pour pouvoir, si nécessaire, prescrire du sang « phénotypé » ;
- l’**aggravation de l’hémochromatose** qui existe déjà spontanément : problème secondaire si la maladie survient après 80 ans, elle pose un réel problème chez le sujet plus jeune qu’on ne peut évidemment pas « saigner ». L’utilisation de la

desferrioxamine (Desféral®), coûteuse et de maniement malcommode, peut aider à réduire la surcharge.

Rôle du médecin généraliste

Dans cette pathologie chronique, son rôle est essentiel, à l’écoute du malade, pour évaluer sa tolérance à l’anémie et juger des besoins transfusionnels, qui peuvent varier dans le temps :

- parce que l’anémie a tendance à s’exagérer au fil des mois ;
- parce que la tolérance peut aussi devenir moins bonne (majoration d’une athérosclérose coronarienne, par exemple).

● Anémies réfractaires avec excès de blastes

Physiopathologie

Il s’agit en réalité d’authentiques leucémies myéloïdes, mais à « malignité atténuée », au point que certains auteurs les ont appelées « leucémies oligoblastiques ». Elles associent :

- un **contingent leucémique** (blastique), d’origine donale (souvent objectivable par la mise en évidence d’une anomalie acquise du caryotype : c’est souvent le cas pour les formes qui sont induites par des chimiothérapies ou des radiations, comme une perte d’un chromosome 5 ou 7), parfois oligoclonale, mais qui reste limité, en tout cas inférieur aux 30 % d’infiltration médullaire qui

définissent la « leucémie aiguë ». La particularité de cette « blastose partielle » est qu’elle peut rester spontanément stable pendant quelques mois, exceptionnellement quelques années ;

■ **des signes traduisant le dysfonctionnement global de la moelle** (dysmyélopoïèse), qui traduisent le fait que c’est une cellule souche multipotente qui est initialement malade : toutes les lignées sont en général concernées. Ces anomalies sont morphologiques, mais aussi fonctionnelles^[3] ;

■ pour la lignée érythrocytaire :

- des anomalies du taux intracytoplasmique de certaines enzymes érythrocytaires, ce qui pourrait expliquer la réduction de la durée de vie des globules rouges, au point parfois de s’accompagner de signes patents d’hémolyse périphérique (baisse habituelle de l’haptoglobulinémie, élévation de la bilirubine libre et des lactocodéshydrogénases) ;
- des anomalies de la régulation de la synthèse des chaînes de globine, avec ascension du taux d’hémoglobine fœtale par exemple ;
- des modifications des structures antigéniques de membrane, pouvant aboutir à des changements de groupe ou à la coexistence de doubles populations de groupes différents (dans le système ABO notamment) ;

■ pour la lignée granuleuse :

- des anomalies touchant les différentes étapes de la fonction du polynucléaire neutrophile (PN) : chimiotactisme, phagocytose, bactéricidie, aggravant encore le risque infectieux induit par la neutropénie ;

■ pour la lignée plaquettaire :

- une thrombopathie, expliquant un allongement du temps de saignement malgré, parfois, un taux de plaquettes normal, responsable d’ecchymoses et d’hémorragies muqueuses.

Diagnostic

Il repose sur la mise en évidence de l’excès de blastes coexistant avec des dysmorphies cellulaires.

■ Anomalies sur l’hémogramme

Anomalies de la lignée rouge :

■ quantitatives : anémie, qui a tendance à s’aggraver dans le temps, peu régénérative, ou avec une réticulocytose parfois assez élevée, mais qui ne suffit pas à compenser l’anémie ;

■ qualitatives : les hématies sont souvent de taille (anisocytose) et de coloration (polychromatophilie) variables, avec souvent des résidus nucléaires abondants (corps de Jolly) ou des inclusions cytoplasmiques (ponctuations basophiles).

Anomalies de la lignée plaquettaire :

- quantitatives : thrombopénie, d’importance diverse, sans autre trouble de l’hémostase ;
- qualitatives : plaquettes parfois dégranulées.

Anomalies de la lignée blanche :

- quantitatives : neutropénie, menaçante si elle descend au-dessous de 500/mm³ ;
- qualitatives : le cytoplasme des PN paraît souvent dégranulé (ce qui est lié à une baisse de la bactéricidie), et on rencontre souvent une anomalie acquise très pathognomonique, l’anomalie de Pelger, de type « homozygote » (noyau arrondi) ou « hétérozygote » (noyau en forme d’haltères) ;
- présence parfois de blastes circulants (en petit nombre : 1 à 5 %).

■ Myélogramme indispensable au diagnostic

Anomalies de la lignée rouge :

- quantitatives : l'érythroblastose est de richesse très variable, mais quand elle est abondante, les troubles morphologiques sont majeurs ;
- qualitatives : on peut y voir des érythroblastes de grande taille, voire quelques vrais mégakaryoblastes, un nombre exagéré de sidéroblastes, souvent un cytoplasme anormal, feuilleté et hypochrome.

Anomalies de la lignée plaquettaire :

- les mégacaryocytes sont souvent anormaux, uni- ou bilobés. Une anomalie fréquente est la présence de « micromégacaryoblastes ».

Anomalies de la lignée blanche :

- l'aspect dégranulé du cytoplasme des PN se voit aussi au stade myélocytaire ;
- c'est bien sûr l'**excès de blastes (5 à 20 %)** (souvent de type « myéloblastique », qui caractérise cette AREB.

Évolution et traitement

L'évolution se fait le plus souvent vers une transformation en leucémie aiguë franche, rapidement mortelle, car très résistante au traitement. Cette évolution peut survenir après une phase de stabilisation de plusieurs mois à 4 à 5 ans (dans les meilleurs des cas), spontanée quelquefois, ou favorisée par certains traitements comme les très petites doses de **cytarabine (Aracytine®)**, 5 à 10 mg matin et soir par voie sous-cutanée, pendant 10 à 15 jours par mois. Ailleurs, la dysmyélopoïèse est telle qu'une grande pancytopenie s'installe, pouvant être mortelle avant que l'acutisation n'apparaisse.

Lorsque l'AREB est découverte chez un sujet jeune (de moins de 50 ans), une attitude plus « agressive » est aujourd'hui envisagée : chimiothérapie du type de celles utilisées dans les leucémies aiguës, puis intensification avec greffe de moelle (allogénique ou autologue).

La forme dite « AREB en transformation » n'est qu'une phase de passage entre l'AREB et la leucémie aiguë proprement dite.

Rôle du médecin généraliste

Ici aussi son rôle est majeur. Ces malades sont souvent traités en ambulatoire, parfois avec l'aide

des services d'hospitalisation à domicile. Un suivi très rigoureux et répété (en général hebdomadaire) s'impose pour dépister les besoins transfusionnels, déceler et traiter (rapidement) une infection bactérienne (tout accès fébrile doit être considéré comme bactérien) ou une complication hémorragique. C'est un domaine où la coopération entre médecin de ville et médecin hospitalier est particulièrement utile.

● Leucémies myélomonozytaires chroniques

Diagnostic

Il y a un **signe majeur** : l'excès de monocytes, c'est-à-dire plus de 1 000/mm³ (tableau I) à deux examens successifs.

La **leucocytose** est en général augmentée (10 000 à 50 000 ou plus), avec une myélémie qui donne une impression de « syndrome myéloprolifératif », d'autant plus qu'une splénomégalie est fréquente.

Une **anémie**, d'abord modérée, est habituelle et devient peu à peu le symptôme dominant.

Le **myélogramme** ou la **biopsie médullaire** montrent à la fois des signes d'hyperplasie granulocytaire et un excès de monocytes, quelquefois un petit excès de blastes et des signes de dysmyélopoïèse, mais le caryotype ne retrouve pas le chromosome Philadelphie caractéristique de la LMC.

Évolution et traitement

L'évolution se fait souvent, mais de façon lentement progressive, vers l'acutisation.

L'anémie, une thrombopénie peuvent poser des problèmes propres, nécessitant des transfusions répétées.

Par rapport aux autres formes de myélodysplasies, il y a ici davantage de syndrome tumoral, avec même des risques d'hyperuricémie (et crises de goutte), d'hyperuraturie (et précipitations tubulaires) et d'infarctus spléniques.

● Anémies réfractaires pures (réfractaires à l'acide folique et à la vitamine B₁₂)

Diagnostic

Elles présentent les mêmes signes de dysmyélopoïèse que les AREB... sans excès de blastes.

Le diagnostic est donc fait sur l'association d'une anémie très souvent macrocytaire (mais non mégakaryoblastique et sans baisse des taux sériques de vitamine B₁₂ et d'acide folique), de dysmyélopoïèse, dans une moelle sans blastose ni excès de sidéroblastes.

Évolution, traitement et rôle du médecin généraliste

L'évolution est très proche de celle des AREB, avec cependant un risque leucémique moindre et plus tardif. La prise en charge thérapeutique et le suivi sont les mêmes que pour les AREB.

- ✓ **Anémie macrocytaire chez le sujet âgé : ce peut être une carence vitaminique... ou une anémie « réfractaire » aux vitamines.**
- ✓ **Macrocytose dans le suivi d'un traitement par un alkylant (ou un immuno-suppresseur) : attention à la leucémie induite !**
- ✓ **Bien lire les comptes rendus de frottis sanguins : des PN dégranulés, des PN de type Pelger sont très évocateurs de myélodysplasie.**
- ✓ **Cela ne sert à rien de donner du fer à un patient atteint d'anémie réfractaire, d'autant qu'il est en général hémochromatosique !**
- ✓ **L'AREB est une forme de leucémie « partielle », mais son pronostic est encore pire que celui des leucémies aiguës franches, car si une phase stable est possible, elle reste incurable.**

Philippe Casassus : Professeur de thérapeutique au centre hospitalier universitaire de Bobigny, responsable de l'unité d'hématologie du service du Pr Guillevin, hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93009 Bobigny cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Casassus. Diagnostic des syndromes myélodysplasiques. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0125, 1998, 3 p

RÉFÉRENCES

- [1] Bennett TM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982 ; 51 : 189-199
- [2] Casassus P, Le Roux G. Décision en hématologie. Paris : Vigot, 1991 : 1-411
- [3] Dreyfus B. Hématologie. Paris : Flammarion, 1993
- [4] Guillevin L. Pathologie iatrogène. Paris : Masson, 1993 : 1-448
- [5] Najman A, Verdy E, Potron G, Isnard F. Hématologie. Paris : Ellipses, 1994 ; 2 : 55-68

- [6] Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T. Etiopathogeny, prognosis and therapy of myelodysplastic syndromes. *Hematol Cell Ther* 1997 ; 39 : 277-294
- [7] Wintrobe MM. Hématologie clinique (8^e ed). Padoue : Piccin, 1990
- [8] Wintrobe S. Clinical hematology (9th ed). In : Lee GR eds. Philadelphia : Lea & Fibiger, 1993

DIAGNOSTIC D'UNE PANCYTOPÉNIE ET D'UNE BICYTOPÉNIE

P CASASSUS

Q u'est-ce qu'une pancytopénie ? C'est par définition la baisse du taux des différentes cellules sanguines dans le sang. Plus précisément, on entend par ce terme la diminution associée du taux sanguin des hématies, des leucocytes (globalement) et des plaquettes (tricytopénie).

À quoi doit-elle faire penser ? Elle doit toujours faire craindre une maladie de la moelle, et tout particulièrement une leucémie aiguë, mais aussi, quelles qu'en soient les causes, des accidents secondaires aux différentes cytopénies. Elle peut justifier par elle-même la prescription de traitements symptomatiques.

Il faut en fait y adjoindre les bicytopénies qui, bien souvent, reconnaissent les mêmes causes et doivent donc être explorées en suivant le même raisonnement.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

La pancytopénie et la bicytopénie sont des syndromes qui peuvent s'observer dans des situations de mécanismes très variés dont dépend le pronostic à moyen et long terme. On peut les regrouper en trois types : central, périphérique ou mixte. Quelques principes de raisonnement simples partant de l'observation clinique et de la lecture de l'hémogramme permettent le plus souvent de comprendre le ou les mécanismes physiopathologiques en cause.

Il est important de faire cet effort de raisonnement rigoureux, car le mécanisme de la pancytopénie influe aussi sur le pronostic immédiat, lié, bien sûr, à la gravité propre des symptômes et notamment à l'intensité de chacune des cytopénies, mais pas exclusivement.

En pratique, voici les questions que l'on est amené à se poser : peut-il s'agir d'une leucémie ? Peut-il s'agir d'une autre maladie maligne de la moelle ? Peut-il s'agir d'une aplasie primitive de la moelle ? Dans ce dernier cas, y a-t-il des traitements urgents à prescrire ou à ne pas prescrire ? Quels sont les critères de pronostic ? Y a-t-il des risques immédiats et des gestes « qui sauvent » ? Peut-il s'agir d'une pathologie bénigne ou curable ?

Encore faut-il d'abord faire la part de ce qui est maladie de la moelle et de ce qui est cause périphérique, dont les risques sont très différents, et retenir ces deux réflexions :

- une pancytopénie n'est pas synonyme d'aplasie ;
- la plus fréquente cause de bicytopénie est la cirrhose.

DÉFINITIONS

Une pancytopénie se définit par la baisse simultanée de :

- la lignée érythrocytaire (évaluée par la baisse de l'hémoglobine au-dessous de 12 et 13 g/dL respectivement chez la femme et l'homme) ;
- la lignée leucocytaire : moins de 4 000 leucocytes/mm³ (ou 4 G/L), mais une neutropénie isolée (moins de 1 500/mm³) a la même valeur s'il n'y a pas de baisse de l'ensemble des leucocytes ;
- la lignée plaquettaire : moins de 150 000/mm³ (ou 150 G/L).

Une bicytopénie correspond le plus souvent à une baisse simultanée des leucocytes et des plaquettes, mais toute autre configuration est possible et conduira à entreprendre un raisonnement physiopathologique similaire.

PANCYTOPÉNIES DE MÉCANISME CENTRAL

● Mécanismes

Elles correspondent à une insuffisance de production des diverses lignées médullaires, qui peut être :

- quantitative : il n'y a plus assez de cellules souches, parce qu'elles ont disparu ou parce qu'elles sont inhibées par des cellules malignes ;
- qualitative : la moelle est riche, mais la myélopoïèse est déficiente, parce qu'il y a un manque de vitamines (anémies « mégaloblastiques ») ou non (anémies « réfractaires », sous-entendu réfractaires au traitement vitaminique).

● Pancytopénies centrales par diminution ou disparition des précurseurs

Aplasies médullaires

Dans leurs formes primitives (idiopathiques), ce sont les causes de pancytopénie les plus rares.

La moelle est désertique, ne comportant ici et là que quelques lymphocytes perdus entre les cellules graisseuses.

L'hémogramme est caractérisé par des cytopénies, de degré variable suivant les lignées, dont l'anémie est « arégénérative », c'est-à-dire que les réticulocytes sont effondrés, proches de zéro, et en général « normocytaire » (c'est-à-dire avec un volume globulaire moyen [VGM] entre 82 et 95 fl).

La leucopénie s'accompagne d'une neutropénie absolue avec une « inversion de la formule leucocytaire », car, si la durée de vie courte des polynucléaires neutrophiles (PN) explique qu'une neutropénie s'installe alors rapidement, les lymphocytes, dont certains sont à durée de vie longue (lymphocytes « mémoires »), circulant à partir des organes lymphoïdes périphériques, sont beaucoup moins concernés par l'atteinte de la moelle (tableau I).

Le mécanisme est parfois immunologique (30 à 40 % des cas), ce qui explique les essais, parfois couronnés de succès, des traitements immunosuppresseurs. Ailleurs, il est inconnu, même si l'on peut parfois incriminer une exposition à un toxique industriel (dérivés du benzène) ou agricole et l'exposition répétée aux radiations ionisantes. Dans d'autres cas, un virus (comme certaines hépatites non A, non B, non C) ou un médicament (comme le chloramphénicol qui donne des aplasies définitives, les sels d'or ou la D-pénicillamine) est peut-être en cause.

Tableau I. – Exemple de numération formule sanguine d'aplasie médullaire.

Hb : 6,5 g/dL
VGM : 87 fl
Réticulocytes : 0,1 % (= 2 400/mm ³)
Plaquettes : 19 000/mm ³
Leucocytes : 3 000/mm ³
PN : 20 % (= 600/mm ³)
Lymphocytes : 75 % (= 2 250/mm ³)
Monocytes : 5 %

Hb : hémoglobine ; VGM : volume globulaire moyen ; PN : polynucléaires neutrophiles.

Les aplasies secondaires aux traitements anticancéreux sont beaucoup plus fréquentes, très généralement réversibles (sauf après certains traitements de conditionnement de greffe de moelle), surtout aujourd'hui avec l'utilisation des facteurs de croissance des granuleux (G-CSF [*granulocyte colony stimulating factor*] : Neupogen®, Granocyte® ou GM-CSF [*granulocyte macrophage colony stimulating factor*] : Leucomax®) qui devraient être complétés très prochainement par un équivalent de la thrombopoïétine (stimulant la mégacaryocytopoïèse) et le CSF (*colony stimulating factor*) ou l'interleukine 3 (IL3), stimulant les cellules souches.

Leucémies

■ Leucémies aiguës

Les leucémies aiguës (LA) peuvent se présenter avec le même tableau hématologique qu'une aplasie médullaire idiopathique, c'est-à-dire sous la forme d'une pancytopenie pure, isolée, sans cellules anormales circulantes, sans syndrome tumoral clinique, et alors seul le myélogramme pourra apporter le diagnostic. Celui-ci est en réalité souvent envisagé sur l'analyse du frottis sanguin par un laboratoire spécialisé qui peut, parmi les cellules classées en « lymphocytes », dépister des cellules indifférenciées d'allure blastique. Ce type de leucémie s'oppose aux formes très tumorales par une cinétique de multiplication cellulaire plus lente, et elle a un pronostic de ce fait un peu meilleur. Il peut s'agir aussi bien de LA myéloblastiques que lymphoblastiques (LAL). Ces formes sont importantes à connaître pour éviter une prescription intempestive de corticoïdes qui peuvent être suffisamment efficaces dans une LAL de l'enfant pour obtenir une rémission rapide, avec disparition des lymphoblastes de la moelle, mais temporaire, avec un risque pour l'évolution ultérieure, compromise par le retard mis à débiter le traitement adéquat. En outre, la rapidité d'effet de la corticothérapie peut s'accompagner d'une cytolyse au point d'entraîner une hyperuraturie avec son risque d'anurie dès lors que la prophylaxie usuelle (hyperhydratation et administration d'urate-oxydase) n'aura pas été prescrite.

Tableau II. – Exemple de numération formule sanguine d'une leucémie à tricholeucocytes.

Hb : 8,5 g/dL
VGM : 90 fl
Réticulocytes : 0,7 % (= 20 000/mm ³)
Plaquettes : 55 000/mm ³
Leucocytes : 3 500/mm ³
PN : 20 % (= 700/mm ³)
Lymphocytes : 76 % (= 2 660/mm ³) dont 7 % évoquant des tricholeucocytes
Monocytes : 1 % (= 35/mm ³)
Myélocytes : 3 %

+ présence de deux érythroblastes pour 100 leucocytes

Hb : hémoglobine ; VGM : volume globulaire moyen ; PN : polynucléaires neutrophiles.

■ Hémopathies lymphoïdes chroniques

Il est exceptionnel qu'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) se présente sous l'apparence d'une pancytopenie. Cela se voit essentiellement dans les rares formes splénomégaliennes pures (ou presque), plus fréquentes dans les exceptionnelles LLC de type T, et correspondant alors à ce que l'on a longtemps appelé le syndrome de Felty. C'est l'étude de l'immunophénotypage des lymphocytes circulants (ou médullaires) qui est l'examen le plus intéressant pour affirmer le diagnostic et typer la population leucémique.

En revanche, il est une hémopathie lymphoïde chronique B, assez rare mais intéressante à connaître (car généralement facile à traiter), la leucémie à tricholeucocytes, qui se présente souvent sous forme d'une pancytopenie à la fois centrale et périphérique. Trois mécanismes y sont associés :

- l'infiltration médullaire diffuse par ces cellules lymphoïdes B atypiques que sont les tricholeucocytes (plus grands que les lymphocytes, au cytoplasme large et pâle, aux limites floues, aux prolongements « chevelus » et au noyau moins dense) ;
- la myélofibrose, diagnostiquée sur biopsie médullaire (BM), phénomène très exceptionnel dans une prolifération lymphoïde ;
- l'hypersplénisme, car la splénomégalie est le symptôme clinique le plus habituellement rencontré, souvent isolément.

Une anomalie de l'hémogramme doit y faire penser, surtout si la leucocytose n'est pas encore trop effondrée : la quasi-absence des monocytes (nettement inférieurs aux 200/mm³ habituels) (tableau II). Il n'y a guère en effet d'autre hémopathie qui fasse disparaître à ce point cette population monocyttaire, ce qui explique du reste la fréquence de deux types d'infections à germes « intracellulaires » : la tuberculose et la légionellose.

Myélofibroses

La pancytopenie est due, au moins pour une part, à l'infiltration de la trame réticulaire de la moelle par des fibres de réticuline et de collagène, secondaire à

la stimulation des fibroblastes par un clone médullaire anormal (il est probable qu'il existe aussi, surtout en fin d'évolution, une inhibition directe de la myélopoïèse par le clone lui-même). On voit ainsi coexister diverses cytopénies et un passage de précurseurs immatures dans le sang, chassés hors des espaces médullaires réduits par la fibrose : d'où l'érythromyélie qui associe à la myélie la présence de fréquents érythroblastes.

■ Myélofibroses primitives

Splénomégalie myéloïde

Proche de la leucémie myéloïde chronique (LMC) (dont elle se distingue par l'absence de chromosome Philadelphie et la présence de la myélofibrose), elle est d'évolution chronique, longtemps bien tolérée au début, comportant souvent une splénomégalie (progressivement monstrueuse), une hyperleucocytose avec une érythromyélie et des hématies déformées, mais elle tend à évoluer vers une pancytopenie par désertification de la moelle, finissant par entraîner des complications mortelles (quand elle n'évolue pas vers une transformation en leucémie aiguë : 10 à 20 % des cas).

Myélofibrose aiguë

Dans la myélofibrose aiguë, la pancytopenie est au premier plan, souvent sans splénomégalie, et la fibrose intense est révélée par la BM. Cette maladie, encore plus rare, mal comprise et grave, est quelquefois réversible avec certains traitements (interféron, corticothérapie...).

■ Myélofibroses accompagnant les leucémies

Aiguës ou chroniques (cf leucémies à tricholeucocytes), elles sont responsables d'une majoration de la pancytopenie due à la leucémie qui est souvent associée à une érythromyélie évocatrice, et d'une densification osseuse qui peut rendre difficile le diagnostic de la leucémie par le myélogramme, imposant alors la BM.

● Pancytopenies par déficit qualitatif de la production (dysmyélopoïèse)

Anémies mégalo-blastiques

■ Mécanisme

Il s'agit d'une insuffisance médullaire par altération des mitoses provoquée par un manque de tétrahydrofolate, soit dû à une carence d'apport ou d'utilisation des folates, soit secondaire à un effondrement des réserves en vitamine B₁₂ (principalement dans le cadre de l'anémie de Biermer, mais aussi des gastrectomies totales ou de la maladie de Crohn). Le tétrahydrofolate, formé en présence de vitamine B₁₂, est en effet indispensable à la synthèse de la thymidine qui entre dans la constitution de la molécule d'acide désoxyribonucléique mais pas d'acide ribonucléique : d'où le mauvais fonctionnement, le retard et même l'avortement des mitoses dans les tissus à fort renouvellement comme la moelle (toutes les lignées sont concernées, et pas seulement la lignée rouge) et le tube digestif, sans perte de l'activité enzymatique (permettant par exemple le maintien d'une synthèse normale de l'hémoglobine dans les érythroblastes « macrocytaires »).

Tableau III. – Exemple de numération formule sanguine dans une anémie mégalo-blastique.

Hématies : 1 200 000/mm ³	Leucocytes : 3 500/mm ³
Hématocrite : 14 %	PN : 40 %
Hb : 4,8 g/dL	PE : 1 %
VGM : 117 fl	Lymphocytes : 45 %
Réticulocytes : 2 %	Monocytes : 14 %
Plaquettes : 70 000/mm ³	

Sur le frottis, sont signalés :
- une anisocytose, une poikilocytose, une polychromatophilie, avec des macrocytes et des ovalocytes, des corps de Jolly
- des polynucléaires polysegmentés

PN : polynucléaires neutrophiles ; Hb : hémoglobine ; PE : polynucléaires éosinophiles ; VGM : volume globulaire moyen.

■ **Diagnostic**
Il est évoqué sur le fait que la pancytopenie s’accompagne de signes de la dysmyélopoïèse mégaloblastique : franche augmentation du VGM (souvent au-dessus de 100 fl), PN polysegmentés (signe pathognomonique) et souvent de grande taille (tableau III). Le myélogramme vient confirmer le diagnostic en montrant une moelle riche, notamment en érythroblastes, majoritairement dystrophiques, de grande taille, basophiles (mégalo-blastes), mais aussi avec des mégacaryocytes dysmorphiques, des myélocytes et des métamyélocytes géants. Les signes cliniques peuvent apporter une aide si l’examen de la bouche montre une langue décapillée (glossite de Hunter) ou si l’on note des symptômes du syndrome neuroanémique (paresthésies au début, puis signe de Romberg et syndrome pyramidal). Le diagnostic sera affirmé sur le dosage de la vitamine en cause (B₁₂ ou acide folique).

Myélodysplasies

■ **Mécanisme**
Il s’agit toujours d’une dysmyélopoïèse, c’est-à-dire de l’altération qualitative de la formation des différentes lignées myéloïdes : neutrophiles, hématies, plaquettes. Mais la cause n’est pas ici une carence en vitamine, d’où le terme longtemps utilisé d’« anémie réfractaire » (à la vitamine B₁₂), mais une anomalie acquise des mitoses, en général en rapport avec des altérations chromosomiques (activation d’oncogènes).

■ **Diagnostic**
Ces insuffisances médullaires qualitatives, qui s’observent essentiellement chez le sujet âgé, lorsqu’elles sont responsables de pancytopenie, correspondent le plus souvent à ce que l’on appelle les « anémies réfractaires à excès de blastes », et sont en fait de réelles leucémies « pauciblastiques » qui associent :

- une pancytopenie avec une baisse des différentes lignées de façon très inégale d’une lignée à l’autre et d’un malade à l’autre ;
- des anomalies qualitatives, visibles dans le sang et la moelle, qui s’observent suivant les malades sur le plan morphologique (PN dégranulés, macrocytes, sidéroblastes dans la moelle, mégacaryocytes à noyau dystrophique) ou fonctionnel (déficit de la bactéricidie, allongement du

temps de saignement, hémolyse intramédullaire, raccourcissement de la durée de vie des hématies) ;
- un excès de blastes dans la moelle (entre 5 et 20 %), avec parfois blastose sanguine modérée.
Le myélogramme est indispensable au diagnostic. Le traitement est souvent palliatif ou symptomatique (notamment par des transfusions itératives), mais certains sujets peuvent bénéficier de petites doses de chimiothérapie (cytarabine). Des essais de traitement par des facteurs de croissance (G-CSF, érythropoïétine) sont actuellement en cours.

PANCYTOPÉNIES DE MÉCANISME PÉRIPHÉRIQUE

● Mécanisme

Elles correspondent à des situations où la production médullaire est normale, mais où les lignées sanguines sont abaissées. Cela peut exister dans deux situations :
- toutes les cellules sont stockées exagérément dans la rate, où leur durée de vie est alors souvent écourtée : c’est l’hypersplénisme, situation fréquente. Dans ce cas, les lymphocytes sont « piégés » dans la rate, au même titre que les autres cellules sanguines. Lorsque l’hypersplénisme est responsable d’une leucopénie, il n’y a pas d’inversion de la formule leucocytaire (sauf si la maladie causale est elle-même responsable d’hyperlymphocytose). C’est un signe assez évocateur, sauf s’il existe une cause associée de lymphopénie (infection par le virus de l’immunodéficience humaine, corticothérapie prolongée par exemple) ;
- il existe une diminution de la durée de vie des divers éléments figurés du sang, de façon simultanée, par un mécanisme immunologique : dans ce cadre, les tricytopenies sont possibles, mais tout à fait exceptionnelles, les bicytopenies moins rares, essentiellement au cours des maladies auto-immunes (lupus).

● Hypersplénisme

Définition

Il s’agit du stockage accentué des cellules sanguines dans la rate, soit qu’il y ait une franche augmentation du volume de la rate (splénomégalie cliniquement patente), soit d’un gradient de pression

Tableau IV. – Exemple de numération formule sanguine d’hypersplénisme par cirrhose.

Globules rouges : 3 200 000/mm ³	PN : 56 %
Hb : 12 g/dL	PE : 1 %
VGM : 106 fl	Lymphocytes : 37 %
Plaquettes : 70 000/mm ³	Monocytes : 6 %
Leucocytes : 3 200/mm ³	

PN : polynucléaires neutrophiles ; Hb : hémoglobine ; PE : polynucléaires éosinophiles ; VGM : volume globulaire moyen.

élevé entre la rate et le système porte, qu’il y ait ou non splénomégalie, gênant la sortie des cellules sanguines de la rate vers la veine splénique (c’est le cas de l’hypertension portale). Par définition, la moelle est bien sûr normalement riche. Il peut arriver, surtout quand la rate est très volumineuse, qu’une diminution de la durée de vie des cellules sanguines dans la rate accentue encore les cytopenies. Cela peut justifier l’indication d’une splénectomie.

Cirrhose (alcoolique ou non)

Elle est ainsi la cause la plus fréquente de bicytopenie. La première lignée concernée est habituellement la lignée plaquettaire. La thrombopénie est même souvent le signe le plus précoce pouvant faire évoquer une cirrhose, avant les autres cytopenies, bien avant l’apparition d’anomalie biologique hépatique ou de signe clinique d’hypertension portale. La numération plaquettaire est le plus souvent modérément abaissée, entre 50 000 et 120 000/mm³. Ce n’est que lorsque la cirrhose s’aggrave, a fortiori quand apparaissent des complications avec signes de coagulation intravasculaire disséminée, que la thrombopénie peut devenir plus menaçante. La deuxième lignée atteinte est ensuite la lignée blanche, sans inversion de formule, comme nous l’avons vu. La leucopénie est d’autant plus basse que la cirrhose est évoluée, sans préjuger des autres mécanismes de leucopénie possibles. Il est rare qu’elle soit responsable par elle-même d’une infection. Enfin, l’anémie est plus rare (bien qu’il existe toujours un phénomène d’hémodilution). Le taux d’hémoglobine d’une cirrhose non compliquée est en général voisin de 12 g/dL, avec une macrocytose franche en cas d’éthylisme chronique (tableau IV). Là encore, les complications évolutives vont favoriser l’anémie et transformer ce qui est le plus souvent une bicytopenie en pancytopenie. En tout cas, malgré l’importance des cytopenies, une splénectomie destinée à les corriger est inutile et dangereuse.

En dehors de l’hypertension portale

L’hypersplénisme se voit surtout en cas de franche splénomégalie, suffisamment importante en tout cas pour être palpable. Les pancytopenies les plus importantes se verront donc dans les maladies de surcharge (maladie de Gaucher), dans la splénomégalie myéloïde (où la numération formule sanguine peut être modifiée par ailleurs [cf supra]),

les lymphomes atteignant la rate (où une phase leucémique peut entraîner une « inversion de formule leucocytaire »), les maladies auto-immunes et dans certaines infections (leishmaniose, paludisme chronique, virus).

Attention

- ✓ Une pancytopenie qui se répare en quelques jours sous corticothérapie était peut-être une LAL à forme aplasique.
- ✓ Devant une pancytopenie sans aucun monocyte : penser à une « leucémie à tricholeucocytes ».
- ✓ Devant une pancytopenie sans inversion de formule : penser à un hypersplénisme.

Bicytopenies et pancytopenies immunologiques

L'association d'une anémie hémolytique (donc régénérative) et d'une thrombopénie auto-immune

(donc avec moelle riche en mégacaryocytes) correspond au syndrome d'Evans et se voit surtout dans le cadre du lupus systémique. Le diagnostic est orienté par l'existence d'un test de Coombs direct positif (souvent de type IgG + complément), parfois aidé par une forte positivité d'un test de Coombs plaquettaire, et conforté par l'existence éventuelle d'autres signes de lupus (cutanés, articulaires, rénaux...).

La pancytopenie immunologique, où une neutropénie auto-immune (objectivée par la mise en évidence d'autoanticorps antigranuleux) s'associe au syndrome d'Evans, est exceptionnelle et se voit dans des maladies auto-immunes complexes (lupus ou maladies proches).

PANCYTOPENIES DE MÉCANISME MIXTE

Elles ne sont pas rares. Par exemple :

- anémie auto-immune et hypersplénisme ;
- anémie inflammatoire, neutropénie et thrombopénie par hypersplénisme dans un lymphome de la rate ;

- Erreurs à éviter
- ✓ Confondre pancytopenie et aplasie médullaire.
 - ✓ Confondre hyperlymphocytose et neutropénie avec inversion de formule leucocytaire.
 - ✓ Prescrire une corticothérapie devant une pancytopenie sans avoir vérifié sur le myélogramme l'absence de leucémie.

- association, chez un malade lupique, d'une thrombopénie par splénomégalie, d'une neutropénie due à un traitement par cyclophosphamide au long cours, et d'une anémie inflammatoire...

Cela est important à garder à l'esprit pour interpréter, avec un raisonnement rigoureux, toute association de cytopénies, avant de se lancer aveuglément vers la consultation du spécialiste et le myélogramme.

Philippe Casassus : Professeur de thérapeutique, responsable de l'unité d'hématologie du service du Pr Guillevin, hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93009 Bobigny cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Casassus. Diagnostic d'une pancytopenie et d'une bicytopenie. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0090, 1998, 4 p

RÉFÉRENCES

[1] Casassus PH, Le Roux G. Décision en hématologie. Paris : Vigot, 1990 : 1-411

[2] Dreyfus B. Myélofibrose. Hématologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1984 : 526 -532

[3] Najman A, Verdy E, Potron G, Isnard F. Hématologie. Paris : Ellipses, 1994 : 2 tomes

[4] Zittoun R, Samama M, Marie JP. Manuel d'hématologie. Paris : Doin, 1992

ÉTATS THROMBOPHILIQUES HÉRÉDITAIRES

JM ZINI

Les états thrombophiliques héréditaires sont caractérisés par une maladie thromboembolique récidivante liée à une prédisposition génétique. Le plus souvent, les accidents thromboemboliques surviennent avant l'âge de 40 à 45 ans, un caractère familial est retrouvé, et les accidents ne sont pas reliés à un facteur déclenchant ou sont plus sévères que ne le voudrait cet éventuel facteur favorisant. Ces dernières années, de nouveaux marqueurs génétiques ont permis une grande avancée dans ce domaine. En effet, il est maintenant possible de retrouver un facteur de risque héréditaire chez plus de 50 % de ces patients présentant une maladie thromboembolique familiale. L'apport du laboratoire devient essentiel pour rechercher ces anomalies et permettre au mieux le suivi et le traitement de ces patients.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse est un problème de santé publique important, puisque son incidence annuelle est de l'ordre de 1‰. Les facteurs de risque thrombotique connus sont la chirurgie, les fractures, les états inflammatoires, l'immobilisation, la grossesse et la prise d'une contraception œstroprogestative.

Mais souvent un caractère familial est retrouvé dans ces accidents thrombotiques. Cette particularité a conduit à la notion d'état thrombophilique constitutionnel ou héréditaire, défini comme une tendance génétique, caractérisée par des épisodes thromboemboliques à répétition, débutant à un âge jeune (avant 40 ou 45 ans), sans cause déclenchante évidente et avec un fort taux de récurrence.

Ce n'est que dans le début des années 1960 que les premières anomalies constitutionnelles portant sur les inhibiteurs physiologiques de la coagulation ont été décrites.

La première anomalie décrite et reliée à une maladie thromboembolique familiale a porté sur le déficit en antithrombine III. Les années 1980 ont été le départ de nouvelles connaissances, avec l'identification des déficits en protéine C (PC), puis des déficits en protéine S (PS). Mais ces trois anomalies ne représentent que 15 % des cas sélectionnés par l'âge ou les récurrences des thromboses veineuses et moins de 10 % dans une population non sélectionnée [17].

En 1993, il a été mis en évidence que les plasmas de certains individus de familles présentant des épisodes de thrombose veineuse à répétition étaient résistants à l'action de la protéine C activée (PCA) [4]. La PCA est une protéase qui inhibe spécifiquement les facteurs activés de la coagulation V et VIII. Elle est générée par la voie de la PC/thrombomoduline/PS. Ce défaut génétique est de loin le plus fréquent, représentant entre 30 à 50 % des patients, selon les séries [3].

En 1996, une nouvelle variation génétique a été décrite. Elle touche le nucléotide 20 210 du gène de la prothrombine. La présence de cet allèle augmenterait le risque thrombotique veineux par trois.

D'autres causes génétiques ont également été rapportées, mais elles sont soit exceptionnelles, comme les dysfibrinogénémies ou les déficits constitutionnels en plasminogène, soit non établies, comme les anomalies du système fibrinolytique (inhibiteur de l'activateur du plasminogène, glycoprotéines riches en histidine), les anomalies du cofacteur II de l'héparine ou de la thrombomoduline [9].

Enfin, il est possible de rapprocher de ces anomalies génétiques de la coagulation des anomalies métaboliques. Certaines séries de la littérature ont montré, en effet, que l'hyperhomocystéinémie modérée était également un facteur de risque thrombotique veineux héréditaire, chez 15 à 20 % des patients [15]. Cette anomalie est probablement sous la dépendance de plusieurs gènes.

ANOMALIES DE LA COAGULATION

● Antithrombine

L'antithrombine III (ATIII) est une glycoprotéine de 60 kDa dont la synthèse est hépatique et qui a une durée de vie de 65 heures. Elle fait partie de la famille des inhibiteurs des sérines protéases et inactive la thrombine et d'autres facteurs de la coagulation comme les facteurs Xa, IXa, XIa et XIIa. Cette inhibition est accélérée par l'héparine et les protéoglycanes présents à la surface des cellules endothéliales. Le gène humain de l'ATIII est localisé sur le chromosome 1. La fréquence du déficit, chez les patients symptomatiques, a été évaluée entre 1/2 000 et 1/5 000. Toutefois, la fréquence réelle pourrait être de 1/600. La transmission est autosomique dominante. Le déficit en ATIII représente **1,1 % des patients tout venant** avec une thrombose veineuse et environ **2,5 % dans les accidents sans cause retrouvée**. La **plupart des patients sont hétérozygotes**, le déficit homozygote est très rare [9].

● Protéine C

La PC est une glycoprotéine dépendante de la vitamine K, de 60 kDa et d'une demi-vie de 6 à 8 heures. Elle est synthétisée par le foie, sous la forme d'une chaîne unique qui se dimérise par protéolyse intracellulaire. Le site catalytique est contenu sur la chaîne lourde. La PC est activée lentement par la

thrombine. Cette activation est multipliée par 20 000 quand la thrombine est fixée à un récepteur membranaire endothélial, la thrombomoduline. La PCA inactive le facteur V et le facteur VIII, liés aux membranes cellulaires. Le gène humain de la PC est localisé sur le chromosome 2.

La fréquence du déficit en PC est de 3,2 % chez les patients atteints de thrombose veineuse. L'incidence est de 1/200 à 1/700 dans la population générale [9].

● **Protéine S**

Le principal cofacteur de la PC est la PS, qui est une glycoprotéine monochaine de 69 kDa, vitamino K dépendante. Sa demi-vie est de 42 heures. La synthèse de PS s'effectue dans le foie, les cellules endothéliales, les mégacaryocytes et les cellules de Leydig. La PS agit en augmentant l'affinité de la PCA pour les phospholipides. Le complexe PC/PS permet une meilleure accessibilité du facteur Va et du facteur VIIIa au site catalytique de la PCA. La PS circule dans le plasma, sous forme libre ou liée à la protéine liant le C4b (C4b-BP). Seule la forme libre est capable de se lier à la PCA. Elle représente 35 à 40 % de la totalité de la PS. Le gène humain de la PS est localisé sur le chromosome 3.

La fréquence du déficit en PS est d'environ 2,2 % chez les patients avec une thrombose veineuse et de 3 % chez les patients qui ont des antécédents de thrombose familiale. Dans la population générale, la fréquence du déficit en PS n'est pas très bien connue. Elle se situerait autour de 1/33 000 [9].

● **Résistance à la protéine C activée (RPCA)**

Le facteur V est une glycoprotéine de 330 kDa. La molécule est formée de six domaines. La thrombine crée trois coupures qui provoquent la formation du facteur V activé (Va), molécule avec deux chaînes. Le facteur Va est coupé par la PCA en trois endroits spécifiques. La substitution de l'arginine pour une glutamine en position 506 a pour conséquence la synthèse d'un facteur V (ou facteur V Leyden, ou facteur V : Q⁵⁰⁶), avec une activité procoagulante normale mais difficilement inhibé par la PCA. Cela se traduit par une meilleure stabilité du complexe prothrombinase et une augmentation de la formation de thrombine.

Le facteur V : Q⁵⁰⁶ est retrouvé dans 80 à 100 % des patients présentant une RPCA dans un test fonctionnel. Les plasmas qui présentent une RPCA, sans mutation du facteur V, peuvent s'expliquer soit par le manque de spécificité des tests fonctionnels, soit par d'autres anomalies non connues pour l'instant.

Le facteur V : Q⁵⁰⁶ est retrouvé avec une fréquence de 21 % chez les patients ayant une thrombose veineuse. Cette fréquence élevée de mutation du facteur V est corrélée à la fréquence de la mutation dans la population caucasienne (entre 2 et 10 %). Cette fréquence est beaucoup plus faible en Asie et en Afrique [3].

● **Anomalie de la prothrombine**

Une mutation portant sur un nucléotide, dans une région non codante du gène de la prothrombine, est

associée avec un risque accru de thrombose veineuse. Le risque est augmenté, quels que soient l'âge et le sexe. La présence de l'allèle 20 210 A est associée à une élévation du taux de prothrombine circulante, qui semble également un facteur de risque thrombotique veineux.

● **Dysfibrinogénémies**

Ce sont des causes rares de thromboses veineuses profondes. Elles sont diagnostiquées par un allongement du temps de thrombine et du temps de reptilase. Le plus souvent, la concentration de fibrinogène est normale, mais son activité est diminuée.

Les dysfibrinogénémies représentent un groupe hétérogène d'anomalies qui sont le plus souvent monogéniques.

● **Déficit en plasminogène**

Ce sont des anomalies rares qui intègrent des déficits quantitatifs et qualitatifs. La répercussion clinique est très variable : certains sujets sont complètement asymptomatiques, d'autres présentent des maladies thromboemboliques récidivantes très sévères.

HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE

L'homocystéine est un acide aminé dérivé du catabolisme de la méthionine. Son métabolisme intracellulaire conduit, par reméthylation à la méthionine ou par transsulfuration à la cystéine. Deux voies sont possibles pour apporter le groupe méthyle, soit par la méthionine synthétase, soit par la bétaine-homocystéine méthyltransférase. Une enzyme de ce métabolisme a été particulièrement étudiée, car il a été découvert une forme mutée thermolabile moins efficace pour transformer l'homocystéine en méthionine (**méthylènetétrahydrofolate réductase [MTHFR]**). Les dernières études

semblent montrer que **le paramètre important est, en fait, le taux de folates, et la normalité de ce taux annule l'effet délétère de cette mutation.**

En cas de transsulfuration, l'enzyme est la cystathionine-B-synthétase avec, comme cofacteur, la pyridoxine. La concentration plasmatique d'homocystéine totale est de 11 à 16 mmol/L.

Le phénotype peut être sévère, modéré ou faible. Les causes de déficit sévère sont le plus souvent un déficit en cystathionine-B-synthétase, qui a une fréquence dans la population générale de 1/200 000 à 1/335 000. Les individus touchés par ce déficit génétique sont atteints d'un retard psychomoteur et d'atteintes vasculaires artérielles et veineuses [6].

Les formes modérées peuvent être acquises ou constitutionnelles. Dans la population générale, le déficit hétérozygote en cystathionine-β-synthétase a une fréquence estimée entre 0,3 et 1,4 %.

Les causes acquises sont le plus souvent dues à des déficits nutritionnels en vitamine B₆, B₁₂ ou folates [5].

Les mécanismes par lesquels l'hyperhomocystéinémie contribue à l'athérogenèse ou à la thrombogenèse sont encore peu clairs. De nombreuses cibles ont été décrites : facteur tissulaire, prostacycline, interférence avec le système PC/thrombomoduline.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations cliniques des déficits des protéines agissant physiologiquement comme anticoagulant sont très similaires. La manifestation la plus typique est la thrombose veineuse des membres inférieurs, avec ou sans embolie pulmonaire. Elle représente au moins 90 % des épisodes thrombotiques. Les autres sites thrombotiques veineux sont beaucoup plus rares. **Les déficits hétérozygotes en ATIII, PC, PS et facteur V : Q⁵⁰⁶ ne semblent pas augmenter le risque de**

Tableau I. – Bilan biologique devant une maladie thromboembolique récidivante.

Bilan biologique en dehors de l'étude de l'hémostase	Bilan d'hémostase
Dans tous les cas	Dans tous les cas
– Numération formule sanguine – Réticulocytes – Vitesse de sédimentation – Électrophorèse des protides – Créatininémie – Bilan hépatique – Glycémie – Anticorps anti-ADN natif, facteurs antinucléaires, anticorps anti-cardiolipide	– Temps de céphaline activé – Recherche d'un anticoagulant circulant – Temps de thrombine – Fibrinogène
	Chez le sujet de moins de 50 ans avec des antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse
	– Protéine C, protéine S, antithrombine III – Recherche de la mutation G1691A du gène du facteur V (facteur V Leyden) – Homocystéinémie totale (à jeun) – Recherche de la mutation G20210A du gène de la prothrombine (facteur II) – Vitamine B₁₂ sérique – Acide folique sérique et intraérythrocytaire
Selon l'orientation	
– Biopsie ostéomédullaire – Électrophorèse de l'hémoglobine – Test de Ham et Dacie	Enquête familiale
	– Dans un second temps

thrombose artérielle. De façon surprenante, les thromboses veineuses superficielles sont plus fréquentes dans les déficits hétérozygotes en PC, PS ou facteur V : Q⁵⁰⁶, que dans les déficits en ATIII^[1].

La moitié des épisodes thrombotiques surviennent lorsqu'un facteur de risque supplémentaire est présent (chirurgie, grossesse, immobilisation). Par exemple, en cas de grossesse, le risque de thrombose est de 31 à 44 % dans les déficits en ATIII, de 10 à 19 % en cas de déficit en PC ou PS, et de 28 % pour le facteur V : Q⁵⁰⁶^[2].

Les manifestations cliniques chez les patients porteurs de ces anomalies à l'état homozygote sont beaucoup plus sévères, voire létales.

Dans le cas de l'hyperhomocystéinémie, le risque de thrombose veineuse est clairement corrélé aux formes modérées. Le risque de récurrence est de l'ordre de 10 % chez les patients avec un seul épisode de thrombose. Les territoires veineux sont

principalement les membres inférieurs, mais peuvent être également superficiels (25 %) ou atteindre les veines mésentériques ou cérébrales.

CONDUITE À TENIR

Un bilan, à la recherche de pathologies connues pour être associées à un risque élevé de complications thromboemboliques, peut être mis en œuvre en fonction du contexte clinique.

La mise en évidence d'une affection sous-jacente est importante, le traitement étiologique permettant de diminuer le risque thrombotique.

L'examen clinique recherchera des signes d'appel qui peuvent orienter vers une pathologie précise. Le bilan biologique doit être guidé par la clinique et les premiers résultats biologiques simples (tableau I). Le

bilan d'hémostase va rechercher une anomalie acquise dont les plus fréquentes sont de mécanisme immunologique ou une anomalie héréditaire (tableau I).

CONCLUSION

Les anomalies responsables d'accidents thrombotiques veineux à répétition commencent à être de mieux en mieux connues. La découverte du facteur V : Q⁵⁰⁶ a permis une avancée importante car c'est, pour l'instant, le facteur génétique le plus fréquemment retrouvé dans ces pathologies thrombotiques. Mais de nombreuses inconnues persistent, car le fait d'être porteur de l'anomalie n'entraîne pas obligatoirement un risque thrombotique et les facteurs de risque surajoutés semblent aussi importants que la présence du déficit^[8].

Jean-Marc Zini : Praticien hospitalier,
service d'angiohématologie, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : JM Zini. États thrombophiliques héréditaires.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0280, 1998, 3 p

R É F É R E N C E S

[1] Bauer KA. Management of patients with hereditary defects predisposing to thrombosis including pregnant women. *Thromb Haemost* 1995 ; 74 : 94-100

[2] Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Lecompte T, Samama M et al. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990 ; 63 : 319-320

[3] Dahlbäck B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995 ; 85 : 607-614

[4] Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 1004-1008

[5] Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 759-783

[6] Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scoot CR. Homocystine-induced arteriosclerosis : the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976 ; 58 : 731-742

[7] Heijboer H, Brandjes DP, Buller HR, Sturk A, Ten Cate JW et al. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1512-1516

[8] Miletich J, Sherman L, Broze JR. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 991-994

[9] Taberner MD, Tomas JF, Alberca I, Orfao A, Lopez Borrascas A, Vicente V et al. Incidence and clinical characteristics of hereditary disorders associated with venous thrombosis. *Am J Hematol* 1991 ; 36 : 249-254

GREFFES EN HÉMATOLOGIE : SUIVI D'UN PATIENT ALLOGREFFÉ

V LEBLOND

INTRODUCTION

La greffe de cellules souches hématopoïétiques tient une place particulière parmi les transplantations d'organe et de tissu et se caractérise par les particularités suivantes : l'organe transplanté est renouvelable ; les cellules souches sont introduites à distance de leur place habituelle et vont naturellement coloniser l'os inhabité par le conditionnement de la greffe, pour se multiplier et assurer une reconstitution immunologique et hématologique. La greffe peut utiliser des cellules souches allogéniques (allogreffe) ou les propres cellules souches du patient (autogreffe). Cette technique est développée en France depuis une vingtaine d'années. En 1995, 621 allogreffes et 1952 autogreffes ont été pratiquées, situant la France au premier rang en Europe. Cette technique, de plus en plus répandue au cours des hémopathies, nécessite une prise en charge hospitalière mais également par le médecin généraliste souvent confronté, le premier, aux complications liées à cette technique.

INDICATIONS

Elles diffèrent selon la technique utilisée (allogreffe ou autogreffe). La greffe de moelle ne doit être envisagée que pour des patients chez lesquels il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique valable et chez lesquels la maladie fait courir un risque vital à court, moyen ou long terme.

● Allogreffe

Les principales indications de l'allogreffe sont réunies dans le *tableau I*. En cas d'hémopathie maligne, la greffe doit être pratiquée avec une masse tumorale la plus faible possible afin de diminuer le risque de rechute et peut être proposée soit en première rémission, soit en deuxième rémission complète en fonction des facteurs pronostiques propres à chaque indication. Au cours des maladies héréditaires, la greffe a pour but de remplacer une ou plusieurs populations médullaires quantitativement ou qualitativement déficientes ou d'apporter à l'organisme une masse cellulaire, source d'une activité enzymatique manquante. **En raison de l'augmentation de complications liées à la greffe avec l'âge, le receveur doit être théoriquement âgé de moins de 50 ans.**

● Autogreffe

Comparée à l'allogreffe, l'autogreffe utilise les cellules souches du patient avec un risque théorique de contamination du greffon par la maladie, d'où les essais de purge ex vivo des cellules tumorales. Le but

Tableau I. – Principales indications de l'allogreffe et de l'autogreffe.

Maladies susceptibles d'être traitées par allogreffe de moelle osseuse (adultes et enfants)

Aplasie médullaire
Leucémie aiguë lymphoblastique - myéloblastique en rémission complète
Leucémie myéloïde chronique en phase chronique
Dysmyélopoïèses - myélofibrose primitive
Myélome multiple - lymphomes chimiorésistants
Maladies héréditaires :
- déficits immunitaires mixtes et graves
- syndrome de Wiskott-Aldrich
- déficits quantitatifs et qualitatifs graves des cellules phagocytaires
- maladie de Fanconi
- β -thalassémie grave / drépanocytose sévère
- Blackfan-Diamond (formes chimiorésistantes)
- ostéopétrose maligne
- certaines mucopolysaccharidoses
- maladie de Gaucher
- autres maladies métaboliques

Maladies susceptibles d'être traitées par autogreffe de moelle osseuse (adultes et enfants)

Lymphome malin non hodgkinien, chimiorésistant, en rechute ou de mauvais pronostic
Myélome multiple
Leucémie aiguë en rémission complète
Tumeurs solides

de l'autogreffe est donc principalement de délivrer un traitement myéloablatif nécessaire pour guérir l'hémopathie sous-jacente. La reconstitution hématopoïétique ne peut donc se faire qu'à partir du greffon injecté après le conditionnement. Les indications sont proches de celles de l'allogreffe mais sont plus cohérentes lorsque les cellules souches

Son but est triple :

- ✓ traiter l'hémopathie sous-jacente grâce au conditionnement de greffe comportant le plus souvent une ICT (irradiation corporelle totale) associée à une chimiothérapie myéloablative ;
- ✓ remplacer les cellules hématopoïétiques pathologiques par des cellules souches normales prélevées chez le donneur ;
- ✓ lutter contre l'hémopathie par un effet immunologique propre à l'allogreffe : « la réaction du greffon contre la leucémie GVL (Graft-versus-Leukemia) », effet lié aux cellules immunocompétentes du donneur permettant ainsi de diminuer le risque de rechute postgreffe.

hématopoïétiques sont théoriquement saines. Les principales indications de transplantation de cellules souches hématopoïétiques en France en 1995 sont résumées dans le *tableau II*.

TECHNIQUES

● Choix du donneur (*tableau III*)

La compatibilité immunologique entre le donneur et le receveur doit être maximale. La

Tableau II. – Principales indications des transplantations de cellules souches hématopoïétiques en France en 1995.

	Allogreffe	Autogreffe
Leucémie aiguë myéloblastique	135	120
Leucémie aiguë lymphoblastique	124	57
Leucémie myéloïde chronique	98	51
Myélodysplasie	50	9
Myélome	6	371
Hodgkin	4	117
Lymphome	45	446
Tumeur solide	-	312
Aplasie médullaire	31	
Thalassémie	2	
Déficit immunitaire	31	

Tableau III. – Types de greffes de moelle.		
Types de greffes	Donneur	Caractéristiques
Syngénique	Jumeau vrai	Pas de disparité génétique
Autologue (moelle ou cellules souches sanguines [CSS])	Lui-même	Pas de disparité génétique
Allogénique	Fratrie Famille Non apparenté	HLA géno-identique HLA partiellement identique HLA phéno-identique (A-B sérologie ; DR-DQ générique ⁽¹⁾) HLA partiellement identique
	Non apparenté	

(1) Typage par biologie moléculaire.

Tableau IV. – Déroulement de la greffe.	
Allogreffe	Autogreffe
Choix du donneur Typage HLA receveur, typage HLA fratrie/famille, interrogation du fichier national ou international → donneur HLA compatible Entretien préalable famille, donneur, receveur (consentement éclairé) Prélèvement d'autotransfusion (donneur)	Prélèvement du greffon par : - cellules souches périphériques ou moelle osseuse - traitement éventuel du greffon - cryopréservation
Hospitalisation du receveur Bilan prégreffe (infectieux, viscéral, hématologique) Mise en place d'un cathéter central Hospitalisation en chambre protégée (flux laminaire) Antibiothérapie préventive orale Alimentation stérile Soins d'hygiène	
Hospitalisation du donneur Bilan d'anesthésie Prélèvement de moelle	Décongélation du greffon
Conditionnement Chimiothérapie myéloablative ± irradiation corporelle totale (ICT) Injection de la moelle ou cellules souches dans une voie périphérique Période postgreffe immédiate : - surveillance, traitement des complications (microbiologie, hématologie, pharmacologie, soins intensifs) - transfusion systématique (globules rouges, plaquettes) - alimentation parentérale Période ultérieure (après 1 à 2 mois) : - sortie, préparation psychologique - surveillance régulière en hôpital de jour puis en consultation - réhospitalisation éventuelle	

meilleure situation est l'existence d'un donneur apparenté ayant hérité des mêmes molécules HLA (*human leukocyte antigen*) que le receveur (HLA AB-DR). Il s'agit le plus souvent d'un donneur dans la fratrie, donneur HLA géno-identique familial (une chance sur quatre). En l'absence de donneur dans la fratrie (70 % des patients), on peut théoriquement envisager dans certaines indications un donneur non apparenté HLA phéno-identique (fichier national des donneurs de moelle) ou un donneur familial partiellement incompatible (différent par un, deux ou trois antigènes). En raison de l'impossibilité fréquente de greffer en situation HLA identique intrafamiliale, se sont développés des fichiers de donneurs volontaires non apparentés dont le nombre au niveau mondial se situe aux alentours de 1 400 000. La chance pour que deux individus non apparentés soient compatibles se situe entre 1/5 000 et 1/40 000. Le fichier national de donneurs de moelle en France comporte environ 85 000 individus. L'interrogation du fichier peut s'étendre aux différents fichiers européens ou internationaux. En 1995, 130 greffes ont été réalisées en France à

partir des fichiers. Les greffes faites en situation familiale mais incompatibles sont actuellement des indications de pédiatrie dans les déficits immunitaires sévères. Chez l'adulte, ce type de greffes donne des résultats peu satisfaisants.

● Greffon

Moelle osseuse

Le greffon peut être médullaire prélevé au donneur, ou en cas d'autogreffe au patient, sous anesthésie générale dans les crêtes iliaques postérieures. En cas d'allogreffe, la quantité de moelle nécessaire correspond à environ 2 à 4 x 10⁸ cellules mononucléées par kilogramme de poids du receveur. Ce greffon sera réinjecté le jour même du prélèvement au receveur, ayant déjà bénéficié du conditionnement. En cas d'autogreffe, la quantité de moelle nécessaire peut être plus importante si des traitements de purge ex vivo entraînant une perte de cellules hématopoïétiques ont été envisagés. Après traitement ex vivo éventuel (par anticorps monodonaux, chimiothérapie ou sélection positive

des cellules souches hématopoïétiques), le greffon sera congelé et sera réinjecté après conditionnement myéloablatif qui peut se dérouler plusieurs mois, voire plusieurs années après le prélèvement.

Cellules souches périphériques hématopoïétiques

Cette technique est actuellement principalement utilisée pour les autogreffes. Après mobilisation par chimiothérapie et/ou facteurs de croissance hématopoïétique, il existe dans le sang circulant des cellules souches qui peuvent être prélevées par cytophérèse. Cette technique permet de prélever des greffons quantitativement et qualitativement plus riches, d'éviter une anesthésie générale et, théoriquement, de prélever un greffon moins contaminé par les cellules tumorales.

Sang de cordon

Actuellement, s'organise également une banque de sang de cordon. Le sang de cordon, étant riche en cellules souches hématopoïétiques et n'étant pas totalement immunocompétent, peut permettre de greffer avec une disparité HLA certains patients.

Contrôle de qualité

La qualité du greffon médullaire est estimée en comptant les cellules mononucléées du greffon au cours du prélèvement. Les cultures de progéniteurs et le compte des cellules portant l'antigène de différenciation CD34, marqueur des cellules souches hématopoïétiques, permettent d'apprécier la qualité du greffon prélevé. Ces contrôles ont surtout un intérêt au cours des autogreffes où la qualité des cellules souches hématopoïétiques a pu être altérée par la chimiothérapie et/ou la radiothérapie préalables.

● Déroulement d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques

Cette thérapeutique suppose un ensemble de mesures parfaitement coordonnées qui mettent en jeu une équipe spécialisée entourée d'un plateau technique adapté. Les différentes étapes de la réalisation d'une transplantation sont résumées dans le *tableau IV*. L'irradiation corporelle totale peut être monofractionnée (10 Gy en une séance au corps entier, 7 Gy au poumon) ou fractionnée (classiquement six fractions de 2 Gy pendant 3 jours avec 10 Gy au poumon).

COMPLICATIONS

Bien que la transplantation médullaire permette la guérison d'un nombre croissant de maladies malignes et non malignes, les complications aiguës et chroniques peuvent survenir au cours de l'évolution. Ces complications sont dues à la réaction du greffon contre l'hôte aiguë ou chronique observée uniquement en cas d'allogreffe, à la toxicité du conditionnement, aux infections et aux rechutes postgreffe.

● Maladie du greffon contre l'hôte

La maladie du greffon contre l'hôte, GVH (*graft versus host disease*), reste la complication majeure de la greffe allogénique. Les conditions requises pour le développement d'une GVH sont les suivantes :

- le greffon doit contenir des cellules immunocompétentes ;

Tableau V. – Stades et signes de la maladie du greffon contre l’hôte aiguë.

	Peau	Foie	Intestins	Altération des performances
	Rash maculopapuleux Érythrodermie Desquamation + bulles	Ictère	Diarrhée Nausée, vomissement Douleurs abdominales	
Stade 1	Rash maculopapulaire < 25 % de la surface du corps	Bilirubine 20-30 mg/L	Diarrhée 10-15 mL/kg/j	
Stade 2	Rash maculopapulaire 25 à 50 % de la surface du corps	Bilirubine 31-60 mg/L	Diarrhée 16-20 mL/kg/j	
Stade 3	Érythrodermie généralisée	Bilirubine 61-150 mg/L	Diarrhée 21-25 mL/kg/j	
Stade 4	Desquamation et bulles	Bilirubine > 150 mg/L	Diarrhée ≥ 26 mL/kg/j Douleurs - Iléus	
Grade I	+ à ++	0	0	0
Grade II	+ à +++	+	+	+
Grade III	++ à +++	++ à +++	++ à +++	++
Grade IV	++ à ++++	++ à ++++	++ à ++++	+++

- le receveur doit exprimer des antigènes tissulaires absents chez le donneur ;
- le receveur ne peut rejeter les cellules transplantées.

GVH aiguë

Elle est observée avant le troisième mois postgreffe dans environ 40 % des cas en situation HLA compatible intrafamiliale. Elle est responsable de 20 à 40 % des décès postgreffe. Les organes cibles sont le système immunitaire, la peau, le tube digestif et le foie. Le diagnostic repose sur un faisceau d’arguments cliniques et histologiques (anomalies épithéliales des organes cibles). Une classification (tableau V) en quatre stades est utilisée, les GVH de grade III et IV ayant une lourde mortalité (70 à 90 % des cas). La prévention repose sur l’association du méthotrexate (15 mg/m² j1, 10 mg/m² j3, j6 et j11) et de la ciclosporine (3 mg/kg en intraveineux de j0 à j30, puis 12,5 mg/kg en 2 prises quotidiennes per os jusqu’à j180). Les drogues utilisées pour traiter la GVH aiguë sont essentiellement la corticothérapie avec des doses allant de 2 à 20 mg/kg, la ciclosporine, le sérum antilymphocytaire et certains anticorps monoclonaux (anti-CD3, anti-CD2, anti-CD5, anti-CD25, anti-TNFα). On obtient une rémission complète de la GVH aiguë chez environ 50 % des patients, surtout si le grade est peu élevé (GVH inférieure ou égale à un grade II).

GVH chronique

Elle est observée chez 30 % des survivants à long terme. Elle peut survenir avant le troisième mois postgreffe avec une forme soit limitée, soit extensive. Elle aggrave le déficit immunitaire en retardant la reconstitution de l’immunité et s’associe donc à des infections à répétition. Son expression clinique et biologique est résumée dans le tableau VI. Son traitement repose sur la corticothérapie, l’azathioprine, la ciclosporine. En cas d’échec, la thalidomide, la photothérapie extracorporelle et l’irradiation lymphoïde subtotale ont été proposées. Un traitement préventif des infections à germes encapsulés, de la pneumocystose et éventuellement des perfusions d’immunoglobulines en cas de déficit de l’immunité humorale sont donc nécessaires.

Tableau VI. – GVH chronique. Spectre d’expression clinique et biologique.

Signes cliniques et histologiques	
Peau (75 %)	Placard papulosquameux, desquamation, hyperpigmentation, évolution possible vers la poikilodermie, sclérose, contractures, ulcérations
Téguments	Ongles dystrophiques, alopecie
Bouche (85 %)	Chéilite, plaques de lichen, syndrome sec
Yeux (65 %)	Syndrome sec
Foie (70 %)	Cholestase, + cytolysé, nécrose, infiltration lymphoplasmocytaire, dégénérescence des canalicules biliaires, fibrose périportale
Poumon	Toux sèche, bronchéolite obstructive, fibrose pulmonaire
Appareil digestif (50 %)	Reflux/mégaœsophage, malabsorption
Atteinte rare	Musculaire, articulaire
Signes biologiques	
Anémie (30 %) Thrombopénie (25 %) Leucopénie (25 %) Éosinophilie (60 %) Présence d’autoanticorps, antinucléaires, antimitocondries Hypergammaglobulinémie	

● Complications liées au conditionnement

Hépatiques

■ Maladie veino-occlusive du foie

Elle survient entre 5 et 50 % des cas selon les séries au cours du premier mois après la greffe, plus fréquemment observée au cours des allogreffes. Elle est liée à une occlusion des veines centrolobulaires responsable d’une insuffisance hépatocellulaire et d’une hypertension portale. Elle est mortelle chez l’adulte dans environ 40 % des cas et son traitement reste principalement symptomatique. Divers protocoles sont en cours pour étudier l’efficacité en prévention ou curatif de l’héparine, l’Ursolvan®, de la prostaglandine E1, du rTPa (Actilyse®). D’autres complications hépatiques sont fréquentes : toxicité des chimiothérapies, hépatite B ou C liées aux transfusions ou au greffon.

Urinaires

Le conditionnement par cyclophosphamide a une toxicité vésicale et urétérale se traduisant cliniquement par une hématurie. Cette toxicité peut être immédiate dans les 3 semaines qui suivent la greffe ou beaucoup plus tardive. Cette complication est prévenue par un traitement systématique par l’Uromitexan® pendant les perfusions d’Endoxan Asta®.

Cardiaques

Le cyclophosphamide ainsi que l’irradiation corporelle totale (ICT) ont une toxicité cardiaque. Les complications sont le plus souvent précoces et aiguës : myocardites, péricardites, troubles du rythme. L’atteinte cardiaque reste le plus souvent infraclinique et met rarement en jeu le pronostic vital.

Pulmonaires

Dans 10 à 20 % des cas, survient entre le deuxième et le quatrième mois postgreffe une pneumopathie interstitielle très sévère pour laquelle aucune étiologie n'est retrouvée malgré un bilan infectieux très complet (pneumopathie interstitielle idiopathique). Cette pneumopathie est mortelle dans environ 60 % des cas. En dehors de cette complication précoce et aiguë, les greffes présentent souvent une perturbation chronique plus ou moins sévère des épreuves fonctionnelles respiratoires montrant à la fois un syndrome restrictif et obstructif.

Oculaires

L'ICT à elle seule peut engendrer des cataractes : 100 % à 4 ans si la dose est unique, un peu moins si la dose est fractionnée (20 à 63 %). La probabilité de survenue d'une cataracte est encore accrue en cas de corticothérapie associée. Par ailleurs, un syndrome sec par diminution de la sécrétion lacrymale peut apparaître s'il existe une GVH chronique. Une surveillance ophtalmologique annuelle (avec examen à la lampe à fente, test de Schirmer, fond d'œil [FO]) est donc conseillée.

Thyroïdiennes

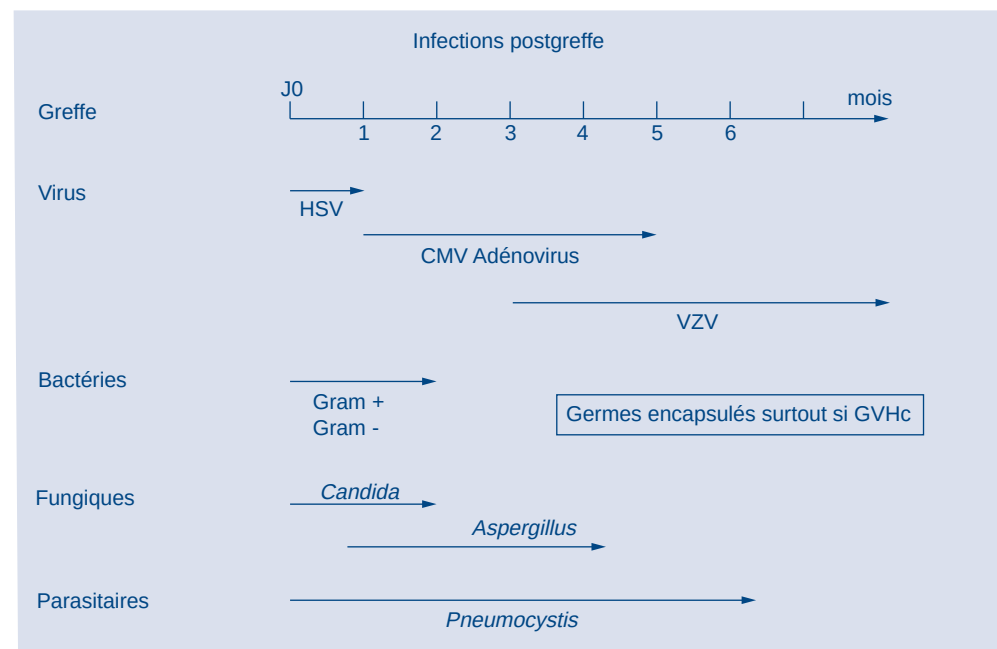
Des anomalies du bilan thyroïdien le plus souvent à type d'insuffisance thyroïdienne basse compensée (TSH augmentée) et parfois non compensée ont été rapportées dans la littérature, un bilan thyroïdien s'impose donc de façon régulière.

Troubles gonadiques chez la femme

Après la greffe de moelle, apparaît classiquement une déficience ovarienne basse avec anovulation et aménorrhée. Des études ont montré que les patientes atteintes d'aplasie médullaire ayant reçu un conditionnement sans ICT, présentent en postgreffe précoce une insuffisance ovarienne et des dosages hormonaux comparables à ceux d'une femme ménopausée (LH et FSH élevées et oestrogènes diminués). Cependant, les femmes jeunes (moins de 26 ans) peuvent récupérer une fonction ovarienne normale. Chez les femmes ayant reçu un conditionnement de greffe plus lourd comportant une ICT, la ménopause est définitive. Actuellement, en l'absence de contre-indication, on propose un traitement hormonal substitutif par oestrogènes et progestérone. Celui-ci est efficace sur les symptômes gênants tels que l'irritabilité, les bouffées de chaleur, les palpitations, l'insomnie, mais aussi sur les complications tardives telles que l'athérome, l'atrophie vulvovaginale, l'ostéoporose. Pour les femmes définitivement stériles après la greffe, un grand espoir est représenté par le don d'ovocytes.

Troubles gonadiques chez l'homme

Des études faites chez des patients masculins adultes greffés de moelle ont montré des caractères sexuels primaires et secondaires normaux. Il ne semble pas exister d'impuissance iatrogène. Les dosages plasmatiques de la testostérone et de LH sont normaux ou subnormaux. En revanche, les dosages de FSH sont souvent élevés et le spermogramme met en évidence une azoospermie. Mais les dosages de FSH semblent se normaliser au fil du temps et une récupération de la spermatogénèse semble possible mais reste exceptionnelle surtout après une ICT. En effet, des enfants bien



1 Infections postgreffe.

portants sont nés de pères greffés mais, malgré cet espoir de récupération d'une fertilité normale, **une congélation de sperme avant greffe est indispensable quand elle est possible.**

Tumeurs secondaires

Le risque de cancers secondaires dépend de plusieurs facteurs : la chimiothérapie utilisée en pré-greffe, la radiothérapie, le traitement immunosuppresseur au long cours, etc. Le risque relatif est 6,7 fois supérieur à celui observé dans une population témoin avec un risque actuariel à 10 ans de 4,3 %.

Complications chez l'enfant

Elles sont principalement liées à un conditionnement par ICT.

Troubles de croissance

L'irradiation corporelle totale chez l'enfant est responsable de troubles de la croissance. À la fusion des épiphyses postradiques, s'ajoutent des troubles de croissance secondaires à des déficits en hormones de croissance, hypogonadisme et parfois un hypothyroïdisme.

Endocriniennes

Des insuffisances thyroïdiennes ont été décrites après ICT avec, en moyenne, 13 % d'hypothyroïdisme vrai en cas d'ICT dose unique.

Fonction gonadique

En cas d'ICT, il existe un retard pubertaire ou absence de puberté, avec des caractères sexuels secondaires retardés chez environ 50 % des enfants. Chez le garçon, l'épithélium germinatif testiculaire est plus sensible que les cellules de Leydig à la fois à la chimiothérapie et la radiothérapie, l'azoospermie étant presque constante et définitive. En cas d'irradiation testiculaire, le retard pubertaire est constant. Une compensation hormonale de ces déficits endocriniens est nécessaire en cas de puberté retardée, en cas d'atteinte de la fonction leydigienne, ou d'aménorrhée primaire ou secondaire.

Anomalies dentaires et craniofaciales

Elles surviennent en cas d'ICT surtout si l'âge est inférieur à 6 ans.

Complications infectieuses

Elles sont résumées en fonction de la date de la greffe (fig 1). Elles peuvent être bactériennes, virales ou parasitaires.

Précoces

Elles sont observées dans le premier mois en raison de la neutropénie liée à l'aplasie et sont principalement dues à des bacilles à Gram négatif par un phénomène de translocation à partir du tube digestif, ou à des bacilles à Gram positif (staphylocoque, streptocoque). Les infections à levures sont également observées, principalement à *Candida*.

Tardives

Après la sixième semaine postgreffe, elles sont liées au déficit immunitaire combiné sévère et sont plus fréquentes et plus graves après allogreffe qu'après autogreffe.

Virales

Observées à partir du deuxième mois de la greffe, l'infection à CMV (Cytomégalovirus) se manifeste par une réactivation virale entraînant une virémie positive ou une antigénémie positive. Elle est principalement observée chez les receveurs séropositifs avant greffe. Dans 30 à 40 % des cas, l'infection à CMV se complique par une maladie à CMV caractérisée par des manifestations cliniques (pneumopathie, entérocolite) qui peuvent être mortelles. La prévention consiste à transfuser des produits sanguins CMV négatifs lorsque le couple donneur-receveur ou le receveur est CMV négatif. Une prophylaxie par aciclovir à forte dose ou ganciclovir a été proposée au cours des allogreffes avec une certaine efficacité. Le traitement repose essentiellement sur le ganciclovir associé ou non à des immunoglobulines polyvalentes. Les autres complications virales tardives sont principalement des réactivations du VZV nécessitant un traitement par aciclovir.

Tableau VII. – Calendrier des vaccinations après greffe de moelle.

	Allogreffes		Autogreffes
Tétanos, poliomyélite inactivée, diphtérie	GVHc– 6 mois (3) ^(2, 3)	GVHc+ 12 mois (3) ^(2, 3)	6 mois (1-3) ^(2, 3)
Pneumocoque	6 mois (1-3) ^(1, 2, 3)	6 mois (2-3) ^(1, 2, 3)	6 mois (1-2) ^(1, 2, 3)
Vaccin anti-Haemophilus influenzae B conjugué	6 mois (3) ^(2, 3) Rappels ⁽¹⁾	6 mois (3) ^(2, 3) Rappels ⁽¹⁾	6 mois (2-3) ^(2, 3) Rappels ⁽¹⁾
Grippe	12 mois ⁽²⁾	12 mois ⁽²⁾	12 mois ⁽²⁾
ROR/BCG	24 mois	12 mois après arrêt des immunosuppresseurs	12 mois ⁽¹⁾
Si immunité cellulaire normale			

GVHc : maladie chronique du greffon contre l'hôte.
(1) Données demandant une confirmation ; (2) nécessité de contrôler la sérologie après la vaccination ; (3) nombre de vaccins conseillé.

■ **Bactériennes**
Elles sont principalement observées chez les patients ayant une maladie du greffon contre l'hôte chronique. Ces patients sont à risque d'infections à germes encapsulés (*Haemophilus influenzae* B, pneumocoque) responsables de sinusite, septicémie et méningite. Ce risque est corrélé à un déficit prolongé en IgG₂ et IgG₄ et un hyposplénisme lié à la GVH et à la radiothérapie. Une prophylaxie par antibiotique par voie orale est nécessaire pendant 1 an après la greffe s'il n'y a pas de GVH chronique, et pendant 6 à 12 mois après la guérison de la GVH chronique.

■ **Parasitaires**
Pneumocystose : prévention systématique après allogreffe par du triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim® : 20 mg/kg 1 jour sur 2 ou 3 jours par semaine) ou des aérosols mensuels de pentamidine pendant environ 6 mois. L'introduction ou la poursuite d'une corticothérapie nécessite de continuer cette prévention.

■ **Fongiques**
Elles sont principalement observées après allogreffe de moelle et sont liées à des infections aspergillaires dont le pronostic est très sombre.

Vaccinations postgreffe (tableau VII)

La cinétique de la reconstitution de la réponse anticorps T dépendants (tétanos, poliomyélite, diphtérie, rougeole, rubéole, oreillons, hépatite B) dépend du type de greffe et de la présence ou non d'une GVH. En l'absence de GVH, la réponse anticorps se normalise entre le 3^e et le 18^e mois et peut se normaliser entre 2 et 5 ans lorsqu'il existe une GVH. La reconstitution de la réponse anticorps T indépendants (pneumocoque, méningocoque, *Haemophilus influenzae* B) dépend des mêmes facteurs avec, en l'absence de GVH chronique, une normalisation entre 1 et 2 ans et à plus de 5 ans en la présence d'une GVH chronique. Les vaccins inactivés pourront donc être débutés selon les cas entre 6 et 12 mois après la greffe, les vaccins vivants atténués ne devront pas être réalisés avant 2 ans après une allogreffe et/ou 2 ans après l'arrêt du traitement immunosuppresseur en cas de GVH chronique et 12 mois après une autogreffe.

● **Rejet**

Il ne s'observe qu'exceptionnellement dans les allogreffes HLA géno-identiques conditionnées avec

une ICT. Il est observé dans 10 à 15 % des cas au cours des aplasies médullaires chez des receveurs allo-immunisés et conditionnés sans ICT.

● **Rechute**

Fréquente chez les patients greffés en échec au moment de l'allogreffe, elle survient le plus fréquemment dans les 2 premières années postgreffe. Le pronostic en est très péjoratif, une deuxième allogreffe présentant une toxicité majeure. Elle représente la principale cause d'échec des autogreffes.

RÉSULTATS

Les résultats se sont améliorés grâce aux nouveaux conditionnements, à l'introduction de la ciclosporine pour prévenir la GVH et aux techniques de réanimation hématologique. La cause principale des décès au cours des allogreffes est la GVH. La cause principale des décès au cours des autogreffes est la rechute de l'hémopathie greffée. La survie des patients greffés est résumée dans le *tableau VIII*.

RÔLE DU GÉNÉRALISTE

Après 6 à 8 semaines d'hospitalisation, le patient rentre à son domicile. Les consignes de vie sont strictes avec, pendant quelques semaines, une

nourriture « propre » (fiche diététique) et l'absence de fréquentation de lieux publics. Le médecin traitant pourra être confronté à deux complications majeures que sont la GVH, dont les manifestations sont très polymorphes, et les complications infectieuses, le patient restant très immunodéprimé malgré une reconstitution hématologique le plus souvent normale.

● **Surveillance régulière en consultation**

De j30 à j100

Les consultations sont fixées toutes les semaines puis toutes les 2 semaines en alternance entre le médecin hématologue et le médecin traitant ; certains examens complémentaires (virémie à CMV, ciclosporinémie) ne pouvant bien entendu être réalisés qu'en milieu hospitalier. Les consultations ont les objectifs suivants :

- recherche de la GVH (peau, tube digestif, foie) par l'examen clinique, la biologie (bilan hépatique), et éventuellement la biopsie ;
- recherche d'une complication infectieuse par la surveillance clinique et les examens complémentaires au moindre doute : ORL (radiographie des sinus) ; urinaire (examen cytotabériologique des urines [ECBU]) ; digestive (coproculture) ; stomatologique (prélèvements mycologiques) ; CMV (sérologie, virémie, virurie systématiques et/ou antigénémie) ;
- recherche de signes de rechute de la maladie initiale par l'examen clinique ;
- surveillance et prescription des traitements éventuels : préventifs de la GVH (ciclosporine A)

Tableau VIII. – Survie des patients greffés.

	Allogreffe	Autogreffe
Déficit immunitaire	80 %	-
Aplasia médullaire	90 % (1 an)	-
LA en poussée	15 à 20 %	< 10 %
LAM en 1 ^{re} RC	60 %	30-40 %
LAL en 1 ^{re} RC (adulte)	60 %	30-40 %
LMC en phase chronique	65 % (3 ans)	-
Myélome	40 % (long terme)	65 % (3 ans)
Lymphome	50 %	50 % (long terme)

LA : leucémie aiguë ; LAM : leucémie aiguë myéloblastique ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LMC : leucémie myéloïde chronique.

(tension artérielle, créatininémie, ionogramme sanguin, bilan hépatique et cidosporinémie) ; curatifs de la GVH (corticoïdes) (poids, bilan glucidique et surveillance du sevrage) ; préventifs de la pneumocystose (Bactrim®) (numération formule sanguine [NFS], toxiémie).

Vers j100

Vers j100, ou parfois plus tôt s'il existe un doute, on refait un bilan de la maladie hématologique initiale et une étude du chimérisme en cas d'allogreffe.

Après j100

- Le but de ces consultations est le suivant :
- recherche des signes d'une éventuelle rechute ;
 - recherche des signes de GVH chronique : cutanés (placard papulosquameux, hyperpigmentation) ; au niveau des phanères (alopécie, dystrophie unguéale) ; stomatologiques (lichen, syndrome sec) ; hépatiques (perturbation du bilan hépatique) ; pulmonaires (toux sèche, perturbation des épreuves fonctionnelles respiratoires [EFR]) ; digestifs (amaigrissement, diarrhée chronique, malabsorption) ; biologiques (thrombopénie, anémie, leucopénie) ;
 - recherche des complications liées au conditionnement par : un bilan ophtalmologique annuel (FO, Schirmer, lampe à fente) ; un bilan pulmonaire (EFR et gaz du sang) tous les ans ; un bilan cardiaque tous les ans (ECG, radiographie du thorax, éventuellement échographie) ; un bilan thyroïdien (T₃, T₄, TSH) tous les ans ;
 - surveillance des traitements instaurés : ciclosporine (qs), substitutifs de la ménopause (tension artérielle, glycémie, bilan lipidique, frottis vaginal) ;
 - programme de vaccinations (qs).

● **Conduite à tenir devant quelques situations cliniques**

Diarrhée

Évaluer le retentissement hydroélectrolytique et hémodynamique ; rechercher une fièvre associée ; rechercher des signes de GVH cutanée ou hépatique associés ; rechercher des éléments en faveur d'une étiologie infectieuse alimentaire ou médicamenteuse ; examens complémentaires : NFS, plaquettes, ionogramme, créatinine, coproculture, mycologie des selles.

Si le bilan est normal et qu'il n'y a pas de fièvre, un traitement symptomatique par réhydratation et ralentisseurs du transit (Imodium®) est instauré à domicile. Si la diarrhée est fébrile, s'il existe des signes de GVH ou s'il y a un retentissement majeur, l'hospitalisation s'impose. Après j100, une diarrhée est moins alarmante. Une fois le bilan réalisé, un traitement symptomatique est administré. Si la diarrhée passe à la chronicité, un bilan de malabsorption sera demandé à la recherche d'une GVH intestinale chronique (stéatorrhée, créatorrhée, test de Shilling, test au D-xylose, transit œsogastroduodénal et biopsie du grêle).

Éruption cutanée

Jusqu'à j100, une éruption maculopapuleuse ou érythémateuse fait suspecter une GVH cutanée qui devra être chiffrée en taux de surface corporelle. Il faudra rechercher une autre cause, en particulier médicamenteuse ou infectieuse. La recherche des autres signes de GVH est systématique (digestifs et hépatiques). Le diagnostic sera confirmé par la biopsie cutanée (en milieu hospitalier). Après j100, des signes de GVH chronique peuvent apparaître.

Fièvre

Chez le greffé récent, la fièvre est la cause la plus fréquente de consultation. Il s'agit donc de faire la part des choses de façon à hospitaliser en cas d'urgence ou au contraire à éviter une hospitalisation au patient s'il n'y a pas de gravité. Il faut dans tous les cas : faire un examen clinique complet à la recherche de signes de gravité (retentissement tensionnel ou respiratoire) ; rechercher un foyer infectieux (pulmonaire, urinaire, digestif, méningé, ORL) par l'examen clinique et les examens complémentaires (NFS, vitesse de sédimentation, ECBU, radiographie du thorax et des sinus).

Au terme de ce bilan, si le foyer infectieux retrouvé est sans gravité (ORL, bronchique, sinusien) et qu'il n'y a ni retentissement ni aplasie, on propose un traitement antibiotique à domicile par mono- ou bithérapie. Si une pneumopathie interstitielle est retrouvée, l'hospitalisation s'impose pour lavage bronchoalvéolaire à la recherche d'un CMV, sachant que la pneumopathie à CMV peut être létale et qu'un traitement rapide doit être mis en œuvre.

CONCLUSION

Le médecin généraliste a un rôle essentiel à jouer dans le suivi du greffé de moelle. Il assure le lien entre le patient, la famille et le service hospitalier. Souvent en première ligne lors de la survenue de complications, il juge de la nécessité de l'urgence d'une consultation ou d'une hospitalisation. C'est vers lui également que le patient ou la famille se tourneront plus facilement pour la prise en charge psychologique que nécessite le « vécu » quotidien de la greffe : angoisse des complications et des rechutes, nouvelle image physique à accepter et à faire accepter (calvitie, hyperpigmentation en cas de GVH sévère, etc).

Véronique Leblond : Professeur des Universités, praticien hospitalier, service d'hématologie, Pavillon Laveran, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : V Leblond. Greffes en hématologie : suivi d'un patient allogreffé. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0240, 1998, 6 p

R É F É R E N C E S

[1] Bordigoni P. Greffes médullaires. In : Hématologie de l'enfant. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1995 : 577-598

[2] Leblond V. Allogreffe de moelle osseuse. *Impact Médecin. Les dossiers du praticien* 1992 ; 169 : 14-18

[3] Thanisch-Ricart T. Suivi à domicile des greffés de moelle adultes par le médecin généraliste. [mémoire]. Paris : Univ Pierre et Marie Curie, 1991

[4] Établissement français des greffes. Le prélèvement de la greffe en France en 1995.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE : QUAND L'ÉVOQUER, COMMENT L'AFFIRMER ?

L SUTTON, JL BINET, K MALOUM

La plus fréquente des leucémies de l'adulte, la leucémie lymphoïde chronique se caractérise par l'accumulation de lymphocytes B matures dans le sang, la moelle, les ganglions, la rate. La cinétique de la maladie est variable. Aux stades précoces, une simple surveillance est suffisante.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

La leucémie lymphoïde chronique (LLC), la plus fréquente des leucémies de l'adulte en Occident, est caractérisée par la prolifération et l'accumulation de lymphocytes d'aspect mature dans le sang, la moelle, les ganglions, la rate, le foie et d'autres organes. La cinétique de la maladie est variable et au mieux étudiée par la mise en évidence récente du phénomène d'apoptose. La LLC est deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme, l'âge médian au diagnostic est de 65 ans, elle est exceptionnelle avant l'âge de 30 ans [2, 6].

DIAGNOSTIC

● Quand l'évoquer ?

C'est le plus souvent à l'occasion d'un examen sanguin systématique que la **constatation d'une hyperlymphocytose à plus de 5 000/mm³ doit faire penser au diagnostic**. Les contrôles ultérieurs de l'hémogramme devront montrer la persistance de cette anomalie. La maladie peut être découverte par la constatation (parfois par le patient lui-même) d'adénopathies superficielles. Moins souvent, c'est à l'occasion de complications (infectieuses ou hématologiques) que la maladie est diagnostiquée. Dans tous ces cas, l'examen clinique recherchera des adénopathies superficielles, une splénomégalie, une hépatomégalie. L'existence de l'atteinte d'un autre organe, d'une altération de l'état général ou de fièvre devrait faire rechercher d'abord une complication, une forme d'emblée grave (diagnostic différentiel), ou une surinfection.

● Comment l'affirmer ?

Une lymphocytose sanguine de plus de 5 000/mm³ constatée à plusieurs reprises depuis plusieurs mois est un signe constant de la maladie, indispensable au diagnostic (*tableau I*). Ce seuil est porté à 15 000/mm³ par les auteurs anglo-saxons. Une neutropénie absolue est rarement constatée. L'anémie et /ou la thrombopénie sont présentes dans 15 % des cas.

Tableau I. – Critères diagnostiques de la LLC.

Lymphocytes circulants > 5 000/mm³ et/ou adénopathies +/- splénomégalie
Phénotype des antigènes de membrane cellulaire :
monotypie lambda ou kappa des chaînes légères d'Ig
CD19+, CD23+, CD5+, Fmc7-, CD10-, S IgM +/- faible
Myélogramme et biopsie médullaire :
> 30 % lymphocytes
Infiltration nodulaire focale à interstitielle diffuse

Ig : immunoglobulines

L'aspect cytologique des lymphocytes pathologiques est proche de celui des lymphocytes normaux avec toutefois quelques atypies. Une **lymphocytose médullaire à plus de 30 % confirmera le diagnostic**. La biopsie médullaire permet de constater l'absence de fibrose et retrouve tous les stades entre une infiltration nodulaire focale et une infiltration diffuse signant une maladie plus évoluée. La biopsie ganglionnaire n'est pratiquée qu'en cas de doute diagnostique avec une autre lymphoprolifération. Il existe fréquemment une hypogammaglobulinémie (jusqu'à 60 % des cas) associée à une gammapathie monoclonale (5 % des cas) à faible taux sérique, de type IgM le plus souvent.

L'étude du phénotype lymphocytaire doit permettre de caractériser l'aspect monotypique (mise en évidence à la surface des lymphocytes d'une même chaîne légère d'immunoglobulines de type kappa ou de type lambda) des lymphocytes qui pourrait être confirmé par la nature clonale du réarrangement des chaînes lourdes des immunoglobulines (Ig) par des techniques de biologie moléculaire. On retrouve, exprimés à la surface de ces lymphocytes pathologiques, différents antigènes révélés par les anticorps monoclonaux dirigés contre les molécules CD19, CD20, CD21, CD24, CD37, HLADR témoignant du phénotype B du lymphocyte. L'antigène CD23 est le plus souvent retrouvé positif ainsi que, dans 95 % des cas, l'antigène CD5 (marqueur de la lignée T et d'une sous-population B normale).

Une autre caractéristique de ces lymphocytes B leucémiques est la faible expression des Ig de surface, le plus souvent d'isotype IgD et IgM. La mise en évidence d'une lymphocytose exprimant essentiellement des marqueurs de la lignée T doit faire éliminer plusieurs diagnostics différentiels avant d'évoquer une exceptionnelle LLC T.

L'étude cytogénétique, quand elle est pratiquée, retrouve dans 60 % des cas des anomalies chromosomiques. Les plus fréquentes sont la trisomie 12, une atteinte du bras long du chromosome 14 ou du chromosome 13. **La présence d'une ou plusieurs anomalies chromosomiques est classiquement corrélée avec un pronostic péjoratif.**

Classification

Une fois le diagnostic de LLC affirmé, un bilan précis de la maladie doit être effectué qui permettra de classer le patient dans un des groupes pronostiques dont dépendent directement les indications thérapeutiques.

- ✓ **Caractérisation topographique et taille des adénopathies.**
- ✓ **Splénomégalie.**
- ✓ **Hépatomégalie.**
- ✓ **Scanner thoracique.**
- ✓ **Scanner abdominal.**

Deux classifications (*tableau II*) font référence actuellement dans la LLC :

- la classification de Binet [1] en trois stades : A, B et C ;
- la classification de Rai [7] en cinq stades : 0, I, II, III et IV.

Dans la classification de Binet l'existence d'une splénomégalie ou d'une hépatomégalie est comptée comme une aire ganglionnaire.

D'autres éléments pronostiques aident à la décision thérapeutique : l'intensité de l'infiltration sur la biopsie médullaire ; le temps de doublement du chiffre des lymphocytes sanguins à partir d'un chiffre initial supérieur à 50 000/mm³ ; l'existence d'une

Tableau II. – Classification des LLC.

Modèle	Stades	Signes cliniques	Survie médiane
Binet	A	Pas d'anémie, pas de thrombocytopénie, < 3 aires ganglionnaires atteintes	14 ans
	B	Pas d'anémie, pas de thrombocytopénie, ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes	5 ans
	C	Anémie (hémoglobine < 10 g/dL), thrombocytopénie (plaquettes < 100 000/mm ³), ou les deux	2,5 ans
Rai	0	Lymphocytose isolée	14,5 ans
	I	Lymphocytose, lymphadénopathies	
	II	Lymphocytose, rate ou foie augmenté de volume	7,5 ans
	III	Lymphocytose, anémie (hémoglobine < 11 g/dL)	
	IV	Lymphocytose, thrombocytopénie (plaquettes < 100 000/mm ³)	2,5 ans

anomalie chromosomique ; et plus expérimentalement une augmentation du taux de l'antigène CD23 sérique.

● Diagnostic différentiel

Lymphocytoses polyclonales

Elles seront facilement éliminées sur le contexte clinique car observées dans le cadre d'infections virales (mononucléose infectieuse, infection à Cytomégalovirus), d'une toxoplasmose, ou d'infections bactériennes particulières comme la coqueluche. Un doute persistant sera levé par l'étude du phénotype lymphocytaire révélant une hyperlymphocytose T et en aucun cas des lymphocytes B monotypiques.

Une lymphocytose polyclonale avec noyau bilobé a été décrite chez les sujets fumeurs plus particulièrement de sexe féminin.

Lymphocytose monoclonale B

Celle-ci devra faire éliminer différentes formes leucémiques de lymphoproliférations.

■ Leucémie polylmphocytaire

Elle est caractérisée par une hyperleucocytose fréquemment supérieure à 100 000/mm³ et une splénomégalie, peu ou pas d'adénopathies. Le polylmphocyte sanguin prédominant dans le sang sera facilement reconnu par l'étude cytologique. L'étude phénotypique retrouve fréquemment la négativité du CD5 et une forte expression du FMC7. Ce type de leucémie compliquant parfois l'évolution d'une LLC est fréquemment associé à l'existence de signes généraux cliniques.

■ Leucémie à tricholeucocytes

Elle est révélée le plus souvent par une splénomégalie importante. Dans ses rares formes hyperleucocytaires, l'étude cytologique et cytochimique permettra de faire le diagnostic. D'autre part, il existe des marqueurs spécifiques de surface et la biopsie médullaire retrouve régulièrement une fibrose réticulinique associée à l'infiltration tumorale.

■ Lymphome splénique à lymphocytes vilieux circulants (SLVL)

Il associe une volumineuse splénomégalie à une hyperlymphocytose moyenne et est reconnu sur l'aspect cytologique, le phénotype et la cytochimie des lymphocytes.

■ Lymphome non hodgkinien

Il s'agit alors de formes leucémiques dans le cadre de lymphome de faible grade de malignité. La population lymphocytaire est alors plutôt pléomorphe avec des cellules lymphoïdes à noyau clivé. Le diagnostic différentiel sera fait grâce à la biopsie ganglionnaire ou la biopsie médullaire et l'étude des marqueurs de surface des cellules retrouvant une positivité intense des immunoglobulines de surface, du FMC7, et parfois du CD10. Le lymphome du manteau était fréquemment confondu avec la LLC du fait d'un tableau clinique très proche surtout dans les formes tumorales de LLC. Il est maintenant facilement reconnu grâce à la présence d'une translocation chromosomique de type t [11, 14] ou de la présence en biologie moléculaire de l'oncogène bcl1 avec surexpression de la cycline D1. La caractérisation du lymphome du manteau est importante en raison d'un pronostic nettement plus péjoratif que la LLC conduisant à des thérapeutiques particulières.

■ Maladie de Waldenström

Elle peut s'accompagner de la présence de lymphocytes circulants. Cependant, ces lymphocytes ont une allure particulière (lymphoplasmocytes) et l'infiltration pléomorphe du sang et de la moelle est associée régulièrement à une IgM monoclonale sérique en quantité importante.

Lymphoproliférations T

Les exceptionnelles LLC T sont à différencier des leucémies lymphoïdes T à LGL (*large granular lymphocyte*) dont le phénotype correspond le plus souvent à des cellules de type *natural killer*.

Les leucémies polylmphocytaires T et le syndrome de Sézary ont un phénotype correspondant aux cellules T matures auxiliaires le plus souvent (CD3⁺, CD4⁺, mais CD7⁻).

Les ATL (*adult T cell leukemia/lymphoma*) sont elles aussi caractérisées par un phénotype T CD4⁺, et sont de plus régulièrement associées à une infection par l'HTLV1 (*human T lymphocyte virus type 1*) et de pronostic rapidement catastrophique.

● Complications

Complications hématologiques

■ Anémie

Une anémie hémolytique auto-immune entraînant parfois des chiffres très bas du taux

d'hémoglobine peut parfois révéler la maladie. Plus récemment cette complication a pu être décrite après traitement par la fludarabine, nécessitant parfois son arrêt. Le premier traitement à proposer dans ces circonstances est la corticothérapie, mais la part splénique de la destruction des hématies nécessite parfois une splénectomie.

Un mécanisme auto-immun est aussi suggéré pour les anémies dues à une érythroblastopénie médullaire qui bénéficie le plus souvent d'un traitement par la cidospoline.

Le plus souvent, l'anémie est d'origine centrale et signe un stade évolué de la maladie.

■ Thrombopénie

Elle est due le plus souvent comme l'anémie à une infiltration médullaire massive par les lymphocytes pathologiques. Elle est parfois due à une destruction périphérique par autoanticorps associée ou non à un hypersplénisme.

■ Neutropénies absolues

Plus rares, elles se voient le plus souvent chez les patients ayant reçu une ou plusieurs chimiothérapies. Elles témoignent là aussi d'une maladie évoluée. Les neutropénies d'origine auto-immune sont beaucoup plus exceptionnelles.

Transformation maligne et cancers associés

■ Transformation en lymphome

Le classique syndrome de Richter survient dans 5 % des LLC et doit être évoqué devant des masses ganglionnaires très tumorales, douloureuses et compressives associées à la présence de signes généraux cliniques, pouvant parfois survenir pendant, et résister à un traitement classique. Le diagnostic est évoqué devant la présence de grandes cellules parfois immunoblastiques sur la ponction ganglionnaire et confirmé par la biopsie. Le pronostic est très péjoratif.

L'évolution de la LLC se fait couramment vers des formes où l'aspect cytologique périphérique devient polymorphe avec apparition de grandes cellules qui signe le passage vers une forme polylmphocytaire de traitement difficile.

La transformation en myélome multiple ou même en leucémie aiguë a été décrite. Les rares cas décrits de leucémie aiguë de type myéloïde sont probablement la conséquence d'un traitement prolongé par les alkylants (chlorambucil).

■ Cancers associés

La fréquence des cancers chez les sujets atteints de LLC est plus élevée que dans la population normale du même âge et du même sexe. Elle varie autour de 10 % des patients atteints de LLC. Tout type de cancers peut être retrouvé avec peut-être une prédominance des cancers épithéliaux. Une tumeur extraganglionnaire et extrasplénique doit absolument faire éliminer un cancer.

TRAITEMENTS

● Méthodes thérapeutiques

Chlorambucil

Le chlorambucil est resté longtemps le médicament de référence de la LLC. Il peut être utilisé en traitement continu à la dose de 0,1 mg/kg/j tous les jours ou en traitement discontinu à la dose de 0,3 mg/kg/j, 5 j/mois associé ou non à de la prednisone à la dose de 1 mg/kg/j. Il a donné des réponses variables allant de 30 à 90 % des cas suivant les séries. Il a été récemment utilisé à de fortes doses (15 mg/j jusqu'à la rémission dans des formes graves) avec de bons résultats.

Polychimiothérapies

Le COP (cyclophosphamide, Oncovin®, prednisone) est une des premières polychimiothérapies utilisées, mais il n'a jamais été montré d'avantages à ce traitement sur un traitement par chlorambucil.

Le CHOP en cures mensuelles (cyclophosphamide 300 mg/m² et prednisone 40 mg/m² per os pendant 5 jours, associés à Oncovin® 1 mg/m² et doxorubicine 25 mg/m² en IV, le premier jour) donne des résultats supérieurs au traitement précédent dans les stades évolués de la maladie témoignant d'un effet bénéfique des petites doses de doxorubicine. Des doses supérieures de ce médicament (50 mg/m²) ne donnent pas de meilleurs résultats tout en augmentant les risques de toxicité.

Analogues des purines

Le phosphate de fludarabine et la 2-chlorodéoxyadénosine sont très actifs dans la LLC. La fludarabine^[4] est la molécule la plus largement employée à la dose de 25 mg/m²/j en injection intraveineuse 5 jours de suite toutes les 4 semaines. La réponse à ce traitement varie entre 20 % pour les patients multitraités à plus de 80 % pour les patients nouveaux. Cette classe de chimiothérapie est responsable de l'installation d'un déficit de l'immunité cellulaire portant essentiellement sur les lymphocytes CD4, responsable de l'augmentation du risque d'infection opportuniste (Cytomégalovirus, *Pneumocystis carinii*, listériose, tuberculose, légionellose, toxoplasmose).

Radiothérapie

La radiosensibilité des lymphocytes de la LLC a justifié les anciennes techniques utilisant le phosphore 32 ou l'irradiation extracorporelle ou les irradiations spléniques répétées qui ne sont plus utilisées actuellement. Restent quelques indications exceptionnelles d'irradiation ganglionnaire localisées sur les grosses masses tumorales ou d'irradiation splénique dans le cadre d'anémie hémolytique auto-immune. La splénectomie doit cependant être préférée en cas de résistance à un traitement médicamenteux bien conduit.

Plus récemment la technique d'irradiation hémicorporelle en deux temps à 6 semaines

d'intervalle suivie de l'administration d'un facteur de croissance granulocytaire a été remise à l'ordre du jour pour traiter les patients réfractaires à tout autre type de traitements.

Splénectomie

Cette intervention peut aussi être proposée dans les cas d'anémie hémolytique auto-immune résistant aux autres traitements bien conduits ou dans le cas de thrombopénie immune. L'indication peut aussi se poser dans le cas d'une volumineuse splénomégalie responsable d'un hypersplénisme. Elle sera toujours précédée d'une vaccination antipneumococcique.

Immunomodulateurs

Des traitements utilisant des anticorps antilymphocytes B ont été expérimentés et donnent des résultats prometteurs dans des formes évoluées résistantes à tout traitement. Des interleukines (IL2, IL4, IL6) et des oligonucléotides antisens spécifiques de l'IL10 sont en cours d'investigation dans ces formes graves.

L'interféron alpha a permis l'obtention de réponse dans des stades précoces de la maladie et a été proposé en traitement d'entretien après une réponse à un traitement classique.

Greffes de cellules souches hématopoïétiques^[5]

L'allogreffe de moelle a été rapportée dans une série européenne de plus de 50 patients présentant une forme évoluée de la maladie avec 70 % de réponses après la greffe et 46 % de patients survivants à long terme. Cette technique est cependant réservée aux patients âgés de moins de 50 ans. L'autogreffe quant à elle peut être proposée jusqu'à 60 ans. Elle nécessite que l'on puisse prélever un greffon autologue de cellules souches périphériques ou de moelle osseuse et donc l'obtention d'une réponse de la maladie par une chimiothérapie préalable. Ceci est possible une fois sur deux dans les stades évolués. Les résultats chez les patients ayant pu bénéficier de l'autogreffe sont spectaculaires. Pour l'allogreffe et l'autogreffe, les conditionnements emploient régulièrement une irradiation corporelle totale associée à une chimiothérapie lourde.

● Indications

Indications thérapeutiques établies

Les indications vont dépendre essentiellement de deux critères : l'âge du patient et le stade clinique.

Il est maintenant bien établi que les stades A de Binet et a fortiori 0 de Rai ne doivent pas être traités. Une exception pourrait être faite pour les patients de stade A avec une évolution rapide du chiffre des lymphocytes circulants (temps de doublement inférieur à 1 an, à partir d'un chiffre initial supérieur à 50 000/mm³)^[3, 4].

Les stades B et C de Binet sont actuellement traités initialement dans un protocole français par fludarabine ou CHOP^[3]. L'évaluation de la réponse (tableau III) se fait au bout de 3 mois de traitement

Tableau III. – Critères de réponse au traitement.**Réponse complète**

(tous les critères suivants) :

- disparition des adénopathies, de la splénomégalie et de l'hépatomégalie
- lymphocytose sanguine < 4.10⁹/L,
- neutrophiles > 1,5.10⁹/L,
- plaquettes > 100.10⁹/L,
- hémoglobine > 10 g/100 mL sans transfusion,
- biopsie médullaire normale (pas d'infiltrat interstitiel et moins de 3 nodules)

Réponse partielle

(tous les critères suivants) :

- diminution de 50 % de la lymphocytose et diminution de 50 % des adénopathies et/ou diminution de 50 % de la taille du foie et/ou de la rate
- neutrophiles ≥ 1,5.10⁹/L ou augmentés de 50 %,
- plaquettes ≥ 100.10⁹/L ou augmentées de 50 %,
- hémoglobine ≥ 10 g/100 mL ou augmentée de 50 % (en dehors des transfusions)

Stabilité :

- ni réponse complète, ni partielle, ni aggravation

Aggravation

(au moins l'un des critères suivants) :

- augmentation ≥ 50 % du volume ganglionnaire (au moins 2 cm ou +) ou apparition de nouveaux ganglions
- augmentation ≥ 50 % de la taille du foie et/ou de la rate ; ou apparition d'hépatomégalie ou de splénomégalie palpable
- transformation histologique (eg, syndrome de Richter ou transformation proliférative avec > 50 % prolifération)

par la fludarabine ou 6 mois de traitement par le CHOP. L'absence de réponse à l'un de ces deux traitements doit faire proposer le traitement alternatif avant de proposer des traitements plus agressifs.

En cas de reprise évolutive après un de ces traitements, ou de l'échec ou d'une rechute après les deux types de traitements (fludarabine et CHOP), seront alors proposées des thérapeutiques plus radicales. Dans ces situations, si le patient est âgé de moins de 50 ans et qu'il existe un donneur HLA identique dans la fratrie, une allogreffe peut être proposée. Dans le cas contraire, ou si le patient a plus de 50 ans et ce jusqu'à l'âge de 65 ans, une autogreffe sera indiquée. Bien évidemment, la réalisation de cette autogreffe est conditionnée par la possibilité d'obtenir un greffon médullaire ou de cellules souches périphériques (ce qui ne pose pas de problème en cas d'allogreffe).

Les autres techniques thérapeutiques utilisant les médicaments immunomodulateurs ou la radiothérapie corporelle étendue sont actuellement des traitements expérimentaux. Récemment, des études utilisant des médicaments inducteurs de l'apoptose (théophylline) associés à des médicaments classiques de cette maladie sont en cours chez les sujets les plus âgés en échec de traitements classiques.

Traitement des complications

La perfusion régulière de fortes doses de gammaglobulines chez les patients présentant une

hypogammaglobulinémie est discutée, son indication n'est reconnue que pour les patients présentant des infections à répétition. Le contact avec un sujet présentant une infection virale par exemple VZV (varicelle-zona-virus) est une indication ponctuelle des gammaglobulines.

L'anémie hémolytique auto-immune sera d'abord traitée par de la prednisonne à la dose de 2 mg/kg/j. En cas d'échec, elle peut conduire à une splénectomie. Elle peut être déclenchée par la fludarabine nécessitant alors son interruption.

Les thrombopénies d'origine immunologique sont traitées par la prednisonne à la dose de 1 mg/kg et en cas d'échec ou de thrombopénie menaçante par la perfusion de fortes doses d'immunoglobulines (400 mg/kg/j pendant 5 jours). Là aussi, l'absence de réponse à ces traitements peut conduire à une splénectomie.

Les érythroblastopénies répondent régulièrement à un traitement par la ciclosporine.

Les surinfections, qu'elles soient bactériennes ou virales, qu'elles surviennent après une chimiothérapie ou en dehors de tout traitement, nécessitent un traitement antimicrobien adapté après un bilan étiologique rigoureux et rapide.

● Surveillance du traitement

Rôle du généraliste

La grande majorité de ces patients sont suivis parallèlement en consultation externe dans les services hospitaliers spécialisés, et par le médecin généraliste qui a un rôle important. Outre le rôle de dépistage de la maladie à l'occasion d'un des événements décrits plus haut, un suivi clinique régulier est nécessaire. Toute altération de l'état général avec ou sans fièvre doit faire rechercher une complication infectieuse ou évolutive de la maladie. L'évolution de la maladie reste le plus souvent indolente et permet la plupart du temps la poursuite d'une vie normale avec des traitements le plus souvent bien supportés.

La médiane de durée de vie des patients atteints de LLC dépend du stade de la maladie au diagnostic (tableau II) [8]. Le diagnostic d'une LLC, de stade A de Binet, ou 0 de Rai, ne modifie pas l'espérance de vie pour le sous-groupe majoritaire dont la maladie n'évoluera pas (compte tenu de la médiane d'âge élevée de ces patients) [3]. Les stades B de Binet, et I et II de Rai, ont une médiane de survie variant entre 6 et 12 ans suivant les séries. Les stades C de Binet, et

III et IV de Rai, ont une médiane de survie de moins de 3 ans. Pour les patients traités, ces médianes sont nettement modifiées par l'obtention ou non d'une réponse à la chimiothérapie. Les patients répondeurs des stades B et C font plus que doubler leur espérance de vie (tableau III).

CONCLUSION

La leucémie lymphoïde chronique est une pathologie atteignant le plus fréquemment l'homme de plus de 60 ans. Son traitement n'est pas indiqué dans les stades précoces et après une simple surveillance, qui peut être longue, une chimiothérapie ne sera débutée qu'en cas de signes d'évolution ou d'un stade d'emblée tumoral. Ces thérapeutiques sont au mieux instituées dans des services spécialisés dans le cadre de protocoles et un suivi du patient sera mis en place en collaboration étroite avec le généraliste. La prise en charge des patients dont la maladie résiste aux traitements initiaux nécessite une structure hospitalière spécialisée en hématologie.

Laurent Sutton : Praticien hospitalier.

Jacques-Louis Binet : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Karim Maloum : Assistant hospitalo-universitaire.

Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service d'hématologie, pavillon Laveran, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : L Sutton, JL Binet et K Maloum. Leucémie lymphoïde chronique : quand l'évoquer, comment l'affirmer ? Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0130, 1998, 4 p

RÉFÉRENCES

[1] Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981 ; 48 : 198-206

[2] Dighiero G, Travade P, Chevret S, Fenaux P, Chastang C, Binet JL. B-cell chronic lymphocytic leukemia: present status and future directions. *Blood* 1991 ; 78 : 1901-1914

[3] French Cooperative Group On Chronic Lymphocytic Leukemia. Natural history of stage a chronic lymphocytic leukaemia untreated patients. *Br J Haematol* 1990 ; 76 : 45-57

[4] Keating MJ, O'Brien S, Kantarjian H, Plunkett W, Estey E, Koller C et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine as a single agent. *Blood* 1993 ; 81 : 2878-2884

[5] Khouri IF, Keating MJ, Vriesendorp HM, Reading CL, Przepiorka D, Huh YO et al. Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for chronic lymphocytic leukemia: preliminary results. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 748-758

[6] Montserrat E, Gomis F, Vallespi T, Rios A, Romero A, Soler J et al. Presenting features and prognosis of chronic lymphocytic leukemia in younger adults. *Blood* 1991 ; 78 : 1545-1551

[7] Rai K, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AB, Leey RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975 ; 46 : 219-234

[8] Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1052-1057

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

J TANZER

La leucémie myéloïde chronique (LMC), le syndrome myéloprolifératif chronique dont la physiopathogénie est la mieux comprise, a bénéficié de progrès thérapeutiques marquants. Le gène hybride BCR/ABL (BCR : breakpoint cluster region ; ABL : Abelson) la définit de façon encore plus précise que le chromosome Philadelphie et, en pratique courante, c'est en termes cytogénétiques et moléculaires qu'on évalue les résultats de la greffe et de l'interféron alpha (IFN α). Ces traitements novateurs ont une action beaucoup plus profonde que les chimiothérapies classiques et ont pris une place de premier plan. Grâce à eux, la LMC a cessé d'être inéluctablement mortelle, ce qu'elle était naguère, en moins de 3 à 5 ans, dans 50 % des cas^[8]. En 1999, on peut même espérer beaucoup mieux. Druker, avec un inhibiteur synthétique spécifique de la tyrosine-kinase d'ABL, a obtenu assez rapidement des rémissions hématologiques et même chromosomiques complètes chez des malades, dont un tiers en phase accélérée, résistant à l'IFN. Ces résultats, encore préliminaires, sont très impressionnants. La thérapeutique de la LMC pourrait bien être révolutionnée par un premier produit conçu pour agir sur une anomalie moléculaire responsable d'un processus malin.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

L'attitude vis-à-vis du malade atteint de LMC a beaucoup changé. Il doit prendre part aux décisions en pleine connaissance de cause. Le praticien doit donc lui apporter toute l'information qu'il désire et qu'il est en droit d'exiger sur la nature de la LMC, les enjeux, les avantages et les inconvénients des différentes méthodes de traitement, les justifications et les contraintes des essais thérapeutiques et d'une longue surveillance. Le malade a d'autant moins la capacité d'affronter cette situation que le diagnostic est souvent porté tôt : il peut ne ressentir aucun trouble, ne pas soupçonner du tout la gravité de son état, reconnue par exemple à partir d'un hémogramme de routine.

Le concours compétent et attentif du généraliste est capital tout au long d'un parcours qui comporte obligatoirement des moments difficiles.

APERÇUS SUR L'ÉVOLUTION, LA PHYSIOPATHOGÉNIE ET LE TRAITEMENT

● Évolution

L'évolution de la LMC sous chimiothérapie classique est un modèle de progression cancérologique. Elle comprend :

- une **phase chronique** durant 2 à 3 ou 4 ans, où la masse myéloïde souvent extrêmement augmentée produit cependant des polynucléaires aux fonctions pratiquement normales et est aisément contrôlée par le busulfan (BU) ou l'hydroxyurée (HU) ;
- un **stade transitionnel d'accélération**, inconstant, moins sensible à ces produits, dépassant rarement 6 à 12 mois ;

– la **transformation aiguë blastique** (TA) terminale, véritable leucémie aiguë (LA) particulièrement rebelle et rapidement fatale.

● Anomalies génomiques [3, 4, 8]

Une aberration chromosomique engendrant un remaniement moléculaire très spécifique définit la LMC. Ces altérations sont acquises et limitées à la population des cellules malignes, qu'elles « marquent ». On peut ainsi les détecter aisément.

Anomalies initiales

■ Chromosome Philadelphie (Ph)

C'est un 22 raccourci, résultat le plus souvent d'une translocation réciproque (9 ; 22) (q34 ; q11) dite standard. Il est présent, sous cette forme ou d'autres, dans plus de 90 % des cas.

■ Points de cassure géniques (fig 1)

– Sur le chromosome 9, dans le grand intron 1 du gène ABL qui, par son produit, nucléaire et cytoplasmique, contrôle, avec Atm, Rb et p53, la multiplication cellulaire, notamment si des lésions de l'ADN requièrent réparation.

– Sur le chromosome 22, entre les exons b2 et b3 ou b3 et b4, dans les quelques kb de la zone M-bcr du gène BCR, où les points d'impact de tous les malades sont groupés.

■ Le néogène BCR/ABL (fig 2)

Un néogène chimérique se forme : BCR/ABL. La partie initiale de BCR, avec son promoteur, restée sur le chromosome 22, est mise en continuité avec le fragment d'ABL, représentant la presque totalité du gène, venu du chromosome 9.

Le messager est traduit en une **protéine hybride, p210 Bcr-Abl**. Elle domine largement, associée à une faible quantité d'une forme plus courte, p190,

provenant ici d'un épissage alternatif du messager (isolée, elle caractérise les LA lymphoblastiques).

■ Variantes

– Les translocations complexes (un peu moins de 10 % des cas) impliquent un ou plusieurs chromosomes en plus du chromosome 9 et du chromosome 22, mais ont toujours pour résultat la production de protéines b2/a2 ou b3/a2.

– Chez 5 % des patients, BCR/ABL peut être mis en évidence alors que le caryotype est normal. Dans ces LMC Ph⁻ BCR/ABL⁺, d'aspect et d'évolution habituels, c'est le seul marqueur de la population maligne et on doit recourir à la biologie moléculaire (et/ou l'hybridation in situ) pour identifier ces cas et les suivre.

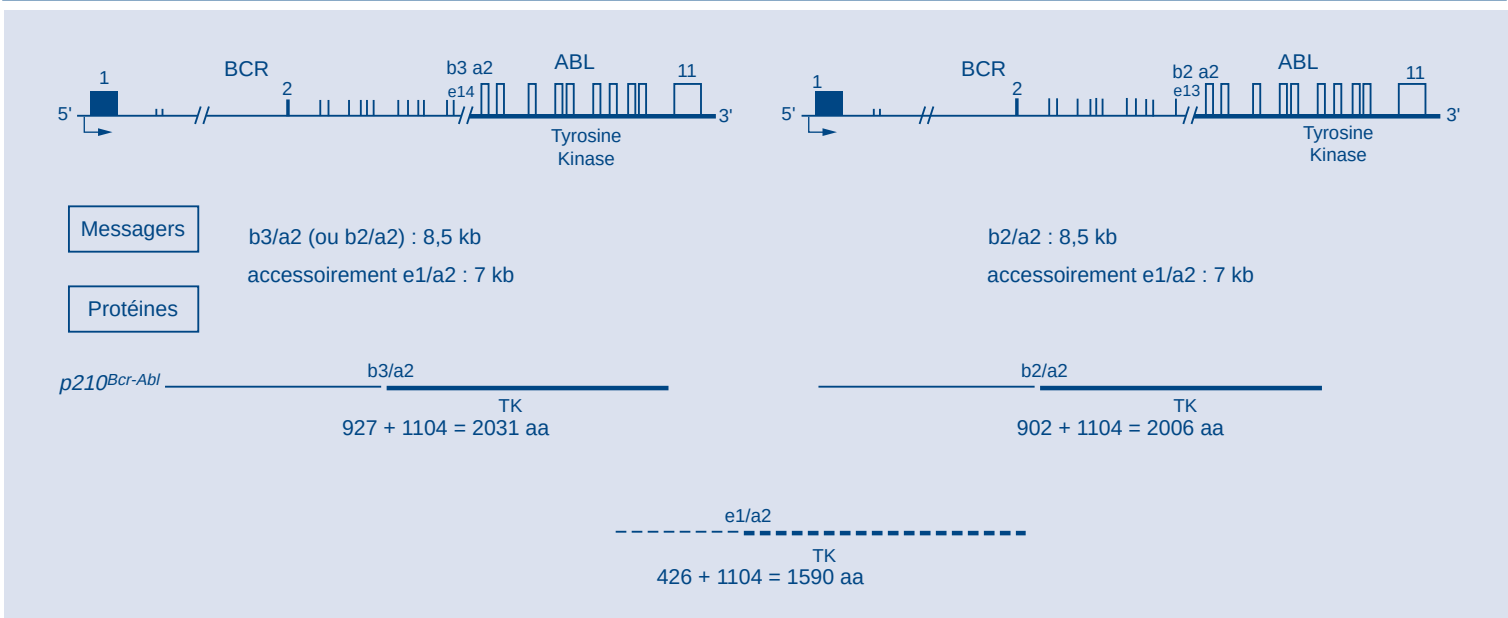
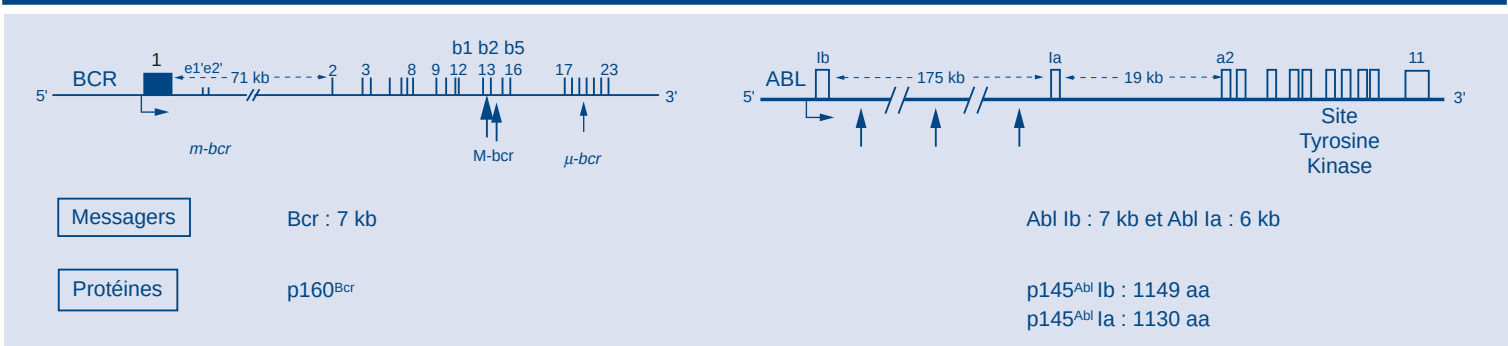
– L'influence respective de ces diverses espèces protéiques reste controversée. Il existe de rares formes, à p230, dites à polynucléaires, avec souvent aussi une hyperplaquettose d'évolution plus lente et une entité myélomonocytaire, rare, agressive, à p190.

■ LMC dites atypiques

– Environ 5 % des cas évoquant avant tout au départ des LMC n'ont ni Ph ni fusion BCR/ABL. Des nuances hématologiques distinguent ces hémopathies, d'évolution plus défavorable.

Anomalies secondaires

Des anomalies additionnelles chromosomiques (chromosomes surnuméraires + 8, + Ph, + 19, présence d'un iso 17q) et/ou géniques (frappant p53, p16, Rb) sont quasi constantes au moment de la TA. Elles résultent d'une instabilité génomique, qui dépend de Bcr-Abl et est partie intégrante de la LMC. Elle pourrait être liée, au moins en partie, à une méthylation anormale de divers sites de l'acide désoxyribonucléique (ADN).



● Physiopathogénie

BCR/ABL cause de la LMC : modèles expérimentaux murins

BCR/ABL est bien plus qu'un marqueur. La survenue d'hétopathies chez des souris greffées avec des cellules hématopoïétiques contenant un vecteur d'expression du gène BCR-ABL et des animaux transgéniques porteurs d'une telle construction ont prouvé sa responsabilité directe dans le processus [3, 8].

Cellules affectées

La LMC est une maladie monoclonale de la cellule souche. La translocation survient dans un élément hématopoïétique très primitif et se retrouve dans sa descendance myéloïde, les séries granuleuses,

monocytaires, dendritiques, érythroblastiques, mégacaryocytaires, mais aussi dans des lymphocytes B et même T, d'où la diversité cytologique des transformations aiguës.

L'expansion cellulaire reste cependant limitée, au départ, aux lignées granuleuses et à un moindre degré plaquettaire.

Conséquences biochimiques et fonctionnelles de la présence de p210 [3, 4, 8]

– Activation constitutive de la fonction tyrosine-kinase d'Abl, décisive pour le pouvoir leucémogène de p210. Phosphorylée, celle-ci forme un tétramère, qui, localisé au seul cytoplasme, se fixe en particulier à l'actine (d'où entre autres des troubles de la motilité). Elle n'a plus le rôle joué par Abl au niveau du noyau, mais exerce de multiples autres effets d'importance majeure. Le blocage de

cette fonction tyrosine-kinase par un inhibiteur synthétique a commencé à être utilisé avec succès en thérapeutique humaine.

– Interactions avec des protéines-cibles de voies diverses, allant aux plaques d'adhérence cellulaire, comme Crkl, Cbl, appartenant surtout aux voies de transduction vers le noyau des signaux mitogéniques et d'apoptose, Ras, Dok, Jun-K, Stat, Raf, PI3K et Akt, NFκB, etc, et par des cheminements souvent encore imparfaitement connus, activation de nombreux gènes, MYC, FOS/JUN, CYCLINE D1, etc, dont l'expression, jouant dans le lancement et la progression du cycle cellulaire et aussi par modulation de Bcl2, dans la diminution de la susceptibilité à l'apoptose, est à la base de l'expansion de la population leucémique.

– Remplacement de l'expression de l'intégrine B 1A par son isoforme 1B, d'où perte d'adhésivité au

stroma des éléments Ph⁺ jeunes (pouvant expliquer leur passage prématuré dans le sang et de là dans des sites extramédullaires). Ce défaut d'adhérence soustrait surtout ces précurseurs au contrôle régulateur négatif de l'environnement médullaire. Ils auraient de plus une insensibilité intrinsèque à l'inhibiteur de croissance MCP1 et cet ensemble rendrait compte de l'absence de quiescence des cellules Ph⁺ (à l'exception d'un contingent numériquement mineur mais très important dans l'évolution).

- Expression des gènes d'IL3 et de G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*), sans doute.
- Diminution de la susceptibilité cellulaire à l'apoptose.
- À l'opposé, activation d'antagonistes (tyrosine-phosphatases) atténuant, du moins en phase chronique, l'effet transformant et tumorigène de Bcr-Abl ; l'allèle ABL resté normal aurait aussi un rôle modérateur.

Traitement

Busulfan et hydroxyurée

BU et HU restaurent, à peu de frais, un état de santé et des résultats hématologiques normaux mais ne réduisent que peu (ou pas du tout) la population des précurseurs Ph⁺ les plus primitifs, d'où rechutes obligatoires et haut risque de progression.

Grefe de moelle

La greffe de moelle d'un donneur histocompatible de la fratrie, géno-identique, a eu raison de la notion d'incurabilité de l'affection : **elle a la capacité, affirmée par des examens sensibles, d'éliminer toutes les cellules BCR-ABL⁺** avec, dans les centres les plus performants (optimistes aussi), des succès atteignant 70 à 80 % pour les receveurs jeunes transplantés tôt ^[1, 3].

En l'absence de donneur familial, on peut recourir à un donneur non apparenté ^[1, 3]. Les résultats restent cependant moins bons en raison des aléas de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH), beaucoup plus fréquente et plus grave ici en dépit du perfectionnement du groupage HLA et de l'immunosuppression.

Interféron alpha

L'IFN ^[7] prolonge la phase chronique et la survie, surtout quand il fait diminuer significativement la population des précurseurs Ph⁺, mais la négativation de la PCR (*polymerase chain reaction*) affirmant la disparition des cellules BCR/ABL⁺, paraît rare. L'association d'HU à l'IFN est d'usage courant. Celle plus récente de cytosine-arabinoide (Ara-C) paraît d'un grand intérêt ^[5].

Autogreffe

L'autogreffe (auto-G) a trouvé sa justification dans la persistance de cellules souches indemnes mobilisables en nombre suffisant. Elle connaît des succès et est l'objet de multiples essais ^[3, 6].

QUAND L'ÉVOQUER ?

Incidence, étiologie ^[8]

La LMC n'est pas très fréquente : environ dix nouveaux cas de LMC par an pour 10⁶ individus, soit

environ 500 à 600 cas par an dans notre pays, un peu plus dans le sexe masculin. L'incidence de l'affection s'élève progressivement avec l'âge, d'un cas nouveau par an pour 10⁶ enfants de moins de 10 ans, jusqu'à plus de 30/10⁶ après 60 ans. **L'âge médian au diagnostic se situe entre 45 et 55 ans et même plus.**

Les radiations ionisantes ont assurément une responsabilité dans l'apparition de certaines LMC (radiologues, sujets irradiés pour spondylarthrite ankylosante, Japonais soumis aux bombardements atomiques de 1945). Dans la très grande majorité des cas, on ne trouve aucune donnée étiologique.

Clinique ^[8]

De début insidieux, la LMC se signale classiquement par une ou plusieurs des manifestations énumérées dans le tableau I. La précocité du diagnostic dans notre pays fait qu'on ne trouve plus que dans la moitié des cas une splénomégalie, longtemps considérée comme quasi constante et pouvant causer, par son volume, une sensation de plénitude. Le tableau II montre un hémogramme caractéristique : taux d'hémoglobine un peu bas, très forte leucocytose avec cellules myéloïdes jeunes mais mûrissant sans hiatus, éosinophilie et presque toujours basophilie et élévation du taux de plaquettes. Aujourd'hui, la maladie est souvent découverte sur un hémogramme moins, ou même à peine perturbé, alors qu'elle est totalement asymptomatique et que l'échographie ne montre pas d'augmentation du volume de la rate.

Il est devenu rare de se trouver devant un taux de globules blancs (GB) très élevé, pouvant être

Tableau I. – Manifestations cliniques initiales de la leucémie myéloïde chronique ⁽¹⁾.

Communes	Plus rares
Asthénie, Amaigrissement modérés	Fébricule Goutte
Sueurs Anémie Tendance hémorragique (ecchymoses) Splénomégalie (une fois sur deux)	Pouvant être en rapport avec la leucostase Troubles visuels Rétinite leucémique Infarctus splénique Priapisme

(1) Il peut n'y en avoir aucune.

Tableau II. – Hémogramme au diagnostic ⁽¹⁾.

Caractéristique	Fréquemment aujourd'hui
Anémie à 9-10 g/dL d'Hb, non ou peu régénérative	Hb normale
Leucocytose à 100-200 x 10 ⁹ /L avec, par exemple : – blastes 1 % – myéloblastes 1 % – promyélocytes 3 % – myélocytes 20 % – métamyélocytes 20 % – polynucléaires neutrophiles 25 % – polynucléaires éosinophiles 4 % – polynucléaires basophiles 3 % – lymphocytes 2 % – monocytes 1 % – érythroblastes 1 %	GB à 50 x 10 ⁹ /L avec myélémie discrète ou même entre 10 et 20 x 10 ⁹ /L la formule pouvant ne comporter alors qu'une polynucléose neutrophile à 75-80 %
Hyperplaquettose à 500-800 x 10 ⁹ /L	Plaquettes normales ou à peine élevées

(1) Ne sont pas identifiées dans l'hémogramme les cellules souches primitives CD34+, HLA-DR-, CD38-, un contingent numériquement très faible, mais d'importance capitale : une partie d'entre elles sont Ph⁺ et capables de repeupler complètement un autogreffé ; Hb : hémoglobine.

responsable de manifestations de leucostase (*tableau I*). De même, la présence d'embée de signes cliniques et/ou biologiques d'accélération ou de TA est rare, la phase chronique étant passée inaperçue ou la maladie ayant brûlé les étapes.

COMMENT L'AFFIRMER ?

Hémogramme

L'hémogramme peut à lui seul être très évocateur, notamment par la myélémie et la basophilie (*tableau II*). Même alors il faut confirmer le diagnostic par les examens chromosomiques et/ou de biologie moléculaire. Mais l'hémogramme peut être très peu perturbé, compatible avec divers autres diagnostics et, si les anomalies persistent, après élimination des causes les plus courantes, il faut en premier lieu envisager l'étude du génome.

Exploration médullaire

Ce n'est plus guère le moyen d'assurer le diagnostic, en particulier dans les formes débutantes : la ponction ne révèle le plus souvent qu'une grande hyperplasie granuleuse et mégacaryocytaire sans grande spécificité. Mais le myélogramme décèle parfois des signes cytologiques plus graves que ceux du sang (blastose, basophilie) et c'est sur ce prélèvement qu'est fait le caryotype.

Exploration du génome

Vu les implications du diagnostic, elle est absolument indispensable. Le caryotype médullaire montre presque toujours 100 % de métaphases Ph⁺ et c'est la seule méthode capable de détecter un clone au profil plus altéré (10 % des cas). Une population normale Ph⁻ persiste, mais inhibée, non en cycle, elle n'est guère mise en évidence par les examens habituels.

Les techniques de biologie moléculaire (southern blot pour le réarrangement de BCR, mais surtout amplification par PCR du produit de rétrotranscription du messager, assez répandue et même réalisée maintenant « en temps réel ») et de FISH (hybridation in situ de sondes fluorescentes, très performante mais coûteuse) ont l'avantage de porter sur le sang et, sans ponction invasive, de donner une réponse capitale sur l'état des gènes BCR et ABL.

● **Autres données**

On doit disposer de quelques autres résultats de laboratoire : le taux d'acide urique d'abord, souvent élevé et qui risque d'augmenter au début du traitement cytolytique, et le taux de lactodéshydrogénase, qui pourrait avoir une valeur pronostique.

Il faut connaître la possible apparition in vitro d'une fausse hypoglycémie due à l'activité glycolytique des leucocytes et d'une fausse hyperkaliémie, les plaquettes en grand nombre libérant du potassium.

L'exploration de l'hémostase primaire montre souvent des perturbations liées à une thrombopathie acquise qui peut être cause de saignements (chirurgie). Le facteur V est bas pour des raisons inconnues.

Si l'âge permet d'envisager une greffe allogénique, le groupage moléculaire HLA (classes I et II) doit être prévu très vite, que le malade ait ou non une fratrie.

COMMENT ÉVALUER LE PRONOSTIC ? [3, 8]

L'étude internationale dirigée par Sokal sur un millier de malades traités selon les pratiques des années 1965-75 a abouti à la définition d'un indice de risque relatif (IR) qui prend en compte quelques éléments simples. C'est l'IR le plus utilisé mais le score d'Hasford serait plus performant en cas de traitement par l'IFN.

Le score de Sokal distingue trois catégories de LMC, de gravité dite faible (inférieur à 0,8), intermédiaire (de 0,8 à 1,2) et haute (supérieur à 1,2), avec une survie médiane qui a été de respectivement 66, 52 et 35 mois pour les malades de moins de 45 ans de cette étude.

Il permet de comparer la composition de séries de malades entre elles, de comprendre comment les disparités de résultats entre équipes sont dues à des différences de recrutement, et aussi d'introduire une stratification des choix thérapeutiques dans les protocoles en fonction des risques catégoriels.

Il ne peut pourtant prédire le sort d'un malade donné : ainsi, dans la série de Sokal où la médiane de survie pour les malades d'indice inférieur à 0,8 a été de 72 mois, 20 % de ceux-ci sont morts en 33 mois, et inversement, 10 % de ceux d'indice supérieur à 1,2 survivaient à 9 ans pour une médiane de leur groupe de 35 mois.

On tend cependant à le prendre en compte pour décider, par exemple, du traitement d'un individu : un indice élevé, notamment, peut représenter un argument pour une allo-G précoce.

Par la suite, les modalités de la réponse au traitement initial viennent apporter de nouveaux arguments pronostiques importants. Ainsi,

Tableau III. – Rémission hématologique dite complète (RHC).

Absence de signe général ou fonctionnel attribuable à la maladie
Rate non palpable
GB < 10 × 10 ⁹ /L avec formule leucocytaire normale ⁽¹⁾
Plaquettes < 350 à 400 × 10 ⁹ /L

⁽¹⁾ La présence de 1 à 5 % de granuleux immatures peut être acceptée quand elle paraît liée au traitement (« rebond » après hypoplasie) ; GB : globules blancs.

l'obtention d'une rémission hématologique dite complète (RHC) (tableau III), stable à 3 ou 6 mois, est primordiale. C'est une condition préalable à une réponse chromosomique à l'IFN, elle-même d'intérêt capital pour la survie [5, 7].

CHIMIOTHÉRAPIE

● **Phase chronique**

Pour la période chronique, BU et HU, maintenant au deuxième plan, sont toujours des médicaments de référence, d'utilisation courante [8].

Busulfan

Le busulfan (Myleran® comprimés à 2 mg), moins prescrit aujourd'hui, est un alkylant actif sur les cellules souches assez primitives. Sous une dose d'attaque de 0,1 mg/kg/j, une forte leucocytose ne diminue nettement qu'après 2 à 3 semaines. Elle décroît ensuite selon une pente dont les premiers points permettent de prévoir les suivants. L'action rémanente du produit oblige à en réduire la dose de moitié aux environs de 30 x 10⁹, et on l'arrête à 15 x 10⁹ GB/L.

La surveillance doit être très attentive à l'approche de la rémission : les aplasies du BU, souvent retardées, peuvent être graves. Elles sont parfois inattendues et attribuées à une hypersensibilité mal définie au produit.

L'état général s'améliore souvent vite, une éventuelle anémie se corrige, les anomalies de la série blanche disparaissent. La basophilie et l'hyperplaquetose peuvent être plus tenaces.

Après arrêt du traitement, la première rémission dure quelques mois, parfois quelques semaines, rarement plusieurs années.

La rémission obtenue, deux attitudes sont possibles : attendre la rechute pour reprendre le BU ou donner un traitement d'entretien.

Dans le premier cas, la reprise du médicament, quand on atteint 30 ou même 50 x 10⁹ GB/L, donne habituellement une nouvelle rémission. Un certain

Tableau IV. – Effets secondaires des chimiothérapies conventionnelles.

Busulfan
Aplasie Fibrose pulmonaire Stérilité Pigmentation cutanée avec parfois syndrome pseudo-addisonien Traitement prolongé -> moins bons résultats de l'allogreffe
Hydroxyurée
De façon souvent passagère : – troubles digestifs – aphtes – rashes
À la longue : – amincissement et fragilité de la peau, extrémités, face, crâne

nombre de rémissions et de rechutes peuvent se succéder ainsi, mais les améliorations deviennent plus difficiles à obtenir, moins complètes et plus brèves. Le temps de doublement de la leucocytose, après la première cure, constitue une donnée pronostique intéressante. Il se raccourcit progressivement par la suite.

De l'autre côté, le maintien d'une leucocytose normale ou un peu basse par un traitement d'entretien paraît logique, mais la dose à administrer varie selon les malades. On fait courir un risque d'aplasie et rien ne démontre que cette pratique assure une meilleure survie.

Si le traitement est discontinu, la durée d'exposition au BU et la dose totale administrée sont moindres, d'où réduction des risques d'apparition d'une fibrose pulmonaire très grave et d'une pigmentation parfois accompagnée d'un syndrome pseudo-addisonien (tableau IV).

Le BU entraîne une azoospermie ou une aménorrhée, souvent définitives. Une tactique intermédiaire est d'interrompre le traitement à la première rémission, pour recourir à un traitement continu à partir de la rechute.

Il faut noter que cet agent retentirait de façon fâcheuse sur les résultats de l'allogreffe (allo-G) s'il est donné pendant longtemps avant elle (alors qu'on l'utilise souvent, à très fortes doses, 4 mg/m²/j pendant 4 jours, dans le conditionnement de celle-ci).

Hydroxyurée

L'hydroxyurée (Hydréa® gélules à 500 mg), inhibiteur de la ribonucléotide-réductase, est un antagoniste de la synthèse d'ADN qui agit au niveau de précurseurs moins immatures que le BU.

Cet agent est très utilisé aujourd'hui en raison de sa rapidité d'action, de sa faible toxicité

Indice de Sokal

$$IR = \exp \{0,0116 (\text{âge} - 43,4) + 0,0345 (\text{rate} - 7,51) + 0,188 [(\text{plaquettes}/700)^2 - 0,563] + 0,0887 (\text{blastés sanguins} - 2,10)\}.$$

Pour les sujets d'âge inférieur à 45 ans (limite des greffes à l'époque), une deuxième formule fait intervenir l'hématocrite et le sexe :

$$IR = \exp \{0,0225 (\text{rate} - 8,14) + 0,0324 (\text{blastés} - 2,22) + 0,1025 [(\text{plaquettes}/700)^2 - 0,627] - 0,0173 (\text{hématocrite} - 34,2) - 0,2682 (\text{sexe} - 1,40)\}.$$

L'âge est en années, le débord de la rate en cm, les plaquettes en milliers/ μ L, les blastés en %, le sexe en chiffre (masculin = 1 ; féminin = 2).

hématologique, d'inconvénients extrahématologiques limités (tableau IV), ainsi que de sa souplesse d'utilisation.

Il est préféré en particulier au départ si une allo-G peut être envisagée.

À la dose de 50 mg/kg/j, il permet souvent d'obtenir une RCH en 1 à 2 semaines. La dose peut être augmentée jusqu'à 80 ou même 100 mg/kg/j au cas, par exemple, d'infarctus splénique, de priapisme ou d'une intervention chirurgicale relativement urgente.

L'interruption de l'HU est suivie en peu de jours d'une remontée de la leucocytose, et un traitement d'entretien est toujours nécessaire à des doses variant de 10 à 25 mg/kg/j ou autour de 30 mg/kg deux fois par semaine pour maintenir la leucocytose aux alentours de 5x10⁹/L. À la dose requise, la leucocytose reste stable ou peut présenter des oscillations régulières, non inquiétantes.

L'HU entraîne une macrocytose souvent majeure : volume globulaire moyen (VGM) à 130-140 fl, avec diminution du nombre des hématies mais sans anémie ni autre dommage.

Résultats des chimiothérapies, survie

BU ou HU permettent d'obtenir une RCH (tableau III) de façon très fréquente, mais les métaphases médullaires restent à 100 % Ph⁺ dans la majorité des cas. Ils n'ont guère prolongé la période chronique et la médiane de survie se situe entre 3 et 4,5 ans, un peu accrue par rapport au passé du fait de la fréquente précocité actuelle du diagnostic.

Dans une étude récente, la survie médiane sous BU, 45 mois et la survie actuarielle à 5 ans, 32 %, ont été inférieures à celles de l'HU, 56 mois et 44 %. Les résultats de l'HU dans un essai du Bénélux viennent de s'avérer meilleurs (survie médiane : 68 mois), peut-être en raison d'un contrôle rigoureux de la leucocytose.

Globalement, 5 % des malades traités de façon conventionnelle ont une longue phase chronique et survivent à 15 ans [3, 8].

De façon anecdotique, le BU a pu entraîner une réduction du pourcentage des cellules Ph⁺, notamment après aplasie, et dans certains cas une rémission prolongée ou plusieurs et une survie de 20 à 30 ans.

Polychimiothérapie

Les tentatives de polychimiothérapie lourde en phase chronique ont déçu : les rémissions chromosomiques obtenues dans quelques cas, même complètes, ont été brèves et l'évolution n'a guère été influencée.

Des pratiques un peu similaires sont cependant réintroduites, associées à l'IFN et/ou à l'auto-G.

Les essais de prévention de la TA par cures répétées de polychimiothérapie ont été vains.

Phase d'accélération

La définition de ce stade intermédiaire est imprécise (tableau V). L'augmentation de la monochimiothérapie habituelle en réduit mal les signes. Le remplacement de l'HU par le BU, ou vice versa, l'utilisation d'autres produits, la 6-mercaptopurine (Purinéthol®) par exemple, peuvent induire un retour à une phase chronique, de courte durée, propice pour une greffe.

Tableau V. – Accélération et transformation aiguë : caractéristiques.

Accélération
Elle peut se signaler par une atteinte de l'état général Elle est affirmée sur la présence d'un ou plus des critères suivants : – augmentation rapide de la splénomégalie, de la leucocytose (doublement en 5 jours ou moins), non ou mal réduites par le traitement habituel – élévation des basophiles et éosinophiles du sang > 20 % – taux de blastes ≥ 10 % ou taux de blastes + promyélocytes ≥ 20 % (sang et ou moelle) – anémie, thrombopénie, mais aussi hyperplaquettose, résistant au traitement habituel – anomalies chromosomiques additionnelles clonales
Transformation aiguë
Elle peut comporter les signes cliniques et les perturbations hématologiques des LA Elle est affirmée sur les critères suivants : – blastes + promyélocytes de sang et ou moelle ≥ 30 % – infiltrat blastique extramédullaire localisé à ganglion, rate, méninges etc, prouvé par ponction ou biopsie Ces blastes, en dehors de leur morphologie, doivent être caractérisés par la cytochimie, la cyto-immunologie, le caryotype

LA : leucémies aiguës.

Transformation aiguë

C'est le mode de terminaison quasi obligatoire de la LMC (tableau V). Le plus souvent, les signes cliniques sont ceux des LA, mais une TA peut n'être reconnue que sur les examens biologiques. On l'affirme quand existent 20 à 30 % de blastes dans le sang ou la moelle, ou un infiltrat blastique localisé extramédullaire (ganglions, rate, méninges, plèvre, peau, os, etc), prouvés par ponction ou par biopsie. La leucocytose, aussi variable que dans les LA, peut s'élever de façon très rapide, d'où leucostase, avec retentissent pulmonaire et/ou neurologique (risque d'hémorragie neuroméningée).

La nature des blastes doit être précisée par la morphologie et la cyto-immunologie, car le choix du traitement et le pronostic en dépendent. Ils sont plus souvent myéloïdes, mais sont tout de même lymphoïdes (pré-B) dans un tiers des cas, non rarement biphénotypiques ou de plusieurs types, soit simultanément, soit successivement chez un même malade. Cette évolution paraît liée à la survenue d'événements génomiques secondaires dans des cellules déjà Ph⁺ et engagées dans telle ou telle lignée. Les corrélations entre l'atteinte de certains gènes (anti-oncogènes notamment, mutés et/ou non exprimés) et les lignées des blastes concernées alors sont frappantes : p53 dans les TA myéloïdes, p16 dans les TA lymphoblastiques, Rb dans les TA mégacaryocytaires.

La situation, à ce moment, est toujours très grave et quand on obtient une rémission avec retour en deuxième phase chronique (plus facilement dans les TA lymphoïdes, grâce à une association corticoïdes-vincristine-anthracycline), elle est généralement de courte durée. Ce répit peut permettre de tenter une greffe.

MOYENS THÉRAPEUTIQUES MODERNES

Greffe allogénique [1, 3]

C'est la LMC qui fournit le plus fort contingent de malades à ce traitement.

La greffe syngénique, autorisée par l'absence de concordance de cette affection chez les jumeaux vrais, a d'abord été tentée, avec d'excellents résultats initiaux : suivant un conditionnement par

radiochimiothérapie, les cellules Ph⁺ disparaissent. En l'absence du risque de GVH, un traitement immunosuppresseur n'est pas nécessaire mais, au fil des années, le nombre des rechutes a été notable, ce qui s'explique par l'absence d'effet GVL (greffon contre leucémie) dans cette situation [3]. Une seconde greffe a d'autre part été souvent suivie de succès.

On est passé rapidement à l'allo-G de la moelle d'un donneur géno-identique de la fratrie. Le conditionnement comprend irradiation corporelle totale et cyclophosphamide ou souvent, maintenant, une chimiothérapie seule (BU à fortes doses + cyclophosphamide par exemple). L'amélioration des conditions générales de la greffe, de prévention et de traitement des infections, des techniques d'immunosuppression et de manipulation du greffon (la déplétion totale du greffon en T lymphocytes ayant été abandonnée, car cause de nombreuses rechutes en raison de l'absence d'effet GVL), permet d'avoir une survie actuarielle globale de près de 60 % à 5 ans, de plus de 50 % à 10 ans, avec 47 et 42 % de cas sans rechute à ces dates (Groupe européen de transplantation de moelle). Les résultats sont d'autant meilleurs que les malades sont plus jeunes et que la greffe intervient tôt. On retrouve souvent des mitoses Ph⁺ médullaires pendant quelques mois après la greffe, puis elles disparaissent fréquemment, mais l'aggravation du caryotype puis la rechute hématologique sont possibles. La PCR, beaucoup plus sensible, détecte un messenger Bcr/Abl dans le sang de nombreux malades pendant les mois qui suivent la greffe, mais une forte proportion de ceux-ci deviennent négatifs à la PCR 6 mois ou plus après la transplantation. Surtout, la quantification régulière du messenger résiduel par un laboratoire fiable permet, en cas d'aggravation moléculaire [3], de prendre au plus tôt les mesures appropriées (IFN, réinjections de lymphocytes du donneur), avant la rechute chromosomique et hématologique.

Une discordance pour un allèle HLA entre donneur et receveur n'est pas rédhibitoire, mais accroît le risque de GVH.

Le rejet du greffon est rare, les échecs sont dus avant tout à la phase initiale à la GVH aiguë, aux infections, notamment à agents opportunistes (favorisées par les immunosuppresseurs nécessaires). Plus tard, on redoute la GVH chronique,

les conséquences des immunosuppresseurs (ostéonécroses des corticoïdes, lymphomes, tumeurs solides) et les rechutes.

La résistance du clone leucémique s'accroît avec le temps d'évolution de la LMC : les succès de l'allo-G sont rares en phase accélérée, plus rares encore en deuxième phase chronique après TA, mais c'est alors la seule méthode laissant une (faible) chance de guérison.

Il existe un progrès majeur récent [1, 3] : Kolb a découvert qu'en cas de rechute après allo-G, la transfusion de cellules du sang du donneur réinduit une rémission dans un pourcentage élevé de cas en phase chronique. Cet effet GVL, malheureusement accompagné souvent d'une réaction GVH, paraît dépendre avant tout des lymphocytes T-CD4⁺. La fréquence d'une aplasie est plus élevée si la rechute est hématologique que si elle est chromosomique ou moléculaire.

Parmi les malades justiciables d'une allo-G, d'âge inférieur à 50-55 ou maintenant 60 ans et plus, 20 à 30 % seulement ont un donneur familial histocompatible. Les progrès du groupage HLA et de l'immunosuppression permettent de recourir à des donneurs volontaires compatibles non apparentés, dits phéno-identiques, des fichiers français puis éventuellement européens et des autres continents. Les résultats s'améliorent mais restent inférieurs à ceux de la greffe géno-identique, à cause de la fréquence d'une GVH grave [1, 3].

La source des cellules greffées s'est diversifiée. La transplantation de cellules souches circulantes du donneur a certains avantages pour ce dernier (pas d'anesthésie générale, mais il faut les mobiliser en lui injectant des cytokines, procédé autorisé de façon limitée) et pour le receveur (sortie d'aplasie plus rapide, contrebalancée peut-être par une plus grande fréquence de GVH chronique). Plusieurs cas de LMC ont par ailleurs été traités avec succès par greffe de cellules du sang de cordon.

● **Interféron alpha (Roféron-A®, Intron®)**

La valeur de cette biothérapie dans la LMC, découverte par Talpaz [7], a été largement confirmée [3]. Ses mécanismes d'action restent incertains : cette cytokine intervient par la voie STAT dans la régulation de gènes multiples correspondant à des protéines de surface (HLA, Fas-R, LFA₃, etc), cytoplasmiques et nucléaires, dont des oncogènes et des anti-oncogènes (expression accrue d'inhibiteurs de cycline-kinases). L'IFN agirait sur les cellules Ph⁺ à plusieurs niveaux et, en culture, inhiberait notamment la prolifération des précurseurs GM autorenewables. Il pourrait rétablir les relations des cellules hématopoïétiques avec le stroma et/ou avec des lymphocytes T autorégulateurs, ou encore leur susceptibilité à l'apoptose. D'autres effets indirects sont possibles [7].

Utilisé seul, à raison de 5 x 10⁶ U/m²/j par voie sous-cutanée, l'IFN entraîne une RCH stable après un traitement d'une durée médiane de 3 mois chez 75 à 80 % des malades traités tôt en phase chronique. Surtout, à condition de poursuivre à des doses maintenant une cytopénie modérée, autour de 2,0 x 10⁹ GB/L et de 100 x 10⁹ plaquettes/L, la répétition du caryotype médullaire peut montrer une réponse cytogénétique complète (RCC), après 9 à 18 mois en général, chez 10 à 25 % des malades, cette rémission restant stable dans la moitié de ces cas. Chez d'autres, la réponse chromosomique, encore qualifiée de majeure (RCMaj), reste partielle avec 1 à

34 % de mitoses Ph⁺. **La médiane de survie de l'ensemble de la cohorte traitée à Houston est de 6,5 ans.** En absence de RCH, et donc sans réponse cytogénétique, la survie est médiocre (médiane : 40 mois). En cas de RCH, avec réponse cytogénétique mineure (cellules Ph⁺ supérieures à 35 %) ou nulle, cette médiane est à 62 mois. Mais la probabilité de survie est supérieure à 80 % à 7 ans pour les sujets en RCMaj chez qui l'IFN est poursuivi assez longtemps. Les résultats sont moins bons chez les sujets à IR élevé ou déjà traités de façon conventionnelle depuis longtemps (peut-être parce qu'il reste moins de cellules Ph⁺ chez ces derniers), mais c'est loin d'être vrai pour tous.

On manque d'un test permettant de prévoir d'un individu donné au départ la réponse à l'IFN, mais les résultats obtenus à 3-6 mois donnent de précieuses indications.

Autres essais

D'autres essais randomisés qui ont porté sur divers IFN alpha, ont donné des résultats comparables pour des doses similaires. Des doses plus faibles, comme dans un essai anglais, peuvent donner des RCC, mais moins nombreuses, plus tardives [3]. Les variations observées entre les séries traitées par des doses d'IFN identiques paraissent dépendre beaucoup des proportions de cas des diverses catégories de risque [3, 7], mais sans doute aussi de la capacité des cliniciens à faire accepter les rigueurs du traitement et de sa surveillance. Sur ce dernier point, indiquons que la réponse initiale de la population Ph⁺ peut être suivie sur le sang, par évaluation semi quantitative du *southern blot* ou mieux par PCR et aussi par FISH sur les cellules, y compris en interphase. Ces moyens permettent aussi de surveiller les cas où les mitoses médullaires sont trop peu nombreuses ainsi que les malades Ph⁺, BCR/ABL⁺ [3].

Par ailleurs, l'IFN peut parfois être utile tard en phase chronique et à faibles doses, et paraît très intéressant dans les rechutes après greffe de moelle. En phase accélérée, l'IFN seul ou associé à une chimiothérapie a pu donner des résultats favorables. En TA, l'IFN ne paraît guère avoir d'efficacité.

Effets secondaires

Ces effets (tableau VI) sont fréquents et parfois graves. Ils dépendent de la posologie, d'où la poursuite d'essais visant à fixer les doses nécessaires et suffisantes [3]. Ils peuvent conduire à en réduire les doses, à le suspendre momentanément ou même définitivement.

Au début du traitement, un syndrome pseudogrippal (fièvre, frissons) est presque constant mais disparaît ensuite. Il peut de plus être facilement traité et prévenu par le paracétamol.

Des effets toxiques, surtout plus tardifs, s'observent dans moins de 10 % des cas : asthénie, anorexie, amaigrissement, chute des cheveux, troubles de la sphère digestive, douleurs musculaires et osseuses et surtout neurotoxicité avec syndromes frontaux et extrapyramidaux, dépression.

Des manifestations auto-immunes, purement biologiques mais aussi cliniques, peut-être plus fréquentes chez les bons répondeurs, peuvent se produire (hémolyse, thrombopénie, atteinte thyroïdienne, syndrome lupique, etc).

Tableau VI. – Interféron : principaux effets secondaires.

Précoces
Syndrome pseudogrippal (presque constant) Fatigue Céphalées Nausées Anorexie Myalgies Douleurs ostéoarticulaires...
Ultérieurs
Asthénie Amaigrissement Myalgies Douleurs ostéoarticulaires Plus rares mais redoutables : – troubles neurologiques – troubles psychiatriques avec risque de suicide – manifestations auto-immunes Thrombopénie Hémolyse Syndrome lupique Atteinte thyroïdienne Certaines aplasies médullaires

La survenue d'une aplasie médullaire (observée surtout chez des malades ayant déjà reçu une chimiothérapie prolongée), d'une atteinte grave du cœur ou du rein est rare.

Il faut redouter tout particulièrement les syndromes dépressifs qui peuvent conduire au suicide : on ne doit pas entreprendre de traitement par IFN sur certains terrains, notamment s'il existe des antécédents psychiatriques. D'une façon générale, il faut savoir surveiller et entourer le patient d'assez près, réduire ou arrêter à temps le traitement qui est fait en ambulatoire dès le début, dans la très grande majorité des cas.

Les inconvénients de l'IFN obligent à l'abandonner complètement dans 10 à 20 % des cas mais ses avantages sont tels qu'il mérite d'être largement utilisé.

Il paraît prudent de ne pas faire d'allogreffe sans attendre au moins 3 mois après l'arrêt d'un traitement par l'IFN.

Associations IFN-chimiothérapie

Dans de nombreux protocoles, l'HU (plus rarement le BU) est donnée au départ soit seule, avant l'IFN, soit en même temps que celui-ci : cette pratique n'a peut-être pas d'autre intérêt que d'arriver rapidement à la rémission hématologique, rassurante et confortable. Divers essais font intervenir l'IFN et des chimiothérapies variées, la plus efficace ayant été celle utilisée dans le protocole français LMC 91, où l'Ara-C, capable d'avoir à elle seule un effet chromosomique, a été ajoutée à raison de 20 mg /m² 10 jours par mois au début du traitement d'induction (médiane de sept cures), avec des résultats meilleurs que ceux de l'IFN seul : RCH à 6 mois, 67 % > 54 %, RCMaj à 12 mois 39 % > 22 %, survie à 3 ans 88 % > 76 %. Cette supériorité a conduit à interrompre le bras IFN sans Ara-C [5].

Les résultats d'une association IFN-chimiothérapie lourde n'ont pas été convaincants.

● Autogreffe [3, 6]

Il est logique de recourir à un greffon aussi pauvre que possible en cellules Ph⁺ ou dans l'idéal, fait uniquement de cellules souches Ph⁻, par « purge » in vitro ou in vivo. À cet effet, une chimiothérapie (maphosphamide, hydroperoxycyclophosphamide) a pu être réalisée ex vivo. On a tenté d'améliorer le greffon par exposition à l'IFN gamma, à des oligonucléotides anti-sens. La constatation de la disparition de la population Ph⁺ en culture au long cours a été à la base des essais de l'équipe de Vancouver : Eaves a obtenu des résultats cliniques intéressants par culture du greffon pendant 10 jours [3]. Le tri sélectif de cellules souches saines, paradoxalement plus nombreuses au diagnostic dans la population circulante CD34⁺/DR⁻ ou CD34⁺/CD38⁻ que leurs homologues Ph⁺, paraît prometteur.

Chez les malades dont une polychimiothérapie (et/ou l'IFN) a fait diminuer de façon importante la population Ph⁺, on peut obtenir un greffon ainsi purgé in vivo (le matériel médullaire prélevé après IFN étant malheureusement souvent pauvre et pour longtemps). Ainsi, dans un protocole suédois en cours depuis presque 10 ans, environ 200 malades ne relevant pas d'une allo-G ont eu 6 mois d'IFN + HU, puis ont subi une chimiothérapie intensive (une à trois cures), suivie d'une auto-G, Ph⁻ dans 40 cas. La survie actuarielle médiane globale est de 92 mois et 12 patients n'ont pas eu de rechute cytogénétique, avec un recul maximum de 7 ans après auto-G.

L'équipe de Gènes exploite une observation remarquable : lors de la reprise de l'hématopoïèse, juste après une chimiothérapie relativement modérée associant idarubicine, Ara-C et étoposide (mini-ICE) suivie de G-CSF, les produits de cytophérèse, quantitativement suffisants, sont souvent Ph⁻ de façon prédominante, parfois exclusivement Ph⁻ et même BCR/ABL⁻ en PCR, ceci d'autant plus que la procédure est faite tôt dans le cours de la maladie. On peut en outre recourir à une sélection positive des cellules souches saines à partir de ce matériel. Une vingtaine de leurs patients restent en RCMaj, en RCC même, plus de 1 an après, sous IFN il est vrai.

Dans la même direction, il serait possible d'obtenir un greffon Ph⁻ par administration de G-CSF chez des sujets en bonne réponse sous IFN.

Ces développements représentent un espoir réel, en particulier pour les patients qui résistent à l'IFN et n'ont pas de donneur compatible, même phéno-identique, pour l'allo-G.

CONDUITE DU TRAITEMENT

On n'en peut mentionner ici que quelques points essentiels, en soulignant combien les hésitations peuvent être grandes [3].

Au départ, chaque fois que c'est possible, on vise à éradiquer les cellules souches du clone Ph⁺, ou à en réduire au moins notablement le nombre, par allo-G ou IFN.

L'âge est un élément déterminant de la décision, l'indice de risque est aussi un argument. Les choix sont souvent difficiles : le schéma du protocole LMC 91 a reçu l'adhésion d'une majorité d'hématologistes [5].

Comme produit cytoréducteur initial, surtout si une greffe peut être envisagée, c'est l'HU (plutôt que le BU) qui est à utiliser, ceci sous couvert d'un traitement hypo-uricémiant fait de boissons alcalines, allopurinol (Zyloric®) et au besoin d'urate-oxydase (Uricozyme®).

L'allo-G géno-identique est proposée très tôt aux sujets jeunes. Après sa réalisation, elle requiert la surveillance du caryotype médullaire, puis de la PCR qui doit devenir quantitative de manière à décider rapidement, si une rechute est constatée, de la réinjection de lymphocytes du donneur ou de la prescription d'IFN.

En l'absence de donneur, on recourt généralement à l'IFN (accompagné de paracétamol) et à l'Ara-C, injectés tous deux chaque soir. La surveillance clinique et biologique doit contrôler l'efficacité du traitement et assurer sa sécurité. On diminue les doses en cas de toxicité hématologique ou clinique de l'un ou l'autre des médicaments, en rappelant que l'apparition de signes neuropsychiatriques est un motif impératif d'arrêt de l'IFN. En cas de succès cytogénétique, la PCR qualitative et éventuellement quantitative sur le sang précise la qualité du résultat obtenu et est indispensable pour la surveillance ultérieure et l'adaptation des doses d'IFN, réduites avec le temps. Décider de la date de la fin d'un traitement efficace par IFN est difficile : il paraît justifié de continuer, à doses réduites, au moins 2 à 3 ans au-delà d'une période de bon contrôle cytogénétique /moléculaire.

Chez les malades plus âgés, on peut ne recourir que plus tardivement à une greffe géno-identique, en sachant que celle-ci peut avoir une issue moins favorable si elle est faite plus de 12-18 mois après le diagnostic.

La greffe à partir d'un donneur non apparenté, vu ses aléas, ne peut se discuter d'emblée que chez des sujets très jeunes. Ultérieurement, c'est un recours en cas d'échec, avec les écueils supplémentaires du délai par rapport au diagnostic [1, 3].

L'auto-G, à ce stade, n'est qu'expérimentale, mais a peut-être une place en cas d'échec des traitements médicamenteux.

Situations particulières :

- les cas de l'enfant sont traités comme ceux des adultes jeunes, en donnant la préférence à l'allo-G ;
- chez la femme, mieux vaut prendre les mesures destinées à éviter la grossesse. Si la poursuite d'une grossesse est décidée on peut recourir à l'HU, à l'IFN, parfois à des leucaphérèses.

En phase accélérée, l'augmentation des doses de chimiothérapie et/ou d'IFN, l'addition de produits différents (6-mercaptopurine avant tout) peuvent être efficaces un certain temps, exploitables pour tenter allo- ou auto-G.

Lors de la TA, sauf sur les formes lymphoblastiques, moins rebelles, les chimiothérapies complexes les plus agressives n'ont qu'une efficacité réduite et la durée des rares rémissions est brève. Il est trop tôt pour savoir qu'espérer des inhibiteurs de la topo-isomérase I. Les chances de succès de l'allo-G sont très réduites mais non nulles et l'auto-G peut prolonger la survie.

CONCLUSION

La biologie a été à la base d'importantes avancées théoriques et pratiques, les nouveaux traitements ont globalement amélioré le pronostic et guérissent complètement des malades, mais tous n'en tirent pas profit. **Les rémissions cytogénétiques stables dues à l'IFN (± Ara-C) ne concernent que 15 à 25 % des sujets.** La mortalité précoce de l'allo-G fait que pendant de nombreuses années la survie des malades traités par HU ou IFN, celle des malades à IR faible en particulier, est supérieure à celle des greffés [2].

Les causes de la translocation chromosomique demeurent mal connues, même si on vient de montrer que de fortes doses de radiations ionisantes appliquées à des cultures de cellules peuvent y induire l'apparition du messenger et donc du gène BCR/ABL.

On peut d'autre part détecter, mais seulement avec des techniques ultrasensibles, des traces infimes d'ARN Bcr/Abl dans le sang de 20 à 30 % des adultes normaux. Diverses hypothèses ont été émises pour expliquer le caractère transitoire (mois ou années) d'une telle constatation : survenue de l'aberration dans un progéniteur de capacités d'expansion limitée, absence d'autres anomalies génomiques permettant le développement d'un clone réellement proliférant, BCR/ABL étant nécessaire mais non suffisant à cet effet ou encore, contrôle d'ordre immunologique.

Du côté thérapeutique, de nouvelles formes moléculaires d'Ara-C (YNK 01 per os), d'IFN (polyéthylène glycol IFN ou PEG-IFN, une forme retard), des agents nouveaux comme l'homoharringtonine, pourraient avoir une certaine utilité.

Mais c'est aussi des progrès des connaissances biochimiques qu'on peut espérer l'introduction dans le traitement de substances capables d'atteindre in vitro et in vivo à des cibles faisant partie des processus moléculaires anormaux : inhibiteurs spécifiques de la tyrosine-kinase d'Abl notamment, ou produits actifs sur d'autres protéines des voies de transduction du signal, oligonucléotides anti-sens, ribozymes. Comme on l'a signalé dès l'introduction, Druker vient, de fait, d'obtenir des succès très impressionnants, dans des cas par ailleurs rebelles, avec le CGP 57148 ou STI 571, un inhibiteur synthétique spécifique de cette tyrosine-kinase. Les difficultés du traitement de la LMC pourraient être profondément atténuées et nos stratégies pourraient être entièrement revues grâce à ce produit peu toxique et qui a l'avantage de s'administrer per os. D'autres avancées devraient concerner les différentes modalités de la greffe, augmenter les réussites de l'allo-G grâce au contrôle de la GVH et de la GVL, celles de l'auto-G par la sélection et l'expansion des cellules souches restées saines. L'immunothérapie pourrait connaître des succès, si la réussite des transfusions de lymphocytes du donneur dans les rechutes après allo-G est surtout liée à l'existence du néoantigène potentiel.

Les délais de l'application de ces promesses en clinique ne peuvent être prévus, mais ces travaux représentent de réels espoirs.

Joseph Tanzer : Professeur d’hématologie et oncologie médicale,
centre hospitalo-universitaire de Poitiers, 351, avenue Jacques-Cœur, 86021 Poitiers, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : J Tanzer. Leucémie myéloïde chronique.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0110, 1999, 8 p

R É F É R E N C E S

[1] Devergie A. Allogreffe de moelle dans la leucémie myéloïde chronique. *Hematologie* 1997 ; 3 (n° spécial) : 27-31

[2] Gale RP, Hehlmann R, Zhang MJ, Hasford J, Goldman JMed, Heimpel H et al. Survival with bone marrow transplantation versus Hydroxyurea or Interferon for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1998 ; 91 : 1810-1819

[3] Goldman JM. Chronic myeloid leukaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1997 ; 10 : 187-428

[4] Gotoh A, Broxmeyer HE. The function of BCR/ABL and related proto-oncogenes. *Curr Opin Hematol* 1997 ; 4 : 3-11

[5] Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F et al . Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 233-239

[6] Reiffers J, Mahon FX. Autogreffe de moelle dans la leucémie myéloïde chronique : ses différents aspects. *Hematologie* 1997 ; 3 (n° spécial) : 23-26

[7] Talpaz M, Kantarjian H, O’Brien S, Kurzrock R. The MD Anderson Cancer Center experience with interferon therapy in chronic myelogenous leukemia. In: Goldman JM eds. Chronic myeloid leukaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1997 ; 10 : 291-305

[8] Tanzer J. Leucémie myéloïde chronique. In : Gorin NC, Philip T, Symann M eds. Manuel pratique d’hématocancérologie et de chimiothérapie. Paris : Frison-Roche, 1996 : 381-427

LEUCÉMIES AIGÜES DE L'ADULTE

B Rio

Les leucémies aiguës sont des maladies hétérogènes. Les deux principales formes sont les leucémies aiguës myéloblastiques ou myéloïdes (LAM) et les leucémies aiguës lymphoblastiques ou lymphoïdes (LAL). Les progrès réalisés depuis 20 ans ne doivent pas masquer la gravité du pronostic. À toutes les étapes de la maladie, la nécessaire agressivité du traitement doit être mise en balance avec les mesures palliatives, dans le but de conserver une qualité de vie optimale.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Les leucémies aiguës regroupent des maladies hétérogènes. Cette hétérogénéité se traduit dans leur épidémiologie, leur présentation diagnostique, pronostique et thérapeutique. Les principales formes sont les LAM et les LAL. Certaines formes plus rares sont identifiées comme biphénotypiques, c'est-à-dire possédant à la fois des caractéristiques de ces deux formes principales. La classification permet d'identifier les grands traits de chaque forme, mais s'il s'agit d'une maladie donale, des sous-clones s'y associent, pouvant modifier l'expression antigénique de la cellule leucémique, son caractère de résistance, ses capacités prolifératives, son programme de mort cellulaire.

Les progrès réalisés durant les 20 dernières années ne doivent pas masquer la sévérité du pronostic. L'agressivité nécessaire des traitements doit être mise en balance à toutes les étapes de la maladie, avec le support palliatif pour conserver en qualité ce qui peut être perdu en quantité de vie.

LEUCÉMIES AIGÜES MYÉLOÏDES

● Épidémiologie

Assez bien définie actuellement, l'incidence standardisée en fonction du sexe et de l'âge pour la population mondiale est de un à deux nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, avec des extrêmes allant de 0,5 à 7, la fréquence la plus élevée étant observée dans les populations polynésiennes

Maoris. La fréquence s'accroît avec l'âge, pouvant atteindre une incidence de dix cas pour 100 000 habitants par an au-dessus de 70 ans.

● Facteurs étiologiques

Leucémies aiguës de novo

Plusieurs facteurs étiologiques sont identifiés pour les leucémies aiguës de novo, avec des niveaux de preuve variables : les radiations ionisantes, les solvants benzéniques sont des causes reconnues, y compris comme responsables de maladies professionnelles. Les pesticides et herbicides, le tabac, les teintures de cheveux, les rayonnements électromagnétiques ont été impliqués dans plusieurs études épidémiologiques, mais le rôle de ces facteurs demande à être précisé.

Leucémies secondaires

Elles regroupent trois cadres différents :

■ les leucémies aiguës secondaires aux radiothérapies et/ou chimiothérapies des cancers :

– soit agents alkylants : ces leucémies sont caractérisées par une monosomie ou une délétion des bras longs des chromosomes 5 ou 7 ;

– soit inhibiteurs de la topo-isomérase II, tels que les dérivés des podophyllotoxines : ces leucémies sont caractérisées par une délétion ou une translocation touchant les bras longs des chromosomes 11 ou 21.

Survenant dans les 5 à 7 ans qui suivent le traitement par agents alkylants, ces leucémies secondaires apparaissent d'autant plus fréquemment que le patient a été splénectomisé ;

■ les leucémies aiguës survenant dans l'évolution d'une myélodysplasie : elles s'observent dans un tiers des cas. À la différence quantitative qui caractérise la leucémie (30 % ou plus de myéloblastes dans la moelle) s'ajoute une différence qualitative : l'aspect myélodysplasique. Il peut être observé au cours d'une leucémie aiguë de novo et est de pronostic défavorable ;

■ les leucémies aiguës secondaires à un syndrome myéloprolifératif : mode d'évolution habituel des leucémies myéloïdes chroniques, la transformation aiguë se voit aussi dans environ 15 % des polyglobulies de Vaquez, 10 % des myélofibroses primitives et moins de 5 % des thrombocytemies essentielles. Le pronostic d'une telle transformation est très sombre, avec une médiane de survie de 3 mois, quel que soit le traitement.

Les leucémies ne sont pas transmissibles à la descendance et les formes familiales sont exceptionnelles.

● Analyse décisionnelle : quand et pourquoi demander un examen ?

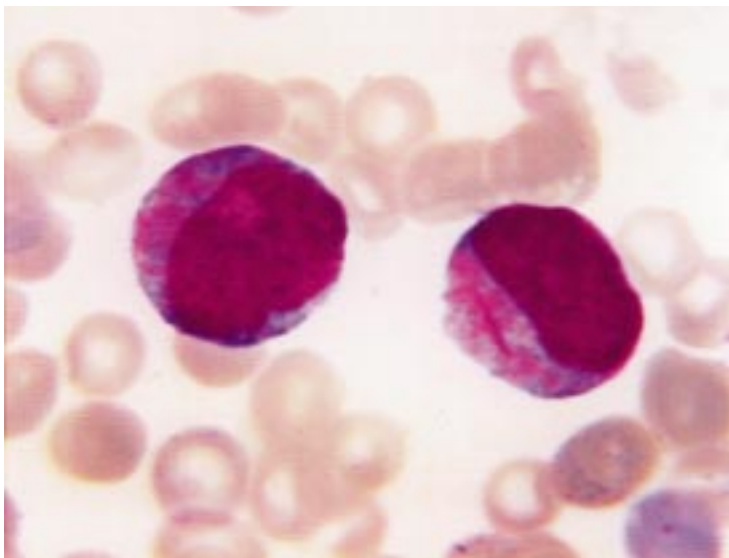
Présentation au diagnostic

La demande accrue de prises de sang fait qu'un diagnostic de LAM peut être fait sur un hémogramme systématique, par la présence de blastes circulants.

Le plus souvent, cependant, les manifestations révélatrices sont liées au développement rapide d'un syndrome tumoral, ou aux signes d'insuffisance médullaire.



1 Hypertrophie gingivale dans une leucémie aiguë monoblastique (cliché aimablement prêté par le professeur Delmer, service d'hématologie de l'Hôtel-Dieu, Paris).



2 Myéloblastes présentant un bâtonnet d'Auer, spécifique de la leucémie aiguë myéloïde.

Le signe tumoral le plus parlant est l'hypertrophie gingivale (fig 1). Les dentistes et stomatologistes savent le plus souvent le reconnaître. Il est cependant peu fréquent et essentiellement retrouvé au cours des leucémies aiguës monoblastiques.

Ailleurs, c'est l'examen clinique qui va à la recherche d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie, de ganglions rarement présents et rarement volumineux (un gros ganglion dans le contexte d'une LAM doit faire rechercher une autre cause).

Des tumeurs isolées ont été rapportées : il s'agit des rares chloromes.

L'insuffisance médullaire va se traduire par :

- les symptômes de l'anémie, fatigue, lipothymie, vertige, dyspnée, angor, associés aux signes habituels que sont la pâleur, l'hypotension, la tachycardie ;
- les signes hémorragiques, limités à quelques taches purpuriques (pétéchies, vibices, ecchymoses) ou plus exprimés comme les épistaxis, les gingivorragies, les ménorragies chez les femmes en période d'activité génitale. Les graves hémorragies rétinienues ou méningoencéphaliques sont exceptionnellement inaugurales ;

- la fièvre : l'infection, conséquence de la neutropénie, est sans doute le mode d'entrée le plus fréquent. Le point de départ de la fièvre n'apparaît le plus souvent pas évident. L'abcès se traduit par une plaque inflammatoire et nécrotique sans pus en absence de polynucléaires. En dehors de l'angine ulcéronécrotique classique qui oriente vers une neutropénie, une fièvre sans origine évidente doit faire évoquer le diagnostic.

Aussi, l'hémogramme doit être réalisé au moindre doute, recherchant des cellules immatures circulantes (fig 2), des stigmates de l'insuffisance médullaire (baisse du taux d'hémoglobine, neutropénie, thrombopénie).

Diagnostic de certitude

Il peut être fait dès l'analyse cytologique du sang circulant, ou nécessite le recours au myélogramme. Celui-ci est indispensable dans la perspective d'un traitement, puisqu'il permet de caractériser les blastes leucémiques, de classer la leucémie et d'en déterminer le pronostic. Cet examen, légèrement pénible, est le plus souvent fait en milieu hospitalier pour ne pas avoir à répéter ce geste.

Tableau I. – Classification cytologique des leucémies aiguës myéloïdes ^[2].

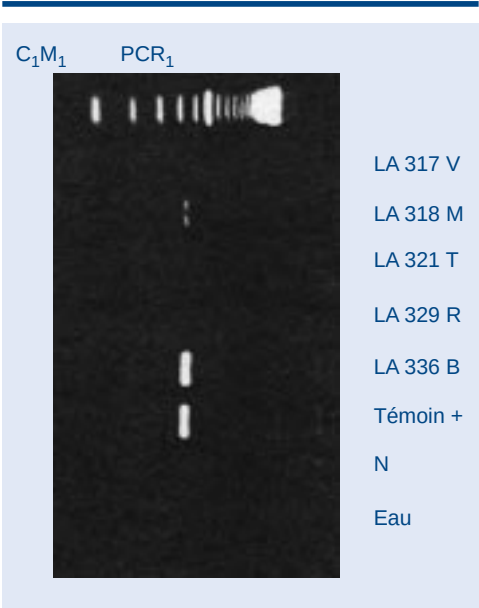
M0 – Grands blastes agranulaires – Myéloperoxydase négative en cytochimie, n'exprimant pas les marqueurs B ou T lymphoblastiques – CD13 et/ou CD33 positifs – Myéloperoxydase positive en immunochimie ou en ultrastructure
M1 Plus de 90 % de blastes granuleux ou non dont 3 % au moins sont positifs pour la myéloperoxydase ou le noir Soudan en cytochimie
M2 – Entre 30 et 89 % de blastes granuleux et non granuleux – Moins de 20 % de cellules monocytaires – Plus de 10 % de granuleux plus murs (du promyélocyte au polynucléaire neutrophile)
M3 – Majorité des cellules constituées de promyélocytes à gros grains – Présence de nombreux corps d'Auer en « fagot » constante – Une forme variante microgranulaire est possible
M4 – Plus de 30 % des cellules sont des blastes – Les éléments de la lignée granuleuse comptent pour 30 à 80 % des cellules – Plus de 20 % des cellules autres que les érythroblastos sont des monocytes – Si le nombre de monocytes est supérieur à 80 %, le diagnostic est celui de M5 M4 avec éosinophilie – Les éosinophiles représentent plus de 5 % des éléments non érythroblastiques – Ils apparaissent anormaux – Ils sont chloroacétate et PAS positifs
M5 – 80 % des éléments non érythroblastiques sont des monoblastes, promonocytes ou monocytes – Sous-types : – M5a quand 80 % des éléments sont des monoblastes – M5b dans les autres cas
M6 – Les éléments cellulaires sont constitués par plus de 50 % d'érythroblastos – Parmi les cellules restantes, plus de 30 % des éléments sont des myéloblastos
M7 – Plus de 30 % des éléments sont des blastes, positifs pour les marqueurs de lignée mégacaryo-cytoplaquettaire ou pour la peroxydase plaquettaire en ultrastructure – Il s'y associe communément une fibrose

PAS : periodic acid Schiff.

Classifications pronostiques

■ **Cytologiques**

La leucémie est classée selon l'une des catégories cytologiques décrites par le groupe FAB (tableau I), en fonction du degré de différenciation, de l'implication d'un contingent monoblastique ou monocyttaire, de l'atteinte des lignées érythroblastiques ou mégacaryocytaires ^[2]. La présence de granulations spécifiques sous forme d'un corps d'Auer (fig 2) et/ou la positivité de la réaction



3 Étude de la maladie résiduelle d'une leucémie aiguë myélomonocytaire avec éosinophiles (M4E), par PCR (polymerase chain reaction). Par rapport au témoin positif, deux patients (M et B) présentent une positivité résiduelle sous forme d'une bande de même migration que la bande témoin.

cytochimique identifiant une activité peroxydasique dans les myéloblastes permettent le diagnostic.

- **Cytogénétiques**
« À chaque leucémie correspond une anomalie acquise d'un gène. » À cet adage correspond une réalité visible au niveau du caryotype des cellules myéloïdes dans les deux tiers des cas, permettant de classer certaines leucémies :
 - en pronostic favorable : translocations t(15;17) des leucémies à promyélocytes, translocations t(8;21) des leucémies myéloblastiques différenciées M2, inv(16) des leucémies myélomonocytaires avec éosinophiles M4E ;
 - en pronostic défavorable : anomalies des chromosomes 5 ou 7, trisomie 8, anomalies complexes ;
 - en pronostic intermédiaire : caryotype normal, etc.

Actuellement, les anomalies de nombre peuvent être mises en évidence plus finement par des techniques de biologie moléculaire identifiant certaines séquences géniques sur un chromosome, et les anomalies de structure comme les translocations peuvent être identifiées par des techniques d'amplification de l'acide ribonucléique (ARN) hybride, produit de la translocation (technique PCR [polymerase chain reaction]). Le signal amplifié permet de suivre la maladie résiduelle en phase de rémission complète (fig 3).

- **Immunologiques (tableau II)**
La leucémie peut être classée selon l'immunophénotypage. Moins important que pour les LAL, les anticorps fluorescents permettent parfois de mieux caractériser certaines formes de myéloblastes indifférenciés, par la présence d'une positivité de la myéloperoxydase, par l'expression de certains antigènes membranaires des lignées granuleuses, monocytaires, mégacaryocytaires, des marqueurs

Tableau II. – Classification immunologique des leucémies aiguës.

Antigènes recherchés au cours des leucémies aiguës myéloblastiques

CD34 : antigène porté par la cellule souche hématopoïétique
CD33 : marqueur de cellules plus engagées dans les lignées myéloïdes
CD14 : marqueur monocyttaire
CD13 : marqueur des granuleux
CD41 : marqueur mégacaryocytaire
Glycophorine : marqueur érythroblastique

Antigènes recherchés au cours des leucémies aiguës lymphoblastiques

Marqueurs B-lymphoblastiques

CD34 (cf supra)
HLA-DR
CD10 : marqueur d'immaturité
CD19
CD20
CD22
CD21 : exprimé dans les LAL3, type Burkitt

Marqueurs T-lymphoblastiques

CD1 : marqueur d'immaturité
CD2
CD3 : cytoplasmique et membranaire
CD5
CD7

LAL : leucémies aiguës lymphoblastiques.

d'immaturité tels que le CD34, antigène porté par la cellule souche hématopoïétique. L'expression de CD34, la surexpression de protéines impliquées dans la résistance aux chimiothérapies (Pgp exprimée par le gène MDR) [4], la présence de signes de myélodysplasie, la présence d'anomalies cytogénétiques défavorables sont autant de facteurs péjoratifs cumulatifs.

D'autres protéines de résistance sont en cours d'évaluation : GST-π, MRP, LRP...

■ Cliniques

Ces différentes modalités de classification sont à associer à quelques éléments cliniques simples mais très forts et à quelques caractéristiques biologiques de la leucémie à la présentation, pour définir le pronostic :

- l'index de performance (index de Karnofsky ou index de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]) (tableau III). Un index de Karnofsky inférieur à 70 ou un index OMS supérieur à 2 sont défavorables pour l'obtention de la rémission complète, comme pour la survie ;
- l'âge supérieur à 60 ans est également un facteur défavorable. Le caractère indépendant est discuté car les leucémies des patients de plus de 60 ans cumulent souvent plusieurs facteurs de mauvais pronostic. Cependant, l'accroissement en âge (plus de 60 ans, plus de 70 ans, plus de 80 ans) est en soi un facteur de pronostic défavorable [1] ;
- une hyperleucocytose supérieure à 40 x 10⁹/L est défavorable pour la survie, de même qu'un taux de lactico-déshydrogénase (LDH) élevé ;
- le pronostic est également défini par l'intensité de traitement : l'amélioration des résultats observée au cours des 15 dernières années est le fait de

l'introduction de schémas thérapeutiques plus agressifs, aussi bien chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés.

● **Quand et pourquoi décider d'un traitement ?**

Principales thérapeutiques

Les traitements des LAM des sujets de moins de 60 ans consistent globalement [9] en des associations de chimiothérapies (anthracyclines et cytosine-arabinoside) induisant une rémission complète, suivies d'une course de chimiothérapie souvent à plus hautes doses pour consolider la rémission, puis d'une seconde consolidation avec chimiothérapie seule ou chimioradiothérapie myéloablatrice sous couvert d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques médullaires (ou éventuellement sanguines), allogéniques (à partir d'un frère ou d'une sœur) ou autologues. Chez les patients de plus de 45 ans, l'allogreffe est rarement faite en première rémission complète. Dans les formes à caryotype favorable, l'utilisation d'une chimiothérapie à hautes doses de cytosine-arabinoside semble apporter une espérance de survie sans maladie, comparable à celle obtenue avec un traitement myéloablatif de clôture.

Chaque traitement d'induction, de consolidation ou myéloablatif est caractérisé par une phase d'aplasie thérapeutique d'environ 3 semaines, nécessitant un support transfusionnel, une prophylaxie des infections et l'institution précoce d'une antibiothérapie empirique en cas de fièvre définie par une température supérieure à 38 °C.

Les traitements comme la surveillance de la phase aplasique nécessitent un maintien des patients en hospitalisation, les périodes intermédiaires entre induction et consolidation ou consolidation et greffe devant rester les plus brèves possible.

La mortalité et la morbidité des traitements sont élevées : les chimiothérapies d'induction, de consolidation et les autogreffes de moelle admettent 5 à 10 % de mortalité, les allogreffes peuvent induire jusqu'à 20 % de mortalité iatrogène. Cette toxicité augmente avec l'âge, expliquant que les allogreffes de moelle ne sont réalisées que pour des patients de moins de 45 ans en première rémission complète.

Résultats

Les résultats attendus sont de 33 % de survie à 5 ans pour les malades de moins de 60 ans. Pour le groupe de patients de moins de 45 ans, arrivant à l'intensification par greffe de moelle, la chance de survie à 5 ans est de 60 % [9]. Pour les patients de plus de 60 ans, l'espérance de survie à 5 ans est de 9,5 % [1].

Cette très grande disparité des résultats est à concevoir dans le temps, et l'augmentation de l'intensité de traitement a permis d'améliorer significativement les résultats en terme de rémission complète comme en terme de survie, particulièrement chez les patients âgés, au cours des 15 dernières années.

Tableau III.		
Degré d'activité	Score	Description
Échelle d'activité selon Karnofsky		
Activité normale	100 %	Sujet normal, ne se plaignant d'aucun symptôme
	90 %	Sujet présentant des symptômes ou des signes d'une affection n'empêchant pas une activité normale
	80 %	Activité normale mais pénible. Les symptômes et les signes de l'affection sont plus manifestes
Capable d'assurer les gestes	70 %	Capable d'assurer les gestes de la vie quotidienne mais incapable de travailler ou d'assurer d'autres activités normales
	60 %	A besoin occasionnellement d'une aide pour certains gestes de la vie quotidienne
	50 %	A besoin d'une aide beaucoup plus fréquente ainsi que de soins médicaux. Peut cependant assurer des gestes de la vie quotidienne
Invalide	40 %	Sujet alité ayant besoin de soins et d'aide constants
	30 %	Sujet alité et devant être hospitalisé sans menace mortelle imminente
	20 %	Sujet grabataire. Traitement symptomatique en milieu hospitalier indispensable
	10 %	Mort imminente
	0 %	Décès
Échelle d'activité selon l'Organisation mondiale de la santé		
	0	Absence de symptôme
	1	Sujet symptomatique, mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale
	2	Sujet alité moins de 50 % de la journée
	3	Sujet alité plus de 50 % de la journée
	4	Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens

Cas particulier : leucémie aiguë promyélocytaire

Un sous-type particulier de leucémie aiguë, la leucémie à promyélocytes, ou M3 de la classification FAB, est à isoler pour sa présentation particulière, pour son traitement et pour son pronostic.

Elle est toujours associée à une coagulation intravasculaire disséminée. Elle se caractérise cytologiquement par un nombre élevé de corps d'Auer sous forme de « fagots d'Auer » dans le cytoplasme de la cellule.

Sur le plan cytogénétique, elle se caractérise par une translocation t(15;17) mettant en présence une portion du gène RAR codant pour un récepteur de l'acide rétinoïque et du gène PML, donnant naissance à un ARN hybride. **L'utilisation de fortes doses d'acide tout-transrétinoïque, un dérivé de la vitamine A, a permis l'obtention de rémission complète par simple effet différenciant.** Actuellement, ce traitement est constamment associé à une chimiothérapie à base d'anthracycline pour obtenir des rémissions durables. Un traitement d'entretien, basé sur l'acide tout-transrétinoïque donné de façon discontinue et une chimiothérapie orale par 6-mercaptopurine et méthotrexate, est nécessaire pour maintenir cette rémission. La mortalité élevée initiale, due à la coagulopathie, a

quasiment disparu et le pronostic à long terme est très favorable, avec plus de 60 % de rémissions persistantes.

Éléments de décision

Ces résultats, s'ils sont en amélioration, justifient de discuter le bien-fondé du traitement agressif d'une LAM, spécialement chez les sujets âgés. Durant ces dernières années, la validation des questionnaires de qualité de vie pour des patients hospitalisés ou externes a permis d'apprécier les résultats, non seulement en bénéfice thérapeutique sur la maladie (durée de survie sans maladie, survie globale), mais aussi en terme de qualité de vie. Ces résultats sont encore trop préliminaires pour définir des attitudes thérapeutiques spécifiques^[10]. De même, les méthodes d'étude de l'aide à la décision pourront sans doute permettre d'appréhender mieux les conditions d'introduction d'un traitement. **Mais actuellement, aucune de ces données ne peut avoir un intérêt individuel, et c'est en conscience, devant un malade informé des risques de la maladie et des risques iatrogènes, que la décision sera prise.** La mise en route d'un traitement est rarement une urgence. Cette attitude nous a permis de laisser évoluer cinq cas de LAM vers une rémission spontanée, sur 806 patients suivis depuis

le diagnostic dans le service d'hématologie de l'Hôtel-Dieu au cours des 15 dernières années.

LEUCÉMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES

Épidémiologie

L'incidence des LAL est bien moindre que celle des LAM chez l'adulte. La mise en évidence d'un accroissement d'incidence chez les enfants nés de parents transplantés d'un milieu rural à un milieu urbain, suggère le rôle de facteurs environnementaux dans la survenue de ces leucémies. Mais un phénomène équivalent n'a pu être démontré chez l'adulte.

Il faut d'emblée insister sur la gravité de la LAL de l'adulte, avec un pronostic d'autant plus péjoratif que l'on avance en âge (la décade 60 à 69 ans a des résultats quasi comparables aux adultes de moins de 60 ans, tandis qu'au-dessus de 70 ans, les résultats sont particulièrement décevants, du fait d'une lourde mortalité toxique dès l'induction).

Analyse décisionnelle : élaboration du pronostic

Les critères pronostiques reposent moins sur la classification cytologique que sur l'immunologie et la cytogénétique.

Cytologie

La cytologie, selon le groupe FAB, identifie trois variétés :

- L1, avec aspect monomorphe des lymphoblastes, rare chez l'adulte ;
- L2, avec un aspect plus hétérogène en taille, en régularité nucléaire ;
- L3 ou type Burkitt, contrepartie leucémique du lymphome de Burkitt.

Cette dernière est actuellement individualisée par un aspect caractéristique des cellules, de petite taille, monomorphes, à cytoplasme très basophile, vacuolisé. Elle exprime des immunoglobulines de membrane, identifiant la nature B-lymphocytaire, confirmée par l'expression membranaire de CD19, CD20, CD22, antigènes de classe II du système HLA. Elle exprime CD21, récepteur du virus d'Epstein-Barr, inconstamment retrouvé dans les LAL3. Une anomalie cytogénétique est constante sous forme d'une translocation réciproque acquise entre le gène MYC sur le bras long du chromosome 8 et un gène codant pour une chaîne lourde ou une chaîne légère des immunoglobulines : translocation t(8;14), ou t(2;8), ou t(8;22). Nous n'intégrerons pas cette forme dans les descriptions suivantes de la LAL.

Immunologie

Sur le plan immunologique (tableau II), les lymphoblastes peuvent dériver des lignées B ou T et exprimer des antigènes immatures (CD10, TdT), ou avoir une perte d'expression d'antigènes normalement exprimés au stade de différenciation qui les caractérise.

Chez l'adulte, les formes communes pré-B exprimant CD10 comptent pour les deux tiers des lymphoblastiques, le tiers restant se partageant entre les formes T, pré-pré-B et nulles.

Cytogénétique

Un accroissement de la fréquence de translocation t(9;22) dite **Philadelphie positive**, est observé avec l'âge : **plus de 50 % des LAL de patients de plus de 50 ans portent cette anomalie, associée à un pronostic extrêmement défavorable** [6]. La LAL Philadelphie positive peut inaugurer une leucémie myéloïde chronique. Dans les deux cas, l'anomalie cytogénétique acquise porte sur une translocation réciproque du gène ABL sur le chromosome 9 au gène BCR (*breakpoint cluster region*) sur le chromosome 22, mais le point de cassure est différent, portant sur l'exon 2 de ABL et l'exon 1 de BCR (transcrit e1a2) dans la LAL Philadelphie positive, et sur les exons 13 et 14 de BCR (transcrits b2a2 ou b3a2) dans la leucémie myéloïde chronique. L'absence de disparition du chromosome de Philadelphie et la présence d'une myélémie pendant la rémission sont des arguments pour une leucémie myéloïde chronique sous-jacente.

Les autres anomalies cytogénétiques sont plus souvent des anomalies de nombre (hypodiploïdie défavorable ou hyperdiploïdie plus favorable) que de structure comme les translocations t(4;11) ou t(1;19).

Les formes de LAL secondaires aux chimiothérapies avec délétion del(11 q23) sont moins fréquentes que les formes myéloïdes.

Autres facteurs

Les autres facteurs influant sur le pronostic sont :

- l'âge, avec un caractère particulièrement péjoratif d'un âge supérieur à 70 ans ;
- les présentations tumorales, essentiellement l'hyperleucocytose supérieure à $40 \times 10^9/L$ au diagnostic, l'index de performance ;
- une corticorésistance, définie par l'absence de disparition des blastes après 7 jours de traitement. C'est un élément péjoratif. Une résistance aux chimiothérapies est beaucoup plus fréquente dans les formes portant le chromosome de Philadelphie.

● Quand et pourquoi décider d'un traitement ?

Syndrome de lyse

Un syndrome de lyse spontanée ou associée à l'introduction de faibles doses de corticoïdes peut être observé, et une surveillance inaugurale stricte de l'hyperuricémie, l'hyperphosphorémie, l'hyperkaliémie, des troubles d'hémostase et du taux de LDH est indispensable, deux fois par jour dans les formes hyperleucocytaires. Pour prévenir une anurie goutteuse et une acidose lactique, une hyperdiurèse alcaline initiale associée à des hypo-uricémiants doit être faite, excluant l'apport de KCl.

Traitement de fond [3]

Il repose sur l'association de corticoïdes et de vincristine, combinée le plus souvent à une anthracycline et du cyclophosphamide. L'induction se fait sur 1 mois, permettant d'obtenir une rémission complète dans 80 % des cas chez les patients de moins de 60 ans et dans 43 % des cas chez les patients de plus de 60 ans [6]. L'obtention de la rémission est une condition du pronostic.

Une consolidation est systématique. Elle doit être complétée par :

- soit un traitement d'entretien prolongé. La durée du traitement d'entretien, de même que la dose cumulée des chimiothérapies d'entretien, sont essentielles pour la survie ;
- soit une greffe de moelle.

La place de la greffe autologue est mal définie et ne semble pas actuellement donner une supériorité en terme de survie sans maladie ou de survie globale, par rapport à la chimiothérapie d'entretien. La greffe de moelle allogénique est en revanche essentielle pour accroître les chances de guérison chez les patients de moins de 50 ans ayant un donneur compatible intrafamilial.

Chez les patients de moins de 30 ans ayant une LAL Philadelphie positive dont le pronostic est très défavorable, l'indication d'une greffe de moelle phéno-identique (c'est-à-dire à partir d'un donneur volontaire non apparenté HLA identique) semble justifiée. Les résultats sont meilleurs que ceux des autres traitements (autogreffe ou chimiothérapie d'entretien). Cependant, les conditions de mort au décours de ce type de greffe font réserver l'indication à des patients parfaitement informés du risque toxique de la technique.

En cas de rechute, se discutent les traitements de rattrapage, selon que cette rechute survient sous traitement d'entretien (ou dans les 6 mois qui en suivent la fin) ou en dehors de tout traitement. Dans le premier cas, l'importance de la résistance aux chimiothérapies limite les possibilités thérapeutiques curatives.

Résultats

La survie globale à 5 ans est de 25 % chez les patients de moins de 60 ans, de moins de 8 % au-delà. Ceci traduit le caractère particulièrement péjoratif d'un tel diagnostic.

Les résultats actuels des traitements chez les sujets de plus de 70 ans justifient tout à fait d'envisager des soins palliatifs d'emblée comme alternative aux chimiothérapies conventionnelles. En tout cas, l'échec thérapeutique initial ou la rechute doivent amener à définir un plan de support palliatif plutôt que de s'engager dans des acharnements illusoires.

LEUCÉMIES AIGÜES BIPHÉNOTYPIQUES

Cette forme de leucémie a été définie comme une forme de leucémie exprimant à la fois des critères de LAM et de LAL (*tableau II*). Elle correspond à 8 % des leucémies aiguës de novo [7]. La morphologie est indifféremment myéloïde ou lymphoïde. Le pronostic est particulièrement défavorable car cette forme est le plus souvent associée aux autres facteurs défavorables : expression de CD34, caryotype défavorable, surexpression de Pgp.

SUPPORT THÉRAPEUTIQUE DE PHASE TERMINALE

● Conditions du suivi

L'échec du contrôle de la maladie ne doit pas se traduire par un arrêt des soins : la prise en charge de ces patients est d'une exigence encore plus grande.

La collaboration d'une équipe interdisciplinaire, comprenant médecins hospitaliers et médecins traitants, médecins de centre de soins palliatifs, infirmières, nutritionnistes, kinésithérapeutes, mais aussi assistantes sociales et psychologues, doit permettre d'identifier les interventions visant à améliorer la qualité de vie.

Les symptômes associés aux phases terminales des leucémies sont comparables à ceux observés pour les autres cancers : douleurs, dyspnée, confusion/déire, vomissements.

● Causes de décès

Les grandes causes de décès d'un patient leucémique sont encore liées à la toxicité médicamenteuse dans un bon nombre de cas et surtout à l'évolution de la maladie, soit du fait du syndrome tumoral, soit du fait de l'insuffisance médullaire [5].

● Place du traitement antalgique

Le syndrome tumoral peut être responsable de douleur de compression, douleurs osseuses, douleurs neurologiques, souvent difficiles à contrôler par les morphiniques.

● Place du support transfusionnel

L'insuffisance médullaire peut entraîner une dépendance transfusionnelle en globules rouges et/ou en plaquettes. L'appréciation du bien-être subjectif apporté par la transfusion de globules rouges est un élément essentiel de l'indication de la transfusion. Il peut être chiffré grâce à l'utilisation d'une échelle visuelle analogique [8]. L'indication essentielle est le maintien d'une certaine autonomie du patient.

L'indication d'une transfusion de plaquettes est plus complexe à définir. L'inefficacité transfusionnelle apparaît chez bon nombre de patients polytransfusés et l'absence de remontée du chiffre plaquettaire après transfusion les fait considérer comme réfractaires. Dès lors, les transfusions sont essentiellement basées sur l'appréciation clinique du risque hémorragique et du pronostic.

Certaines hémorragies impressionnantes ou dégradantes pour le patient ou pour son entourage peuvent être considérées comme nécessitant des transfusions (faites alors de façon plus massive : deux transfusions à 6 ou 8 heures d'intervalle pour récupérer une efficacité clinique par exemple).

Mais ce sont surtout les tamponnements locaux par méchage en cas d'épistaxis, ou par bains de bouche contenant un hémostatique en cas de gingivorragies, qui peuvent permettre de contrôler un saignement local. L'utilisation de faibles doses de corticoïdes ou d'acide tranexamique (Exacyl®) pourrait contribuer à réduire le risque hémorragique.

L'infection est la cause de décès la plus fréquente, soit sous forme d'un choc infectieux brutal, soit sous forme d'une mycose d'évolution torpide.

Quelle que soit la cause du décès, la mort peut survenir de façon brutale et la préparation de l'entourage à cette éventualité est indispensable chez un patient en soins palliatifs. Les conditions du décès sont à préparer pour éviter des situations

d'affolement en phase terminale (appel des médecins d'urgence, admission aux urgences ou en réanimation).

Cet aspect de la prise en charge palliative des patients en phase avancée ou en phase terminale d'une leucémie reste encore à approfondir par des

études systématiques qui posent un problème éthique certain.

CONCLUSION

Les progrès récents sont certains pour les LAM et même les LAL du sujet jeune, plus décevants pour les

patients de plus de 60 ans ayant une LAL. Les chances de survie conditionnent les modalités de prise en charge.

Le taux élevé de mortalité des patients leucémiques justifie une prise en charge palliative soutenue pour les patients ayant une maladie avancée, voire d'emblée pour les patients de plus de 70 ans ayant une LAL.

Bernard Rio : Praticien hospitalier,
service d'hématologie du professeur Zittoun, Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75004 Paris cedex 04, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : B Rio. Leucémies aiguës de l'adulte.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0100, 1998, 6 p

R É F É R E N C E S

[1] Baudard M, Marie JP, Cadiou M, Viguié F, Zittoun R. Acute myelogenous leukaemia in the elderly: retrospective study of 235 consecutive patients. *Br J Haematol* 1994 ; 86 : 82-91

[2] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985 ; 103 : 620-625

[3] Fièrè D, Lepage E, Sebban C, Boucheix C, Gisselbrecht C, Vernant JP et al. For the French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1990-2001

[4] Hunault M, Zhou D, Delmer A, Ramond S, Viguié F, Cadiou M et al. Multi-drug resistance gene expression in acute myeloid leukemia: major prognosis significance for in vivo drug resistance to induction treatment. *Ann Hematol* 1997 ; 74 : 65-71

[5] Lassaunière JM. Les derniers jours de vie à domicile. Mourir à domicile est possible, mais cela ne doit être ni un slogan ni un challenge. *Rev Prat* 1997 ; 11 : 18-23

[6] Legrand O, Marie JP, Marjanovic Z, Cadiou M, Blanc C, Ramond S et al. Prognostic factors in elderly acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1997 ; 97 : 596-602

[7] Legrand O, Perrot JY, Simonin G, Baudard M, Cadiou M, Blanc C et al. Adult biphenotypic acute leukemia: an entity with poor prognosis which is related to unfavourable cytogenetics and P-glycoprotein over-expression. *Br J Haematol* 1998 ; 100 : 147-155

[8] Monti M, Castellani L, Berlusconi A, Cunietti E. Use of red blood cell transfusions in terminally ill cancer patients admitted to a palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 1996 ; 12 : 18-22

[9] Zittoun R, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* 1996 ; 332 : 217-223

[10] Zittoun R, Suciù S, Watson M, Solbu G, Muus P, Mandelli F et al. Quality of life in patients with acute myelogenous leukemia in prolonged first complete remission after bone marrow transplantation (allogeneic or autologous) or chemotherapy: a cross-sectional study of the EORTC-GIMEMA AML8A trial. *Bone Marrow Transplant* 1997 ; 20 : 307-315

LYMPHOMES NON HODGKINIENS

K JONDEAU, F DREYFUS

Les lymphomes non hodgkiniens sont des pathologies néoplasiques du système lymphoïde et, de ce fait, de présentation et de nature très hétérogènes. Ils constituent les hémopathies malignes les plus fréquentes du sujet jeune (entre 20 et 40 ans).

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

L'incidence des lymphomes non hodgkiniens (LNH) semble augmenter aux États-Unis et en Europe sans qu'aucun facteur favorisant notamment lié à l'environnement ou à une exposition professionnelle soit mis en évidence.

La prise en charge des LNH doit actuellement se faire dans les services spécialisés du fait de nombreux sous-types histologiques et de l'introduction de nouveaux facteurs pronostiques qui vont guider la thérapeutique.

Les LNH sont des néoplasies chimiosensibles dont le pronostic thérapeutique est globalement bon, mais il existe des entités de mauvais pronostic qui bénéficieront des nouvelles voies thérapeutiques actuellement en cours d'évaluation.

COMMENT ÉVOQUER UN LYMPHOME NON HODGKINIEN

Il est actuellement difficile de proposer une définition uniciste des LNH du fait de leur hétérogénéité. On peut cependant dire qu'ils représentent l'**ensemble des proliférations lymphoïdes malignes issues des ganglions ou des sites lymphoïdes extraganglionnaires à l'exclusion de la moelle osseuse**. Leur diagnostic repose sur l'histologie et l'immunophénotypage des cellules tumorales. L'immunophénotypage est actuellement un outil diagnostique indispensable dans la classification des LNH, et pour déterminer la nature lymphoïde de la prolifération dans les cas de diagnostic différentiel difficile, notamment avec certains carcinomes très indifférenciés^[4].

On évoque bien entendu un lymphome devant une ou plusieurs adénopathies persistantes de plus de 4 à 6 semaines, en dehors d'une cause locale ou d'un contexte infectieux ou inflammatoire. Il faut le rechercher devant certaines modifications cliniques ou biologiques, sur des terrains prédisposants : association de syndrome ganglionnaire et d'altération de l'état général au cours d'une polyarthrite

rhumatoïde contrôlée, apparition d'une hypogammaglobulinémie dans l'évolution d'un syndrome de Gougerot-Sjögren, modification des caractéristiques d'un ganglion ou syndrome inflammatoire inexpliqué dans le cadre d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Dans tous ces cas, les étapes suivantes comportent une ponction puis une biopsie ganglionnaire qui, pour une parfaite adéquation diagnostique, devraient être réalisées en milieu spécialisé. Les formes ganglionnaires peuvent être parfaitement symptomatiques sans signes généraux ni fièvre. Dans certains cas, il peut s'agir d'une ou plusieurs adénopathies d'évolution récente, non inflammatoires, pouvant entraîner rapidement des syndromes compressifs, responsables d'une symptomatologie digestive, neurologique ou pulmonaire, égarant le diagnostic dans un premier temps.

L'évocation diagnostique d'un LNH est plus difficile dans les formes purement extranodales. Ici aussi, dans une minorité de cas, le terrain peut orienter le diagnostic (par exemple suspicion de lymphome T du grêle devant une maladie coeliaque de l'adulte associée à une entéropathie caractéristique)^[1].

Les lymphomes cutanés représentent un cas particulier des LNH extranodaux, où le diagnostic peut être cliniquement suspecté, bien qu'il existe des cas de diagnostics différentiels difficiles qui rendent la confirmation histologique indispensable. Les aspects les plus évocateurs sont les nodules rosés ou violacés, ou une infiltration limite du derme comme dans le mycosis fongioïde.

Les LNH primitifs du système nerveux central ont des caractères épidémiologiques nettement modifiés depuis la propagation endémique de l'infection VIH, avec une franche prépondérance masculine et une diminution de l'âge médian (entre 30 et 35 ans). Actuellement, plus de la moitié des malades présentant un lymphome primitif du système nerveux central ont un déficit immunitaire sous-jacent (déficit immunitaire combiné sévère, syndrome de Wiskott-Aldrich, transplantation d'organes, syndrome d'immunodéficience acquise, traitement immunosuppresseur).

Les autres lymphomes extranodaux (pulmonaires, testiculaires, prostatiques, ovariens, mammaires...), sont de présentation non spécifique. Le diagnostic est donc essentiellement une découverte anatomopathologique.

CLASSIFICATION

● Classification histologique

La classification histologique des LNH a une très grande importance pour la prise en charge thérapeutique des patients. Les premières tumeurs ganglionnaires ont été décrites par Thomas Hodgkin, en 1832. Cette première description a été progressivement précisée, distinguant différents sous-groupes de ces tumeurs. En 1956, Rappaport a proposé la première classification morphologique des « lymphosarcomes ». Depuis, plusieurs classifications ont été proposées, basées sur les éléments suivants :

- architecture de la prolifération, qui, par comparaison à un ganglion normal, peut être folliculaire ou diffuse ;
- caractères cytologiques des cellules tumorales, taille, aspect du noyau et de la chromatine, existence et nombre des nucléoles, étendue du cytoplasme, présence ou non de mitoses et/ou de macrophages ;
- données immunologiques.

Jusqu'en 1982, les cliniciens des différents pays étaient soumis à la classification utilisée par leurs pathologistes. Schématiquement, les classifications de Rappaport et de Lukes-Collins étaient les plus largement utilisées aux États-Unis alors que la classification de Kiel était préférée en Europe. Cela gênait considérablement la comparaison des études cliniques et des résultats thérapeutiques en l'absence de terminologie unique.

En 1982, à l'initiative du National cancer institute, après une étude coopérative internationale conduite dans quatre centres de référence, la « formulation internationale de travail à usage clinique » (tableau I) a été proposée afin de faciliter les concordances entre les différentes classifications et la

Tableau I. – Formulation internationale à usage clinique.

Faible malignité	A- Lymphomes diffus à petits lymphocytes +/- différenciation plasmoytaire B- Folliculaire à petites cellules clivées C- Folliculaire mixte à petites et grandes cellules
Malignité intermédiaire	D- Folliculaire à grandes cellules E- Diffus à petites cellules clivées F- Diffus mixte à petites et grandes cellules G- Diffus à grandes cellules clivées ou non clivées
Malignité élevée	H- Grandes cellules immunoblastiques I- Lymphome lymphoblastique J- À petites cellules non clivées : - Burkitt - Type Burkitt
Divers	Composite Mycosis fongoïde Histiocytique Plasmocytome extramédullaire Inclassable Anaplasique

Tableau II. – Classification d’Ann Arbor.

Stade	Définition
I	Atteinte d’une seule aire ganglionnaire (I) ou d’une seule localisation ou territoire extagan- gionnaire
II	Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme (II) éventuellement associée à une atteinte extraganglionnaire contiguë (IIE)
III	Atteintes ganglionnaires de part et d’autre du diaphragme (III), avec éventuellement une at- teinte splénique ou une atteinte extraganglionnaire contiguë (IIIE)
IV	Atteinte médullaire ou viscérale disséminée, avec ou sans atteinte ganglionnaire

Tableau III. – Échelle d’activité de l’Eastern cooperative oncology group (ECOG).

0	Absence de symptômes
1	Sujet symptomatique mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale
2	Sujet alité moins de 50 % de la journée
3	Sujet alité plus de 50 % de la journée
4	Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens

communication entre pathologistes et cliniciens^[6]. Cette « formulation » est basée uniquement sur des critères morphologiques et distingue trois groupes de malignité, avec des pronostics différents (faible grade, grade intermédiaire et haut grade de malignité). Elle présente cependant des limites qui ont servi de base à l’élaboration d’une nouvelle classification, le Revised european american lymphoma classification (REAL), beaucoup plus complet mais également plus compliqué, dont l’usage courant n’a pas encore été obtenu^[2]. Les limites de la « formulation internationale pour le travail » sont les suivantes :

- dans les protocoles de chimiothérapie, on ne distingue pas vraiment les LNH de grade intermédiaire et de haut grade, sauf pour certaines entités dont l’évolution et donc le traitement se rapprochent des leucémies aiguës. Ces entités sont les lymphomes de Burkitt et les lymphomes lymphoblastiques. La distinction d’un groupe de malignité intermédiaire est donc devenue discutable ;

- certaines entités qui pourraient être (et ont été) classées dans le groupe des lymphomes de faible grade se sont avérées avoir une évolution extrêmement agressive, avec acquisition rapide d’une résistance au traitement. C’est le cas des lymphomes dits « du manteau ». Le consensus actuel tend à traiter rapidement de façon agressive ces lymphomes. L’utilisation de la formulation internationale pour le travail ne permet donc pas une prise en charge adaptée de ces entités dans tous les cas ;
- certaines entités nouvellement décrites et caractérisées par les données cliniques, histologiques et moléculaires (LNH monocytoïde, lymphome splénique à lymphocytes villeux...), n’appartiennent à aucune catégorie de cette classification ;
- enfin, cette classification ne tient pas compte des données immunologiques et génomiques actuelles. Elle ne convient donc pas en particulier pour la prise en charge thérapeutique des lymphomes T qui peuvent avoir, dans certains

cas, des caractéristiques cytologiques rassurantes, associées à une agressivité clinique indiscutable^[2].

● Classification clinique

Une fois le diagnostic histologique d’un LNH à partir d’une biopsie tissulaire établi, il est indispensable de faire un bilan dit « d’extension ». En effet, cela permet, par l’inventaire des localisations associées, d’apprécier l’étendue de la maladie, ce qui pourrait en partie influencer sur la décision thérapeutique. Certaines localisations ont une importance pronostique (comme l’atteinte de la moelle osseuse) ou nécessitent une prise en charge thérapeutique spécifique (par exemple l’atteinte du système nerveux central). Le bilan d’extension permet de classer les LNH en quatre stades, selon la classification d’Ann Arbor (tableau II). Outre l’examen clinique complet avec recherche d’autres adénopathies ou d’une splénomégalie qui seront mesurées, il comporte de façon systématique un scanner thoracoabdominal à la recherche d’adénopathies profondes sus- ou sous-diaphragmatiques et/ou d’atteintes de certains organes tels que le foie ou la rate, une biopsie médullaire et un examen clinique de la sphère ORL. Ce bilan d’extension est complété par la recherche :

- des signes généraux comme l’amaigrissement à plus de 10 % du poids du corps au cours des 6 derniers mois, la fièvre (significative si dépassant 38 °C pendant au moins 15 jours, sans infection documentée), les sueurs nocturnes ;
- des signes biologiques tels que l’existence d’un syndrome inflammatoire, d’une hypercalcémie qui peut exister indépendamment de toute atteinte osseuse, le bilan hépatique dont la perturbation inciterait à la recherche d’une localisation hépatique par biopsie, **le taux des lactico-déshydrogénases (LDH) et le taux de la β-2 microglobuline dont l’élévation a une signification pronostique indépendante**, la fonction rénale surtout nécessaire pour le bilan préthérapeutique, des stigmates de dysimmunité tels que un test de Coombs direct positif, une anémie hémolytique auto-immune, une hypogammaglobulinémie ou un pic monoclonal, un test au latex/Waaler-Rose positif et une sérologie du virus VIH, puisque les lymphomes associés au VIH ont une classification et une prise en charge différentes et seront traités séparément ; enfin, la sérologie de l’hépatite C est réalisée de plus en plus systématiquement, depuis que certains auteurs, surtout italiens, ont montré une association non fortuite de l’infection chronique par le virus de l’hépatite C avec certains syndromes lympho-prolifératifs^[3,5] ;
- d’une infiltration neuroméningée par une ponction lombaire systématique en cas de lymphome de grade intermédiaire ou de haut grade de malignité ;
- de l’existence d’une altération de l’état général appréciée par l’échelle proposée par le Eastern oncology group (ECOG), (tableau III), ou par l’échelle de Karnofski (tableau IV).

Ce bilan de base sera modulé en fonction du siège de la maladie ; dans les LNH extraganglionnaires : exploration digestive complète avec

Tableau IV. – Échelle d'activité selon Karnofsky.		
Degré d'activité	Score	Description
Activité normale	10	Sujet normal, ne se plaignant d'aucun symptôme
	9	Sujet présentant des symptômes ou des signes d'une affection n'empêchant pas une activité normale
	8	Activité normale mais pénible ; les symptômes et les signes de l'affection sont plus manifestes
Capable d'assurer les gestes de la vie quotidienne	7	Capable d'assurer les gestes de la vie quotidienne mais incapable de travailler ou d'assurer d'autres activités normales
	6	A besoin occasionnellement d'une aide pour certains gestes de la vie courante
	5	A besoin d'une aide beaucoup plus fréquente ainsi que de soins médicaux ; peut assurer cependant les gestes de la vie quotidienne
Invalide	4	Sujet alité ayant besoin de soins et d'aide constants
	3	Sujet alité et devant être hospitalisé sans menace mortelle imminente
	2	Sujet grabataire ; traitement symptomatique en milieu hospitalier indispensable
	1	Mort imminente
	0	Décès

échoendoscopie dans les lymphomes digestifs et notamment gastriques, scintigraphie osseuse avec imagerie osseuse par tomodensitométrie ou résonance magnétique nucléaire dans les LNH osseux ^[1].

PRONOSTIC

Le premier élément pronostique est obtenu par la classification histologique qui permet d'identifier les lymphomes dits « agressifs » correspondant aux grade intermédiaire et haut grade de malignité de la formulation internationale de travail à usage clinique. Il faut noter cependant qu'un lymphome dit de « faible grade de malignité » n'est pas toujours de bon pronostic, et qu'il faut compléter pour cela les données histologiques par d'autres données biologiques et cliniques qui sont détaillées ci-dessous ^[5].

Des analyses multiparamétriques ont déterminé l'existence de quatre facteurs pronostiques indépendants :

- ✓ l'âge (< ou > 60 ans) ;
- ✓ le taux sérique des LDH (normal ou pas) ;
- ✓ l'existence d'une altération de l'état général (ECOG > 2 ou Karnofsky < 6) ;
- ✓ le stade clinique selon la classification d'Ann Arbor (surtout stade IV).

Il faut savoir que la classification d'Ann Arbor était initialement proposée pour la maladie de Hodgkin et qu'elle a une valeur pronostique moindre dans les LNH. En effet, une proportion plus élevée de malades ayant un LNH a d'emblée des localisations extraganglionnaires (environ 50 % dans les lymphomes agressifs et 80 % dans les lymphomes dits « indolents »), et les projets thérapeutiques sont souvent identiques pour les LNH de stades II, III et IV.

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

Comme il a été dit précédemment, les LNH sont des pathologies hétérogènes, et les modalités de traitement dépendent d'un certain nombre de facteurs qui sont détaillés ci-dessous.

Il faut tout d'abord distinguer les lymphomes indolents ou dits de faible grade de malignité des lymphomes agressifs. Au sein de chacun de ces deux groupes, l'existence et le nombre de facteurs de mauvais pronostic peuvent influencer la décision thérapeutique.

● **Lymphome non hodgkinien de faible grade de malignité**

Le type de traitement d'un lymphome de bas grade dépend de l'âge, du stade clinique et de l'existence des facteurs de mauvais pronostic tels que le taux élevé des LDH, l'existence d'une masse volumineuse (*bulky*), c'est-à-dire supérieure à 10 cm sur son plus grand diamètre, ou d'une altération de l'état général.

En dehors de tout facteur de mauvais pronostic, les stades I d'Ann Arbor sont traités en majorité par des gestes thérapeutiques locaux (radiothérapie avec ou sans exérèse chirurgicale surtout pour les localisations ganglionnaires uniques), ou par monochimiothérapie par des agents alkylants type chlorambucil ou cyclophosphamide per os. L'indication d'un traitement local dans les localisations extraganglionnaires doit être pesée et dépend beaucoup de la qualité du bilan d'extension et du retentissement du geste (comme lors d'une pneumectomie ou d'une gastrectomie totale).

Les stades II sont généralement traités par monochimiothérapie, surtout chez le sujet âgé. Chez le sujet jeune (< 60 ans), l'existence de facteurs de mauvais pronostic et notamment d'une masse dite « bulky » (le plus grand diamètre supérieur à 10 cm), peut faire discuter une polychimiothérapie, voire une intensification thérapeutique par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le traitement des lymphomes de faible grade de stades III et IV d'Ann Arbor est en pleine évolution.

Une monochimiothérapie peut être envisagée, donnant une espérance de survie de 10 à 12 ans. Dans ce cas, le traitement est discontinu, mais la maladie évolue par poussées et entraîne souvent le décès dans un tableau de LNH réfractaire. Chez le sujet jeune et en cas d'existence de facteurs de mauvais pronostic (forte masse tumorale, Karnofsky faible, LDH élevées), des traitements agressifs sont de plus en plus discutés. Il s'agit de polychimiothérapie à base d'anthracyclines (CHOP), qui donne un taux de rémission complète élevée, mais malheureusement transitoire. Dans ce cas, les rechutes peuvent s'accompagner de chimiorésistance ou de transformation en lymphomes plus agressifs. Mais par ailleurs, les rémissions complètes obtenues permettent de proposer aux patients des traitements plus intensifs par greffe autologue ou allogénique dont les résultats à long terme, compte tenu de la lente évolution de ce type de LNH, ne sont pas connus.

De même, l'introduction des traitements immunomodulateurs type interféron alpha, seuls ou en association avec la chimiothérapie, a été tentée dans plusieurs essais. D'après les résultats du protocole du groupe français Gelf (Groupe d'étude des lymphomes folliculaires), l'utilisation de l'interféron alpha en plus de la chimiothérapie augmente la survie des lymphomes folliculaires de mauvais pronostic. En ce qui concerne l'indication de l'intensification thérapeutique par l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le problème reste celui de la contamination du greffon par les cellules lymphomateuses, qui semble être une cause de rechute, et les auteurs s'appliquent à la mise au point de techniques de purge du greffon avant réinjection.

● **Lymphome non hodgkinien agressif ou de haut grade de malignité**

Un lymphome agressif est en général traité par polychimiothérapie, sauf dans de rares cas de stade I, sans aucune signe d'évolutivité, avec un bilan d'extension totalement négatif où certains auteurs ont pu préférer une irradiation localisée.

La chimiothérapie de référence reste actuellement le CHOP qui comporte une association de cyclophosphamide, d'adriamycine, d'ovocin et de prednisone. Ce type de traitement permet l'obtention d'une rémission complète dans environ 70 % des cas, mais une survie prolongée de plus de 5 ans sans rechute de 30 %. Ces chiffres doivent être modulés par l'existence ou non de facteurs de mauvais pronostic et leur nombre.

Par ailleurs, on peut discuter une radiothérapie de réduction tumorale sur certaines zones de forte masse tumorale avant ou en complément de la polychimiothérapie.

D'autres chimiothérapies que le CHOP ont été utilisées dans le traitement des LNH agressifs. Le principe en était soit une augmentation du nombre de drogues actives, soit une augmentation des doses (effet dose). Aucun de ces schémas thérapeutiques n'a montré, dans des études multicentriques, sa supériorité par rapport au CHOP. En revanche, la toxicité hématologique et extrahématologique (digestive, pulmonaire, rénale, cutanée) a été plus importante, et l'introduction des facteurs de

croissance granuleux (G-CSF, GM-CSF), apporte peu de bénéfice quant à la tolérance ou l'efficacité de ces traitements.

Le pronostic des lymphomes en rechute mais sensibles au traitement semble nettement amélioré par les nouvelles modalités d'intensification thérapeutique, avec chimiothérapie à fortes doses, suivie d'une autogreffe de moelle ou de cellules souches périphériques. L'indication de ces mêmes traitements en première intention dans les lymphomes agressifs du sujet de moins de 60 ans, avec plus de deux facteurs de mauvais pronostic selon l'index international, n'est, en revanche, pas encore établie. Les résultats des différentes études sont discordants, mais le sentiment général est que l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre de protocoles adaptés devrait apporter un bénéfice chez ces patients.

Enfin, l'allogreffe de moelle a été entreprise chez certains malades jeunes ayant un LNH très agressif et un donneur intrafamilial, mais la mortalité par cause toxique reste trop importante dans ce genre de procédé dont ne bénéficierait qu'une population hautement sélectionnée.

L'immunothérapie autre que l'interféron alpha (anticorps monoclonaux anti-CD20) est actuellement en cours d'étude dans les LNH aussi bien de faible que de haut grade, mais les résultats restent encore préliminaires, bien que les lymphomes soient les cancers les plus facilement accessibles à ce type de thérapeutique.

RÔLE DU GÉNÉRALISTE DANS LE SUIVI D'UN LYMPHOME NON HODGKINIEN

Le généraliste a un rôle très important dans la prise en charge d'un LNH à plusieurs niveaux. D'abord pour l'orientation vers le spécialiste lors de la suspicion du diagnostic, c'est-à-dire essentiellement devant un ganglion suspect ou une polyadénopathie. En effet, compte tenu de l'évolution extrêmement rapide dans le diagnostic et le traitement des LNH, il est très important que les

malades soient pris en charge d'emblée dans un service spécialisé pour bénéficier d'un diagnostic précis et de toutes les possibilités thérapeutiques. Actuellement, le délai moyen entre l'apparition d'un ganglion et le diagnostic d'un LNH est de 3 mois. À partir du moment où l'indication d'une biopsie ganglionnaire est posée, il est important de disposer au préalable d'un cytodagnostic fait par un cytologiste entraîné.

Le deuxième niveau où le généraliste intervient est pour la prise en charge en cours de traitement. La chimiothérapie d'un LNH se fait en hospitalisation de jour ou de courte durée. Il existe des effets retardés de cette chimiothérapie qui se manifestent habituellement une dizaine de jours après le début du traitement. Le plus important de ces effets est hématologique avec possibilité de cytopénie et risque infectieux augmenté dès que les polynucléaires neutrophiles sont à un taux inférieur à 500/mm³ pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Il existe dans ce cas une nécessité absolue de mise en route rapide d'une antibiothérapie efficace. Dans certaines situations, cette antibiothérapie peut être débutée à domicile per os, évitant une hospitalisation. La deuxième complication importante du traitement est digestive (nausées, vomissements, diarrhées), pouvant entraîner une déshydratation avec retentissement sur l'état général et la fonction rénale.

Le généraliste peut apprécier, en relation avec l'hématologiste, la gravité de la situation et la possibilité d'un traitement ambulatoire. Il peut également débrouiller un problème médical sans rapport direct avec la pathologie lymphomateuse et son traitement, et qui pourrait être pris en charge séparément par le généraliste lui-même ou un autre spécialiste.

Dans le suivi post-thérapeutique d'un LNH, le généraliste contribue à la surveillance du patient et permet une prise en charge plus rapide en cas de suspicion de rechute ou dans le suivi à long terme des effets indésirables du traitement (toxicité cardiaque des anthracyclines, toxicité médullaire

avec risque de leucémie secondaire des alkylants, toxicité de la radiothérapie en fonction de l'organe irradié). On classe à part, le problème de stérilité chez les patients en âge de procréation, et qui désireraient avoir un enfant après avoir reçu une chimiothérapie pour un LNH. Cela est théoriquement possible, dépendant de l'âge des malades au moment du traitement, de leur statut hormonal, et du type de drogues utilisées. En général, les auteurs préconisent un délai d'attente d'au moins 1 an après l'arrêt du traitement. Cela dit, une irradiation corporelle totale ou l'utilisation du melphalan entraînent une stérilité souvent définitive.

Enfin, l'impact psychologique d'un LNH et de la chimiothérapie est toujours important et souvent négligé. Le généraliste doit avoir un rôle très important, depuis l'annonce du diagnostic jusqu'à la période post-thérapeutique, dans la prise en charge psychologique des patients, en collaboration avec le spécialiste et les psychothérapeutes.

CONCLUSION

Les lymphomes non hodgkiniens sont des pathologies dont la fréquence augmente en Europe et aux États-Unis. Les outils diagnostiques ont fait de grands progrès ces dernières années et cela a modifié les classifications usuelles notamment à usage clinique. Le généraliste a un rôle important pour l'orientation des malades dans un service spécialisé devant la suspicion diagnostique. Par ailleurs, la prise en charge thérapeutique des malades est effectuée de plus en plus souvent en externe, et le généraliste est d'une grande aide pour le suivi des malades pendant le traitement mais également au décours. La survie prolongée de ces patients fait que l'impact physique et psychologique de la maladie et du traitement sont des facteurs importants à prendre en compte. Cela justifie une bonne collaboration entre généraliste et spécialiste et permettra une meilleure qualité de vie des patients.

Katayoun Jondeau : Chef de clinique-assistant.

François Dreyfus : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service d'hématologie, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : K Jondeau et F Dreyfus. Lymphomes non hodgkiniens. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0180, 1998, 4 p

R É F É R E N C E S

- [1] Dreyfus B. L'hématologie. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1992
- [2] Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994 ; 84 : 1361-1392
- [3] Shipp MA, Harrington DP, Anderson J et al. Development of a predictive model for aggressive lymphomas: the international NHL Prognostic Factors Project *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992 ; [abstract] 11 : 319
- [4] Solal-Céligny PH, Brousse N, Reyes F, Gisselbrecht C, Coiffier B. Lymphomes non hodgkiniens. Paris : Frison-Roche, 1991

- [5] The International Non Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 987-994
- [6] The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-hodgkin's lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982 ; 49 : 2112-2135

MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM

JC BROUET

La macroglobulinémie de Waldenström est caractérisée par l'association d'une hémopathie lymphoplasmocytaire sanguine, médullaire, splénique et ganglionnaire, et d'une IgM monoclonale. Les symptômes sont liés soit à l'infiltration lymphoïde, soit à la présence d'IgM monoclonale par ses propriétés physicochimiques (hypervolémie, hyperviscosité, syndrome hémorragique), ou son activité anticorps (maladie des agglutinines froides, neuropathie périphérique). La prise en charge est celle d'une hémopathie lymphoïde chronique survenant autour de la soixantaine et dont la durée d'évolution est d'une dizaine d'années sous chimiothérapie. Cette dernière n'est justifiée que lorsqu'il existe des symptômes cliniques ou que l'on acquiert la certitude que l'hémopathie lymphoïde progresse (surveillance du taux de l'IgM monoclonale). Le décès est habituellement lié à une insuffisance médullaire satellite de la progression de l'hémopathie lymphoïde ou bien à la survenue de complications, notamment un syndrome de Richter.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Reconnue dès 1944 par Waldenström, la macroglobulinémie est habituellement définie par l'association d'une IgM monoclonale sérique à un taux supérieur à 5 g/L et d'une prolifération lymphoïde médullaire polymorphe comportant lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes mûrs. La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est donc une hémopathie lymphocytaire chronique touchant la cellule B^[7].

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence annuelle de la MW est d'environ 1/200 000, l'âge moyen lors du diagnostic est de 60 ans. Il existe une prédominance masculine nette (70 % des cas). Habituellement, l'analyse des antécédents des malades ne met pas en évidence de facteurs favorisants. Cependant, l'existence d'une prédisposition familiale génétique ou liée à l'environnement paraît certaine^[8]. Outre l'IgM monoclonale, il peut exister au sein d'une même famille une incidence anormalement élevée d'anomalies immunologiques (auto-anticorps, hypo- ou hypergammaglobulinémie). Il existe parfois des incertitudes nosologiques entre MW et leucémie

lymphoïde chronique ou lymphome non hodgkinien (immunocytome), qui représentent des affections très proches.

DIAGNOSTIC

● Quand évoquer le diagnostic de macroglobulinémie ?

La MW est souvent reconnue devant une asthénie progressive, une anémie, une complication ou une localisation viscérale inhabituelle. Actuellement, **elle est fréquemment dépistée à l'occasion d'examens biologiques systématiques révélant une augmentation de la vitesse de sédimentation ou la présence d'une immunoglobuline monoclonale sur une électrophorèse des protéines sériques.**

Cliniquement, il existe une hépatosplénomégalie et/ou des adénopathies périphériques chez environ la moitié des malades. Une échographie abdominale peut retrouver des adénopathies profondes. L'hémogramme peut montrer des anomalies portant sur les trois lignées hématopoïétiques. Une anémie est fréquente, normochrome, normocytaire ; elle témoigne en fait le plus souvent d'une hémodilution liée à une augmentation du volume plasmatique due à la présence de l'IgM monoclonale sérique. Cette hypervolémie est d'autant plus

fréquente et plus importante que le taux de l'IgM est élevé et s'observe essentiellement lorsqu'il dépasse 30 g/L. Une étude isotopique des volumes globulaire et plasmatique est donc nécessaire pour apprécier son importance et apprécier une éventuelle anémie vraie témoignant d'une insuffisance médullaire.

● Hémopathie lymphoïde

Une hyperleucocytose est fréquente, rarement au-dessus de 15 000/mm³. La formule sanguine est le plus souvent normale ; dans un tiers des cas, il existe un nombre absolu de lymphocytes circulants augmenté (> 4 000/mm³). Cependant, même en l'absence d'hyperlymphocytose, il existe fréquemment dans le sang périphérique une population monoclonale de lymphocytes B, témoignant du caractère leucémique de l'hémopathie lymphoïde. Une augmentation modérée des monocytes et des éosinophiles peut être observée. Enfin, une thrombopénie s'observe initialement chez 10 % des malades. Elle apparaît plus souvent centrale que périphérique^[2].

Le diagnostic de l'hémopathie lymphoïde repose sur **le myélogramme qui met en évidence une infiltration lymphoïde d'importance variable, représentant 20 à 100 % des éléments médullaires. Cette infiltration est remarquable par son polymorphisme** dont témoigne la présence d'un contingent plus ou moins important de cellules lymphoplasmocytaires et plasmocytaires ; ces

Les particularités de l'infiltration lymphoïde de la macroglobulinémie pourraient s'expliquer par l'existence d'une différenciation plasmocytaire intraclonale dépendante de la sécrétion d'interleukine 6 par les cellules B tumorales [6]. Les études immunocytochimiques confirment ce polymorphisme en montrant l'expression variable des antigènes de la lignée B jusqu'au stade du plasmocyte, ainsi que l'expression différentielle en fonction de la différenciation lymphoplasmocytaire des immunoglobulines IgM (et IgD) de surface et intracytoplasmiques.

dernières représentent le plus souvent moins de 10 % des éléments lymphoïdes ; leur morphologie est normale, hormis de rares observations où prédomine une plasmocytose dystrophique. Dans ce dernier cas, les éléments cliniques et radiologiques (lésions osseuses) peuvent être superposables à ceux d'un myélome multiple. Ailleurs, au contraire, il existe une infiltration monomorphe de lymphocytes évoquant une leucémie lymphoïde chronique. La présence de mastocytes, de précurseurs éosinophiles, de vacuoles intranucléaires ou intracytoplasmiques dans les cellules lymphoïdes sont autant d'arguments évocateurs d'une macroglobulinémie. La biopsie médullaire peut préciser l'importance de la prolifération lymphoïde et révèle parfois une infiltration nodulaire. Elle n'est indiquée que lorsque les constatations du myélogramme ne sont pas décisives ou que l'étalement médullaire est pauvre, ce qui n'est pas exceptionnel. En effet, on peut constater sur la biopsie médullaire une hypoplasie myéloïde et une fibrose réticulinique qui apparaît plus fréquente que dans les autres hémopathies lymphocytaires chroniques.

L'infiltration lymphoplasmocytaire peut également être observée sur l'adénogramme, éventuellement une biopsie ganglionnaire qui n'est indiquée que s'il existe une incertitude sur la variété d'hémopathie lymphoïde (myélogramme non caractéristique) ou lorsque l'on soupçonne une complication (syndrome de Richter).

● IgM monoclonale

L'étude des protides sériques permet la caractérisation de l'IgM monoclonale. L'électrophorèse des protéines sériques met en évidence une famille de molécules anormalement homogènes (« pic ») migrant en β - ou en γ -globulines. L'immunoélectrophorèse ou l'immunofixation caractérise l'IgM monoclonale portant des chaînes légères κ ou λ . **Le taux sérique de l'IgM monoclonale doit être évalué à partir du tracé électrophorétique** car les dosages pondéraux par immunodiffusion radiale ou néphélométrie donnent des résultats peu fiables. Il est donc **inutile, pour surveiller l'évolution de la macroglobulinémie, de pratiquer des dosages répétés d'IgM**. Il peut exister

une diminution du taux des IgG et des IgA ; une diminution profonde du taux des immunoglobulines polyclonales est moins fréquente et moins profonde que dans le myélome. Il n'est pas exceptionnel de constater la présence d'une seconde immunoglobuline monoclonale, souvent IgM. **L'IgM monoclonale est cryoprécipitante chez 5 % des malades environ (cryoglobuline de type I)**. Ailleurs, l'immunoglobuline monoclonale a une activité rhumatoïde et s'associe à des IgG polyclonales (cryoglobuline mixte de type II). L'étude des protéines urinaires après concentration montre, dans les trois quarts des cas, une protéinurie de Bence Jones dont le taux est faible, rarement au-delà de 1 g/24 h. Néanmoins, lorsque l'excrétion est importante, des complications rénales peuvent s'observer.

COMPLICATIONS

● Cytopénies

Une anémie hémolytique autohémolytique survient chez environ 10 % des malades. Le test de Coombs est positif de type complément ou IgG. Dans le premier cas, il faut rechercher une maladie chronique des agglutinines froides où l'IgM monoclonale sérique a une activité anticorps antiglobules rouges dirigée habituellement contre le système antigénique II, parfois contre d'autres antigènes du globule rouge (Pr, Gd).

Une neutropénie et/ou une thrombopénie vraisemblablement d'origine centrale s'observent dans moins de 10 % des cas lors du diagnostic. Habituellement, elles se corrigent sous chimiothérapie mais, à titre exceptionnel, rendent extrêmement difficile la conduite du traitement et peuvent être à l'origine des complications infectieuses ou hémorragiques. En cours d'évolution et notamment lorsque l'hémopathie lymphoïde progresse malgré un traitement, l'insuffisance médullaire est habituelle.

● Hémorragies

Des symptômes hémorragiques, cutanés, muqueux ou rétinien compliquent le tiers des MW. Ils sont souvent indépendants de l'existence d'une thrombopénie ; il existe fréquemment une interaction physique entre les plaquettes ou les monomères de fibrine d'une part et l'IgM monoclonale d'autre part, entraînant des troubles de l'hémostase primaire ou de la fibrinoformation [2]. Il existe également des interactions mal comprises avec certains facteurs de la coagulation (allongement du temps de Quick). Ces complications s'observent essentiellement lorsque le taux de l'IgM monoclonale est élevé et **les plasmaphèreses représentent un traitement efficace**.

● Hyperviscosité

Lorsque le taux d'IgM est élevé (> 40 g/L), une hyperviscosité est possible. La viscosité sérique est alors quatre fois supérieure à celle d'un sérum normal. Le plus souvent, les symptômes sont neurosensoriels avec un fond d'œil caractéristique. Là encore, des plasmaphèreses permettent une correction rapide des anomalies.

● Signes neurologiques

Les signes neurologiques centraux sont rares en dehors d'un syndrome d'hyperviscosité. Une infiltration lymphoplasmocytaire périvasculaire et localisée à la substance blanche peut en être responsable. Une polyneuropathie périphérique peut traduire une infiltration méningoradiculaire. La ponction lombaire peut retrouver un excès de cellules lymphoplasmocytaires ; la résonance magnétique nucléaire permet d'identifier les zones pathologiques.

Une neuropathie périphérique peut compliquer 5 % des MW. Il s'agit le plus habituellement d'une polyneuropathie symétrique à prédominance sensitive, de survenue insidieuse et d'évolution chronique. L'existence d'une ataxie et d'un tremblement est évocatrice. Le liquide céphalo-rachidien montre une hyperprotéinorachie sans réaction cellulaire. Les données électrophysiologiques et histologiques confirment l'existence d'une neuropathie démyélinisante. Dans ces observations, l'IgM monoclonale a fréquemment une activité anticorps dirigée contre la glycoprotéine associée à la myéline ou contre divers glycolipides ou gangliosides du système nerveux [1]. L'association d'une IgM monoclonale à une neuropathie motrice avec atteinte du motoneurone a également été observée ; l'IgM peut avoir une activité anticorps dirigée contre le ganglioside GM₁.

● Symptômes rénaux

Une néphropathie glomérulaire est rare au cours de la MW. Elle témoigne habituellement de l'existence d'une cryoglobulinémie de type I ou II, plus rarement d'une amylose. Des dépôts d'IgM obstruant les lumières capillaires glomérulaires, sans prolifération cellulaire associée, peuvent être observés dans ces circonstances. L'infiltration lymphoplasmocytaire des reins peut entraîner une insuffisance rénale.

● Symptômes gastroentérologiques

Les manifestations hépatiques, hors infiltration lymphoplasmocytaire sont rares ; une hypertension portale présinusoidale, des dépôts de chaînes légères, une hyperplasie nodulaire régénérative ou une péliose ont été rapportés. Les localisations gastro-intestinales de la MW sont rares. Au niveau gastrique, il peut exister des lésions tumorales ulcérées ou infiltratives. L'atteinte intestinale se révèle par une diarrhée associée à des signes de malabsorption. Les biopsies digestives montrent un envahissement du chorion par des cellules lymphoplasmocytaires parfois associé à des dépôts extracellulaires d'IgM. L'infiltration d'adénopathies mésentériques peut entraîner des lymphangiectasies et une entéropathie exsudative [2].

● Localisations lymphoïdes viscérales [2]

L'infiltration lymphoplasmocytaire est, sur le plan anatomique, retrouvée au niveau de tous les organes. Cliniquement, elle peut se traduire au plan pulmonaire par des images nodulaires uniques ou multiples, ou par une infiltration interstitielle dominant aux bases. Des localisations pleurales

peuvent être associées (le liquide pleural contient alors l'IgM monoclonale et la biopsie de la plèvre montre une infiltration lymphoplasmocytaire). L'infiltration osseuse entraîne rarement une ostéoporose décelable radiologiquement. Il peut exister des lésions lytiques alors même que l'infiltration lymphoplasmocytaire reste caractéristique de la MW. Des observations d'arthrites microcristallines venant compliquer une cryoglobuline sont exceptionnelles ; quelques observations d'arthrite liée à l'infiltration lymphoplasmocytaire de la métaphyse des os longs ou de la synoviale ont été signalées. L'infiltration lymphoplasmocytaire du derme peut être responsable de lésions nodulaires, érythémateuses ou violacées, localisées au visage. Des lésions papuleuses peuvent contenir un matériel hyalin riche en IgM. Enfin, des localisations lymphoplasmocytaires musculaires, cardiaques, ophtalmiques, des glandes lacrymales ou salivaires ont été décrites.

● Syndrome de Richter

La survenue, au cours d'une MW, d'un lymphome à grandes cellules ou immunoblastique de haute malignité (syndrome dit de Richter) est une complication redoutée, observée chez 5 à 10 % des malades. Le diagnostic est généralement évoqué devant une altération de l'état général, une fièvre, une augmentation du volume des adénopathies ou de localisations extraganglionnaires. Le diagnostic repose, selon les cas, sur l'adénogramme, le myélogramme, la biopsie médullaire. Les études immunologiques et génétiques montrent que les cellules de la prolifération immunoblastique dérivent du clone de cellules B, responsable de la macroglobulinémie.

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES ET SURVEILLANCE, ÉVOLUTION

L'indication d'une chimiothérapie est envisagée lorsqu'il existe des complications ou lorsque la MW a

La rémission se définit comme une amélioration des symptômes cliniques et une réduction d'au moins 50 à 75 % du taux de l'IgM monoclonale. Il est rare qu'on obtienne une rémission complète avec disparition des anomalies cliniques et biologiques (IgM monoclonale).

une masse tumorale élevée. En dehors de ces circonstances, une surveillance peut être proposée. L'électrophorèse des protéines sériques, réalisée deux à trois fois par an, permet, avec l'examen clinique, d'apprécier la masse tumorale. **Lorsqu'un traitement est nécessaire, une monochimiothérapie par le chlorambucil est habituellement proposée.** La posologie est de 0,1 mg/kg/j. Un hémogramme tous les 15 jours puis tous les mois est nécessaire pour apprécier la tolérance hématologique et ajuster la posologie. Son efficacité est jugée principalement sur la diminution du taux de l'IgM monoclonale et l'amélioration clinique. Le traitement mérite d'être poursuivi jusqu'à la phase dite « de plateau » où la poursuite du traitement n'entraîne plus de diminution de l'immunoglobuline monoclonale. **Il est habituellement recommandé de suspendre le traitement après une phase de plateau d'un an**^[2]. La rémission peut durer de 6 mois à 8 ans. D'autres agents alkylants peuvent être utilisés d'emblée ou après échec du chlorambucil (cyclophosphamide, Alkèran[®]). En cas d'échec thérapeutique, ou lorsque après une rémission la maladie n'est plus sensible à la monochimiothérapie, on doit discuter une polychimiothérapie (prednisone, cyclophosphamide, adriamycine) ou l'utilisation d'analogues nucléosidiques (fludarabine ou 2-chlorodéoxyadénosine). Ces derniers médicaments permettent une rémission chez environ le tiers des malades résistant à la chimiothérapie conventionnelle. Leur place en tant que traitement initial reste à définir^[3, 4].

Les causes de décès les plus fréquentes sont la progression malgré les tentatives thérapeutiques de la maladie lymphoïde et la survenue de complications infectieuses favorisées par une éventuelle neutropénie et par le déficit immunitaire humoral et cellulaire lié à la maladie et au traitement. La médiane de survie des malades non traités et de ceux pour lesquels la chimiothérapie est inefficace serait de **4 à 5 ans**, avec des extrêmes de l'ordre de 1 à 10 ans. Les malades améliorés par la chimiothérapie ont une espérance de vie de 10 ans environ. L'évolution est cependant largement imprévisible, et il n'existe pas, lors du bilan initial, de paramètres étroitement corrélés avec la gravité future de la maladie^[5].

Rappelons l'efficacité des échanges plasmatiques en cas d'hypervolémie, d'hyperviscosité ou de symptômes hémorragiques.

CONCLUSION

La macroglobulinémie est une affection originale puisqu'elle tire ses symptômes, soit de l'infiltration lymphoplasmocytaire (médullaire, ganglionnaire, mais également viscérale), soit de la présence de l'IgM monoclonale qui, par son poids moléculaire élevé, peut entraîner hémodilution, hyperviscosité, symptômes hémorragiques. En dehors des complications liées à ces caractéristiques physicochimiques, l'IgM monoclonale peut également entraîner des symptômes liés à son activité anticorps. En effet, fréquemment, l'IgM monoclonale a une activité autoanticorps (15 à 20 % des cas), responsable notamment d'hémolyse auto-immune et de neuropathie périphérique. Cependant, habituellement, les problèmes diagnostiques et thérapeutiques posés par la MW sont proches de ceux observés dans d'autres hémopathies lymphoïdes chroniques comme la leucémie lymphoïde chronique et les immunocytomes.

Jean-Claude Brouet : Praticien hospitalier, professeur des Universités, chef de service, service d'immunohématologie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : JC Brouet. Macroglobulinémie de Waldenström. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie de Médecine, 4-0150, 1998, 3 p*

RÉFÉRENCES

- [1] Brouet JC, Mariette X, Tsapis A. Sensorimotor polyneuropathy and monoclonal IgM: a review of clinical and immunological features. *Int J Clin Lab Res* 1992 ; 22 : 201-205
- [2] Brouet JC, Seligmann M. Macroglobulinémie de Waldenström. In : Bernard J, Lévy JP, Varet B eds. *Hématologie*. Paris : Flammarion, 1976 : 2445-2483
- [3] Dimopoulos MA, Kantarjian H, Estey E, O'Brien S, Delasalle K, Keating MJ et al. Treatment of Waldenström macroglobulinemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Ann Int Med* 1993 ; 118 : 195-198
- [4] Dimopoulos MA, O'Brien S, Kantarjian H, Pierce S, Delasalle K, Barlogie B et al. Fludarabine therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Med* 1993 ; 95 : 49-52

- [5] Facon T, Brouillard M, Duhamel A, Morel P, Simon M, Jouet JP et al. Prognostic factors in Waldenström's macroglobulinemia : a report of 167 cases. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1553-1558
- [6] Levy Y, Fermand JP, Navarro S, Schmitt C, Vainchenker W, Seligmann M et al. Interleukin 6 dependence of spontaneous in vitro differentiation of B cells from patients with IgM gammopathy. *Proc Nat Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 3309-3313
- [7] Preud'homme JL, Seligmann M. Immunoglobulins on the surface of lymphoid cells in Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Invest* 1972 ; 51 : 701-705
- [8] Seligmann M, Danon F, Mihaesco C, Fudenberg HH. Immunoglobulin abnormalities in families of patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Med* 1967 ; 43 : 66-83

MALADIE DE HODGKIN

J GABARRE

La majorité des patients atteints d'une maladie de Hodgkin en guérissent. C'est à tort cependant qu'elle est souvent considérée comme un « bon » - voire un faux - cancer. Les deux écueils restent l'échec thérapeutique (maladie réfractaire ou en rechute) et les complications à long terme, particulièrement représentées par les cancers secondaires.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Le diagnostic de la maladie de Hodgkin est histologique. Le bilan de l'extension et l'évaluation de la masse tumorale sont essentiels dans le choix du traitement. La polychimiothérapie est le traitement principal des formes étendues tandis que la radiothérapie reste un outil essentiel dans les formes localisées. Les malades guérissent dans leur majorité ; les deux écueils principaux sont l'échec thérapeutique et le risque de complications tardives liées au traitement, particulièrement néoplasiques.

COMMENT PENSER À LA MALADIE DE HODGKIN ?

On peut penser au diagnostic de maladie de Hodgkin dans les circonstances suivantes.

■ Apparition d'une masse cervicale isolée, signe d'appel de loin le plus fréquent (beaucoup plus rarement l'atteinte d'autres sites ganglionnaires axillaires ou inguinaux peut être révélatrice).

■ À l'occasion de petits signes mineurs, on a demandé une radio du thorax systématique qui montre une masse médiastinale.

■ On voit le malade pour une fièvre au long cours inexpliquée sans autre signe d'infection et/ou d'autres éléments du syndrome général associé à la maladie de Hodgkin (sueurs nocturnes, amaigrissement).

■ En revanche, si le signe isolé est un prurit, on aura bien du mal à penser à la maladie de Hodgkin. Bien d'autres signes aussi trompeurs peuvent rendre le diagnostic très difficile ; c'est le cas notamment quand une localisation extraganglionnaire révèle la maladie (épidurite secondaire à une atteinte vertébrale, ictère d'une infiltration hépatique prédominante, vertèbre blanche sur le cliché du rachis...). Un signe rare mais caractéristique est le déclenchement, par l'ingestion d'alcool, de douleurs dans les sites ganglionnaires atteints par la maladie.

Tableau I.

Dénomination	Type
Forme à prédominance lymphocytaire	I
Hodgkin classiques	II
- scléronodulaire	III
- à cellularité mixte	IV
- à déplétion lymphocytaire	

COMMENT AFFIRMER LE DIAGNOSTIC ?

Il est exclusivement histologique. La ponction d'un ganglion périphérique peut orienter sur sa nature tumorale, et éventuellement hodgkinienne, mais cet examen cytologique est toujours insuffisant au diagnostic. La biopsie chirurgicale d'un ganglion est nécessaire au diagnostic anatomopathologique ; lors de ce prélèvement, un fragment doit être congelé. L'anatomopathologiste affirme le diagnostic sur la destruction de l'architecture ganglionnaire et la présence de cellules de Reed-Sternberg (cellules de grande taille contenant deux noyaux au moins dont chacun comporte un gros nucléole). Il précise aussi le type histologique (tableau I) ; le rare type I représente une entité distincte, rattachée aux lymphomes non hodgkiniens de faible grade de malignité. L'étude immunologique sur coupe paraffine et coupe en congélation peut être indispensable au diagnostic différentiel dans les cas difficiles.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉTIOLOGIE

Les premières des questions du malade ou de ses proches à l'annonce du diagnostic sont souvent relatives à ces thèmes.

En France, l'incidence de la maladie de Hodgkin chez l'homme et la femme est respectivement de 2,5 et 1,3 pour 100 000, ce qui correspond environ à 1 100 nouveaux cas par an. La courbe d'incidence en

fonction de l'âge est bimodale, avec un premier pic de fréquence dans la troisième décennie de la vie et un deuxième après 60 ans.

L'étiologie de la maladie est inconnue mais le caractère bimodal de son incidence fait évoquer la possibilité de processus étiologiques différents chez les jeunes et les sujets plus âgés, infectieux chez les premiers et liés à l'environnement chez les autres. La constatation d'agrégats géographiques et familiaux amène à suspecter les mêmes facteurs et à y ajouter l'éventualité d'une prédisposition génétique. Quand le mécanisme infectieux est invoqué, le virus d'Epstein-Barr (EBV) est l'agent principalement incriminé, notamment du fait de sa mise en évidence dans les cellules tumorales de la moitié des malades.

BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

Les tableaux II, III, IV et V montrent les examens cliniques et paracliniques nécessaires au bilan de l'extension. Malgré tous ces examens, jusqu'à 30 %

Tableau II. – Bilan clinique de la maladie de Hodgkin.

Histoire de la maladie
Recherche de signes généraux :
- perte de plus de 10 % du poids dans les 6 derniers mois
- fièvre inexpliquée supérieure à 38 °C pendant 7 jours au moins
- sueurs nocturnes mouillant le linge
Examen clinique (nombre d'aires ganglionnaires atteintes, siège précis des adénopathies et leur taille ; foie et rate)
Indice de performance

Tableau III. – Bilan radiologique indispensable de la maladie de Hodgkin.

- Radio du thorax (face et profil)
- Scanner thoracique
- Scanner abdominopelvien
- Lymphographie bipédieuse

Tableau IV. – Bilan biologique de la maladie de Hodgkin.

Bilan sanguin
- hémogramme avec plaquettes
- vitesse de sédimentation
- biologie hépatique et rénale
- dosage des LDH, albumine, calcium
- sérologie VIH

Biopsie médullaire en iliaque postérieur

LDH : lactico-déshydrogénase ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau V. – Bilan non systématique, en fonction du contexte clinique (non limitatif).

Biopsie hépatique
Endoscopie bronchique (atteinte médiastinale massive)
Scintigraphie osseuse au technétium

Tableau VI. – Classification d'Ann Arbor modifiée : classification de Cotswolds.

Stades	Critères
I	Un seul territoire atteint, ganglionnaire ou viscéral (IE)
II	Au moins 2 territoires ganglionnaires atteints d'un même côté du diaphragme. Le nombre total de territoires ganglionnaires atteints doit être indiqué par un suffixe (par exemple : II3)
III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme - III1 : atteinte de la rate ou des ganglions du hile, des chaînes cœliaques ou portes - III2 : atteinte des ganglions para-aortiques, iliaques ou mésentériques
IV	Atteinte d'un ou plusieurs viscères, non contiguë à une atteinte ganglionnaire
A/B	Absence/présence de signes généraux
E	Atteinte viscérale contiguë à une atteinte ganglionnaire
X	Atteinte massive : élargissement médiastinal >1/3 ou masse ≥10 cm

des formes supposées localisées, qui sont dans leur quasi-totalité sus-diaphragmatiques, sont en fait associées à une atteinte sous-diaphragmatique méconnue. Cette maladie occulte potentielle est bien connue grâce à l'expérience acquise lors des laparotomies exploratrices avec splénectomie dont la pratique est actuellement abandonnée en France et elle est systématiquement prise en compte dans la stratégie du traitement.

Le bilan de référence doit être complété par une échographie cardiaque pour vérifier l'absence de contre-indications aux anthracyclines.

Aux hommes sera systématiquement proposée une congélation de sperme précédée d'un spermogramme.

Le bilan de l'extension permet d'apprécier la masse tumorale et le stade de la maladie qui tous deux déterminent le protocole selon lequel sera traité le patient. Le stade est fixé en appliquant la classification d'Ann Arbor modifiée en 1989 (classification de Cotswolds ; tableau VI)

TRAITEMENT

Il donne des taux de rémissions complètes de l'ordre de 80 à 95 %. Un tiers des malades rechutera et nécessitera des traitements de deuxième ligne.

Traitement des formes étendues de la maladie de Hodgkin

La polychimiothérapie est la modalité thérapeutique principale des formes disséminées de maladie de Hodgkin (stades III et IV).

Les protocoles les plus classiques sont montrés dans le tableau VII. La première polychimiothérapie permettant la guérison de la maladie de Hodgkin est le MOPP (méchloréthamine, vincristine [Oncovin®], procarbazine, prednisone), utilisé à partir de 1964. L'ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine), employé à partir de 1973, est une association entièrement différente, supérieure au MOPP par sa toxicité moindre sur la spermatogénèse et l'absence d'effet leucémogène. Des protocoles de chimiothérapie associant le MOPP et l'ABVD ont ensuite été mis au point ; une de ces variantes le plus couramment utilisée est le MOPP-ABV hybride. La durée de la chimiothérapie est d'environ 8 mois (soit 8 cycles). La réponse doit être appréciée à mi-route et à la fin du traitement (contrôle de toutes les localisations reconnues initialement). La première évaluation à mi-traitement permet de reconnaître les réponses lentes et insuffisantes qui sont un élément de mauvais pronostic et doit dans ce cas conduire à abandonner le protocole en cours pour des traitements intensifs.

Des facteurs présents au diagnostic et prédisant un risque accru de rechute ont récemment été identifiés (anémie, LDH [lactico-déshydrogénase] augmentées, atteinte inguinale, atteinte médiastinale très volumineuse, atteinte de plus d'un viscère, localisation médullaire) ; ils permettent d'isoler un sous-groupe de patients à haut risque de rechute après chimiothérapie standard. Chez les patients présentant ces facteurs pronostiques, un protocole avec tirage au sort est actuellement en

cours comparant chimiothérapie standard et chimiothérapie intensive avec autogreffe de moelle.

En résumé, la chimiothérapie est l'outil essentiel du traitement des formes disséminées. L'intérêt d'une radiothérapie de complément est incertain ; seule est largement admise l'indication d'une irradiation médiastinale en cas d'atteinte médiastinale initiale massive.

Traitement des formes localisées de la maladie de Hodgkin

Il s'agit presque toujours de formes sus-diaphragmatiques, puisque les atteintes sous-diaphragmatiques comptent pour moins de 10 % des formes localisées. Le traitement principal est la radiothérapie. Sa préparation doit être minutieuse avec notamment confection de caches en plomb personnalisés pour protéger les poumons et le cœur ; elle est précédée de séances de simulation. L'étendue des territoires irradiés dépend des caractéristiques de la maladie et du protocole ; l'irradiation peut être localisée aux aires ganglionnaires initialement atteintes, ou étendue aux territoires adjacents ; ainsi, l'irradiation en mantelet intéresse les régions cervicales et sus-claviculaires, axillaires et le médiastin ; l'irradiation lymphoïde subtotale complète le mantelet par une radiothérapie des chaînes lomboaortiques et de la rate, et l'irradiation lymphoïde totale, en Y inversé, y ajoute les chaînes pelviennes (iliaques, rétrocrurales, inguinales). Les doses curatrices chez l'adulte sont de 40 grays délivrées en 4 semaines, à raison de cinq séances par semaine.

Les raisons d'associer la chimiothérapie à la radiothérapie sont doubles. La première est que le protocole doit prendre en compte la maladie occulte possible à l'étage sous-diaphragmatique et dans cette optique une chimiothérapie précédant l'irradiation paraît préférable à une radiothérapie étendue aux chaînes lomboaortiques et à la rate (bien qu'aucune étude ne montre d'avantage de survie avec l'une ou l'autre de ces stratégies). La deuxième est l'identification de facteurs pronostiques permettant de reconnaître les patients

Tableau VII. – Protocoles classiques de polychimiothérapie.

	<i>Dose recommandée en mg/m²</i>	<i>Voie</i>	<i>Jours d'administration</i>	<i>Durée des cycles</i>
PROTOCOLE MOPP				
Méchloréthamine	6	IV	1,8	4 semaines
Vincristine	1,4	IV	1,8	
Procarbazine	100	PO	1-14	
Prednisone	40	PO	1-14	
PROTOCOLE ABVD				
Adriamycine	25	IV	1,15	4 semaines
Bléomycine	10	IV	1,15	
Vinblastine	6	IV	1,15	
Dacarbazine	375	IV	1,15	
PROTOCOLE MOPP/ABV HYBRIDE				
Méchloréthamine	6	IV	1	4 semaines
Vincristine	1,4	IV	1	
Procarbazine	100	PO	1-7	
Prednisone	40	PO	1-14	
Adriamycine	35	IV	8	
Bléomycine	10	IV	8	
Vinblastine	6	IV	8	

IV : intraveineux ; PO : per os

à plus grand risque de rechute (principalement, âge supérieur à 50 ans, atteinte concernant de nombreuses aires ganglionnaires, syndrome inflammatoire, clinique ou biologique, atteinte médiastinale volumineuse); la chimiothérapie avant l'irradiation annule la signification défavorable de ces facteurs.

En résumé, la radiothérapie est l'outil essentiel du traitement des formes localisées mais une chimiothérapie la précède presque toujours. Le but des protocoles actuels est de limiter les toxicités tardives qui constituent la majorité des événements survenant après 5 ans.

● **Traitement des rechutes**

Elles surviennent en majorité dans les 3 ans suivant la fin du traitement. Elles sont traitées par des protocoles intensifs de deuxième ligne dont les résultats sont habituellement consolidés par une chimiothérapie à hautes doses suivie d'une autogreffe de moelle.

RÔLE DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE DANS LE TRAITEMENT

Quand il n'y a pas de complications, le bilan et le traitement d'une maladie de Hodgkin sont entièrement réalisés en ambulatoire. La polychimiothérapie, d'intensité moyenne, est faite en hôpital de jour. La prise en charge du malade nécessite donc une coordination étroite entre le spécialiste hospitalier qui prescrit et le médecin traitant souvent confronté aux effets secondaires. À long terme, le médecin généraliste sera au premier plan pour le diagnostic des complications tardives du traitement.

● **Toxicités aiguës et effets secondaires de la chimiothérapie**

L'effet émettant de la chimiothérapie est habituellement bien contrôlé par les antagonistes des récepteurs 5HT3 à la sérotonine (ondansétron, granisétron).

Toxicité hématologique et infection

La toxicité sanguine est inconstante et l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques est exceptionnelle; quand elle survient par exemple pour le MOPP-ABV hybride, c'est entre le 15° et le 20° jour du cycle. Une fièvre au décours de la chimiothérapie nécessite la réalisation d'un hémogramme. Une neutropénie fébrile peut être

Tableau VIII. – Principales complications à long terme du traitement de la maladie de Hodgkin.

Nature	Cause	Traitement
Tumorales		
- Tumeurs solides	radiothérapie	traitement spécifique
- Leucémies aiguës myéloïdes et myélodysplasies	traitement, âge > 40 ans	traitement palliatif si traitement curatif, récusé
- Lymphomes non hodgkiniens	traitement	chimiothérapie
Autres		
- Stérilité masculine	traitement	utilisation du sperme congelé initialement
- Hypothyroïdie	radiothérapie	traitement substitutif
- Cardiomyopathie	radiothérapie, anthracycline	traitement médical
- Insuffisance respiratoire	radiothérapie, bléomycine	

traitée à domicile par antibiothérapie orale (pénicilline ou céphalosporine), en cas de bonne tolérance et en l'absence de signes respiratoires. La persistance de la fièvre au bout de 48 heures ou l'apparition de nouveaux signes imposent l'hospitalisation. Le diagnostic et le traitement d'une infection dans ce contexte sont parfois très difficiles, en raison de possibles infections opportunistes comme la pneumocystose liées à un double déficit immunitaire inhérent à la maladie de Hodgkin et associé à sa chimiothérapie.

Toxicité neurologique

Elle se limite habituellement à des paresthésies des extrémités. Seuls des troubles graves justifient une modification du traitement.

Autres toxicités

L'alopécie sera peut-être limitée par l'utilisation d'un casque réfrigéré.

La toxicité veineuse peut nécessiter la mise en place d'une chambre implantable.

● **Complications tardives du traitement**

Le *tableau VIII* montre les principales complications tardives. La consultation hospitalière s'espace après 3 ans (tous les 12 à 18 mois) et le médecin généraliste sera donc le premier impliqué dans leur diagnostic et leur prévention. Les plus fréquentes des pathologies non tumorales sont la stérilité masculine et l'hypothyroïdie. La spermatogenèse peut reprendre jusqu'à 5 ans après la fin des chimiothérapies et sa récupération peut donc être suivie, si le patient le souhaite, par des

spermogrammes réguliers. Le MOPP est beaucoup plus toxique que l'ABVD; l'azoospermie est définitive chez 85 % des patients ayant reçu six cycles de MOPP mais ne paraît que transitoire après ABVD. La fonction thyroïdienne doit être systématiquement surveillée quand le malade a reçu une irradiation cervicale par un dosage annuel systématique de T4 et TSH; dans ce contexte, une hypothyroïdie biologique survient chez la moitié des patients. Par ailleurs, les protocoles en cours recommandent une évaluation annuelle du cœur et de la fonction respiratoire. Les tumeurs solides sont de loin les plus fréquentes des cancers secondaires puisqu'elles touchent 13 % des patients survivant à 15 ans; certaines d'entre elles pourraient être en partie prévenues (comme les cancers bronchiques par l'arrêt du tabagisme); toutes gagnent à un diagnostic précoce où les chances de rémission sont optimales, comme les cancers du sein particulièrement à craindre après irradiation thoracique chez les jeunes filles.

CONCLUSION

La majorité des maladies de Hodgkin guérissent; les deux écueils principaux sont l'échec thérapeutique (maladie réfractaire ou rechute) et le risque de complications tardives liées au traitement, particulièrement néoplasiques. Les progrès dépendent des protocoles prospectifs multicentriques en cours dans lesquels tout patient atteint de maladie de Hodgkin devrait être inclus.

Jean Gabarre : Praticien hospitalier, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service d'hématologie, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : J Gabarre. Maladie de Hodgkin. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0170, 1998, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Andrieu JM, Colonna P. Maladie de Hodgkin. *Cancerol Auj* 1997 ; 6 : 20-28

[2] De Vita VT, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin's disease. In : DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer. Principles and practice of oncology*. New York : Lippincott-Raven, 1997 : 2242-2283

[3] Tilly H. Surveillance d'un malade traité pour lymphome. *Rev Prat* 1993 ; 43 : 1674-1677

MALADIE DE VAQUEZ (POLYGLOBULIE VRAIE) QUAND L'ÉVOQUER ?

Y NAJEAN

4-0050

La polyglobulie vraie est un syndrome myéloprolifératif d'évolution chronique du sujet âgé. Cette affection non exceptionnelle (1 ou 2 cas sur 10^5 par an) expose à court terme à des thromboses artérielles, en particulier cérébrales. Le traitement par saignées, radiophosphore, hydroxyurée ou pipobroman a transformé le pronostic qui reste dominé à long terme par le risque de myélofibrose et de transformation leucémique.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

La polyglobulie vraie (PV) peut être définie de deux manières. On l'entend le plus souvent selon la définition donnée par les Anglo-Saxons : maladie myéloproliférative clonale impliquant une cellule souche à l'origine des trois lignées myéloïdes. On l'entend parfois de façon plus large comme l'ensemble des cas avec excès prouvé du volume globulaire. Dans la première définition, qui est retenue ici, les polyglobulies secondaires et les érythrocytoses pures font partie du diagnostic différentiel.

Cet article concerne la « maladie de Vaquez ». La référence à Henri Vaquez (1897) est très typiquement française et la première caractérisation clinique claire vient d'Osler, 6 ans plus tard (1903). Il semble donc logique d'employer, même en France, un terme anonyme comme polyglobulie ou, mieux, étymologiquement, polycythémie.

ÉPIDÉMIOLOGIE - ÉTIOLOGIE

La PV n'est pas une maladie rare. Son **incidence** est de l'ordre de 1 à 2 cas pour 100 000 et par an ; elle augmente très régulièrement avec l'âge (cinq fois plus fréquente à 75 ans qu'à 50 ans, exceptionnelle avant 25 ans). Elle est deux à trois fois plus fréquente chez les juifs, notamment ashkénazes. On n'a pas trouvé de facteur de risque dans l'environnement (profession, antécédent de cancer ou d'irradiation). Un syndrome myéloprolifératif familial, de transmission autosomale dominante, est trouvé dans environ 1 à 2 % des cas seulement.

Seulement 10 à 20 % des cas de PV non traitée (et de thrombocytemie) ont une anomalie chromosomique et aucune n'est caractéristique ; les plus fréquentes sont les trisomies 7 et 8, et une délétion 20 q. Du fait de la pousse spontanée (ou de l'hypersensibilité) des cellules souches dans la PV, on a cherché des anomalies du récepteur de l'érythropoïétine (EPO) : quelques unes ont été

trouvées dans des érythrocytoses pures familiales, mais dans la PV on n'a trouvé ni anomalie quantitative, ni anomalie d'affinité du récepteur.

CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC

Dans un tiers des cas, le diagnostic est évoqué sur un **examen hématologique** fait de manière systématique (bilan de santé) ou prescrit pour une cause sans aucun rapport avec la PV. Dans un autre tiers, ce sont des **signes fonctionnels** dus à la PV (les plus fréquents sont le prurit, notamment à l'eau, la fatigue, les maux de tête, les vertiges) qui font prescrire l'examen du sang. Enfin, malheureusement, dans un tiers des cas, le diagnostic n'est fait qu'à l'occasion d'une **complication** : hémiplegie, infarctus du myocarde, artérite des membres inférieurs, phlébite, hémorragie per- ou postopératoire.

On peut noter que, trop souvent, le praticien n'a pas porté attention, pendant des mois ou même des années, à des anomalies qu'on trouve pourtant, a posteriori, évidentes : taux d'hémoglobine dépassant 18 g/dL, plaquettes au-delà de $500 \times 10^9/L$, probablement parce qu'à ce moment le patient ne se plaint de rien. L'attention éveillée, le sujet est alors très généralement adressé directement à un spécialiste hospitalier d'hématologie, ou quelquefois adressé à un service de médecine nucléaire pour mesure de la masse sanguine, afin d'authentifier son excès.

CRITÈRES DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic de PV ne repose pas sur un seul critère, mais sur l'association de plusieurs critères. Le *tableau 1* indique ceux qui avaient été initialement donnés par le *Polycythemia vera study group* (PVSG).

Une analyse critique de ces critères doit cependant être faite.

Le PVSG retient comme critère un **excès du volume globulaire** (VG) rapporté au poids du sujet.

Mais, en cas d'obésité, l'excès de poids est dû à du tissu gras peu vascularisé de sorte que le VG est alors sous-estimé. Aussi beaucoup d'auteurs, notamment en Europe, préfèrent rapporter la masse sanguine, mesurée par dilution des hématies marquées, à la surface corporelle, et la considérer anormale si elle dépasse de 25 % la normale théorique.

■ Doit-on mesurer systématiquement le volume plasmatique (dilution de l'albumine marquée par 125 I) en même temps que le volume globulaire ? Ce n'est pas nécessaire pour le diagnostic de PV, mais c'est utile pour le diagnostic de fausse polyglobulie (*spurious polycythemia* des Anglo-Saxons) due à une hémococoncentration liée à une baisse du volume plasmatique.

■ La mesure du VG est-elle indispensable ? S'il y a un hémocrite (Ht) supérieur à 60 % chez l'homme et à 55 % chez la femme, il y a plus de 90 % de chance que le VG soit excessif. En dépit de ce fait, cependant, il est si important d'être sûr du diagnostic avant d'entamer un traitement de très long cours que nous estimons cette mesure nécessaire ; elle peut, en revanche, ne pas l'être avant de retraiter une PV connue en cas de rechute.

La seule mesure de la **saturation artérielle en oxygène** (SaO_2) n'est peut-être pas suffisante dans tous les cas. Dans certains cas, on doit rechercher une désaturation intermittente, notamment nocturne. D'autre part, la SaO_2 peut être abaissée en dessous de 92 % du seul fait de la viscosité sanguine excessive en cas de très fort excès de l'Ht. En outre, il peut exister à la fois une insuffisance respiratoire chronique et une vraie PV.

La **mise en évidence d'une splénomégalie** n'est pas toujours aisée, parce qu'elle n'est généralement pas importante dans la PV au diagnostic, qu'il faut une augmentation de trois fois pour que la rate soit palpable, et que l'examen est parfois difficile (obésité). L'examen échographique est donc souvent conseillé si la rate n'est pas palpable mais son interprétation n'est pas facile : elle dépend de l'équipement et de l'expérience du médecin qui fait l'examen ; ceci conduit donc certains à recommander plutôt la scintigraphie, plus fiable. Mais, de toute manière, on ne sait pas bien les

Tableau I. – Critères du diagnostic proposés par le Polycythemia vera study group.

A ₁ Excès du volume globulaire (> 32 mL/kg chez la femme) (> 36 mL/kg chez l'homme)	B ₁ Plaquettes > 400 x 10 ⁹ /L
A ₂ Saturation artérielle en oxygène > 92 % Pas de cause (notamment tumeur rénale)	B ₂ Leucocytes > 12 x 10 ⁹ /L (en l'absence de fièvre ou d'infection)
A ₃ Splénomégalie	B ₃ Phosphatases alcalines leucocytaires : score > 100
	B ₄ Vitamine B ₁₂ sérique > 900 ng/L

Le diagnostic de polyglobulie vraie est accepté si : A₁ + A₂ + A₃ ou A₁ + A₂ + deux des critères B

limites des variations physiologiques de la taille de la rate, même si l'excès de la masse sanguine peut à lui seul entraîner un excès modéré de son volume dans des polyglobulies indiscutablement secondaires.

Les limites de la **thrombocytose** sont claires. Le chiffre de 400 10⁹/L est la limite de la normale plus deux déviations standards. Les limites de la leucocytose sont moins claires, celles-ci étant statistiquement supérieures à la « normale » chez les fumeurs. D'autre part, c'est la polynudéose, et non la leucocytose, qui est un véritable critère de syndrome myéloprolifératif.

Le score des **phosphatases alcalines leucocytaires** est difficile à prendre en compte car c'est une technique semi-quantitative, sans contrôle standardisé, soumise à des aléas techniques. Le dosage par immunoessai de la vitamine B₁₂ sérique n'est guère que le reflet de la masse augmentée des polynudéaires. Un chiffre excessif peut avoir d'autres causes, notamment une maladie hépatique.

L'apport le plus intéressant, depuis la fixation initiale des critères par le PVSG, concerne les preuves de l'existence d'une **maladie clonale**.

Ce concept, et sa démonstration pour la PV par Adamson, sont postérieurs à la définition des critères du tableau I publiés par le PVSG. La preuve, initialement, ne pouvait être apportée que dans les cas exceptionnels de femmes ayant à la fois une PV et une anomalie de l'enzyme G-6PD (glucose-6-phosphate - déshydrogénase) dont le gène est porté par le chromosome X. Les progrès récents de la biologie moléculaire permettent de tester diverses sondes génétiques, mais toutes les femmes ne sont pas « hétérozygotes », les techniques de mise en évidence d'une prolifération clonale sont compliquées et coûteuses, il existe des causes d'erreur. Actuellement, ces tests ne peuvent pas entrer dans la « routine » clinique.

Les anomalies chromosomiques, chez les patients non traités, sont un fait inhabituel (cf supra) et c'est pour cela que la pratique du **caryotype** n'est pas recommandée. Si cependant il est fait sur la moelle et s'il montre une anomalie de la majorité des précurseurs myéloïdes, on pourrait considérer ce fait comme un critère de maladie clonale.

L'**anomalie de pousse des cellules souches de la lignée rouge** (CFU/E et BFU/E de la moelle, BFU/E du sang) est un fait bien démontré. Il semble que les résultats soient identiques quand on teste le sang et la moelle, et que les traitements antérieurs, même s'ils induisent une rémission, ne modifient pas ce résultat anormal. Deux faits sont mis en évidence, dans les PV : la pousse « spontanée » (c'est-à-dire sans adjonction exogène d'EPO), et un taux excessif

(par rapport au témoin) du nombre de colonies sous une dose standard d'EPO. Deux objections doivent être faites : une anomalie de pousse peut être observée en cas d'anomalie de sensibilité à l'EPO du récepteur, cas de quelques érythrocytoses constitutionnelles ; la présence d'une pousse anormale dans des situations cliniques (thrombose des veines sus-hépatiques) où il n'existe ni au moment de l'examen, ni ultérieurement, d'autre signe de PV.

Le **dosage par immunoessai** (Ria [radioimmunoassay], Elisa [enzyme-linked immunosorbent assay]) de l'EPO est disponible depuis plusieurs années, rapide, facile, reproductible et peu coûteux. Dans les polyglobulies secondaires « physiologiques », notamment respiratoires, ce taux est normal, dans celles « tumorales », il est excessif ; dans les PV, il est anormalement bas et ceci est lié à l'hypersensibilité des cellules souches à l'EPO. L'interprétation du chiffre mesuré doit tenir compte de l'Ht mesuré au moment du prélèvement. La méthode de mesure et le type de réactif utilisés sont à prendre en compte. En pratique, dans notre propre expérience, plus de 90 % des cas de PV ont des valeurs de l'EPO anormalement basses par rapport aux témoins.

Toutes ces critiques permettent de revoir les critères à prendre en compte, 25 ans après ce qui était proposé par le PVSG. Nous nous accordons avec la proposition de Pearson et Messinezy (tableau II).

Certains auteurs, notamment allemands, attachent un intérêt considérable à la **biopsie médullaire** et en font un critère fondamental du diagnostic des syndromes myéloprolifératifs. Outre le fait qu'il s'agit d'un geste agressif, et que les critères ci-dessus sont généralement suffisants, l'expérience propre du pathologiste est un élément important et qui n'est pas maîtrisable puisque, en dehors de protocoles collectifs, les lames ne sont pas revues.

Tableau II. – Critères du diagnostic proposés par Pearson, modifiés de ceux du Polycythemia vera study group.

A ₁ Excès du volume globulaire (> 125 % de la valeur normale calculée selon la surface corporelle)	B ₁ Thrombocytose > 400 x 10 ⁹ /L
A ₂ Absence d'une cause de polyglobulie secondaire	B ₂ Leucocytose neutrophile > 10 x 10 ⁹ /L > 12 x 10 ⁹ /L chez un fumeur
A ₃ Splénomégalie palpable	B ₃ « Splénomégalie » non palpée mais affirmée par échographie ou par scintigraphie
A ₄ Preuve d'une maladie clonale	B ₄ Anomalie de la pousse des BFU/E (sang ou moelle) et/ou taux bas de l'EPO

Le diagnostic de PV est accepté si : A₁ + A₂ + A₃ ou A₄ ou A₁ + A₂ + deux des critères B

Cet examen n'est donc pas généralement considéré comme nécessaire, d'autant qu'il n'a pas de valeur pour le pronostic. Notre expérience cependant indique que, en l'absence des critères usuels, dans ce qui paraîtrait une érythrocytose pure, l'existence d'une hyperplasie myéloïde touchant la lignée mégacaryocytaire en l'absence d'un excès de plaquettes et l'existence d'une myélofibrose réticulinique sont des critères à retenir pour le classement comme PV. Nous conseillons de faire, mais de ne faire que dans ces cas douteux, la biopsie médullaire.

Un problème très difficile est celui du classement des cas qui n'ont que l'un des critères B. Il nous paraît très difficile de ne pas accepter le diagnostic de PV (et les décisions thérapeutiques qui lui sont liées) pour un malade qui a un VG très excessif, sans cause, et soit une thrombocytose importante, soit une leucocytose au-dessus de 15 000, ou encore une EPO très basse avec une pousse « autonome » des BFU/E. Sur 750 cas étudiés et suivis par notre groupe entre 1980 et 1995, 105 n'auraient pas été classés comme PV selon les critères des tableaux I ou II, mais 60 avaient initialement un critère du groupe B, et ont eu, soit l'apparition ultérieure d'un autre critère, soit l'évolution typique d'une PV sous le traitement usuel. Nous pensons donc que, s'il n'existe qu'un seul critère, et à condition qu'il soit indiscutable et vérifié, de tels cas devraient être classés et traités comme des PV.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL - AUTRES SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS ET ÉRYTHROCYTOSES PURES

Il n'y a aucune difficulté pour le diagnostic différentiel de PV et de leucémie myéloïde chronique ; la clinique est différente, et la signature caryotypique (chromosome Ph 1, fusion BCR/ABL) est formelle. Il serait étonnant qu'une splénomégalie myéloïde complication de PV se révèle sans que le diagnostic initial soit connu. Le seul problème est la discrimination de la PV et de la **thrombocytémie essentielle** (ET).

Cette maladie est aussi un syndrome myéloprolifératif, monoclonal. Elle est très proche des PV car il existe très souvent une hyperleucocytose associée, les cellules souches mégacaryocytaires mais aussi rouges poussent « spontanément », l'EPO est souvent basse, les mêmes complications que celles de la PV (leucémie,

splénomégalie myéloïde) sont observées, bien que moins souvent. Il y a cependant une différence clinique importante : les manifestations cliniques sont liées à l'anomalie quantitative et qualitative des plaquettes, et différentes de celles de la PV. D'autre part, le ^{32}P et les alkylants semblent moins efficaces (ou agissent moins longtemps) que dans la PV. Il est donc indispensable, lorsque dans un cas d'ET le taux d'hémoglobine est de 15 g/dL ou plus chez l'homme, de 14 g/dL chez la femme, de faire une mesure du volume sanguin.

Le problème le plus difficile concerne les cas où il existe une anomalie isolée de la lignée rouge.

Une première situation clinique est en pratique simple : la **polyglobulie microcytaire des thalassémies hétérozygotes**. Aujourd'hui, le clinicien sait très bien ne pas se laisser tromper et n'adresse plus ces cas à l'hématologiste. Un problème plus compliqué est celui de la « **fausse polyglobulie** ». Le diagnostic repose sur la double mesure du VG et du volume plasmatique. Il n'y a dans ces cas ni hyperleucocytose, ni thrombocytose. Le problème clinique posé est celui du mécanisme de cette anomalie, qui concerne essentiellement des hommes, d'âge moyen, souvent obèses ou hypertendus. Le problème le plus difficile concerne les **érythrocytoses pures avec excès indiscutable du VG**, sans cause (tumorale, respiratoire, cardiaque, d'anomalie fonctionnelle de l'hémoglobine...). Comme indiqué ci-dessus, une moitié de ces cas peut être rattachée aux PV, comme syndrome myéloprolifératif, du fait de la mise en évidence d'une pousse anormale des cellules souches et d'un taux bas d'EPO, et donc être traitée comme une PV. Une autre moitié n'a pas ces critères, même considérés comme « mineurs » et de fait ces malades n'ont pas d'évolution à long terme vers la splénomégalie myéloïde, ni ne développent de leucémie ; cependant, l'excès rouge est un facteur de risque vasculaire. Le traitement logique est ici de saigner.

CHOIX THÉRAPEUTIQUE

Trois possibilités majeures sont offertes :

- les saignées ;
- la radiothérapie métabolique (^{32}P) ou la chimiothérapie radiomimétique (busulfan, Alkérane®) ;
- la chimiothérapie non radiomimétique (hydroxyurée, pipobroman).

Les **saignées** sont le traitement le plus ancien, celui qui permet le plus rapidement et efficacement de réduire la masse globulaire et les risques liés à l'excès d'Ht et donc de viscosité. Elles sont donc indiscutablement indiquées, quand l'Ht dépasse 55 %, surtout chez le sujet âgé, et sans attendre qu'on complète le bilan initial.

Ultérieurement, un traitement par saignées seules se fonderait sur l'Ht mesuré chaque mois ou tous les 2 mois, pour maintenir l'Ht en dessous de 50 %. À moyen ou long terme, la carence en fer réduit le besoin des saignées (bien que le chiffre des hématies soit élevé), et cette carence ne doit pas être corrigée.

Techniquement, il n'y a probablement pas besoin de réinfuser le plasma, comme le proposent certains, ce qui complique l'opération et en augmente le coût. Le volume de ces saignées peut être de 300 à 400 mL à chaque prélèvement, même chez le sujet âgé.

Le traitement au long cours par saignées, si simple qu'il paraisse, pose problèmes. La sujétion même de ces saignées régulières est souvent mal acceptée, particulièrement par les sujets âgés. Les conséquences cliniques d'une carence martiale chronique sont gênantes. Le taux de plaquettes, sous saignées, peut augmenter à des taux très élevés. Surtout, sous ce traitement, le risque de développement de myélofibrose est beaucoup plus élevé que chez les malades myélosupprimés, probablement parce que l'hyperplasie mégacaryocytaire n'est pas contrôlée, ou est même stimulée, et donc la sécrétion anormale de facteurs de croissance fibroblastiques par cette lignée reste en permanence excessive. À la quinzième année, le risque actuariel d'évolution vers la myélofibrose est de 52 % dans le groupe de cas traités par saignées seules, contre 23 % dans le groupe traité par ^{32}P . Pour toutes ces raisons, le nombre de cas de PV restant à un protocole de saignées pures diminue nettement au fur et à mesure du temps (50 % des cas y restent à la cinquième année, 10 % seulement à la dixième année).

L'avantage du choix des saignées serait l'absence de risque d'évolution vers une maladie maligne due aux médicaments myélosuppresseurs. De fait, il y a peu de cas dans le bras « saignées » du protocole international 01 du PVSG. Mais ceci est compensé par un excès de mortalité vasculaire et la qualité de vie doit aussi être prise en compte, surtout chez les patients les plus âgés.

La **myélosuppression par radiophosphore (^{32}P)** a été développée depuis les années 1950 (Lawrence et ses élèves de cette époque, Wasserman et Berlin, devenus les responsables du PVSG). Elle est restée jusqu'aujourd'hui le traitement de référence de la PV.

Ses avantages sont en effet nombreux : l'efficacité est complète, en une seule injection, dans plus de 95 % des cas ; la tolérance clinique est parfaite ; si on prend la précaution de réduire d'un tiers la dose usuelle (0,1 mCi/kg) au-delà de 80 ans, il n'y a pas de cytopénie sévère ; sans aucun entretien, la durée moyenne de rémission complète est de 3 ans (elle peut atteindre 10 ans). Le seul reproche que font les hématologistes est qu'ils ne font pas le traitement eux-mêmes et doivent adresser le malade à un service de médecine nucléaire ! C'est peut-être pourquoi certains lui préfèrent un médicament radiomimétique, soit le busulfan (Myleran®), soit le melphalan (Alkérane®), dont l'activité est identique, mais qui exposent à plus de toxicité hématologique car la prise n'est pas contrôlée et qui ont d'autres toxicités (notamment digestive et pulmonaire). L'un et l'autre ne sont donc plus guère employés.

La critique faite à ce traitement se réfère au **risque leucémogène**. Dans notre série, sous ^{32}P seul, ce risque est de 10 % à 10 ans, 15 % à 15 ans (risque actuariel). La moitié des cas de leucémies sont des myélodysplasies, l'autre de vraies leucémies aiguës myéloblastiques, mais le pronostic des premières

n'est guère meilleur que celui des secondes. En dépit de ce risque, l'espérance de vie (médiane 11 ans pour une population d'âge moyen initial de 74 ans) n'est que de un an inférieure à celle de la population de référence (même sexe et même âge), parce que la qualité de la rémission fait disparaître l'excès de risque vasculaire. Pour la même raison, le risque de myélofibrose et de splénomégalie myéloïde, une évolution tardive qui fait partie de l'« histoire naturelle » de la maladie, est beaucoup moindre que sous saignées. Le risque leucémique n'est pas nettement corrélé à la dose moyenne de ^{32}P reçue et sa réduction par un traitement d'entretien chimiothérapique ne réduit pas le risque, et même probablement l'augmente (ce danger de l'association radiochimiothérapique est un fait observé dans d'autres pathologies).

Depuis 15 ans, la **chimiothérapie non radiomimétique** est très largement utilisée.

L'**hydroxyurée (Hydrée®)** en particulier jouit d'une réputation en partie imméritée, peut-être du fait de publications reposant sur un nombre trop faible de malades, suivis trop peu de temps.

Ce médicament est considéré comme très efficace ; ceci est vrai pour le traitement d'induction, qui amène une rémission complète, à la dose de trois ou quatre gélules de 500 mg/j, en environ 2 mois. Cependant, comme il agit sur les cellules en multiplication et non sur les cellules souches comme le ^{32}P , il faut un traitement d'entretien, en général d'une capsule par jour, ce qui est une sujétion et oblige à une surveillance hématologique régulière, au moins tous les deux mois. En outre, l'Hydrée® maintient mal le chiffre des plaquettes, ce qui amène souvent à une escalade des doses, parfois impossible si le taux d'hémoglobine est bas. Cette médiocre maintenance des plaquettes (et la persistance de l'hyperplasie mégacaryocytaire dans la moelle) explique probablement la fréquence de l'évolution vers la myélofibrose avec splénomégalie myéloïde, qui est de 34 % à la quinzième année dans le groupe correspondant du protocole prospectif français. Ce médicament est considéré comme non toxique ; ceci n'est pas vrai. À l'induction, il y a une toxicité hématologique possible, surtout chez les sujets âgés, même aux doses usuelles, avec des cytopénies sévères, heureusement régressives. Il y a une toxicité cutanéomuqueuse fréquente : acné rosacée du visage, aphtose buccale qui peut être très gênante et oblige parfois à l'arrêt du traitement ; on a suspecté aussi l'Hydrée® de favoriser le développement des cancers cutanés. Enfin, en cas d'emploi prolongé comme c'est le cas dans la PV, il y a des ulcères de jambe, qui ne cicatrisent pas tant qu'on n'arrête pas le traitement. À l'inverse, nous n'avons pas observé de cas d'insuffisance rénale, comme citée par certains. Sur 143 cas du protocole français, la toxicité clinique a obligé à changer le traitement dans 11 cas, soit 8 % de l'ensemble des malades (tableau III).

Ce médicament est réputé non leucémogène, ce qui n'est pas vrai. Les chiffres de la littérature sont peu interprétables, car les séries comprennent peu de cas, souvent traités aussi par d'autres médicaments, suivis trop peu de temps. L'analyse du groupe français permet de dessiner une courbe

Tableau III. – Toxicité comparée de l'hydroxyurée et du pipobroman (protocole français ; analyse des cas suivis plus de 2 ans).

	Hydroxyurée imposant un changement de traitement		Pipobroman imposant un changement de traitement	
Troubles digestifs (douleurs gastriques, diarrhée)	7 % des cas	aucun	14 % des cas	six cas
Cystite	2 % des cas	aucun	aucun	aucun
Ulcère de jambe	8 % des cas	sept cas	1 % des cas	un cas
Aphthose buccale	9 % des cas	trois cas	4 % des cas	aucun
Peau sèche, acné	5 % des cas	un cas	4 % des cas	aucun
Absence de troubles	71 % des cas		77 % des cas	

actuarielle du risque leucémique (myélodysplasie et leucémie aiguë) : 4 % à 10 ans, 7 % à 12 ans, 11 % à 14 ans. Ces chiffres sont peu inférieurs à ceux observés sous ³²P, alors qu'ils concernent des sujets plus jeunes en moyenne de 15 ans au diagnostic.

Le **pipobroman (Vercyte®)** est quasi ignoré des anglo-saxons et n'est utilisé que par quelques équipes françaises et italiennes.

Ce médicament est parfaitement efficace comme traitement d'attaque (trois à quatre comprimés de 25 mg/j) ; les rémissions sont plus longues que sous Hydréa® (quelques mois), mais un entretien est logique (un comprimé par jour en moyenne) ; surtout, la maintenance d'un taux de plaquettes normal est la règle et explique probablement la plus grande rareté de l'évolution vers la myélofibrose (14 % à la quinzième année).

Ce médicament a une toxicité hématologique, comme l'Hydréa®, surtout chez le sujet âgé. Il a moins de toxicité cutanéomuqueuse, donne rarement des ulcères de jambe, mais l'intolérance digestive est nettement plus fréquente qu'avec l'Hydréa® : sur 135 cas du protocole français, un changement de traitement a été nécessaire sept fois (5 %). Il est intéressant de noter qu'il n'y a pas de résistance croisée entre Hydréa® et Vercyte®, et qu'on peut donc passer de l'un à l'autre en cas de toxicité. Il en est de même entre ces deux médicaments et le ³²P.

Ce médicament est un alkylant et est faiblement mutagène in vitro. Le risque actuariel de leucémie, d'après le protocole français, est de 5 % à 10 ans, de 15 % à 15 ans.

En dehors de ces trois options fondamentales, deux médicaments ont été récemment analysés.

L'**interféron alpha** est actif dans la PV au même titre et aux mêmes doses que dans la leucémie myéloïde chronique. La thrombocytose n'est que partiellement corrigée dans la moitié des cas. Le recul est insuffisant pour confirmer que ce médicament ne sera pas leucémogène, ni pour avoir une information sur le risque de myélofibrose. De toute manière, c'est un traitement peu recommandable pour le confort de vie : il est injectable, trois fois par semaine à long terme ; il est mal supporté avec un *flu-like syndrome* (fièvre, malaise général, frissons, douleurs diffuses) dans pratiquement tous les cas. Enfin, c'est un médicament très coûteux par rapport à ceux cités plus haut (tableau IV).

L'**anagrélide** est un médicament thrombocytopéniant, inhibant la maturation mégacaryocytaire. Il n'a pas ou peu d'effet sur les lignées granuleuse et plaquettaire. Par conséquent, ce médicament doit être utilisé avec des saignées. Dans une large série de cas, la réponse plaquettaire était observée dans 85 % avec des plaquettes en dessous de 650 000 (moyenne cependant un peu excessive, à 500 000). Aucune information n'existe encore sur le long terme. La toxicité semble non négligeable : maux de tête, nausées, diarrhée, rétention d'eau, palpitations, crises de tachyarythmie, risque d'aggravation d'une insuffisance cardiaque ; plusieurs décès ont été observés. Ce médicament n'a pas en France d'autorisation de mise sur le marché. Son coût devrait être élevé.

Le choix thérapeutique reste encore discuté et doit tenir compte de la qualité de vie autant que de la quantité de vie. Sur ce plan, le ³²P est indiscutablement le meilleur choix : une injection tous les 3 ans en moyenne, pas de toxicité, une surveillance minimale, pas de médicament à prendre. L'hésitation vient du risque leucémogène, mais la « chance » de leucémie est de moins en moins grande en fonction de l'âge au diagnostic. Il n'y a donc pas de doute pour préférer ce traitement au-delà de 70 ans, voire moins si les risques vasculaires sont élevés. Contrairement à ce qu'on espérait, les chimiothérapies non radiomimétiques sont leucémogènes, même si elles semblent l'être un peu moins que le ³²P. Elles ont l'inconvénient d'entraîner des troubles souvent gênants. Elles obligent à une prise régulière que beaucoup de patients, surtout âgés, acceptent mal... ou oublient. L'opinion selon laquelle c'est le traitement de choix en dessous de 70 ans est généralement admise, sans être en fait fondée objectivement car il n'y a jamais eu de protocole « randomisé » entre ³²P et hydroxyurée ou pipobroman au-dessous de 65 ans. Entre ces deux drogues (qui sont objectivement comparées dans le protocole français), la balance penche en faveur du pipobroman en terme de tolérance et de qualité de la rémission ; si le taux bas d'évolution vers la myélofibrose sous pipobroman est confirmé à plus long terme, ce serait un argument majeur pour ce choix, à condition que le risque leucémogène reste égal entre les deux médicaments, à long terme.

Une analyse schématique des coûts induits par le traitement est donnée dans le *tableau IV*.

THÉRAPEUTIQUES PRÉVENTIVES
D'ACCIDENT VASCULAIRE
ET TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Le risque majeur des PV non traitées, ou mal suivies, est celui de **thromboses**, surtout artérielles (dans la série des cas du protocole français, 70 % des accidents vasculaires sont artériels, avec une mortalité de 40 %). L'âge des malades, bien sûr, s'y prête. La question de leur prévention était particulièrement importante lorsqu'on utilisait les saignées comme une des branches du traitement de fond (protocoles 01 et 05 du PVSG), avec un risque vasculaire excessif. La revue rétrospective italienne de 1 200 cas, généralement traités par saignées ou

Tableau IV. – Coût, en France, des traitements de la polyglobulie vraie non compliquée.

	Traitement d'attaque	Traitement d'entretien	Surveillance	Coût du traitement et de la surveillance pour 10 ans (hors complications)
³² P	Z 40 + PRA = 550 FF	aucun en moyenne pour 3 ans	NFS tous les 2 mois + consultation tous les 6 mois = 720 FF par an	environ 9 000 FF
Hydroxyurée	trois capsules par jour pendant environ 2 mois = 380 FF	une capsule par jour = 65 FF par mois	NFS tous les 2 mois + consultation tous les 6 mois = 720 FF par an	environ 16 000 FF
Pipobroman	trois comprimés par jour pendant environ 2 mois = 320 FF	un comprimé par jour = 55 FF par mois	NFS tous les 2 mois + consultation tous les 6 mois = 720 FF par an	environ 14 000 FF
Interféron alpha	3 MU trois fois par semaine pendant 1 an = 22 500 FF	ajustement autour de cette dose 22 500 FF par an	NFS tous les 2 mois + consultation tous les 6 mois = 720 FF par an	environ 240 000 FF

NFS : numération formule sanguine.

Hydréa®, aboutissait au même souci. En revanche, dans le protocole français, il semble que la myélosuppression sérieusement contrôlée ramène l'incidence des accidents vasculaires graves au taux attendu pour une population de référence.

L'emploi de l'aspirine à fortes doses (900 mg/j) dans la branche « saignées » du protocole PVSG 05 ne semble pas avoir réduit le risque vasculaire, mais a été à l'origine d'accidents hémorragiques graves. On peut espérer qu'une dose faible (100 mg/j) aurait un effet antiagrégant suffisant in vivo (comme c'est démontré in vitro) sans risque hémorragique. Un protocole à l'échelle européenne est en élaboration (aspirine 100 mg versus placebo), mais l'interprétation n'en sera possible que si tous les malades sont effectivement myélosupprimés et surveillés de la même manière. Certains prescrivent la ticlopidine (plus chère, peut-être toxique), sans que le choix de cet agent de mode d'action différent soit bien justifié.

Deux autres complications fréquentes de la PV méritent une prise en charge. L'**hyperuricémie** fréquente (avec goutte et plus rarement lithiase rénale) impose la prescription d'allopurinol. Le **prurit**, parfois très gênant, n'est pas toujours influencé par le traitement de la PV. Les antihistaminiques sont peu efficaces. La PUVA-thérapie est très efficace,

mais est très astreignante (deux ou trois séances hebdomadaires initialement pour 2 à 4 semaines, puis en moyenne une par quinzaine), et pourrait faire courir un risque de cancer cutané.

RÔLE DU MÉDECIN-PRATICIEN

Il est capital, et avait d'ailleurs fait l'objet d'un des chapitres de la conférence de consensus tenue sur les PV en juin 1993. Encore faut-il qu'il existe un bon accord, sans arrière-pensée, entre lui et le spécialiste.

Il est inutile de rappeler que c'est au praticien de ne pas négliger des chiffres anormaux, qui imposent de faire le bilan diagnostique et pronostique qu'il n'est pas équipé pour conduire. De même, ce n'est pas à lui de décider du schéma thérapeutique de fond (encore qu'il ait son mot à dire vis-à-vis de la « faisabilité » en pratique d'une chimiothérapie prolongée, dont le spécialiste pense trop souvent, naïvement, qu'elle sera bien suivie).

À l'inverse, il a un rôle majeur, celui de s'assurer de la régularité de la surveillance hématologique. C'est à lui de compléter les informations données au malade par le spécialiste, souvent exprimées de

façon trop rapide, dans un milieu hospitalier qui impressionne le malade. C'est à lui aussi de prendre en charge les maux divers dont se plaignent ces sujets âgés. Mais on lui demandera de ne pas prendre trop d'initiative vis-à-vis du traitement de fond ; en principe, le spécialiste doit être disponible pour répondre à un souci du clinicien, et le clinicien doit joindre le spécialiste en cas de difficulté. Ce n'est, hélas, pas toujours le cas, la faute étant des deux côtés.

En aucun cas, le spécialiste hématologiste ne devrait interférer avec le rôle du praticien dans la maintenance non hématologique de ces vieux malades, par exemple la maintenance d'une hypertension, ou d'un diabète.

D'autres médecins que le praticien peuvent être concernés, particulièrement les chirurgiens ou les anesthésistes. Toute chirurgie est un risque lourd dans les PV, surtout si elles ne sont pas équilibrées. Ces risques sont particulièrement fréquents en cas de chirurgie orthopédique et en cas d'intervention sur la prostate. À observer l'absence habituelle des contacts téléphoniques entre chirurgiens et anesthésistes d'un côté, spécialistes d'hématologie de l'autre, cette notion est malheureusement trop peu connue.

Yves Najean : Professeur, chef de service,
service de médecine nucléaire, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Y Najean. Maladie de Vasquez (polyglobulie vraie). Quand l'évoquer ?
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0050, 1998, 5 p

RÉFÉRENCES

[1] Berlin N. Polycythemia vera. *Semin Hematol* 1997 ; 34 : 1-80

[2] Michiels JJ. The chronic myelo-proliferative disorders : essential thrombocythemia, polycythemia vera, and megakaryocytic metaplasia. *Leuk Lymph* 1996 ; 22 (suppl 1) : 1-172

[3] Najean Y, Godeau P. Consensus conference on polycythemia vera : *Nouv Rev Fr Hematol* 1995 ; 36 : 141-237

[4] Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: use of ³²P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients over the age of 65 years. *Blood* 1997 ; 89 : 2319-2327

[5] Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 265 patients under the age of 65 years. *Blood* 1997 ; 90 : 3370-3377

[6] Wasserman LR, Berk PD, Berlin NI. Polycythemia vera and the myeloproliferative disorders. Philadelphia : WB Saunders, 1994 : 361 p

MYÉLOME MULTIPLE

JL HAROUSSEAU

INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) est une prolifération plasmocytaire maligne de la moelle osseuse caractérisée par la production d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale complète ou incomplète et par la grande fréquence des lésions osseuses lytiques. Son pronostic reste redoutable et le seul progrès significatif dans la prise en charge thérapeutique est l'utilisation des traitements intensifs avec support de cellules souches hématopoïétiques.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le MM est un cancer rare, responsable, dans les pays occidentaux, de 1 % de la mortalité par cancer et d'environ 2 000 nouveaux cas par an en France. La maladie est plus fréquente chez l'homme que chez la femme et, aux États-Unis, chez les Noirs que dans le reste de la population. Elle n'existe pas chez l'enfant, est très rare avant 40 ans. L'âge moyen au diagnostic est de l'ordre de 65 ans. De rares cas familiaux ont été décrits. La cause du MM n'est pas connue.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le MM peut être diagnostiqué de novo ou dans le cours de l'évolution d'une gammapathie monoclonale préalablement connue. Une gammapathie monoclonale peut être diagnostiquée en dehors du MM dans des circonstances très variées (tableau I). On appelle GMSI (gammapathie monoclonale de signification indéterminée) une gammapathie monoclonale survenant en l'absence de maladie sous-jacente. La fréquence de ces états est d'environ 0,15 % de la population générale et elle augmente avec l'âge. Le suivi à long terme de patients présentant une GMSI a montré l'apparition

Tableau I. – Maladies associées à la découverte d'une gammapathie monoclonale.

Proliférations lymphocytaires B malignes

Myélome multiple
Macroglobulinémie de Waldenström (IgM)
Leucémie lymphoïde chronique
Lymphomes malins
Leucémie à tricholeucocytes

Gammapathies monoclonales dites « bénignes » (en l'absence de prolifération lymphocytaire B maligne)

Infections :
- bactériennes (suppurations prolongées, arthrites septiques, endocardites...)
- virales (hépatite B ou C, infection à CMV, infection à VIH)
Déficits immunitaires :
- constitutionnels
- après greffe de cellules souches hématopoïétiques
- traitements immunosuppresseurs (notamment après transplantation d'organe)
Maladies hépatiques :
- hépatite aiguë ou chronique
- cirrhose du foie
Maladies auto-immunes :
- myasthénie, arthrite rhumatoïde, lupus érythémateux
- syndrome de Gougeot-Sjögren
Cancers épithéliaux
Maladies dermatologiques :
- pyoderma gangrenosum
- xanthomes plans
- mucinose papuleuse
Autres :
- amylose AL
- maladie de Gaucher
- neuropathies périphériques sensitivomotrices (IgM le plus souvent)

CMV : Cytomégalo virus ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

d'un authentique MM dans 16 % des cas avec un risque actuariel d'environ 1 % par an. Les examens complémentaires spécialisés (caryotype, étude de l'index de prolifération des plasmocytes, histologie quantitative de la moelle osseuse) montrent que certains malades ayant apparemment une GMSI ont en fait déjà un MM asymptomatique. Les GMSI peuvent donc être considérées comme des états

prémyélomateux, ce qui justifie la surveillance régulière des malades présentant cette anomalie biologique.

Dans le MM, les plasmocytes malins diffèrent des plasmocytes normaux de la moelle osseuse. Cytologiquement, ils sont souvent plus immatures et peuvent prendre l'aspect de plasmablastes. Leur phénotype immunologique commence à être mieux connu. Ils sont habituellement CD38+ BB4+, CD56++, CD19-, alors que les plasmocytes normaux sont CD19+, CD56+/- . Les plasmocytes myélomateux sont aneuploïdes et présentent des anomalies cytogénétiques variées concernant souvent les chromosomes 13 et 14. La nature de la cellule souche myélomateuse est encore inconnue mais l'étude en biologie moléculaire des mutations des gènes d'Ig confirme qu'il s'agit d'une cellule lymphoïde B.

Le MM évolue typiquement en trois phases (tableau II) :

- une phase relativement indolente caractérisée par un faible index de prolifération des plasmocytes médullaires (inférieur à 1 %) ;
- une phase active caractérisée par une succession de poussées évolutives et de rémissions induites par le traitement. Pendant cette phase, le taux de prolifération des plasmocytes médullaires est plus élevé ;
- enfin, la phase terminale est caractérisée par des localisations extramédullaires (sang, peau et tissus sous-cutanés, séreuses). À ce stade, le taux de plasmocytes immatures est élevé.

Ces différentes phases évolutives sont marquées par des modifications au niveau cytogénétique et immunophénotypique des plasmocytes tumoraux, mais aussi au niveau génétique (anomalies au niveau d'oncogènes ou d'antioncogènes). **L'interleukine 6 (IL6) est un facteur de croissance essentiel du MM.** Les plasmocytes tumoraux ont un récepteur pour l'IL6 et in vitro, certaines lignées plasmocytaires sont dépendantes pour leur croissance de l'IL6. L'IL6 est également un facteur de survie des cellules myélomateuses. Il a été récemment trouvé que l'IL6 bloque la mort programmée des cellules myélomateuses (ou

Tableau II. – Les trois phases évolutives du myélome multiple.

	Phase initiale	Rechutes médullaires	Localisations extramédullaires terminales
Site de prolifération	Moelle osseuse	Moelle osseuse	Sang, séreuses, peau et tissus sous-cutanés, etc.
Index de prolifération	< 1 %	≥ 1 %	≥ 1 %
Événements génétiques	Dérégulation de C-myc	Mutations ponctuelles de N-ras et K-ras	Mutations ponctuelles de p53
Anomalies phénotypiques	Perte de CD19	Expression de CD28	Perte de CD56
	Hyperexpression de CD56	Perte de LFA1 et VLA5	
Anomalies cytologiques	Détection d'un compartiment plasmablastique dans 15 % des cas	↗ Compartiment plasmoblastique	Important compartiment plasmoblastique

apoptose) qu'elle soit spontanée ou induite par la dexaméthasone. L'IL6 joue donc un rôle central dans le contrôle de la prolifération tumorale. Ceci est confirmé par la clinique : aux stades avancés de la maladie, les taux circulants d'IL6 et du récepteur α soluble de l'IL6 sont élevés. Un traitement par anticorps monoclonal anti-IL-6 permet d'obtenir des réductions tumorales transitoires mais significatives.

L'expansion des plasmocytes tumoraux de la moelle osseuse entraîne une diminution de l'hématopoïèse et de la lymphopoïèse B polyclonale, ce qui explique les complications habituelles du MM : anémie ou pancytopénie, diminution de la synthèse des Ig polyclonales normales. L'atteinte osseuse, si particulière au MM, est liée à une hyperactivité ostéoclastique médiée par un ou plusieurs facteurs notamment l'IL6. L'ostéolyse du MM correspond à un remodelage osseux lié à une hyper-résorption ostéoclastique au contact des plasmocytes tumoraux mais aussi à une diminution de la synthèse ostéoblastique.

La production en grande quantité d'une Ig monoclonale est responsable de certaines complications notamment l'hyperviscosité et surtout les dépôts de chaînes légères. Les chaînes légères sont filtrées par les tubules rénaux et peuvent entraîner une néphropathie tissulaire avec une insuffisance rénale. Le dépôt de chaînes légères dans différents tissus peut conduire à une amylose.

DIAGNOSTIQUER LE MYÉLOME MULTIPLE

● Circonstances du diagnostic

Elles sont très variables :

- examen biologique de routine pratiqué à titre systématique ou en raison d'une altération de l'état général (découverte d'une augmentation de la vitesse de sédimentation [VS], d'une anomalie de l'hémogramme, d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines) ;
- syndrome anémique ;
- syndrome douloureux osseux ;
- complication (infection, insuffisance rénale, fracture pathologique, compression médullaire, manifestation viscérale d'une amylose...).

Cette multiplicité des circonstances du diagnostic explique qu'en dehors du médecin généraliste plusieurs types de spécialistes sont concernés par cette hémopathie (hématologie, rhumatologie, médecine interne, néphrologie...).

● Diagnostic

Le diagnostic repose sur la recherche et l'évaluation des trois principales manifestations du MM :

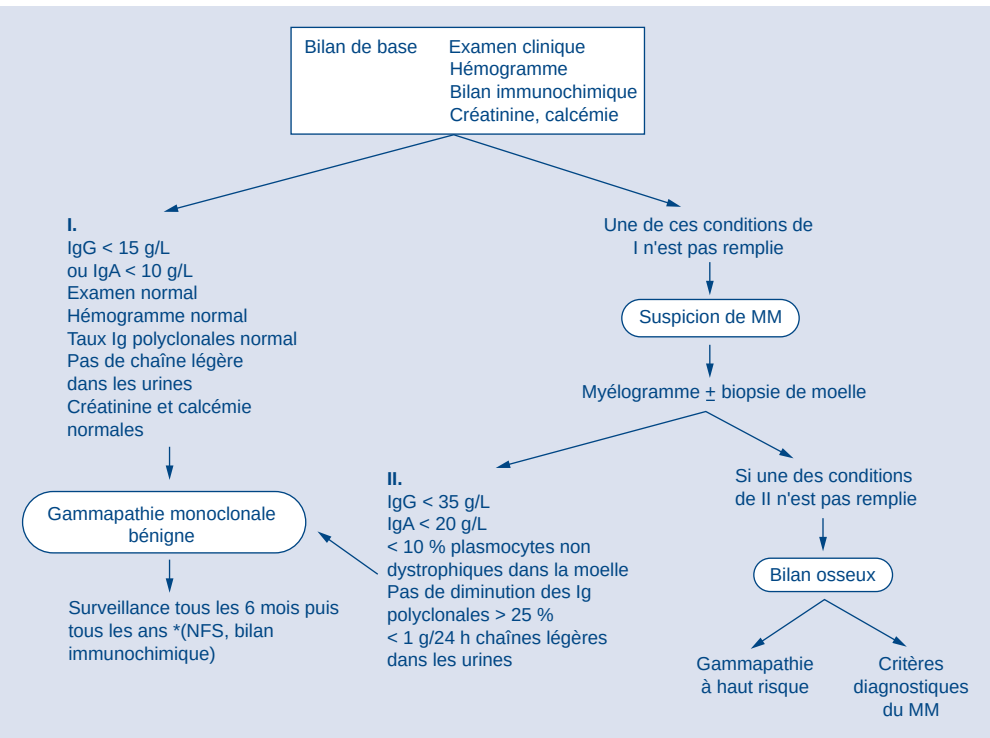
- les lésions osseuses ostéolytiques ;
- l'infiltration plasmocytaire médullaire ;
- la production d'une Ig monoclonale (fig 1).

Syndrome osseux

Les **douleurs osseuses** sont présentes au diagnostic dans 75 % des cas et siègent en particulier au niveau vertébral, des côtes ou du bassin, et plus tardivement dans l'évolution au niveau des os longs. Les fractures pathologiques sont plus rares. Les tumeurs osseuses notamment au niveau de la voûte crânienne sont surtout rencontrées à la phase ultime de l'évolution. Les complications radiculaires ou médullaires s'observent dans environ 15 % des cas et correspondent soit à une ostéolyse vertébrale soit à une infiltration tumorale intrarachidienne. Les signes radiologiques sont dominés par **l'ostéolyse qui s'observe dans environ 70 % des cas et peut**

concerner tous les os. L'atteinte crânienne est fréquente et très évocatrice. Le classique caractère à l'emporte pièce des images ostéolytiques permet de les différencier d'autres lacunes et au niveau du crâne des empreintes vasculaires. L'ostéolyse typique peut manquer, remplacée par une déminéralisation radiologique diffuse impossible à distinguer d'une ostéoporose commune. Les formes condensantes sont exceptionnelles.

La recherche de signes radiologiques osseux justifie la réalisation de clichés complets du squelette ou comportant au moins le crâne face profil, le rachis face profil et le bassin. La scintigraphie osseuse est de peu d'intérêt en raison de l'absence habituelle de fixation. Les nouvelles techniques d'imagerie (tomodensitométrie et surtout résonance magnétique nucléaire) permettent un bilan plus précis des lésions et révèlent des images de petite taille non encore décelables sur les clichés standards. Ils sont indispensables en cas de suspicion de compression médullaire.



1 Conduite à tenir devant une gammapathie monoclonale IgG ou IgA en apparence isolée. MM : myélome multiple ; NFS : numération formule sanguine.

Tableau III. – Critères diagnostiques du myélome multiple.

Critères majeurs
I - Plasmocytome sur biopsie tissulaire
II - Plasmocytose médullaire supérieure à 30 %
III - Composant monoclonal : - supérieur à 35 g/L s'il s'agit d'une IgG - supérieur à 20 g/L s'il s'agit d'une IgA - supérieur ou égal à 1 g/24 h s'il s'agit de l'excrétion urinaire de chaîne λ ou κ en l'absence d'amylose
Critères mineurs
a - Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30 %
b - Pic monoclonal présent, mais de niveau inférieur à III
c - Lésions osseuses lytiques
d - Baisse des autres Ig : IgM < 0,5 g/L, IgA < 1 g/L, IgG < 6 g/L
Le diagnostic est confirmé si sont associés au moins un critère majeur et un critère mineur, ou trois critères mineurs dont au moins a + b
I + b, I + d (I + a non suffisant)
I + b, II + c, II + d
II + a, III + c, III + d
a + b + c, a + b + d

Infiltration plasmocytaire

L'anémie est présente au diagnostic dans plus de la moitié des cas et constante au cours de l'évolution. L'étude cytologique des frottis sanguins peut révéler l'image classique d'hématies en rouleaux. La neutropénie et la thrombopénie sont rares au diagnostic mais fréquentes en cours d'évolution. Le myélogramme montre dans les cas typiques une infiltration plasmocytaire anormale quantitativement et ou qualitativement. Quantitativement, **la plasmocytose est significative si elle dépasse 30 % des éléments nucléés**. Qualitativement, les anomalies sont l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique, l'existence d'un taux élevé de plasmoblastes parfois binucléés et la présence de corps de Russell intracytoplasmiques traduisant la sécrétion d'Ig. Dans certains cas, la prolifération plasmocytaire n'est pas significative, principalement en raison du caractère initialement focal de la prolifération. Dans ces cas, il faut répéter la ponction en changeant de site ou plutôt réaliser une biopsie médullaire.

Anomalies immunochimiques

■ Augmentation de la VS

En l'absence d'un contexte infectieux ou inflammatoire, elle est évocatrice du diagnostic et justifie la demande d'une électrophorèse des protides. La VS peut être normale dans les MM qui n'excrètent que des chaînes légères ou dans les MM non excréteurs.

■ Électrophorèse des protides

Elle révèle souvent une hyperprotidémie et en cas de synthèse d'une Ig entière, un aspect caractéristique de pic à base étroite migrant à un niveau variable (α2, β ou γ). L'électrophorèse des protides permet de quantifier approximativement

Tableau IV. – Répartition des cas de myélome multiple en fonction du type composant monoclonal.

IgG	60 à 70 %
IgA	20 à 25 %
Chaînes légères	15 à 20 %
IgD	< 2 %
Non excréteurs	< 2 %
IgE et IgM	Exceptionnels

l'Ig monoclonale par intégration du diagramme. Le caractère monoclonal de l'Ig est confirmé par des examens plus précis comme l'immunoélectrophorèse ou l'immunofixation qui permettent de déterminer l'isotype de la chaîne lourde d'Ig (γ ou α) et le type de la chaîne légère (κ ou λ). Le dosage pondéral des Ig sert à apprécier la diminution de synthèse des Ig normales polyclonales. La recherche de la classique protéine thermosoluble de Bence Jones a été remplacée par l'électrophorèse des urines concentrées à la recherche d'un composant monoclonal sous forme d'Ig complète ou de chaînes légères (κ ou λ).

Les critères diagnostiques du MM sont répertoriés dans le *tableau III*.

La répartition en fonction du type de composant monoclonal se trouve dans le *tableau IV*.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le problème essentiel est celui posé par la découverte d'une Ig monoclonale G ou A grâce à un examen systématique chez un sujet asymptomatique. Il peut être difficile alors de trancher un MM indolent et une GMSI. Les caractéristiques d'une GMSI sont les suivantes :

- bon état général, absence de douleur osseuse, examen clinique négatif ;
- taux de l'Ig monoclonale peu augmenté (moins de 30 g/L pour les IgG, moins de 20 g/L pour les IgA) ;
- pas de diminution des Ig polyclonales normales ;
- pas d'anémie et hémogramme normal ;
- pas d'atteinte rénale ;
- pas d'hypercalcémie ni de lésions osseuses radiologiques ;
- pas de plasmocytose médullaire significative (moins de 10 % de plasmocytes sans atypie cellulaire) ;
- pas de protéinurie de Bence Jones.

Dans certains cas, il n'est pas facile de trancher entre une GMSI et un MM indolent. Il faut alors avoir recours à certains examens spécialisés. La surveillance de l'évolution est indispensable puisque toute GMSI peut se transformer au fil du temps en un authentique myélome. La conduite à tenir en cas de découverte d'une gammopathie monoclonale est précisée dans la *figure 1*.

BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

Le diagnostic de MM posé, un bilan est nécessaire à la fois pour évaluer le pronostic et pour définir les indications thérapeutiques. De nombreux paramètres ayant une valeur pronostique dans le MM, le bilan est affaire de spécialiste. Schématiquement, deux grands types de paramètres sont étudiés : ceux qui apprécient le volume tumoral et ceux qui apprécient la cinétique de croissance plasmocytaire.

● Volume tumoral

Le volume tumoral est apprécié par l'évaluation du taux de l'Ig monoclonale et indirectement par l'étude des conséquences de la prolifération (anémie, hypercalcémie, lésions osseuses radiologiques). La combinaison de ces facteurs a permis de définir une classification internationale à visée pronostique, la classification de Durie et Salmon (*tableau V*).

Le taux de β-2 microglobuline sérique est corrélé à la masse tumorale et à la fonction rénale. Les taux les plus élevés correspondent donc aux formes les plus graves.

● Cinétique de croissance tumorale

L'index de prolifération plasmocytaire est déterminé dans des laboratoires spécialisés par le calcul du pourcentage de plasmocytes médullaires

Tableau V. – Classification selon la masse tumorale (Durie et Salmon).

Stade I - Myélome de faible masse tumorale (< 0,6·10² cellules/m²)

- Tous les critères suivants sont présents :
- hémoglobine > 100 g/L
 - calcémie < 120 mg/L (3 mmol/L)
 - absence de lésion osseuse, ou un plasmocytome osseux
 - taux d'Ig monoclonale faible :
IgG < 50 g/L
IgA < 30 g/L
BJ urines < 4 g/24 h

Stade II - Myélome en masse tumorale intermédiaire (entre 0,6 et 1,2·10² cellules /m²). Ne répond pas à la définition ni du stade I ni du stade III

Stade III - Myélome de forte masse tumorale (> 1,2·10² cellules/m²)

- Présence d'au moins un des critères suivants :
- hémoglobine < 85 g/L
 - calcémie > 120 mg/L (3 mmol/L)
 - lésions osseuses multiples
 - taux élevé d'Ig monoclonale :
IgG > 70 g/L
IgA > 50 g/L
BJ urines > 12 g/24 h

Sous-classification

- Stade A : fonction rénale préservée (créatininémie < 20 mg/L)
Stade B : insuffisance rénale (créatininémie > 20 mg/L)

BJ : Bence Jones.

en phase de synthèse d'ADN. Compte tenu du rôle central de l'IL-6 dans les contrôles de la prolifération plasmocytaire, les taux circulants d'IL-6 ou de son récepteur soluble ont une valeur pronostique. Cependant ces examens ne sont pas réalisés en pratique courante. La synthèse de la protéine C réactive (CRP) est en partie dépendante de l'IL-6. Il a été montré que le taux de CRP est corrélé au pronostic, les taux les plus élevés correspondant aux formes les plus graves. Le taux d'albumine sérique est inversement corrélé à l'activité de l'IL-6.

● **Autres critères de pronostic**

De nombreux autres paramètres ont une valeur pronostique parmi lesquels il faut citer l'aspect plasmablastique de l'infiltration médullaire et la présence d'anomalies cytogénétiques (anomalies du 11 et du 13 ou translocations).

APPROCHE THÉRAPEUTIQUE

● **Traitement de fond**

La décision thérapeutique dans le MM est l'affaire du spécialiste. Compte tenu de la relative rareté et du pronostic encore très péjoratif de la maladie, l'inclusion dans des protocoles thérapeutiques multicentriques est souhaitable. La décision thérapeutique dépend à la fois des résultats du bilan préthérapeutique et de l'âge du malade. En l'absence de traitement curateur, il est en effet habituel de ne débiter le traitement qu'aux stades II et III ou dans les stades I symptomatiques.

Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, la base du traitement est la chimiothérapie, et le protocole le plus utilisé reste l'association melphalan-prednisone, préconisé depuis plus de 30 ans (tableau VI). Cependant, si ce traitement permet d'obtenir 40 à 60 % de rémissions, ces rémissions sont exceptionnellement complètes. Elles sont inéluctablement suivies de rechutes lors desquelles le traitement est de moins en moins efficace. La médiane de survie après chimiothérapie conventionnelle est globalement de 3 ans et varie en fonction des facteurs pronostiques initiaux. Le décès est le plus souvent dû à une complication infectieuse liée au déficit immunitaire et à la neutropénie, conséquences de la prolifération plasmocytaire et de son traitement.

C'est chez les patients d'âge inférieur à 65 ans que des progrès thérapeutiques ont été réalisés ces 10 dernières années. Ces progrès ne correspondent pas à des améliorations de la chimiothérapie administrée à dose conventionnelle. En effet, aucun des nombreux protocoles thérapeutiques comparés au classique protocole melphalan-prednisone n'a montré de réelle supériorité en terme de survie globale. C'est donc l'introduction des traitements intensifs qui, dans cette tranche d'âge, a constitué la seule avancée. Étudié dès le début des années 1980, le melphalan à haute dose (140 mg intraveineux) permet d'obtenir un taux élevé de réponse et environ 20 % de rémissions complètes lorsqu'il est administré en première ligne. Cependant, il induit

Tableau VI. – Principales chimiothérapies utilisées dans le myélome multiple.

Melphalan-prednisone (un cycle toutes les 4 à 6 semaines)			
Melphalan (Alkeran®) Prednisone	0,25 mg/kg/j 2 mg/kg/j	per os per os	j1 à j4 j1 à j4
VAD (un cycle toutes les 4 semaines)			
Vincristine Adriamycine Dexaméthasone	0,4 mg/j 0,9 mg/m2/j 40 mg/j	en perfusion intraveineuse continue en perfusion intraveineuse continue per os	j1 à j4 j1 à j4 j1 à j4 j9 à j12 j17 à j20

des aplasies très profondes et très prolongées et n'est actuellement administré qu'avec le support de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF ou GM-CSF [granulocyte macrophage colony stimulating factor]) ou surtout d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques. L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet la réalisation de traitements encore plus intensifs, myéloablatifs tels ceux comportant une irradiation du corps entier, ou l'administration de doses plus élevées de melphalan (200 mg/m²). Les progrès de la réanimation hématologique, l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique après greffe, et surtout l'utilisation de progéniteurs hématopoïétiques prélevés dans le sang périphérique après stimulation par G-CSF ou GM-CSF ont beaucoup diminué la morbidité et la mortalité de la procédure. Actuellement, chez les malades traités en première ligne, l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques entraîne moins de 2 % de décès toxiques. Cette technique s'est développée très rapidement, soit en première ligne comme traitement de consolidation d'une réponse induite par la chimiothérapie conventionnelle, soit comme traitement de sauvetage dans des cas réfractaires ou en rechute après chimiothérapie conventionnelle. L'Intergroupe français du myélome (IFM) a démontré dans une étude prospective randomisée que l'autogreffe de moelle osseuse était supérieure à la chimiothérapie conventionnelle, en induisant des réponses de meilleure qualité et en prolongeant la survie globale. L'autogreffe est donc considérée comme le traitement de choix chez les malades de moins de 65 ans. Cependant, même avec ce traitement intensif, les courbes de survie ne montrent pas de plateau, et la possibilité de guérison est infime. Les spécialistes se posent donc de nombreuses questions au sujet des traitements intensifs : date optimale (en première ligne ou lors d'une rechute), nombre de traitements intensifs à réaliser en première ligne (un ou deux), nature du traitement de préparation à l'autogreffe, nature du greffon, traitement d'entretien après la greffe.

L'allogreffe de moelle osseuse n'est accessible qu'à un petit nombre de malades atteints d'un myélome puisqu'elle est réservée aux sujets de moins de 50 ans et ayant un donneur familial HLA identique. Cette technique est grevée d'une lourde mortalité atteignant 50 % dans certaines séries, en raison notamment des complications immunologiques (réaction du greffon contre l'hôte). Cependant, lorsqu'elle est appliquée à un stade précoce, elle

permet d'obtenir des rémissions complètes prolongées et d'espérer des guérisons.

● **Traitement des rechutes**

Le traitement standard des rechutes reste le protocole VAD (vincristine-adriamycine-dexaméthasone) qui comporte de fortes doses de dexaméthasone et l'administration par perfusion intraveineuse (IV) continue de vincristine et d'adriamycine (tableau VI). Chez les malades répondeurs à la chimiothérapie et âgés de moins de 65 ans, un traitement intensif avec autogreffe peut être proposé.

● **Traitements complémentaires**

À côté du traitement de fond, les traitements complémentaires ont une grande importance au cours de l'évolution du myélome. Ils visent à prévenir ou à traiter les complications.

Complications liées à la maladie osseuse

Le meilleur traitement des douleurs osseuses est la chimiothérapie. En cas de douleur rebelle à la chimiothérapie, on peut utiliser la radiothérapie à visée antalgique si la douleur est localisée et les antalgiques en cas de douleurs diffuses. Il ne faut pas hésiter à avoir recours à la morphine et ses dérivés chaque fois que cela est nécessaire. L'hypercalcémie doit être traitée en urgence par une hyperhydratation associée à la mise en route de la chimiothérapie et à l'utilisation des biphosphonates (clodronate : Clastoban®, pamidronate : Arédia® 90 mg en IV). De plus, une étude randomisée récente a montré que l'utilisation au long cours de pamidronate (90 mg en IV tous les 4 à 6 semaines) permet une réduction de la fréquence des complications osseuses. En cas de fracture pathologique, le traitement chirurgical est souvent recommandé. Le port de corset peut être utile en cas de douleurs vertébrales. Les compressions médullaires doivent être diagnostiquées rapidement, ce qui est facilité par l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique. Le traitement comporte une corticothérapie en urgence associée à une laminectomie ou à une radiothérapie locale.

Anémie

Elle est jusqu'à présent corrigée par les transfusions de concentrés érythrocytaires. Cependant, deux études randomisées ont montré que l'érythropoïétine recombinante peut diminuer les besoins transfusionnels chez certains sujets ayant un déficit relatif de sécrétion de l'érythropoïétine.

Infections

Elles sont la première cause de mortalité du myélome. Les infections bactériennes doivent être traitées rapidement et énergiquement par antibiothérapie à large spectre. Il n’y a en revanche pas de consensus concernant l’utilisation d’antibiotiques prophylactiques, la vaccination antipneumococcique, ou l’utilisation à titre préventif de gammaglobulines intraveineuses.

Rôle de l’interféron alpha

L’interféron (IFN) alpha est efficace dans les myélomes en rechute et réfractaires. Il a donc été testé dans deux indications essentielles : en association avec la chimiothérapie d’induction et en entretien d’une réponse induite par la chimiothérapie conventionnelle. Les résultats de nombreuses études multicentriques randomisées sont décevants.

Il n’y a pas de bénéfice évident à associer l’IFN alpha à une chimiothérapie conventionnelle lors du traitement initial. En traitement d’entretien, l’IFN alpha peut prolonger la rémission mais ne prolonge pas la survie. L’enthousiasme initial suscité par ce traitement a donc fait place à un certain scepticisme. La seule indication actuelle est le traitement d’entretien chez les malades répondeurs à la chimiothérapie. Il faut cependant tenir compte dans cette indication des effets secondaires et du coût de ces traitements au long cours et les comparer aux bénéfices attendus pour le malade.

RÔLE DU MÉDECIN TRAITANT

Dans une maladie rare, grave, et de traitement encore non codifié, le médecin traitant ne doit pas

prendre lui-même les décisions concernant le traitement de fond. En revanche, son rôle est capital à différents moments de l’évolution :

- surveillance d’une gammapathie monoclonale non myélomateuse tous les ans ;
- diagnostic précoce du myélome et de ses complications ;
- surveillance d’une chimiothérapie conventionnelle ou d’un traitement d’entretien par IFN ;
- dépistage de toutes les complications liées aux traitements intensifs ou conventionnels.

Le myélome est une maladie douloureuse et invalidante. Le rôle du médecin traitant est donc capital dans la prise en charge psychologique et dans la prescription des traitements complémentaires.

Jean-Luc Harousseau : Professeur, chef de service, service d’hématologie, Hôtel-Dieu, CHU de Nantes, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 01, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : JL Harousseau. Myélome multiple. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0160, 1998, 5 p

RÉFÉRENCES

[1] Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i> 1994 ; 300 : 484-489	[4] Facon T. Le traitement conventionnel du myélome multiple. <i>Hématologie</i> 1997 ; 3 : 245-255
[2] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i> 1996 ; 335 : 91-97	[5] Harousseau JL. Intérêt clinique de l’interféron alpha dans les traitements des hémopathies malignes. <i>Presse Med</i> 1997 ; 26 : 857-885
[3] Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i> 1997 ; 336 : 1657-1664	[6] Harousseau JL, Attal M. The role of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. <i>Semin Hematol</i> 1997 ; 34 (suppl 1) : 61-66

NEUTROPÉNIES, AGRANULOCYTOSES

E BAUMELOU

Une neutropénie modérée (inférieure à 1,5 giga/L chez l'adulte caucasien) s'explique rarement par une anomalie quantitative, qualitative ou cinétique de la granulopoïèse, mais plus souvent par une consommation ou une margination excessive des polynucléaires au niveau sanguin. Ce symptôme biologique n'a généralement pas de conséquence clinique. Au contraire, l'agranulocytose (absence de granulocytes dans le sang) et la neutropénie sévère (polynucléaires neutrophiles inférieurs à 0,5 giga/L) sont en général liées à une inhibition de la granulopoïèse par un médicament, et se compliquent d'infections qui mettent en jeu le pronostic vital. Elles justifient un traitement d'urgence : arrêt de tous les médicaments suspects, traitement anti-infectieux parentéral probabiliste large et éventuels facteurs de croissance granuleux. L'enquête étiologique doit être complète pour éviter une récurrence.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Une neutropénie est la diminution du taux sanguin des polynucléaires neutrophiles (PN). Une agranulocytose correspond à la disparition complète des PN dans le sang. Le risque infectieux inhérent à ces cytopénies dépend en grande partie de leur mécanisme : une neutropénie centrale et prolongée se complique presque toujours d'infections bactériennes sévères, alors qu'une neutropénie périphérique reste le plus souvent asymptomatique, quelle qu'en soit la durée.

Les neutropénies sont fréquentes et correspondent à des mécanismes pathogéniques divers et à des causes multiples. Au contraire, les agranulocytoses sont rares et presque toujours liées à une inhibition médicamenteuse de la granulopoïèse.

DÉFINITIONS

● Neutropénie

Chez l'adulte caucasien, on parle de neutropénie dès que le taux des PN est inférieur à 1,5 giga/L. Il n'existe pas de différence reconnue selon le sexe ^[1].

Chez l'enfant, avant la puberté, on peut admettre une limite inférieure des PN un peu plus faible que chez l'adulte : 1,3 giga/L.

Dans la race noire (Africains, Antillais), on retrouve couramment des taux de leucocytes plus faibles que chez les Caucasiens et 10 % des sujets ont physiologiquement des chiffres de PN inférieurs à

1,5 giga/L. Il en serait de même chez les Juifs yéménites. Dans ces populations, on parle de neutropénie seulement au-dessous de 1,2 giga/L.

Par définition, on ne retient ce diagnostic que s'il n'y a pas d'autre cytopénie sanguine. Sinon, on parle de bicytopénie, tricytopénie ou d'aplasie médullaire.

Les variations physiologiques liées aux rythmes biologiques, aux repas, à l'exercice physique, ont tendance à augmenter les taux de PN et conduisent éventuellement à sous-estimer une neutropénie. Ceci permet, en tout cas, de visualiser la capacité médullaire à produire des PN et par conséquent de confirmer l'absence de risque lié à cette neutropénie.

● Neutropénie sévère

On retient la limite de 0,5 giga/L, chiffre à partir duquel existe un risque d'infections sévères mettant en jeu le pronostic vital.

● Agranulocytoses

La définition biologique est la disparition totale des PN. Pour retenir le diagnostic clinique d'agranulocytose, il faut un début brutal, des signes généraux tels que fièvre, altération de l'état général et la présence de foyers infectieux.

ENQUÊTE DIAGNOSTIQUE ET ÉTIOLOGIQUE DEVANT UNE NEUTROPÉNIE

Les neutropénies répondent à des mécanismes divers :

- anomalie de production médullaire, soit par absence de granulopoïèse, soit par granulopoïèse inefficace ;
- destruction immunologique des polynucléaires dans le sang ;

- consommation accélérée des polynucléaires, non compensée par la production médullaire ;

- adhésion excessive le long des parois vasculaires et défaut de circulation des polynucléaires (phénomène de « margination »).

Les principales étiologies sont présentées dans le tableau I.

● Neutropénies constitutionnelles

Ces diagnostics sont généralement portés chez de jeunes enfants. Toutefois, on rencontre des formes modérées rentrant dans le cadre des syndromes ci-dessous, dont le diagnostic n'est pas établi précisément avant l'âge adulte.

Le **syndrome de Schwachman** correspond à l'association d'une neutropénie et d'une insuffisance pancréatique exocrine. Le tableau clinique associe, dès la première enfance, des infections, un retard de croissance, un diabète et éventuellement d'autres cytopénies sanguines.

L'évolution est en règle fatale par infection ou par transformation leucémique. La physiopathologie est inconnue.

La **maladie de Kostmann** est une atteinte généralement isolée de la lignée granuleuse. La neutropénie étant profonde, des complications infectieuses surviennent dès les premiers mois de la vie.

La **neutropénie cyclique** est une maladie affectant l'enfant et l'adulte, qui se manifeste par une courbe sinusoïdale des PN dans le sang, aboutissant à leur quasidisparition toutes les 3 semaines, d'où la survenue itérative de complications infectieuses, en particulier iléite aiguë avec douleurs abdominales.

Certaines neutropénies sont liées à des **déficits immunitaires congénitaux** qui dominent le tableau

Tableau I. – Principales étiologies des neutropénies.

Neutropénies constitutionnelles

Syndrome de Schwachman (insuffisance pancréatique exocrine)
Maladie de Kostmann
Neutropénie cyclique
Déficits immunitaires
Maladie de Chediak-Steinbrinck-Higashi
Dysgranulopoïèses constitutionnelles

Neutropénies acquises

Neutropénies modérées asymptomatiques :

- chroniques : hypersplénisme, hémolyse chronique, endocrinopathies, margination, sujets anxiodépressifs, carence folique
- subaiguës : viroses, médicaments

Neutropénies subaiguës modérées dans un contexte inflammatoire :

- brucellose, typhoïde, tuberculose, viscérale, leishmaniose
- lymphopathies (myélome, maladie de Waldenström)
- lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde
- syndrome de Felty et autres connectivites

Neutropénies profondes symptomatiques :

- néonatales par allo-immunisation fœtomaternelle
- aiguës : médicaments, viroses
- prolongées : leucémie à tricholeucocytes, expansion de grands lymphocytes granuleux CD8 (LGL), myélodysplasie, leucémies aiguës, sida

et qui sont probablement à l’origine des anomalies de la granulopoïèse : aplasie thymique ou syndrome de Di-George, agammaglobulinémie liée au sexe, lymphopénie et nanisme, neutropénie avec hypergammaglobulinémie IgM.

La **maladie de Chediak-Steinbrinck-Higashi** associe un albinisme oculocutané, un nystagmus, une photophobie, une hépatosplénomégalie, des troubles hémorragiques par thrombopénie et une neutropénie. Le pronostic est sévère du fait des infections et de la survenue de tumeurs malignes.

On décrit aussi des **neutropénies** plus ou moins profondes **avec monocytose sanguine**, dysgranulopoïèse au myélogramme, anomalies dissociées et variables des fonctions des polynucléaires et des lymphocytes. Ces anomalies intéressant la différenciation granuleuse sont probablement différentes du syndrome des leucocytes paresseux, où le déficit porte sur la libération des polynucléaires et leur chimiotactisme.

En pratique, la distinction entre les différentes neutropénies constitutionnelles chroniques isolées de l’enfant, et même de l’adulte, n’est pas facile, ce qui justifie actuellement le recueil systématique de tous les cas au sein d’un registre ^[1].

● **Neutropénies acquises**

Il existe de multiples causes de neutropénie acquise, dont la gravité est extrêmement variable. L’enquête diagnostique doit prendre en compte l’ancienneté de la neutropénie, son évolution stable ou progressive, récidivante ou aiguë, son caractère isolé ou non, l’existence de complications infectieuses.

La fréquence des neutropénies acquises est élevée, aussi bien en consultation externe d’hématologie, où elles représentent environ un patient sur huit ou dix, qu’en consultation interne des services hospitaliers. Elles ne constituent pas un motif de consultation chez un médecin généraliste, mais sont souvent découvertes lors d’examen

prescrits soit systématiquement, soit à la faveur de symptômes très divers et sans lien obligatoire avec la neutropénie.

Une **neutropénie chronique asymptomatique** doit faire rechercher un hypersplénisme, une hépatopathie ou une hémolyse constitutionnelle, même en l’absence de splénomégalie palpable. L’hépatite C chronique s’accompagne fréquemment d’une neutropénie franche. Dans ces circonstances, une thrombopénie modérée, aux alentours de 100 giga/L, est souvent associée. Dans le même contexte de bénignité apparente et de chronicité, il faut évoquer certaines endocrinopathies telles qu’une maladie de Basedow, une insuffisance surrénale ou antéhypophysaire. Une carence en acide folique peut être responsable d’une diminution modérée des leucocytes, en règle associée à une macrocytose des hématies. Ces symptômes s’accroissent en cas de crise hémolytique ou de grossesse.

Enfin, des taux de PN et leucocytes bas peuvent être observés chez des sujets normaux, en dehors de toute spécificité ethnique : on attribue cette constatation à une margination excessive puisque ces personnes sont aptes à produire des neutrophiles normalement en cas de stress ou d’infection. Il faut peut être en rapprocher les neutrocytoses basses souvent rencontrées chez les sujets anxiodépressifs en dehors de toute administration médicamenteuse.

Dans un **contexte de maladie générale inflammatoire**, un chiffre paradoxalement normal ou bas de leucocytes doit faire rechercher certaines infections : brucellose, typhoïde, tuberculose, leishmaniose. La leucopénie est due à la diminution associée des polynucléaires et des lymphocytes, et peut comporter une monocytose relative, voire une faible myélémie. Les connectivites, en particulier le lupus érythémateux disséminé, sont responsables de neutropénies auto-immunes, éventuellement associées à d’autres cytopénies immunologiques.

C’est dans ce cadre que l’on peut mettre en évidence, non seulement des anticorps antinucléaires sériques, mais aussi des anticorps à la surface des polynucléaires, des plaquettes ou des globules rouges. D’autres maladies de système comme la fasciite à éosinophiles ou la polychondrite peuvent entraîner des cytopénies sanguines : neutropénies, thrombopénies, bi- ou tricytopénies. Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, en dehors de tout traitement myélotoxique, on peut observer une neutropénie auto-immune, qui est cependant beaucoup moins fréquente qu’au cours du lupus. Associée à une splénomégalie, elle correspond au syndrome de Felty, au cours duquel se combinent l’auto-immunité dirigée contre les granuleux, l’hypersplénisme, et une réduction du nombre des lymphocytes CD4. L’association d’une arthrite rhumatoïde et d’une lymphocytose chronique CD8 monoclonale n’est pas exceptionnelle et semble constituer une entité différente du syndrome de Felty ^[3].

Les **infections virales** sont régulièrement responsables d’une leuconeutropénie modérée, contemporaine de la virémie, aussi bien en cas de primo-infestation que de réactivation virale chez un immunodéprimé. La neutropénie régresse généralement après quelques semaines, quand apparaît la lymphocytose productrice d’anticorps.

Le **virus de l’immunodéficience humaine (VIH)**, par son tropisme particulier, ses complications et les traitements qu’il réclame, est inducteur de neutropénies profondes et multifactorielles.

De **nombreux médicaments** peuvent être responsables de neutropénies qui peuvent être annonciatrices d’une agranulocytose sur laquelle nous reviendrons ^[5, 6]. Les neutropénies restant modérées et stables, sans retentissement clinique, sont rarement en rapport avec des prises médicamenteuses au long cours (sulfamides, bêta-lactamines, antidépresseurs), mais il est de règle de suspendre tout médicament suspect, et de surveiller l’évolution. Plus caractéristiques sont les neutropénies lentement progressives observées au cours de certaines atteintes toxiques dose-dépendantes : vancomycine et acide fusidique, anti-thyroïdiens de synthèse. Celles-ci régressent en 1 ou 2 semaines, à l’arrêt du traitement. Toutefois, une neutropénie peut être la première manifestation d’une aplasie médullaire toxique, et la réintroduction éventuelle d’un médicament neutropénisant doit être très prudente.

Certaines **hémopathies** s’accompagnent constamment de neutropénies profondes qui amènent au diagnostic : c’est le cas de la leucémie à tricholeucocytes, où il existe une absence de monocytes circulants au profit de cellules lymphoïdes atypiques appelées « tricholeucocytes », et de l’expansion de grands lymphocytes granuleux CD8 (LGL), qui serait responsable d’une inhibition immunologique de la granulopoïèse. Enfin, une neutropénie peut révéler une myélodysplasie (anémie sidéroblastique ou réfractaire à excès de blastes) ou une leucémie aiguë.

ENQUÊTE CLINIQUE

Devant une neutropénie modérée, en l'absence de signe clinique, il est primordial de rassurer le patient.

Il faut prendre le temps d'un interrogatoire systématique des antécédents infectieux, chirurgicaux, familiaux, et comparer la totalité des hémogrammes dont dispose le patient.

L'examen clinique est le plus souvent normal. Il importe de rechercher soigneusement une splénomégalie.

Le bilan biologique initial ne nécessite pas d'investigation médullaire. Les examens utiles sont indiqués dans le *tableau II*.

L'étude médullaire est rarement urgente et doit être restreinte aux cas non expliqués après les examens sanguins. En cas de neutropénie chronique, un myélogramme est utile pour éliminer une myélodysplasie. Il faut donc prévoir une coloration des sidéroblastes et un caryotype, dont la valeur est à la fois diagnostique et pronostique. Si l'on suspecte une lymphopathie, il est préférable de faire d'emblée une biopsie médullaire. En effet, l'infiltration lymphoïde peut être hétérogène, et dans ce contexte, les neutropénies sont souvent liées à une myélofibrose qui rend l'aspiration médullaire peu contributive. Un immunophénotype des lymphocytes médullaires est aussi utile.

La culture des cellules médullaires, bien qu'elle reste une technique spécialisée, a un intérêt devant une neutropénie, pour mettre en évidence un déficit qualitatif des progéniteurs granulomonocytaires : la croissance de microcolonies, appelées *clusters*, aux dépens des colonies de taille normale serait en faveur d'une myélodysplasie. Au contraire, en cas de

neutropénie périphérique ou médicamenteuse, la pousse de ces progéniteurs in vitro est normale ou augmentée.

Les nombreux tests in vitro proposés pour apprécier la responsabilité d'un ou de plusieurs médicaments ont une valeur discutée. Ils sont peu reproductibles et non standardisés. La mise en évidence d'un anticorps dirigé contre le produit ou ses métabolites, ou la détection de lymphocytes cytotoxiques spécifiques, ne sont pas corrélées avec les neutropénies.

ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE

Lorsque la neutropénie est modérée et symptomatique d'une autre pathologie, il faut bien entendu traiter la pathologie causale.

Lorsque l'on suspecte une neutropénie constitutionnelle, et qu'il existe des complications infectieuses, un traitement par G-CSF peut être envisagé : l'administration prolongée de ce facteur de croissance semble bénéfique en terme de réduction des infections et d'amélioration de la qualité de vie^[7]. Huit à dix pour cent d'évolutions leucémiques sont observées dans le suivi à long terme, sans que l'on puisse dire s'il s'agit d'une évolution spontanée, du fait de la prolongation de survie de ces patients, ou si le facteur de croissance joue un rôle dans la transformation ou la promotion du clone leucémique.

Les facteurs de croissance granuleux (G-CSF et GM-CSF) sont aussi indiqués au cours du sida, pour permettre l'administration de certains traitements neutropénisants. Mais si la neutropénie est directement liée au VIH, elle peut régresser

complètement sous traitement antirétroviral combiné, pour peu que celui-ci réduise objectivement la charge virale.

AGRANULOCYTOSE MÉDICAMENTEUSE

Définition

L'agranulocytose est une neutropénie sévère (inférieure à 0,5 giga/L, associée à des signes cliniques (fièvre, altération de l'état général...)^[11]. Dans la littérature, la limite adoptée varie entre 0,2 et 0,5 giga/L, mais on s'accorde actuellement sur le chiffre de 0,5 giga/L, au-dessous duquel surviennent les complications infectieuses sévères. Nous nous limiterons volontairement aux agranulocytoses médicamenteuses qui représentent plus de 90 % des agranulocytoses.

Diagnostics différentiels

Les neutropénies faisant suite à un traitement chimiothérapique ou radiothérapique diffèrent des agranulocytoses par leur caractère prévisible et dose-dépendant.

L'atteinte centrale d'une autre lignée sanguine (thrombopénie, anémie arégénérative) est parfois observée dans les jours qui suivent le diagnostic de l'agranulocytose. Elle fait sortir du cadre nosologique strict de l'agranulocytose, et signifie probablement que le processus pathogénique touche des cellules hématopoïétiques plus immatures (cf infra). La phase cytopénique sera donc plus longue, ce qui péjore le pronostic. Une cause médicamenteuse n'est pas éliminée pour autant.

Les neutropénies profondes des maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, syndrome de Felty) sont souvent difficiles à reconnaître : le caractère fluctuant des chiffres de neutrophiles sur une période prolongée, l'existence de signes cliniques de connectivite ou de stigmates biologiques (anticorps antinucléaires) militent contre une agranulocytose médicamenteuse, bien que les patients porteurs de ces maladies systémiques soient éventuellement traités par des médicaments myélotoxiques, ce qui complique l'interprétation de la situation. Il arrive que seule l'évolution tranche.

En cas d'agranulocytose durable et inexpliquée, il faut systématiquement rechercher une lymphopathie maligne responsable de neutropénie sévère comme l'expansion de grands lymphocytes granuleux CD8 ou la leucémie à tricholeucocytes, par l'étude cytologique et immunologique des lymphocytes circulants.

Épidémiologie

L'agranulocytose constitue une des premières causes de mortalité iatrogène, du point de vue des organismes de pharmacovigilance. L'incidence a été estimée dans une enquête cas-témoins européenne prospective récente à 6,2 cas par million par an, les extrêmes allant de 1,7 à Milan à 9,0 à Budapest^[8].

La mortalité est de l'ordre de 10 %, ce qui correspond à 0,5 décès annuel par million imputable à une agranulocytose, dans les pays d'Europe de l'Ouest.

Tableau II. – Enquête initiale devant une neutropénie.

Antécédents du sujet : infections dans l'enfance et dans le passé proche, hépatopathie, prises médicamenteuses dans les 6 derniers mois

Antécédents familiaux

Hémogrammes antérieurs (rechercher une démargination)

Examen clinique : foyers infectieux, splénomégalie

Examens complémentaires sanguins initiaux :

- hémogramme, numération des réticulocytes, examen cytologique soigneux
- bilan hépatique, sérologies VHB, VHC
- autres sérologies virales orientées (VIH, EBV, CMV...)
- recherche d'hémolyse constitutionnelle ou acquise
- taux sériques de ferritine, folates
- électrophorèse protides
- anticorps antinucléaires

Examens complémentaires optionnels :

- typage immunologique lymphocytaire
- immunofixation sérique

Étude médullaire :

- non obligatoire en première instance
- myélogramme utile pour éliminer MDS et LA : caryotype, coloration des sidéroblastes
- biopsie médullaire nécessaire si on soupçonne une lymphopathie (myélofibrose, immunophénotypage)
- culture CFU-GM (culture de cellules médullaires) si doute de MDS et dans certaines atteintes toxiques médicamenteuses (bêta-lactamines)

VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; CMV : cytomegalovirus ; CFU : colony forming unit ; GM : granulomonocytaires ; MDS : myélodysplasie ; LA : leucémie aiguë.

Cette complication se rencontre à tout âge, et touche plus souvent les femmes que les hommes. L'incidence augmente avec l'âge. Soixante pour cent des cas ont plus de 60 ans.

On connaît des facteurs de prédisposition génétique des agranulocytoses. Certains groupes HLA sont surreprésentés au cours des agranulocytoses au lévamisole (HLA B27) ou à la clozapine, de même que certains allèles du TNF (*tumour necrosis factor*). Ceci pourrait expliquer les différences d'incidence d'un pays à l'autre, signalées dans la littérature. Le risque d'agranulocytose dépend de caractères génétiques influençant la métabolisation des médicaments.

Il a été suggéré une association entre des antécédents dysimmunitaires et l'agranulocytose, par le biais d'anticorps latents qui pourraient contribuer à l'accident hématologique.

● Physiopathologie

L'agranulocytose correspond à une atteinte du compartiment de différenciation des précurseurs granulomonocytaires, avec conservation de CFU-GM (*colony forming unit* - granulomonocytaires) intactes, comme le montrent les cultures de moelle in vitro.

Sur la base de critères essentiellement cliniques et chronologiques, on distingue deux types d'agranulocytoses :

- l'agranulocytose « immunoallergique », qui se constitue très vite (le taux des leucocytes sanguins chute en moins d'une semaine d'un niveau normal à zéro), et se reproduit encore plus rapidement en cas de réadministration du médicament. Le type en est l'agranulocytose aux pyrazolones, en particulier à la dipyrone et à l'amidopyrine. Le sérum d'un patient prélevé en phase aiguë est susceptible d'entraîner, en présence du médicament, une neutropénie chez des individus sains. Le facteur responsable est un anticorps IgG ou IgM, qui réagit avec le médicament, ses métabolites et certains produits chimiquement proches. Mais on ne connaît toujours pas la cible de cet anticorps : il ne semble pas s'agir d'un antigène de différenciation granuleux, mais d'une interaction avec les récepteurs à certains facteurs de croissance. Un mécanisme identique a été démontré pour le propylthiouracile, la quinidine et l'aprinidine ;

- l'agranulocytose de type toxique, qui se manifeste plus progressivement, avec une dose-dépendance relative. Dans ce cas, la réexposition n'entraîne pas forcément une rechute de la neutropénie. Ce mécanisme a été décrit d'abord avec la chlorpromazine. Il est rapporté aussi avec d'autres phénothiazines et avec les bêta-lactamines qui ont un effet inhibiteur dose-dépendant sur la pousse des progéniteurs granulomonocytaires.

En fait, cette distinction est trop simpliste et il n'est pas rare de retrouver à la fois des anticorps dirigés contre les polynucléaires ou leurs précurseurs, et une inhibition des CFU-GM, en présence du médicament, plus ou moins marquée selon la dose. Quels que soient les résultats des tests in vitro, toutes les agranulocytoses correspondent à une interaction entre le médicament responsable et le contrôle immunitaire de la granulopoïèse.

● Clinique, biologie

L'agranulocytose est suspectée dans 40 % des cas sur un hémogramme systématique, et dans 60 % des cas devant une fièvre isolée ou associée à des infections orificielles.

L'examen clinique permet d'apprécier la gravité du syndrome infectieux, son retentissement hémodynamique, et d'éliminer une autre cause de leuconéutropénie. Il existe en général une fièvre élevée, des foyers infectieux buccopharyngés (angine nécrotique, stomatite), bronchopulmonaires ou périnéaux, et éventuellement un syndrome septicémique. Des céphalées sont souvent présentes. L'analyse des prises médicamenteuses récentes doit porter au minimum sur les 2 mois précédents, en sachant que dans 85 % des cas on constate qu'un nouveau médicament a été introduit pendant cette période. Mais il arrive qu'une agranulocytose survienne beaucoup plus tardivement après le début d'un traitement, ce que l'on attribue à des modifications pharmacocinétiques et/ou métaboliques. D'où l'importance de faire remonter l'interrogatoire suffisamment loin. D'une manière générale, le délai moyen entre le début du traitement suspect et la survenue de l'agranulocytose est de 46 jours^[13]. Toutefois, un groupe d'experts a défini comme « suggestif » la survenue d'une agranulocytose 7 à 30 jours après le début d'un traitement pris pour la première fois, ou moins de 7 jours après la reprise d'un médicament précédemment absorbé^[11]. Un délai très court est possible dans ce cas (3 jours). En revanche, une neutropénie apparaissant plus de 1 mois après l'arrêt d'un médicament ne doit pas lui être imputée.

L'hémogramme montre une diminution des PN, au-dessous de 0,5 giga/L (en règle moins de 10 % des leucocytes), ou leur disparition complète. Les monocytes sont le plus souvent diminués, alors que les éosinophiles sont irrégulièrement concernés. Une lymphopénie est observée dans quelques rares cas. Le taux d'hémoglobine est normal, mais celui des réticulocytes serait anormalement bas dans 50 % des cas. Les plaquettes sont en principe normales, mais elles peuvent être élevées du fait du contexte inflammatoire, ou une thrombopénie peut être observée du fait d'un état septique. En cas d'altération des autres lignées sanguines, il est donc important d'essayer d'en préciser le mécanisme.

Un myélogramme doit être pratiqué systématiquement, à la fois pour éliminer une hémopathie maligne et pour évaluer le degré d'inhibition de la granulopoïèse et porter un pronostic : selon le moment où est pratiqué l'examen, par rapport à l'arrêt du médicament responsable, le résultat peut varier grandement entre une absence totale de précurseurs granulomonocytaires reconnaissables et un frottis riche en granuleux dont la maturation paraît bloquée à un stade plus ou moins tardif (promyélocytes ou myélocytes). Il ne s'agit pas tant d'un « blocage » que d'une expansion du compartiment des précurseurs immatures (myéloblastes, promyélocytes) et d'une mise en circulation prématurée des cellules médullaires plus différenciées comme les myélocytes et métamyélocytes. La régression de l'agranulocytose sera plus

rapide s'il existe des précurseurs granuleux différenciés (délai moyen : 5 jours) que si ceux-ci sont complètement absents (délai moyen : 11 jours). La différence entre un excès de myéloblastes par atteinte toxique de la granulopoïèse et une leucémie repose sur l'aspect cytologique des cellules jeunes en excès et des autres lignées, aussi bien dans le sang que dans la moelle.

En cas de doute avec une hémopathie, en particulier chez le sujet âgé, un caryotype médullaire permet de rechercher une anomalie clonale qui serait un argument contre le diagnostic d'agranulocytose.

● Évolution, traitement

L'évolution est encore fatale dans un cas sur dix, surtout chez les patients âgés, par choc toxi-infectieux ou complications itératives. Les infections sont d'autant plus sévères que le chiffre des granulocytes reste plus longtemps effondré. L'attitude thérapeutique repose sur l'introduction, en urgence, après hémocultures et prélèvements bactériologiques dirigés, d'une antibiothérapie parentale à large spectre, associant en règle une bêta-lactamine et un aminoside^[2].

La prescription d'un facteur de croissance granuleux n'a jamais pu être validée par des essais contrôlés, étant donné le caractère imprévisible de cette complication. Néanmoins, il s'agit d'un traitement de plus en plus courant qui accélère sensiblement la récupération granuleuse d'après les rapports publiés^[12]. Le G-CSF et le GM-CSF ont été employés avec un bénéfice identique et une tolérance un peu différente, comme cela est connu en chimiothérapie anticancéreuse. Ils sont susceptibles d'entraîner une décompensation respiratoire en cas d'infection pulmonaire^[13]. Leur prescription paraît cependant justifiée quand l'agranulocytose est profonde, qu'il n'y a pas de précurseur granuleux au myélogramme et que le patient est plus fragile.

Le plus souvent (et cela constitue une confirmation diagnostique a posteriori), l'arrêt de tous les médicaments suspects permet la levée de l'inhibition de différenciation granuleuse et la réapparition de polynucléaires dans le sang en 10 jours en moyenne (3 à 30 jours). L'absence de réparation à 1 mois est au contraire un argument pour revoir le diagnostic. La réadministration du médicament responsable est évidemment contre-indiquée, mais des réexpositions fortuites ou volontaires à titre expérimental ont été rapportées. Elles ont des conséquences variables : tantôt on assiste à une deuxième agranulocytose extrêmement rapide (éventuellement en quelques heures), tantôt celle-ci se reproduit dans les mêmes délais que la première fois, et parfois l'agranulocytose ne se reproduit pas.

● Étiologies médicamenteuses

De très nombreux produits pharmaceutiques, sinon tous, sont susceptibles d'entraîner une agranulocytose. Ce risque justifie la surveillance systématique par les organismes de pharmacovigilance, de tous les médicaments nouvellement mis sur le marché.

Des médicaments à haut risque d'agranulocytose ont été reconnus depuis 30 ans, en particulier le

Tableau III. – Principaux médicaments associés à la survenue d’agranulocytose.

Antalgiques/anti-inflammatoires : amidopyrine et dérivés, D-pénicillamine, sels d’or, phénylbutazone, indométacine
Psychotropes : chlorpromazine, clozapine, imipramine, méprobamate
Anticonvulsivants : carbamazépine, primidone, hydantoïnes
Antihistaminiques : prométhazine, cimétidine, ranitidine
Anti-infectieux : bêta-lactamines, sulfamides, chloramphénicol, griséofulvine, amodiaquine, amphotéricine B
Diurétiques : thiazidiques
Médicaments cardiovasculaires : captopril, quinine, aprindine, ticlopidine, ajmaline, procaine
Antithyroïdiens de synthèse : méthimazole, propylthiouracile
Hypoglycémisants : chlorpropamide, tolbutamide

groupe des pyrazolones. La liste des principaux médicaments associés aux agranulocytoses est donnée dans le *tableau III* [5, 6, 13].

Le risque relatif de tel ou tel produit, ou la part respective de celui-ci dans le nombre total des agranulocytoses, ne peut être approché que par des études de cohorte ou des enquêtes cas témoins. La plus récente est celle de l’IAAAS (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study group) dont les principaux résultats sont donnés dans le *tableau IV* [8, 9, 10].

Tableau IV. – Médicaments associés à un risque relatif élevé d’agranulocytose (d’après [8, 9, 10]).

Produit	Risque relatif (analyse multivariée)	Intervalle confiance à 95 %
Antithyroïdiens	102	38-275
Macrolides	50	5,1-500
Dipyrrone	23,7	8,7-64,4
Indométacine ⁽¹⁾	14,2	3,7-54,4
Triméthoprim/sulfaméthoxazole	12	3,9-40
Butazones ⁽¹⁾	6,3	1,8-22,3
Salicylés	1,9	1,0-3,8

⁽¹⁾ Usage supérieur ou égal à 3 jours consécutifs.

Il n’existe pas de prévention de cette complication médicamenteuse, sinon la mise en évidence de sujets « à risque particulier ». Ainsi, le test à la caféine permet de déceler les acétyleurs lents, plus sensibles que les autres aux sulfamides. Un antécédent de chimiothérapie anticancéreuse, ou d’irradiation de la moelle hématopoïétique, même ancien, ou un traitement immunosuppresseur prolongé, s’accompagnent d’une augmentation du risque de cytopénie médicamenteuse et de leur gravité.

CONCLUSION

Il est essentiel de différencier une neutropénie d’une agranulocytose, sur les plans diagnos-

tiques, étiologiques et thérapeutiques. Les agranulocytoses sont presque exclusivement liées à une prise médicamenteuse et demeurent la première cause de mortalité iatrogène. Il est difficile de faire des listes exhaustives « à jour » des nombreux médicaments à suspecter. En conséquence, le plus important est d’établir une chronologie précise de l’agranulocytose par rapport aux prises médicamenteuses en cours et récemment arrêtées. Nos connaissances en pharmacogénétique méritent d’être améliorées, pour apprécier le risque d’une certaine classe de médicaments chez un individu donné. Les évolutions fatales encore observées sont le fait de sujets âgés porteurs de pathologies multiples et d’interactions médicamenteuses sous-estimées.

Elisabeth Baumelou : Hématologue,
centre médicochirurgical Foch, 40, rue Worth, 92151 Suresnes cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : E Baumelou. Neutropénies, agranulocytoses. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0060, 1998, 5 p*

RÉFÉRENCES

[1] Bonilla MA, Dale D, Zeidler C, Last L, Reiter A, Ruggiero M et al. Long term safety of treatment with recombinant human G-CSF in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol* 1994 ; 88 : 723-730

[2] Boogaerts MA. Anti-infective strategies in neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 1995 ; 36 (suppl A) : 167-178

[3] Bowman SJ, Corrigan V, Panayi GS, Lanchbury JS. Hematologic and cytofluorographic analysis of patients with Felty’s syndrome. A hypothesis that discrete event leads to large granular lymphocyte expansions in this condition. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 1252-1259

[4] Demuynck H, Zachée P, Verhoef GE, Schetz M, Van Der Berghe G, Lauwers P et al. Risks of rhG-CSF treatment in drug-induced agranulocytosis. *Ann Hematol* 1995 ; 70 : 143-147

[5] Gar Y, Vincent PC. Drug-induced agranulocytosis. *Clin Hematol* 1980 ; 9 : 483-504

[6] Heimpel HH. Drug-induced agranulocytosis. *Med Toxicol* 1988 ; 3 : 449-462

[7] Heussner P, Haase D, Kanz L, Fonatsch C, Welte K, Freund M. G-CSF in the long term treatment of cyclic neutropenia and chronic idiopathic neutropenia in adult patients. *Int J Hematol* 1995 ; 62 : 225-234

[8] IAAAS. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA* 1986 ; 256 : 1749-1757

[9] IAAAS. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to use of antithyroid drugs. *Br Med J* 1988 ; 297 : 262-265

[10] IAAAS. Anti-infective drug use in relation to the risk of agranulocytosis and aplastic anemia. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 1036-1040

[11] Solal Celigny P. Neutropénie et agranulocytose. In : Benichou C eds. Guide pratique de pharmacovigilance. Paris : Editions Pradel, 1992 : 17-20

[12] Sprickelman A, De Wolf JT, Vellenga E. The application of hematopoietic growth factors in drug-induced agranulocytosis: a review of 70 cases. *Leukemia* 1994 ; 8 : 2031-2036

[13] Vial T, Pofilet C, Pham E, Payen C, Evreux JC. Agranulocytoses aiguës médicamenteuses : expérience du centre régional de pharmacovigilance de Lyon sur 7 ans. *Thérapie* 1996 ; 51 : 508-515

PRINCIPALES HÉMOGLOBINOPATHIES

B GODEAU, F GALACTÉROS

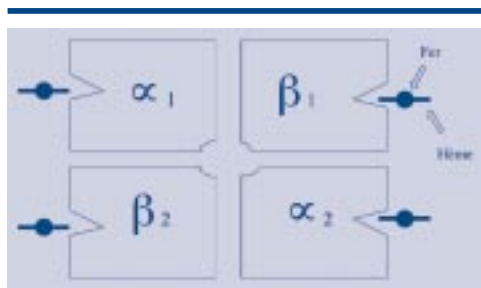
La drépanocytose et la β -thalassémie sont les deux plus fréquentes hémoglobinopathies génétiquement acquises. La drépanocytose est caractérisée par la présence d'une hémoglobine anormale. Elle peut être compliquée par des accidents aigus vaso-occlusifs, par des atteintes viscérales chroniques d'origine ischémique touchant pratiquement tous les organes et par des complications infectieuses. Chez l'adulte, les complications vaso-occlusives sont le principal motif d'hospitalisation et la principale cause de décès. Le traitement des accidents vaso-occlusifs est symptomatique. La transfusion doit être réservée aux complications vaso-occlusives les plus graves comme le priapisme, les syndromes thoraciques aigus ou les accidents vasculaires cérébraux. L'hydroxyurée est utile en traitement de fond mais doit être réservée aux formes les plus graves. La β -thalassémie est le syndrome thalassémique le plus grave. Elle est caractérisée par une érythropoïèse inefficace et une expansion médullaire érythroïde. Elle se manifeste principalement par une anémie, une hémochromatose sévère, une splénomégalie et des modifications osseuses caractéristiques. La transfusion et un traitement chélateur du fer sont la base du traitement. L'allogreffe de moelle osseuse peut être proposée dans les formes les plus graves. Le pronostic est très sévère mais avec une prise en charge optimale, une survie prolongée peut être espérée.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : hémoglobinopathie, thalassémie, drépanocytose, anémie hémolytique, transfusion.

RAPPEL SUR LA STRUCTURE DE L'HÉMOGLOBINE

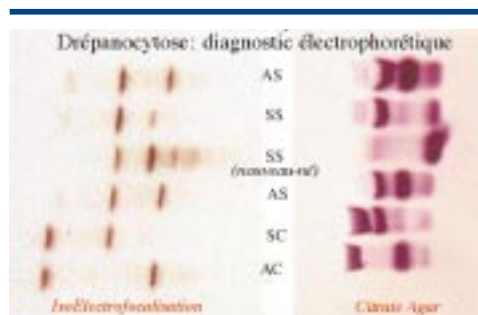
L'hémoglobine (Hb) est le principal composant du globule rouge et a pour fonction essentielle de transporter l'oxygène des poumons aux tissus. Elle est formée de quatre molécules d'hème et de quatre chaînes de globine (fig 1). L'hème est une porphyrine qui contient un atome de fer. C'est grâce à elle que l'Hb fixe l'oxygène lors du passage des hématies dans les poumons et le délivre aux tissus. La globine est un ensemble de quatre chaînes polypeptidiques avec pour chaque molécule d'Hb, quatre chaînes, identiques deux à deux, soit α_2 et β_2 pour l'HbA qui est le constituant principal de l'Hb chez l'adulte sain. La composition de l'Hb et la répartition de ses différentes fractions peuvent être étudiées par chromatographie et par une



1 Structure de l'hémoglobine.

isoélectrofocalisation (fig 2). Les résultats de l'électrophorèse chez l'adulte sain et au cours des principales hémoglobinopathies sont indiqués dans le tableau I.

Chez l'homme, la synthèse de la chaîne α de la globine est dépendante de deux gènes α identiques dupliqués en tandem sur le chromosome 16. Les autres principaux gènes, δ (HbA₂), γ (HbF) et le gène β , sont présents sur le chromosome 11. Une mutation de l'un de ces gènes peut aboutir à une hémoglobinopathie, soit en raison d'une anomalie constitutionnelle de structure avec présence d'une Hb anormale comme au cours de la drépanocytose, soit en raison d'une anomalie constitutionnelle de synthèse avec des fractions de l'Hb structurellement normales mais d'expression anormale, comme au cours des thalassémies.



2 Électrophorèse de l'hémoglobine.

SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES MAJEURS

La drépanocytose est en France la plus fréquente des hémoglobinopathies. Elle est caractérisée par une mutation sur le gène de la chaîne β de la globine aboutissant à la formation d'une Hb anormale, l'HbS. Contrairement à la forme oxy-, la désoxy-HbS peut polymériser in vivo [3]. Certaines situations (hyperthermie, acidose, déshydratation, hypoxie) favorisent la polymérisation qui entraîne une déformation réversible puis irréversible des hématies qui prennent alors un aspect en « faux ». Ces hématies ont des propriétés rhéologiques anormales et une adhésion accrue aux cellules endothéliales qui contribuent à provoquer des accidents de vaso-occlusion au niveau de la microcirculation.

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive. Les sujets homozygotes SS sont atteints alors que les sujets hétérozygotes AS sont transmetteurs mais en règle indemnes de manifestations cliniques. Les formes hétérozygotes composites, lorsque l'allèle β globine est associé à un autre allèle pathologique (drépanocytose S/C ou drépanocytose S/ β -thalassémie), ont des manifestations cliniques proches et une prise en charge thérapeutique identique. Le terme « syndrome drépanocytaire majeur » regroupe ces différentes formes en raison de leur similitude clinique [9].

Les syndromes drépanocytaires majeurs sont observés, en France, chez les populations noires afrocaribéennes (90 %) et méditerranéennes

Tableau I. – Résultats de l’étude de l’hémoglobine chez le sujet normal adulte et dans quelques situations pathologiques.

Fractions de l’hémoglobine	Sujet normal	Drépanocytose homozygote	Drépanocytose hétérozygote	Thalassémie majeure	Thalassémie mineure
A ($\alpha_2\beta^A_2$)	97 %	0 %	52-70 %	0-10 %	81-96 %
A ₂ ($\alpha_2\delta_2$)	2,2-3,2 %	2,5-5,2 %	2,5-4,5 %	1-4 %	3,5-8,5 %
F ($\alpha_2\gamma_2$)	Moins de 1 %	1-20 % m = 8,5 (+ de 6 ans)	Moins de 1 %	85-99 %	0,5-2 % (+ de 6 ans)
S ($\alpha_2\beta^S_2$)	0	75-95 %	25-45 %	0	0

(10 %). La drépanocytose représente actuellement le principal risque génétique en Île-de-France et on estime à plus de 3 000 le nombre de patients adultes suivis en métropole. Malgré un pronostic spontanément sévère et une mortalité infantile qui reste malheureusement encore élevée dans les pays en voie de développement, l’amélioration de la prise en charge pédiatrique permet à la majorité des patients drépanocytaires d’atteindre l’âge adulte dans les pays à prise en charge optimisée. Tout médecin, même non spécialiste, peut donc avoir à participer à la prise en charge des adultes drépanocytaires, en particulier lors de la survenue d’une complication vaso-occlusive aiguë. Nous insisterons donc sur les modalités de prise en charge des principales complications aiguës survenant chez les drépanocytaires adultes ^[5].

● **Histoire naturelle des syndromes drépanocytaires majeurs**

Les principales complications sont variables tout au long de l’évolution.

Chez le **petit enfant**, les complications peuvent survenir précocement, généralement dès le quatrième mois, dès lors que le nourrisson n’est plus protégé par la présence d’un taux élevé d’Hb fœtale. Il est alors exposé à des complications liées à l’anémie, à des accidents infectieux graves par des germes encapsulés, en particulier à *Streptococcus pneumoniae*, à des crises douloureuses osseuses et des accidents de séquestration splénique caractérisés par une augmentation brutale du volume de la rate et par une chute brutale du taux de l’Hb. C’est également surtout à cette période que peuvent survenir des accidents neurologiques ischémiques graves. Une prise en charge précoce, l’éducation des parents, la prescription d’une pénicillinothérapie prophylactique associées à une vaccination antipneumococcique et le dépistage par doppler transcrânien de la vasculopathie cérébrale transforment le pronostic et permettent à la majorité des enfants d’atteindre l’âge adulte.

Chez l’**adolescent**, la plupart des complications précédentes peuvent être observées mais avec une fréquence moindre alors que ce sont les accidents vaso-occlusifs osseux et pulmonaires qui dominent le tableau. Nous les détaillerons ultérieurement car ces complications sont la principale cause de décès et le principal motif d’hospitalisation.

À l’**âge adulte**, ce sont surtout les complications viscérales dégénératives qui grèvent le pronostic vital et fonctionnel. Pratiquement tous les organes peuvent être touchés en insistant sur les atteintes oculaires avec des rétinopathies pouvant entraîner des décollements de rétine, les atteintes ostéoarticulaires avec des nécroses de hanche et de la tête humérale, les atteintes pulmonaires avec le risque rare mais grave d’hypertension artérielle

Tableau II. – Traitement de la crise vaso-occlusive au domicile du patient.

- 1 **Lutter contre tous les facteurs favorisant la falciformation des hématies**
- Déshydratation et acidose : apport d’eau de Vichy et hydratation abondante
- Variations thermiques : repos au chaud
- 2 **Calmer la douleur**
- En première intention : paracétamol per os ou paracétamol associé à la codéine ou paracétamol-dextropropoxyphène selon les habitudes du malade. En cas d’échec, discuter l’hospitalisation
- L’utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens est en cours d’évolution et sont à discuter au cas par cas.
- 3 **Apporter des folates systématiquement**
- 4 **Antibiothérapie** : elle n’est pas systématique. Elle est justifiée en cas de point d’appel infectieux. L’hospitalisation doit alors être discutée.

pulmonaire, le risque d’accidents neurologiques ischémiques ou hémorragiques. Les atteintes rénale (glomérulopathie, atteinte interstitielle) et hépatique (cirrhose liée à une hémochromatose ou à une infection par le virus de l’hépatite C) sont néanmoins les principales causes de décès liées à une atteinte viscérale chronique ^[6].

● **Complications vaso-occlusives aiguës**

Crise vaso-occlusive osseuse « simple »

Elle peut être provoquée par toutes les situations favorisant la falciformation des hématies : acidose liée à une hyperlactacidémie d’effort ou à une tubulopathie avec insuffisance rénale, fièvre et réaction inflammatoire liées à une infection intercurrente, variations thermiques avec exposition au froid, déshydratation liée à une pathologie, à un effort sportif, à un coup de chaleur... Elle se manifeste par une douleur osseuse intense pouvant toucher un ou plusieurs segments osseux. Elle peut s’accompagner d’une fièvre parfois élevée, même en l’absence de complications infectieuses. Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une augmentation des lactico-déshydrogénases (LDH) sont présentes. En l’absence de complication, le taux d’Hb est peu modifié par rapport aux valeurs observées à l’état basal. Le traitement (tableau II) repose sur le repos au chaud, une hyperhydratation et une alcalinisation et par un traitement antalgique en utilisant le paracétamol éventuellement associé à la codéine ou l’association paracétamol/dextropropoxyphène. Au cours des crises les plus sévères, une hospitalisation est nécessaire et le recours aux morphiniques presque systématique. Il ne faut pas oublier l’apport systématique de folates afin d’éviter une carence aiguë en folates pouvant entraîner une pancytopenie grave d’apparition rapide. L’intérêt des anti-inflammatoires non stéroïdiens est en cours d’évaluation. L’usage des stéroïdes est potentiellement délétère.

Une prise en charge à domicile est possible dans les accès les moins graves, a fortiori si le patient connaît bien sa maladie. Il faut cependant insister sur

le fait que si la majorité des crises vaso-occlusives ont une évolution rapidement favorable, il existe toujours un risque d’aggravation avec apparition d’une défaillance multiviscérale pouvant conduire au décès. Il est important de connaître les critères cliniques et biologiques devant conduire immédiatement à l’hospitalisation en cas de crise vaso-occlusive (tableau III). Le traitement des crises vaso-occlusives graves repose sur un échange transfusionnel partiel qui consiste à effectuer une saignée associée à une transfusion de concentrés érythrocytaires dans le but de faire baisser le taux d’HbS ; ce traitement ne pouvant être réalisé qu’en milieu hospitalier spécialisé. Les échanges transfusionnels peuvent être réalisés de préférence à l’aide d’une machine d’érythraphérèse.

Crises vaso-occlusives « compliquées »

Il s’agit de situations urgentes où le pronostic vital ou fonctionnel est en jeu. Un échange transfusionnel (ou une transfusion simple en cas d’anémie profonde) doit être envisagé en urgence, en association avec les mesures symptomatiques exposées précédemment.

■ **Priapisme**

Le priapisme grave peut aboutir à une nécrose des corps caverneux et à une impuissance définitive. Les épisodes de priapisme grave sont souvent précédés par des épisodes de priapisme intermittent souvent sous-estimés par le patient. Une information et une éducation des patients limitent les risques d’accidents graves et un traitement préventif par l’étiléfrine orale ou curatif par des auto-injections intracaverneuses d’étiléfrine peut se justifier en cas d’accidents répétés ^[2].

■ **Syndrome thoracique aigu ou « acute chest syndrome »**

Il est défini par la survenue de manifestations thoraciques (douleurs thoraciques, dyspnée, toux) associées à un infiltrat radiologique accompagné de fièvre ^[6]. Il est souvent associé à une crise vaso-occlusive osseuse. Sa physiopathologie n’est pas univoque (atélectasies, infarctus in situ, infection,

Tableau III. – Quand hospitaliser une crise vaso-occlusive chez l’adulte ?

Crise douloureuse fébrile
Température supérieure à 39 °C, même en l’absence de crise vaso-occlusive
Crise douloureuse intense mal calmée par les antalgiques usuels
Crise douloureuse même modérée mais qui se prolonge (absence d’amélioration après 48 heures d’évolution)
Crise survenant chez une femme enceinte (risque important de défaillance multiviscérale, même chez une patiente ayant eu jusqu’ici une maladie d’évolution peu sévère)
Crise vaso-occlusive avec signes extraosseux (pulmonaire, neurologique, priapisme...)
Hématurie
Asthénie inhabituelle, somnolence
Impossibilité d’assurer une hydratation correcte
Milieu social défavorisé, malade peu compliant, impossibilité d’assurer une surveillance par l’entourage familial
Boiterie persistante pouvant être le signe d’une nécrose de hanche, épanchement articulaire
Anémie sévère
Douleur abdominale, augmentation du volume de la rate

embolie graisseuse). Le traitement est symptomatique. La survenue d’une insuffisance respiratoire aiguë peut nécessiter un transfert en unité de soins intensifs, voire une ventilation assistée. Tout symptôme thoracique justifie donc une hospitalisation rapide.

■ Accidents vasculaires cérébraux

Il s’agit d’une complication grave, rare chez l’adulte, le plus souvent d’origine ischémique par thrombose des gros troncs artériels, plus rarement de nature hémorragique en rapport avec la rupture de malformations vasculaires acquises à type de « moya-moya ». Les accidents graves sont parfois précédés par des manifestations neurologiques transitoires. Tout signe neurologique ou neurosensoriel même minime impose donc une hospitalisation d’urgence afin d’effectuer des explorations neuroradiologiques et discuter un échange transfusionnel.

■ Syndrome douloureux abdominal

Une crise vaso-occlusive peut être à l’origine d’un syndrome douloureux abdominal pseudochirurgical par ischémie mésentérique, infarctus et/ou séquestration splénique (ou hépatique). Les crises vaso-occlusives à expression abdominale sont observées surtout chez l’enfant. Elles sont rares chez l’adulte chez qui toute douleur abdominale est chirurgicale jusqu’à preuve du contraire. Les patients drépanocytaires sont en particulier exposés au risque de lithiase vésiculaire pigmentaire pouvant se compliquer d’accident infectieux (cholécystite) ou de migration lithiasique (pancréatite, angiocholite). Les accidents infectieux à type de pyélonéphrite sont également fréquents.

■ Aggravation de l’anémie

Le taux d’Hb à l’état basal dans les formes homozygotes S/S est voisin de 7 g à 9 g/dL. Une crise vaso-occlusive simple s’accompagne généralement d’une baisse modérée du taux d’Hb par rapport à celui observé à l’état basal. Une majoration importante de l’anémie doit faire suspecter la survenue d’une complication hémorragique ou d’une complication plus spécifique de la drépanocytose, telle qu’une nécrose médullaire caractérisée par l’apparition d’une pancytopénie dans un contexte de crise vaso-occlusive sévère avec douleurs osseuses multiples, ou une érythroblastopénie caractérisée par une anémie profonde et par un effondrement du taux des réticulocytes. La survenue d’une érythroblastopénie est généralement liée à une infection par le parvovirus B19.

Enfin, l’aggravation brutale d’une anémie peut être due à un accident post-transfusionnel d’allo-immunisation ou à une séquestration splénique. Cette dernière complication doit être évoquée devant une augmentation brutale du volume de la rate qui est alors douloureuse. Il s’agit d’un accident grave observé particulièrement chez l’enfant.

■ Infection

Les infections à germes encapsulés, en particulier par le pneumocoque, sont rares chez l’enfant depuis que des mesures préventives sont systématiquement adoptées (vaccination antipneumococcique et anti-*Haemophilus influenzae*, prescription au long cours de pénicilline V). Les complications infectieuses sont également rares chez l’adulte et la survenue d’un épisode fébrile n’est pas forcément synonyme d’infection au cours de la drépanocytose et peut être observée au cours d’une crise vaso-occlusive non compliquée. Tout épisode fébrile chez un patient drépanocytaire doit néanmoins être considéré comme d’origine pneumococcique jusqu’à preuve du contraire et justifie une antibiothérapie probabiliste dirigée contre les germes encapsulés et doit faire discuter une hospitalisation en fonction de la gravité du tableau clinique. Il faut également insister sur les infections ostéoarticulaires, en particulier les ostéomyélites, qui sont rares en France mais qui restent un problème fréquent et grave en Afrique.

● Modalités thérapeutiques

En dehors des mesures symptomatiques détaillées dans le tableau II, la base du traitement des complications aiguës graves repose sur la transfusion qui peut être une transfusion simple en cas d’anémie profonde, ou consister en un échange transfusionnel partiel (de 30 à 50 mL/kg selon la gravité de la situation) lorsque le taux d’Hb est voisin de celui observé à l’état basal^[1]. Dans cette situation, une transfusion simple sans saignée serait en effet dangereuse car elle risquerait d’augmenter la viscosité sanguine sans diminuer la masse globulaire pathologique. Lors d’un échange transfusionnel, une saignée est associée à une transfusion de concentrés érythrocytaires avec pour objectif de faire baisser le pourcentage d’hématies S en dessous de 30 à 50 %. Le support transfusionnel devra toujours être effectué avec des concentrés érythrocytaires phénotypés dans les systèmes Rhésus et Kell. Le respect de ces règles transfusionnelles est impératif afin de limiter le risque d’allo-immunisation.

En dehors de la transfusion, plusieurs traitements de fond visant à s’opposer à la polymérisation de l’Hb peuvent être proposés dans les formes les plus sévères. Parmi eux, le mieux étudié est l’hydroxyurée (Hydréa®)^[4]. Son mode d’action est imparfaitement compris mais il agirait principalement en augmentant la synthèse d’Hb foetale qui inhibe la polymérisation de l’Hb et donc la falciformation des hématies. Il a été ainsi démontré que l’administration d’hydroxyurée limitait le risque de survenue de crise vaso-occlusive et de syndrome thoracique. La tolérance à long terme de cet agent cytotoxique reste cependant mal connue ce qui doit en faire réserver l’emploi aux malades les plus sévèrement atteints. L’allogreffe de moelle osseuse est actuellement la seule possibilité thérapeutique permettant d’espérer une guérison mais au prix d’une morbidité élevée. Elle est donc réservée à de très rares formes graves observées chez l’enfant ayant un donneur histocompatible.

SYNDROMES THALASSÉMIQUES

Les plus fréquents sont liés à une anomalie portant sur le gène de l’ α globine (α -thalassémies) ou de la β globine (β -thalassémies). Nous insisterons surtout sur les β -thalassémies en raison de leur fréquence et de leur gravité.

● β -thalassémies

Également appelées maladies de Cooley dans la forme la plus grave, elles sont liées à une anomalie portant sur le gène de la β globine^[6]. Contrairement à la drépanocytose, il existe une très grande hétérogénéité génétique et les lésions de l’acide désoxyribonucléique (ADN) vont de mutations ponctuelles à de larges délétions. Décrites initialement chez des patients originaires du pourtour méditerranéen, elles concernent en fait de nombreuses populations (Afrique, continent Indien, Asie du Sud-Est). Selon la sévérité des mutations et l’expression clinique, on oppose les thalassémies mineures chez les sujets hétérozygotes qui n’ont habituellement aucune traduction clinique, aux thalassémies intermédiaires et majeures observées chez les malades homozygotes ou hétérozygotes composites. Dans ce dernier cas, deux mutations présentes à l’état hétérozygote provoquent une maladie dont l’expression clinique est de gravité variable mais le plus souvent sévère.

Thalassémies mineures

Elles sont importantes à connaître afin d’éviter des explorations inutiles et parce qu’elles peuvent déboucher sur un conseil génétique chez les couples à risque. Elles se manifestent habituellement par la présence d’une microcytose sans anémie notable. L’origine ethnique et l’absence de carence martiale ou de syndrome inflammatoire permettent d’évoquer facilement le diagnostic. L’étude de l’Hb peut révéler une augmentation de l’HbA₂ qui est alors supérieure à 3,5 % mais elle est parfois normale (tableau I). La recherche de mutations par analyse de l’ADN par biologie moléculaire est possible mais son utilité est restreinte aux indications du diagnostic prénatal.

Thalassémies intermédiaires et majeures

Il s’agit de maladies graves qui se révèlent le plus souvent dès la petite enfance par une anémie sévère et une altération de l’état général. Les complications



3 Déformation du visage chez un jeune homme atteint d’une thalassémie majeure.

de la maladie sont liées à une hématopoïèse inefficace, elle-même responsable d’une hématopoïèse extramédullaire, d’une atteinte osseuse caractérisée par des déformations osseuses caractéristiques (faciès mongoloïde, épaissement de la voûte du crâne) (fig 3) et d’une hyperabsorption du fer. Il existe le plus souvent une splénomégalie. À l’électrophorèse, l’HbA est diminuée, voire absente alors que l’HbA₂ varie d’éllevée à diminuée en relation inverse avec l’HbF qui normalement présente à l’état de trace est au contraire ici très élevée, souvent supérieure à 30 % (tableau I).

En dehors des complications liées à l’anémie et aux manifestations osseuses, le pronostic est principalement lié à la surcharge en fer avec une atteinte cardiaque, hépatique et polyendocrinienne. L’atteinte cardiaque est une des principales causes de décès. Elle se manifeste par une cardiopathie hypertrophique et dilatée qui peut apparaître dès l’adolescence. L’atteinte hépatique est caractérisée par une fibrose mutilante pouvant aboutir à une cirrhose dont la survenue peut être précoce, en particulier en cas d’infection par le virus de l’hépatite C. L’atteinte endocrinienne est souvent au second plan dans les pays en voie de développement car les malades décèdent malheureusement précocement d’atteinte cardiaque ou hépatique avant l’âge de 20 ans. Elle se manifeste par un retard pubertaire et des atteintes multiples touchant aussi bien le

pancréas endocrine (diabète) qu’exocrine (diarrhée avec stéatorrhée), la thyroïde et les parathyroïdes, les surrénales.

Le traitement doit être mené dans des centres spécialisés en raison de sa complexité. Malgré une prise en charge précoce, le pronostic reste très sévère. La transfusion permet d’éviter les complications liées à l’anémie et est quasi incontournable dans les formes sévères. Elle doit répondre aux mêmes règles qu’au cours des syndromes drépanocytaires majeurs. Elle majore malheureusement le risque de surcharge martiale. Elle doit donc être couplée à un traitement chélateur du fer par voie parentérale extrêmement contraignant. Des traitements chélateurs par voie orale sont en cours d’évaluation. Comme au cours des syndromes drépanocytaires majeurs, différents traitements susceptibles d’augmenter la synthèse d’Hb foetale tels que l’hydroxyurée ou le butyrate ont été essayés mais leurs indications sont mal codifiées. L’allogreffe de moelle osseuse est une alternative possible dans les formes les plus graves mais au prix d’une morbidité et d’une mortalité non négligeables. La thérapie génique n’est pas encore d’actualité.

Un dépistage prénatal est possible chez les couples à risque et repose sur une analyse de l’ADN par biologie moléculaire après un prélèvement des villosités chorales (11^e semaine d’aménorrhée) ou

Gènes α	Conséquences cliniques
1 gène α thal	○ ○ ○ ○ Aucune Microcytose isolée possible
2 gènes α thal	○ ○ ○ ○ Aucune Microcytose isolée possible Ou ○ ○ ○ ○
3 gènes α thal	○ ○ ○ ○ Hémoglobino­se H : anémie microcytaire avec hémolyse, splénomégalie (tableau identique à celui de la β-thalassémie intermédiaire)
4 gènes α thal	○ ○ ○ ○ Létale, mort foetale in utero

4 Génétique et manifestations cliniques et biologiques des α-thalassémies.

du liquide amniotique (17^e semaine d’aménorrhée). Réalisée par des équipes entraînées, les risques d’avortement induit par l’amniocentèse sont inférieurs à 1 %.

● α-thalassémies

Elles sont le plus souvent asymptomatiques car pour que la maladie s’exprime cliniquement, il faut que trois des quatre gènes α soient déficitants, la mutation d’un seul ou de deux gènes α n’aboutissant habituellement qu’à la présence d’une microcytose isolée (fig 4). La mutation des quatre gènes est létale et entraîne un hydrops foetalis létal. La mutation de trois gènes correspond à l’hémoglobino­se H. Elle est surtout rencontrée dans les populations originaires de l’Asie du Sud-Est. Le tableau clinique est voisin de celui des β-thalassémies intermédiaires et entraîne un tableau d’anémie hémolytique et de splénomégalie. Le traitement est symptomatique et des transfusions peuvent être nécessaires. Une splénectomie est parfois requise lorsqu’il existe un hypersplénisme mal toléré.

Bertrand Godeau : Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Frédéric Galactéros : Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Service de médecine interne, centre des maladies génétiques du globule rouge, centre hospitalier universitaire Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : B Godeau et F Galactéros. Principales hémoglobinopathies.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0040, 2003, 5 p

R É F É R E N C E S

[1] Bachir D, Bonnet-Gajdos M, Galactéros F. La transfusion dans la drépanocytose. *Presse Méd* 1990 ; 19 : 1627-1631

[2] Bachir D, Virag R, Lee K, Belloy M, De Montalembert M, Denis L et al. Prévention et traitement des troubles érectiles de la drépanocytose. *Rev Med Interne* 1997 ; 18 (suppl 1) : 46s-51s

[3] Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 762-769

[4] De Montalembert M. Nouveaux traitements des hémoglobinopathies. *Presse Méd* 1997 ; 26 : 972-976

[5] Godeau B, Noel V, Habibi A, Schaeffer A, Bachir D, Galactéros F. La drépanocytose chez l'adulte : quelles urgences pour l'interniste ? *Rev Méd Interne* 2001 ; 22 : 440-451

[6] Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F, Bachir D, Desvaux Belghiti D, Galactéros F et al. Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease: therapeutic approach, outcome and results of bronchoalveolar lavage in a monocentric series of 107 episodes. *Chest* 2000 ; 117 : 1386-1392

[7] Olivieri N. The beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 99-109

[8] Perronne V, Roberts-Harewood M, Bachir D, Roudot-Thoraval F, Delord JM, Thuret I et al. Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in France and United Kingdom. *Haematol J* 2002 ; 3 : 56-60

[9] Serjeant GR. Sickle cell disease. *Lancet* 1997 ; 350 : 725-730

PRINCIPAUX DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS À L'ÂGE ADULTE

A JACCARD

Les déficits immunitaires primitifs sont des affections rares liées à des anomalies dans le développement et la maturation des cellules du système immunitaire. Ils entraînent, comme les déficits immunitaires secondaires, une susceptibilité accrue aux infections. Ces infections peuvent être banales, mais plus fréquentes et plus graves que chez un patient immunocompétent, ou liées à un germe opportuniste habituellement non pathogène. Pour plusieurs de ces déficits, il existe un traitement efficace, soit substitutif, soit prophylactique. Leur diagnostic est donc essentiel afin d'éviter la survenue d'infections qui peuvent être graves et entraîner, par leur persistance ou leur répétition, des lésions tissulaires irréversibles.

© Elsevier, Paris.

RAPPELS DE PHYSIOLOGIE-PHYSIOPATHOLOGIE

La première fonction du système immunitaire est la reconnaissance et l'élimination des agents infectieux pénétrant dans l'organisme. Cette pénétration est rendue difficile par les barrières cutanées et muqueuses dont l'altération favorise la survenue d'infections.

Lorsqu'il a réussi à pénétrer à l'intérieur de l'organisme, un agent infectieux va rencontrer une première ligne de défense, non spécifique, constituée par les polynucléaires, les monocytes-macrophages, les cellules dendritiques et le système du complément. Les neutropénies ou les anomalies de fonctionnement des polynucléaires s'accompagnent d'infections répétées et sévères à germes pyogènes. Les déficits en certains composants du complément peuvent favoriser la survenue d'infections bactériennes spécifiques (par exemple les méningites à méningocoques).

Les **monocytes-macrophages** sont essentiels pour la présentation des agents pathogènes aux cellules effectrices du système immunitaire spécifique, et à leur activation. Deux réponses immunitaires vont être induites :

- **humorale**, dépendante des lymphocytes B et conduisant à la production d'anticorps spécifiques ;
- **cellulaire**, dépendante des lymphocytes T qui pourront jouer un rôle de chef d'orchestre (lymphocytes CD4) dans la réponse immune, ou combattre directement les infections, en particulier à germes intracellulaires, en tuant les cellules infectées (lymphocytes CD8 cytotoxiques).

Les **lymphocytes B et T** portent à leur surface des récepteurs spécifiques d'antigènes. Cette spécificité résulte de la recombinaison somatique de segments géniques lors de la maturation des lymphocytes. Sur les lymphocytes B, il s'agit d'immunoglobulines (Ig) de surface pouvant reconnaître des antigènes à l'état natif. Le récepteur des lymphocytes T (TCR) les reconnaît sous forme de peptides associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Il existe une coopération bidirectionnelle entre les lymphocytes B et T, faisant intervenir soit

Tableau I. – Types d'infections suivant le type de déficit immunitaire.		
Type de déficit	Type d'infection	Mécanisme
Déficit de l'immunité humorale	Germes encapsulés Pneumocoques, Haemophilus Infections des muqueuses	Déficit de l'opsonisation Déficit en IgA
Déficit de l'immunité cellulaire	Germes intracellulaires Infections opportunistes	Déficit de la cytotoxicité Déficit global

des cytokines, soit des molécules de surface. Les lymphocytes B peuvent présenter un antigène aux cellules T et être activés en retour, notamment par l'interaction entre le CD40 ligand, présent sur les lymphocytes T, et le CD40 présent sur les lymphocytes B. L'interaction de ces deux molécules, ainsi que d'autres présentes à leur surface (B7, CD28, CTLA4), va permettre aux lymphocytes B de devenir réceptifs aux signaux cytokiniques, et permettre la commutation isotypique (*switch*) et la production d'Ig d'isotype IgG, IgA, IgE, en remplacement des IgM et des IgD initialement produites. L'absence d'un CD40 ligand fonctionnel sur les lymphocytes T se traduira par un déficit de la production des IgG et IgA, le taux des IgM étant normal ou élevé (syndrome d'hyper-IgM, cf infra).

Parmi les fonctions dévolues aux Ig pour la défense immunitaire, l'**opsonisation des germes encapsulés** (pneumocoques, *Haemophilus*) est essentielle pour leur élimination. Les anticorps spécifiques des germes se fixent à leur surface, permettant leur reconnaissance et leur phagocytose par les cellules phagocytaires, notamment de la rate. Un déficit immunitaire humoral où cette fonction n'est pas assurée s'accompagne d'infections répétées liées à ce type de germes, qui peuvent également être responsables d'infections sévères chez les patients dépourvus d'une rate fonctionnelle. Parallèlement, le déficit souvent associé en IgA, impliqué dans la défense locale au niveau des muqueuses, entraîne des infections récidivantes touchant les muqueuses de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL), pulmonaire ou digestive.

Un **déficit** portant sur l'immunité à médiation cellulaire va favoriser la survenue d'infections liées à

des organismes à développement intracellulaire, virus, bactéries ou parasites. Il peut s'agir de pathogènes opportunistes qui ne sont pas responsables d'infections chez une personne immunocompétente.

Les infections rencontrées lors du déficit immunitaire acquis induit par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) illustrent le spectre des infections pouvant survenir lorsque existe une atteinte de l'immunité à médiation cellulaire.

La coopération des cellules T étant la plupart du temps nécessaire pour obtenir une réponse immunitaire humorale adaptée, les infections à pyogènes peuvent être fréquentes et graves chez les patients ayant un déficit isolé de la réponse immune cellulaire, chez qui cette coopération n'est pas effective.

Dans le *tableau I* sont résumés les types d'infections pouvant survenir dans différentes situations d'immunosuppression.

Le système immunitaire est également impliqué dans la **surveillance antitumorale**, et la prévalence des pathologies malignes est augmentée chez les patients porteurs d'un déficit immunitaire. Enfin, certains déficits immunitaires s'accompagnent d'une augmentation de la fréquence des manifestations auto-immunes.

Un déficit immunitaire peut donc se traduire de trois manières : infections, auto-immunité et néoplasie.

QUAND ÉVOQUER LE DIAGNOSTIC DE DÉFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF ?

Certains tableaux sont très évocateurs :

- infections bactériennes sévères et récidivantes, sans causes locales évidentes, chez un patient souvent jeune :

- des voies aériennes supérieures (otites, mastoïdites) ;

- bronchopulmonaires, pouvant conduire à une dilatation des bronches ;

- infections bactériennes ou mycosiques de la peau ou des muqueuses, récidivantes ou rebelles au traitement (candidoses) ;

- infections opportunistes chez un patient non infecté par le VIH (cryptococcose méningée, pneumocystose pulmonaire) ;

- formes graves d'une infection banale (toxoplasmose cérébrale, infection herpétique invasive).

D'autres sont plus trompeurs :

- diarrhées chroniques ;
- polyarthrites destructrices ;
- proliférations lymphoïdes atypiques ;
- granulomatoses hépatiques ou pulmonaires.

Certaines infections fréquentes dans les déficits immunitaires comme les sinusites chroniques le sont également chez les patients immunocompétents, et ne seront donc pas, la plupart du temps, liées à un déficit immunitaire. Le terrain sur lequel surviennent certains types d'infections est à considérer : une pneumopathie récidivante peut être banale chez un patient bronchiteux chronique, mais doit faire évoquer l'existence d'un déficit immunitaire chez un jeune patient non fumeur.

DIAGNOSTIC

● Interrogatoire

Lorsqu'un déficit immunitaire est suspecté, l'interrogatoire doit être soigneux, à la recherche d'antécédents évocateurs, en particulier pendant l'enfance. Les maladies infantiles ont-elles été sévères ou longues à guérir ? Les vaccinations ont-elles entraîné des réactions trop importantes ou prolongées ? Les antécédents familiaux sont également importants étant donné la fréquence des formes familiales de déficit immunitaire, et il faudra rechercher des arguments en faveur de l'existence d'un déficit immunitaire dans la famille, tant cliniques que biologiques.

L'interrogatoire du patient permettra de caractériser précisément les antécédents infectieux : l'âge au moment du premier épisode, le type et la fréquence des épisodes infectieux, leur gravité, les traitements suivis, en particulier antibiotiques. Les complications liées à ces infections (dilatation des bronches) et leur retentissement sur la vie quotidienne du patient (nombre de jours d'arrêt de travail) permettront d'évaluer la gravité d'un éventuel déficit immunitaire.

Le type de germes responsables orientera les investigations biologiques : germes pyogènes vers un déficit de l'immunité humorale, virus, champignons et parasites vers un déficit de l'immunité cellulaire.

● Examens complémentaires

Une grande partie des examens biologiques nécessaires au diagnostic des déficits immunitaires peut être réalisée sans faire appel à des laboratoires spécialisés. Certains tests seront essentiellement demandés par des médecins spécialistes des déficits immunitaires, et ne pourront être réalisés que dans des laboratoires spécialisés, souvent hospitaliers. Enfin, certaines explorations très spécifiques ne seront pratiquées que par quelques laboratoires en France.

Examens et explorations courants

■ Numération formule sanguine

La numération formule sanguine (NFS) permet d'éliminer une neutropénie et de quantifier les lymphocytes circulants. Une lymphopénie est présente si le nombre de lymphocytes est inférieur à $1\,200/\text{mm}^3$, toujours liée à une diminution des lymphocytes T, qui représentent normalement 90 % des lymphocytes circulants.

■ Électrophorèse des protides

C'est l'examen clé dans le dépistage d'un déficit de l'immunité humorale. Les IgG constituent la plus grande partie des gammaglobulines qui varient normalement entre 8 et 16 g/L. Toute hypogammaglobulinémie correspond à une baisse du taux des IgG, qui est significative en dessous de 5 g/L. Une baisse des autres isotypes d'Ig n'est en général pas visible sur l'électrophorèse qui ne détecte pas en particulier les déficits en IgA. Pour cela, il faut faire un dosage pondéral des Ig.

■ Dosage pondéral des immunoglobulines

Même s'il s'agit d'un examen moins fiable que l'électrophorèse dans le suivi des dysglobulinémies monoclonales, il est utile pour quantifier les différents isotypes d'Ig (IgG, IgA et IgM). Il permet, mieux que l'immunoélectrophorèse, qui est un examen essentiellement qualitatif, une évaluation précise du taux sérique des Ig. Les taux sériques normaux varient suivant les laboratoires : environ 6 à 14 g/L pour les IgG ; 0,5 à 2,8 g/L pour les IgA ; 0,5 à 1,9 g/L pour les IgM.

■ Intradermoréaction (IDR)

Elle est le plus souvent réalisée à la tuberculine, et permet une évaluation in vivo de l'immunité cellulaire chez des patients qui ont rencontré le bacille de la tuberculose, ou qui ont été vaccinés par le bacille bivalent Calmette-Guérin (BCG). Sa positivité permet d'éliminer l'existence d'un déficit global de l'immunité cellulaire.

■ Dosages d'anticorps spécifiques

Ils sont réalisés par la pratique de sérologies, soit de maladies courantes (varicelle, rubéole...), soit après vaccination (tétanos, polio, hépatite B...), et permettent une évaluation de la réponse anticorps. S'ils sont utiles chez ces patients pour évaluer la profondeur du déficit immunitaire, ils n'ont souvent que peu de valeur pour le diagnostic des infections, d'autant plus qu'un traitement par Ig est institué, les sérologies ne reflétant alors que la richesse en un anticorps donné de la préparation administrée.

Explorations plus spécifiques

■ Phénotypage lymphocytaire

Il est habituellement réalisé avec un cytomètre de flux après incubation des lymphocytes sanguins avec des anticorps monoclonaux, spécifiques de

certains récepteurs de surface. Il permet, associé à une NFS, un décompte précis des différentes lignées lymphocytaires B et T, une étude de la répartition, au sein de ces lignées, des sous-populations lymphocytaires, en particulier CD4 et CD8 dans la lignée T. Il peut également aider au diagnostic des hémopathies en précisant les caractéristiques phénotypiques de la population lymphocytaire circulante.

■ Test de prolifération lymphocytaire in vitro

Il est pratiqué soit en présence de mitogènes non spécifiques (phytohématagglutinine, concanavaline A, pokeweed mitogen), soit en présence de divers antigènes (tuberculine, candidine, anatoxine tétanique, antigène de Cytomégalovirus ou toxoplasmique), soit en présence de certains anticorps spécifiques (anti-CD3, anti-CD28, anti-Ig). Il permet une **évaluation globale de la réponse immune**, la détection de déficit de réponse à certains antigènes et une évaluation de la profondeur du déficit.

■ Étude des sous-classes d'immunoglobulines

Il existe quatre sous-classes d'IgG (IgG1, 2, 3 et 4) et deux sous-classes d'IgA (IgA1 et 2). Les déficits en sous-classes d'IgG, particulièrement IgG2 et IgG4, peuvent s'accompagner d'infections répétées, de la même façon que les déficits globaux. Les taux sériques des différentes sous-classes d'IgG sont d'environ 8 g/L pour les IgG1, 3 g/L pour les IgG2, 0,5 g/L pour les IgG3 et les IgG4. Les déficits en sous-classes, autres qu'IgG1, n'apparaîtront donc ni sur l'électrophorèse des protides, ni sur le dosage pondéral des Ig, et il faudra demander un dosage des sous-classes d'IgG s'il existe une forte suspicion de déficit de l'immunité humorale sans baisse du taux global d'IgG.

DÉFICITS PRIMITIFS DE L'IMMUNITÉ HUMORALE

Ils représentent la **majorité des déficits immunitaires rencontrés chez l'adulte**. Leur conséquence principale est la **répétition d'infections bactériennes à germes encapsulés**. Il en existe plusieurs formes, certaines bien individualisées et dont le mécanisme a été récemment élucidé (maladie de Bruton, syndrome d'hyper-IgM lié à l'X), d'autres en attente d'un démembrement plus précis.

● Déficit commun variable

Épidémiologie

Le déficit commun variable (DCV) est appelé ainsi parce qu'il représente un des déficits immunitaires spécifiques les plus fréquents (environ une personne sur 100 000), et que le taux d'Ig et l'expression de la maladie varient d'un malade à l'autre et dans le temps chez un même malade. Il représente plusieurs entités différentes, non encore complètement individualisées. Son origine est inconnue.

Clinique

Ce déficit touche autant l'homme que la femme. Il peut débuter dans l'enfance, mais apparaît le plus souvent chez l'adulte jeune, se manifestant par des infections à germes pyogènes pulmonaires ou de la sphère ORL. La fréquence et la gravité des épisodes infectieux sont variables d'un malade à l'autre. La répétition des pneumopathies peut entraîner une

La génétique du DCV n'est pas complètement élucidée, probablement du fait de l'existence de plusieurs sous-groupes et de l'implication de différents gènes. Un grand nombre de cas paraissent sporadiques, mais l'on retrouve fréquemment chez les parents proches, soit des anomalies de l'immunité humorale, soit des manifestations auto-immunes. Plusieurs études ont montré qu'environ 15 % des patients avec un DCV ont un parent proche porteur d'un déficit complet en IgA. Cela suggère une transmission dominante avec un phénotype variable.

Déficit commun variable

- ✓ **Survenue chez l'adulte jeune.**
- ✓ **Infections pyogènes pulmonaires et ORL à répétition.**
- ✓ **Manifestations digestives (diarrhées d'origine infectieuse, atrophie villositaire, hyperplasie de la muqueuse).**
- ✓ **Infections virales (herpès récurrent, zona).**
- ✓ **Chez certains patients, polyadénopathies et/ou splénomégalie.**

bronchopneumopathie chronique obstructive et des dilatations bronchiques. Le diagnostic doit être précoce, avant la constitution de ces lésions pulmonaires. Les manifestations digestives sont fréquentes : infections par *Giardia intestinalis* (lamblia), responsables de diarrhées, diarrhées chroniques d'étiologie diverses (pullulation bactérienne, atrophie villositaire partielle ou totale plus ou moins sensible au régime sans gluten, hyperplasie lymphoïde de la muqueuse digestive). Quelques rares patients vont présenter une infection par des germes opportunistes comme *Pneumocystis carinii* ou des mycobactéries atypiques. Les infections virales sont plus habituelles, herpès récurrent ou zona, et plus rarement entérovirose avec tableau de méningoencéphalite ou de dermatomyosite chez l'enfant.

Certains patients présentent une hyperplasie des organes lymphoïdes, polyadénopathies et/ou splénomégalie. Si une biopsie est réalisée, deux types d'histologie sont retrouvés : une hyperplasie folliculaire réactive, semblable à celle retrouvée dans le tube digestif pouvant être confondue avec un authentique lymphome malin non hodgkinien (B, T ou anaplasique), de survenue beaucoup plus rare, et une granulomatose épithélioïde sans nécrose caséuse évoquant une sarcoïdose. Cette granulomatose peut être disséminée, touchant les poulmons, le foie, la peau et le cerveau, et conduire au décès du patient. Son étiologie est inconnue, mais il semble qu'elle survienne principalement dans un sous-groupe de patients ayant une diminution des lymphocytes B et T-CD4⁺. Elle est en général sensible

aux corticoïdes. Enfin, les cancers de l'estomac sont fréquents chez les patients atteints de DCV.

Examens complémentaires

Le diagnostic repose sur l'électrophorèse montrant une **hypogammaglobulinémie profonde**, inférieure à 5 g/L. Le dosage pondéral confirme la baisse globale des Ig, portant en général sur l'ensemble des classes. Il n'est pas rare qu'il existe une Ig monoclonale, et il faut toujours, avant de retenir le diagnostic de DCV, éliminer un myélome à chaînes légères par l'étude de la protéinurie, ou un myélome non ou peu sécrétant par un myélogramme et des radiographies osseuses, si le contexte est évocateur.

Le nombre de lymphocytes B est soit normal, soit plus ou moins diminué, l'absence de lymphocytes B, chez un garçon, étant en faveur du diagnostic de maladie de Bruton.

La survenue d'anomalies auto-immunes, plutôt dans le sous-groupe avec un nombre de lymphocytes B normal et l'absence de granulomatose, n'est pas rare. Il peut s'agir de cytopénies auto-immunes, de pathologies proches de la maladie coeliaque, du lupus érythémateux disséminé, de la polyarthrite rhumatoïde ou des dermatomyosites. La mise en évidence des autoanticorps est difficile.

Traitement

■ **Traitement de fond**

Le traitement du DCV repose sur les **perfusions d'Ig polyvalentes régulières** de façon à maintenir un taux résiduel suffisant (cf infra). Cela permet en général d'éviter la survenue d'infections parenchymateuses, et donc leurs complications. En revanche, les infections des muqueuses, en particulier de la sphère ORL, sont moins influencées par ce traitement, et les patients gardent fréquemment une sinusite chronique.

■ **Traitement des infections**

Quand elles surviennent, les infections doivent être si possible documentées et traitées par des antibiotiques appropriés, à pleine dose, pendant 10 à 15 jours. Les infections digestives à *Giardia intestinalis* sont traitées efficacement par le Flagyl® per os (500 mg 3 fois/j pendant 10 jours), traitement qui peut être donné en cas de diarrhée importante même sans isolement du germe étant donné la fréquence de son implication.

■ **Traitement des manifestations auto-immunes**

Celles-ci, ainsi que les granulomatoses quand elles sont symptomatiques, relèvent des corticoïdes, en essayant de limiter au maximum leur dose et la durée du traitement du fait du risque d'aggravation du déficit immunitaire.

● **Maladie de Bruton, hypogammaglobulinémie liée à l'X**

Il s'agit d'un **déficit pur de l'immunité humorale** touchant les garçons. Les sujets atteints vont présenter des infections à pyogènes récidivantes, souvent dès la petite enfance, quand disparaissent les IgG d'origine maternelle. La symptomatologie est proche de celle du DCV, mais il y a peu de manifestation auto-immune, pas de prolifération lymphoïde atypique et pas d'augmentation de l'incidence des cancers. Les infections les plus fréquentes sont ORL et pulmonaires, pouvant là aussi conduire à des dilatations bronchiques. Les

manifestations digestives sont également fréquentes, particulièrement les infections à *Giardia*. Des **arthrites très destructrices** peuvent survenir chez les patients non traités, dues à certains germes, souvent difficiles à isoler (mycoplasmes). Certaines infections virales peuvent devenir chroniques et donner des tableaux proches des polymyosites (entérovirose).

Le déficit porte sur l'ensemble des classes d'Ig. Le nombre de lymphocytes B est très abaissé ou nul dans le sang, il n'y a pas de plasmocyte dans la moelle et les ganglions. L'immunité cellulaire est normale.

Le blocage de la maturation des lymphocytes B se fait au niveau des cellules pré-B qui ne peuvent poursuivre normalement leur différenciation. La cause de ce blocage a été récemment identifiée. Il s'agit de mutations touchant un gène localisé sur le bras long du chromosome X et codant pour une tyrosine-kinase jusque-là inconnue et appelée Btk (Bruton-tyrosine-kinase ou B-tyrosine-kinase). Cette protéine est essentielle pour le déroulement normal de la maturation B, et les modifications induites par une mutation touchant son gène la rendent inopérante.

L'expression clinique de cette maladie peut être variable, même au sein d'une même famille, et ne semble pas dépendre du type de mutation sur le gène de la Btk. La connaissance de ce gène a permis de porter ce diagnostic chez des patients ayant une forme atténuée ou de révélation tardive, et la recherche d'une mutation doit être faite chez tous les garçons ayant un déficit immunitaire humoral et un nombre abaissé de lymphocytes B.

Il existe une forme rare d'hypogammaglobulinémie liée à l'X, associée à un déficit en facteur de croissance. Un déficit humoral associé à une absence de lymphocytes B peut également se rencontrer, sans anomalie du chromosome X. La transmission est alors autosomique récessive et peut toucher les filles.

● **Syndrome d'hyper-IgM**

Plus rare que le DCV, il s'accompagne d'un défaut dans la commutation isotypique, permettant, dans la réponse immune secondaire, la synthèse d'autres isotypes d'Ig qu'IgM et IgD (*switch*). Les patients atteints auront donc un taux d'IgG et d'IgA effondré, avec un taux d'IgM et quelquefois d'IgD normal ou élevé. Le taux d'IgM pourra être particulièrement élevé lors des épisodes infectieux.

Environ dans deux tiers des cas sa transmission est récessive liée à l'X, autosomale récessive dans le tiers restant. Le mécanisme des formes liées à l'X a été récemment élucidé. L'anomalie primitive ne porte pas sur les lymphocytes B, qui sont intrinsèquement normaux et qui peuvent produire tous les isotypes d'Ig s'ils sont correctement stimulés in vitro, mais sur les lymphocytes T. Il s'agit d'une **mutation touchant le gène du CD40 ligand**, gène porté par le chromosome X. Le CD40 ligand, présent principalement sur la membrane des lymphocytes T activés, permet, par son interaction avec le CD40 à la surface des lymphocytes B, le bon déroulement de leur activation et le *switch* sous l'influence des différentes cytokines. En l'absence de CD40 ligand fonctionnel, ce *switch* entre les IgM-IgD et les IgG-IgA ne peut avoir lieu.

Le type d'infection retrouvé dans ce syndrome est un peu différent de celui retrouvé dans le DCV ou la maladie de Bruton. Les patients atteints peuvent

Tableau II. – Principaux déficits prédominants sur l'immunité humorale.

Nom	Ig sérique	Lymphocytes B circulants	Pathogénie	Transmission	Pathologies associés
Déficit commun variable	Diminution (en général) de tous les isotypes	Normaux ou diminués	Inconnue	Complexe	Auto-immunité Néoplasies Granulomes
Syndrome hyper-IgM (lié à l'X)	Baisse des IgG et IgA, IgM et/ou IgD élevées ou normales	Uniquement lymphocytes B IgM/IgD+	Mutations du gène du ligand du CD40	Liée à l'X	Infections opportunistes Cytopénies auto-immunes
Syndrome hyper-IgM (Non lié à l'X)	Idem	Idem	Inconnue	Inconnue ou autosomale récessive	Idem
Déficit en IgA	Baisse IgA1 et IgA2	Normaux	Défaut dans la différenciation terminale des cellules IgA+	Complexe	Auto-immunité
Déficits en sous-classes d'IgG	Baisse d'une ou plusieurs sous-classes d'IgG	Normaux	Défauts de différenciation isotypique	Inconnue	
Maladie de Bruton	Diminution de tous les isotypes	Très diminués	Mutations du gène Btk	Liée à l'X	Polyarthrites infectieuses

présenter des infections opportunistes inhabituelles dans les autres déficits de l'immunité humorale. Ils auront également fréquemment des neutropénies ou des thrombopénies, ainsi qu'une hyperplasie des organes lymphoïdes. Les cholangiocarcinomes sont une cause non rare de décès chez ces patients.

La survenue d'une infection opportuniste sera l'indication, comme chez les patients infectés par le VIH, d'un traitement prophylactique ultérieur.

● **Déficits en IgA**

C'est le **déficit immunitaire le plus fréquent**, mais il est le plus souvent asymptomatique. Il touche, dans les pays occidentaux, environ **une personne sur 700**.

Le diagnostic de déficit en IgA n'est retenu que si le taux sérique d'IgA est inférieur à 10 mg/L, certains auteurs retenant des valeurs beaucoup plus basses. Le taux d'IgA augmentant progressivement dans la petite enfance, un déficit ne sera significatif qu'après l'âge de 2 ans. La plupart des cas surviennent de façon sporadique, quelquefois associés à un thymome ou secondaires à la prise de certains médicaments (hydantoïne), ou encore après un épisode infectieux (rubéole). Les formes familiales ne sont pas rares. On retrouve alors chez d'autres membres de la famille, soit un déficit isolé en IgA, soit un DCV, soit une maladie auto-immune. Le mode de transmission est complexe, faisant probablement intervenir plusieurs gènes.

Déficits en IgA

- ✓ **Fréquence : un cas/700.**
- ✓ **Défini par le taux d'IgA sérique inférieur à 10 mg/L.**
- ✓ **Transmission multigénique.**
- ✓ **Le plus souvent asymptomatique :**
 - **association fréquente avec des pathologies digestives (maladie coeliaque) ou des maladies auto-immunes ;**
 - **présence d'anticorps anti-IgA dans 40 % des cas.**

Si la **plupart des sujets atteints sont asymptomatiques**, certains vont présenter des infections chroniques ou récidivantes, essentiellement au niveau des muqueuses ORL et pulmonaires. Il s'agit de sinusites, de rhinites, d'otites et de bronchites. Les infections parenchymateuses pulmonaires sont plus rares que dans les déficits complets en Ig, et il n'y a pas, en général, de dilatations bronchiques.

Certaines pathologies digestives peuvent être associées au déficit en IgA, comme la maladie coeliaque avec intolérance au gluten ou des diarrhées chroniques d'étiologies diverses.

Quelques patients ont un déficit associé en sous-classes d'IgG, en particulier IgG2 et IgG4, et seraient alors beaucoup plus souvent symptomatiques.

Dans de nombreuses maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde...), il existe une augmentation nette de la fréquence du déficit en IgA. Cette augmentation est peut-être liée à une association commune avec certains antigènes HLA, en particulier B8 et DR3.

Environ 40 % des sujets porteurs d'un déficit en IgA ont des anticorps anti-IgA sériques. Ces anticorps peuvent être à l'origine de chocs anaphylactiques lors de perfusions d'IgA au cours de transfusions sanguines, de perfusions de plasma ou d'Ig humaines.

Il n'existe pas de traitement spécifique du déficit en IgA. **Seuls les patients porteurs d'un déficit associé en sous-classes d'IgG peuvent bénéficier de perfusions d'Ig humaines**, en utilisant les préparations contenant la plus petite quantité d'IgA et en surveillant l'apparition d'anticorps anti-IgA.

● **Déficit en IgM**

Il s'agit d'un déficit rare, généralement isolé. Le nombre de lymphocytes B est habituellement normal. Il touche essentiellement la production d'anticorps antisaccharidiques dirigés contre des antigènes de germes encapsulés. Les patients atteints présentent des infections récidivantes de localisation ORL, pulmonaire ou méningée.

Les préparations d'Ig ne contenant pas d'IgM ne sont pas efficaces dans cette forme de déficit. Lorsque les infections sont graves et répétées, un traitement antibiotique continu peut être prescrit.

● **Déficits en sous-classes d'IgG**

Quatre sous-classes d'IgG sont produites, et ce type de déficit peut toucher une ou plusieurs sous-classes. Les IgG2, associées ou non aux IgG4, sont souvent atteintes. Le diagnostic est difficile puisque l'électrophorèse des protéides et le dosage des Ig sont habituellement normaux. Un dosage des sous-classes d'IgG doit être demandé s'il existe un tableau évocateur de déficit de l'immunité humorale : infections ORL et pulmonaires répétées par des germes encapsulés.

Quelquefois, un déficit en IgA peut être associé, particulièrement aux déficits en IgG2 et IgG4. Un traitement par Ig intraveineuses (IgIV) peut être indiqué, en privilégiant les préparations contenant les sous-classes déficientes (tableau III).

TRAITEMENTS DES DÉFICITS PRIMITIFS DE L'IMMUNITÉ HUMORALE

● **Immunoglobulines intraveineuses**

Le traitement logique des déficits de production d'anticorps est leur remplacement par des perfusions régulières d'Ig, prélevées sur des donneurs sains.

Indications

Chez l'adulte, l'administration d'Ig sera indiquée s'il existe un déficit de l'immunité humorale :

- avec une baisse importante du taux sérique d'IgG (DCV, syndrome hyper-IgM, maladie de Bruton) ou un déficit en sous-classes d'IgG (avec ou sans déficit en IgA) ;
- s'accompagnant d'épisodes infectieux répétés et/ou sévères.

L'existence d'une hypogammaglobulinémie, même profonde, chez un patient asymptomatique, n'est pas une indication à un traitement par Ig. De même, un déficit isolé en IgA ne justifie pas la

Tableau III. – Préparations d’immunoglobulines actuellement disponibles.		
Nom déposé	Avantages	Prix moyen par gramme (F)
Tégéline®		145
Sandoglobuline®		145
Gammagard®	Pauvre en IgA	250
Endobuline®	Bonne tolérance	225

perfusion d'Ig. Certaines préparations contenant des IgA peuvent même induire des chocs anaphylactiques chez ces patients du fait de l'apparition d'anticorps anti-IgA. S'il existe un déficit en IgA associé à un déficit en sous-classes d'IgG, on utilisera une préparation la plus dépourvue possible en IgA, en recherchant régulièrement l'apparition d'anticorps anti-IgA.

Posologie et voies d'administration

Il existe plusieurs préparations d'IgIV, toutes préparées à partir du plasma de milliers de donneurs. Elles contiennent principalement des IgG. Il s'agit de produits extrêmement chers. Certaines préparations sont intéressantes du fait de leur pauvreté en IgA ou de leur très bonne tolérance, mais ne sont utilisées qu'en seconde intention du fait de leur prix (tableau III).

L'administration peut être intramusculaire, avec des préparations adaptées à cette voie rarement utilisée actuellement, ou intraveineuse, plus efficace, quelquefois sous-cutanée. Le traitement est réalisé le plus souvent à l'hôpital, en général en hôpital de jour, en 4 à 6 heures, la tolérance étant meilleure pour des infusions lentes. Le traitement doit être mis en route avant l'apparition de pathologies postinfectieuses chroniques, en particulier pulmonaires.

On réalise en général une dose de charge, puis une perfusion toutes les 3 à 4 semaines (demi-vie des IgG perfusées) d'environ 400 mg/kg. Les doses sont adaptées pour obtenir un taux résiduel, avant la perfusion, supérieur à 5 g/L.

Le traitement doit entraîner la disparition des infections parenchymateuses pulmonaires et des infections ORL fébriles. En revanche, du fait de la carence persistante en IgA, les pathologies des muqueuses persistent souvent (sinusite chronique et diarrhée infectieuse). La première perfusion peut s'accompagner de fièvre, de frissons et d'arthralgies, liés à la présence d'antigènes bactériens circulants. Par la suite, les effets secondaires peuvent être quelquefois sévères (chocs anaphylactiques liés à la présence d'anticorps anti-IgA), et plus souvent mineurs (céphalées, syndromes méningés, fièvre, frissons, malaises, douleurs lombaires et abdominales). Ces effets secondaires sont fréquemment liés soit à une dissolution insuffisante des Ig dans leur solvant, soit à une perfusion trop rapide. La bonne préparation des flacons et le passage plus lent suffisent en général à les faire disparaître. Dans le cas contraire, les antihistaminiques et de petites doses de corticoïdes peuvent être utilisés. Enfin, le changement de préparation peut améliorer la tolérance.

Certains patients peuvent présenter, en général pour des doses plus importantes, utilisées dans les maladies auto-immunes, des **insuffisances rénales sévères** pouvant conduire à une dialyse temporaire. La créatinine devra être dosée avant le traitement, en particulier chez les patients âgés.

Ces préparations utilisant le plasma de milliers de donneurs, elles présentent un risque théorique important de **transmission de maladie virale**. Quelques cas de transmission d'hépatite C ont été rapportés, aucun cas de transmission du VIH. Les modes de préparation semblent de plus en plus sûrs du fait de la sélection des donneurs et de différentes techniques d'inactivation virale.

Traitements associés

Une **antibiothérapie adaptée** doit être prescrite précocement lors de chaque épisode infectieux, en tenant compte des antécédents infectieux, du site de l'infection et des germes éventuellement isolés.

Chez certains patients, une **antibioprophylaxie** est nécessaire : pénicilline en cas d'infections répétées à pneumocoques (déficit en IgM), triméthoprim-sulfaméthoxazole (Bactrim®) après un premier épisode d'infection opportuniste (syndrome hyper-IgM).

Enfin, il est quelquefois nécessaire d'instituer une antibiothérapie alternée si les infections ORL ou pulmonaires persistent malgré le traitement substitutif, ou si celui-ci n'est pas possible.

DÉFICITS PRÉDOMINANT SUR L'IMMUNITÉ CELLULAIRE

Ils sont plus rares chez l'adulte, beaucoup des déficits sévères de l'enfant n'étant pas compatibles avec une survie prolongée en l'absence de greffe de moelle. L'identification des gènes impliqués dans ces déficits immunitaires permet toutefois la reconnaissance de formes frustes.

Aplasie ou hypoplasie thymique (syndrome de Di George)

Il s'agit d'une embryopathie touchant les troisième et quatrième arcs branchiaux. La plupart des malades ont une délétion touchant le bras long du chromosome 22, quelquefois le bras court du chromosome 10. Les gènes impliqués jouent très probablement un rôle dans l'agencement des migrations cellulaires au cours du développement. Leurs dysfonctionnements entraînent, de façon variable suivant les patients, une disparition ou une hypoplasie du thymus, une anomalie de formation des parathyroïdes responsables d'une hypocalcémie, des cardiopathies congénitales plus ou moins sévères et des malformations mineures (hypertaylorisme, implantation basse des oreilles, rétrognathisme).

L'atteinte de l'immunité cellulaire est variable suivant la nature de l'atteinte thymique. Dans les formes avec aplasie thymique, il existe une lymphopénie T profonde, une disparition des zones T ganglionnaires et spléniques, et une atteinte sévère de l'immunité cellulaire entraînant des anomalies de l'immunité humorale par défaut de

coopération cellulaire. Dans les formes moins complètes, tous les degrés d'atteinte de l'immunité cellulaire peuvent être vus, quelquefois dissociés.

L'évolution est variable suivant la nature des malformations associées et la profondeur du déficit immunitaire. Dans les formes avec aplasie thymique, le pronostic est sévère, avec des infections bactériennes, virales et mycosiques sévères. Dans les formes moins complètes, on observe une correction progressive du déficit avec l'âge.

Déficit en lymphocytes T-CD4+

Une diminution importante du taux des lymphocytes T-CD4+ est observée chez certains patients non infectés par le VIH ou d'autres Rétrovirus connus. Ces patients, qui forment un groupe hétérogène, peuvent être asymptomatiques ou présenter des infections opportunistes à répétition, essentiellement des méningites à cryptocoques et des candidoses cutanées. L'immunité humorale est en général normale. L'étiologie et le mode de transmission sont inconnus. Après le traitement d'une infection opportuniste, un traitement prophylactique des rechutes doit être maintenu de façon indéfinie.

DÉFICITS COMPLEXES DE L'IMMUNITÉ

Syndrome de Wiskott-Aldrich

Ce syndrome, transmis de façon récessive liée à l'X, concerne principalement les pédiatres puisque peu de patients atteints survivent jusqu'à l'âge adulte en l'absence de greffe de moelle qui constitue le traitement de choix. Il réalise un déficit mixte, humoral, prédominant sur les IgM et sur la réponse aux antigènes polysaccharidiques, et cellulaire, s'aggravant progressivement avec une lymphopénie de plus en plus importante. Il s'accompagne d'infections sévères bactériennes, virales, parasitaires et mycosiques.

Au déficit immunitaire s'associent un eczéma et une thrombopénie qui, dans certaines familles, peuvent être isolés et réaliser une forme mineure de ce syndrome.

Ataxie-télangiectasie

C'est une affection héréditaire autosomique récessive liée à des anomalies d'un ou plusieurs gènes portés par le bras long du chromosome 11 (11q13). Elle s'accompagne de dysfonctionnements dans les processus de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN), d'une grande sensibilité chromosomique aux radiations ionisantes et d'une fréquence importante de cassures chromosomiques lymphocytaires. Dix pour cent des patients vont décéder de néoplasies, dont une grande part de lymphomes.

Le déficit immunitaire associé est mixte, humoral, prédominant sur les IgA, et cellulaire, avec une lymphopénie et une hypoplasie thymique progressive. Il s'accompagne d'une grande fréquence d'infections ORL et pulmonaires, entraînant fréquemment une dilatation des bronches.

Il n'existe pas de traitement satisfaisant.

DÉFICITS GÉNÉTIQUES EN COMPLÉMENT

Le système du complément est un ensemble de protéines interagissant les unes avec les autres en cascade et impliquées dans la régulation immunitaire et la défense anti-infectieuse. Il comprend neuf composants, de C1 à C9, et cinq protéines régulatrices, C1-inhibiteur, C4b, properdine, facteurs H et I.

Les déficits sont liés dans la majorité des cas à un défaut de synthèse d'un composant, quelquefois à la synthèse d'un composant inactif. Ils sont transmis, sauf pour le déficit en C1-inhibiteur qui s'exprime chez les hétérozygotes, sur le mode autosomique dominant.

On peut les diviser en plusieurs groupes :

- déficit en C1-inhibiteur, responsable de l'œdème angioneurotique familial ;
- déficit en composant de la voie classique, surtout C2 et C4, fréquemment accompagné de maladies auto-immunes (essentiellement lupus érythémateux disséminé) et d'infections bactériennes ;
- déficit homozygote en C3 ou en facteur I responsable d'une consommation du C3, entraînant un déficit du chimiotactisme et de la phagocytose et donc des infections bactériennes comparables à celles rencontrées dans les déficits en Ig ;
- déficit en composants terminaux C5, C6, C7, C8, C9 s'accompagnant d'infections répétées avec des germes du genre *Neisseria*, méningocoques ou gonocoques.

AUTRES DÉFICITS IMMUNITAIRES

● Syndrome d'hyper-IgE (syndrome de Buckley)

Il associe un eczéma sévère, des anomalies du squelette, des infections cutanées et pulmonaires à

staphylocoques ou champignons, une éosinophilie et un taux sérique très élevé d'IgE. Quelquefois de transmission autosomale dominante, il peut être également de survenue sporadique. Le déficit immunitaire, mal connu, est peut-être lié à une anomalie de la régulation isotypique IgE/IgG.

● Syndrome de Purtillo

Il s'agit d'un déficit sélectif, transmis sur le mode récessif lié à l'X, dont l'expression porte avant tout sur l'immunité anti-virus d'Epstein-Barr (EBV). Les garçons atteints n'ont aucune manifestation pathologique patente avant de rencontrer l'EBV. Ils présentent alors une infection virale, en général sévère, conduisant soit au décès, soit à la constitution d'un déficit profond en Ig, soit à l'apparition de proliférations lymphoïdes malignes liées à l'EBV.

● Candidoses chroniques

On retrouve chez certains patients présentant une candidose chronique cutanéomuqueuse un déficit spécifique et isolé concernant la réponse aux antigènes du *Candida*. Ce défaut de réponse est peut-être secondaire à l'infection chronique candidosique, elle-même liée à une anomalie macrophagique. Le traitement repose sur les antimycosiques qui doivent être donnés de façon très prolongée.

VACCINATIONS ET DÉFICITS IMMUNITAIRES

Les vaccins vivants (BCG, antipoliomyélite oral, rougeole-oreillons-rubéole, coqueluche) sont absolument contre-indiqués dans les déficits de l'immunité cellulaire.

Dans les déficits purs de l'immunité humorale, seul le vaccin antipoliomyélite oral est à éviter formellement. Les vaccins inactivés, ou ceux composés de préparations antigéniques, peuvent

être administrés sans risque, leur efficacité, comme celle des vaccins vivants, étant incertaine.

RÔLE SPÉCIFIQUE DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Le premier rôle du médecin généraliste est de faire, le plus tôt possible, le diagnostic de déficit immunitaire. Ce diagnostic est fait, très tôt dans l'enfance, dans les déficits sévères d'expression précoce. En revanche, pour les déficits peu symptomatiques ou ceux débutant à l'âge adulte, le diagnostic est souvent tardif et après constitution de séquelles irréversibles. Le médecin généraliste est le mieux placé pour remarquer la fréquence trop importante d'épisodes infectieux, même banals. Il peut faire pratiquer les premiers examens de débrouillage (NFS, électrophorèse des protides, dosage pondéral des Ig, IDR) et adresser le patient à un médecin spécialiste des déficits immunitaires qui, sans lui, a peu de chances de voir ce patient.

Le médecin généraliste (médecin de famille) doit également rechercher l'atteinte éventuelle d'un autre membre de la famille lorsqu'un déficit immunitaire est diagnostiqué chez un de ses patients.

Quand le patient a été pris en charge dans une structure spécialisée, souvent hospitalière, et qu'un traitement spécifique a été mis en route, le médecin généraliste devra surveiller la bonne tolérance et l'efficacité de ce traitement. Il devra traiter rapidement, par une antibiothérapie adaptée, toute infection survenant malgré ce traitement spécifique.

Les déficits immunitaires sont des maladies chroniques demandant une prise en charge à très long terme et globale. Certaines conséquences pathologiques du déficit immunitaire, par exemple une dilatation bronchique ou une hépatopathie liée à une granulomatose, demandent, par elles-mêmes, une telle prise en charge.

Arnaud Jaccard : Praticien hospitalier,
service d'hématologie clinique, CHRU hôpital Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Jaccard. Principaux déficits immunitaires primitifs à l'âge adulte.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0120, 1998, 6 p

RÉFÉRENCES

[1] Daniel R, Debonne JM, Klotz F. Common variable hypogammaglobulinemia. A rare cause of chronic diarrhea. A case. *Presse Med* 1993 ; 22 : 1696-1698

[2] Fischer A. Primary T-cell immunodeficiencies. *Curr Opin Immunol* 1993 ; 4 : 569-578

[3] Piketty C, Weiss L, Kazatchkine M. Idiopathic CD4 lymphocytopenia. *Presse Med* 1994 ; 23 : 1374-1375

[4] Mariette X, Hilliquin P. Anatomico-clinical conference. Hôpital Cochin. Case n°3-1995. *Ann Med Interne (Paris)* 1995 ; 146 : 310-315

[5] Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 1997 ; 278 : 1835-1841

[6] Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 431-440

[7] Spickett GP, Farrant J, North ME, Zhang JG, Morgan L, Webster AD. Common variable immunodeficiency: how many diseases? *Immunol Today* 1997 ; 18 : 325-328

SYNDROME D'ACTIVATION DES MACROPHAGES SYNDROMES HÉMOPHAGOCYTAIRES

T PAPO

CLASSIFICATION, DÉFINITION

Le syndrome hémophagocytaire (ou syndrome d'activation inappropriée du système monocyte-macrophage) appartient au groupe des histiocytoses non langerhansiennes et non malignes. Il se caractérise par la prolifération systémique de macrophages cytologiquement bénins phagocytant et digérant des éléments figurés sanguins (globules rouges, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et plaquettes)^[1, 4].

La lymphohistiocytose familiale érythrophagocytaire, associée à un déficit de l'immunité humorale et cellulaire, est un modèle de syndrome hémophagocytaire génétique ; ses caractéristiques cliniques et histopathologiques sont similaires à celles observées dans les syndromes hémophagocytaires sporadiques réactionnels.

La définition du syndrome hémophagocytaire est non seulement cytohistologique, mais clinique et biologique (tableau I).

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'origine du syndrome hémophagocytaire peut différer selon l'âge du patient : la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale est un modèle de syndrome hémophagocytaire génétiquement déterminé et survient précocement chez l'enfant. L'activation inappropriée des macrophages liée à une pathologie maligne apparaît en général chez l'adulte. Le syndrome hémophagocytaire associé aux virus peut survenir à tout âge. Il ne semble pas y avoir d'atteinte préférentielle en fonction du sexe. L'incidence de ce syndrome n'est pas définie précisément, mais sa fréquence semble sous-estimée.

CLINIQUE

La durée d'évolution des différents symptômes présentés par les patients avant la réalisation du diagnostic final varie de façon importante, entre quelques jours et plusieurs mois.

● Symptômes généraux

Les signes généraux sont en général très marqués, de début brutal et d'évolution rapidement progressive. La fièvre est quasiment constante, souvent très élevée (> 39 °C), parfois désarticulée, avec sueurs et frissons. Elle représente le symptôme le plus caractéristique et réalise souvent le premier signe d'appel. L'altération de l'état général est habituellement profonde, associant une asthénie, une anorexie et un amaigrissement.

● Organomégalie

Elle est le témoin de l'infiltration tissulaire par le contingent histiocyttaire : hépatomégalie, splénomégalie et, plus rarement, polyadénopathie superficielle. Cette organomégalie est d'expression variable, prenant parfois un aspect pseudotumoral dans les formes infantiles.

● Atteinte cutanée

Un ictère est souvent présent. Les signes hémorragiques (purpura, hématomes...) sont fréquemment au premier plan. On retrouve parfois un œdème localisé ou généralisé (anasarque dans certaines formes de syndrome hémophagocytaire chez l'enfant). La panniculite histiocyttaire cytophagique correspond à une manifestation cutanée spécifique du syndrome hémophagocytaire. Les lésions peuvent aussi être morbilliformes, nodulaires, ulcérées ou croûteuses.

● Atteinte neurologique

L'atteinte du système nerveux central est possible, surtout notable dans les formes infantiles (lymphohistiocytose familiale) : irritabilité, confusion mentale, ataxie, troubles visuels, crises convulsives, raideur de nuque avec vomissements, hémiplegie ou tétraplegie et des signes non spécifiques d'hypertension intracrânienne. Ces troubles neurologiques peuvent être responsables du décès des patients.

Des atteintes neurologiques périphériques, essentiellement par axonopathie avec paralysies périphériques et/ou des paires crâniennes, ont également été décrites.

● Atteinte pulmonaire

Une dyspnée avec toux sèche, ou même un syndrome de détresse respiratoire aigu, ont été rapportés. Il n'est pas rare de mettre en évidence un infiltrat interstitiel diffus sur la radiographie des poumons.

● Signes digestifs

Il s'agit essentiellement d'hémorragies digestives, parfois gravissimes, témoins de la thrombopénie et de la coagulopathie.

Des troubles du transit à type de diarrhée ont également été rapportés.

BIOLOGIE

● Atteinte hématologique

La cytopénie est un paramètre constant dans le syndrome hémophagocytaire. Celle-ci implique au moins deux lignées cellulaires en début d'évolution, généralement les globules rouges et les plaquettes. Cette cytopénie est de degré variable et évolue très souvent vers la pancytopénie, notée chez 75 % des patients dans l'ensemble de la littérature. La cytopénie relèverait d'un mécanisme mixte : infiltration tissulaire avec hémophagocytose, notamment des précurseurs hématopoïétiques, et libération de facteurs plasmatiques inhibant l'hématopoïèse.

Thrombopénie

Elle est précoce et sévère, retrouvée dans plus de 90 % des cas. La lignée plaquettaire est la première touchée. Le nadir est régulièrement inférieur à 50 000 plaquettes par mm³. Son mécanisme est central, mais également parfois périphérique, notamment par le biais d'une coagulation intravasculaire disséminée, ce qui complique la prise en charge transfusionnelle. Dans de rares cas, la présence d'anticorps antiplaquettes a été rapportée.

● Anémie

Elle est notée dans 80 à 100 % des cas. Elle peut être d'évolution rapide avec une perte de quatre à six points d'hémoglobine en quelques jours. Elle est à la fois centrale, par avortement intramédullaire lié au moins en partie à la phagocytose des précurseurs érythroblastiques, et périphérique par érythrophagocytose extrahématopoïétique. Ceci rend compte de son caractère particulier : elle est normocytaire, normochrome, arégénérative, mais associe des stigmates d'anémie hémolytique intratissulaire avec érythroblastose, chute de l'haptoglobine, augmentation des lactico-déshydrogénases (LDH) et de la bilirubine libre. Le Coombs érythrocytaire est habituellement négatif.

Leucocytose

Elle est variable. La leucopénie est plus tardive, apparaissant dans 60 % des cas, marquée par une lymphopénie et une neutropénie parfois profondes. Le chiffre de leucocytes est normal chez environ 25 % des patients.

Coagulopathie

Les anomalies de l'hémostase sont retrouvées dans 50 à 70 % des cas, selon les séries, nettement dominées par l'apparition d'une **fibrinopénie isolée**.

Tableau I. – Critères diagnostiques du syndrome hémophagocytaire.

Critères histologiques	Critères cliniques	Critères biologiques
- Prolifération d'histiocytes activés - Aspect cytologique bénin - Hémophagocytose impliquant plusieurs types d'éléments figurés sanguins - Histiocytes hémophagocytaires supérieurs ou égaux à 2 % parmi les cellules médullaires	- Symptômes généraux - Organomégalie	- Bi- ou pancytopénie - Coagulopathie - Tests hépatiques anormaux

significative, souvent inférieure à 0,5 g/L. Il s'y associe parfois un allongement du temps de thrombine, du temps de prothrombine et du temps de céphaline activé, en dehors de toute anomalie hépatique ou de déficit en vitamine K. Une coagulation intravasculaire disséminée peut survenir, aggravant la thrombopénie préexistante. Elle peut être responsable de la survenue d'hémorragies gravissimes, entraînant le décès, et constitue ainsi un facteur de mauvais pronostic.

● Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique est fréquente, d'intensité variable. L'élévation des transaminases est en général précoce, notée dans 60 à 90 % des cas, en moyenne de cinq à dix fois la normale, parfois majeure avec des chiffres supérieurs à 100 fois la normale et accompagnée de signes d'insuffisance hépatocellulaire (baisse du facteur V, hypoalbuminémie...). La cholestase est plus tardive.

● Autres anomalies biologiques

Elles intègrent une élévation des LDH, une hypertriglycémie, une hyperferritinémie majeure, une hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, voire une insuffisance rénale aiguë.

CYTOLOGIE, HISTOLOGIE

● Myélogramme

Il semble être l'examen le plus sensible. Les histiocytes représentent souvent plus de 5 % des cellules nucléées de la moelle dans ce syndrome ; néanmoins, ils sont parfois très peu nombreux ou difficilement quantifiables. Au stade initial, l'activité hématopoïétique peut rester conservée avec une cellularité médullaire normale, voire accrue, notamment en ce qui concerne les mégacaryocytes. La lignée rouge peut apparaître dysplasique. Une plasmocytose et la présence de lymphocytes activés sont fréquemment retrouvées. En cours d'évolution s'installe une diminution des précurseurs des lignées érythroïdes et granulocytaires, avec au maximum un aspect d'aplasie myéloïde.

La biopsie médullaire s'avère particulièrement utile dans la mise en évidence de pathologies associées sous-jacentes (lymphome) et devrait être réalisée de façon concomitante avec le myélogramme, les deux examens apportant des informations différentes.

ÉTIOLOGIE

Les situations pathologiques associées à la survenue d'un syndrome hémophagocyttaire sont diverses, le plus souvent marquées par un état « dysimmunitaire » sous-jacent.

Henter et le Study Group of the Histiocyte Society^[2] distinguent les formes primitives et héréditaires de syndrome hémophagocyttaire, représentées par la lymphohistiocytose hémophagocyttaire familiale ou sporadique (regroupées sous le terme général de « lymphohistiocytose hémophagocyttaire ») survenant dans l'enfance, et les formes secondaires habituellement associées à des thérapeutiques immunosuppressives, une affection maligne, auto-immune ou infectieuse.

Tableau II. – Étiologies infectieuses du syndrome hémophagocyttaire.

Virus	Bactéries	Parasites
Epstein-Barr virus (EBV) Cytomégalo­virus (CMV) Herpès simplex virus 1 et 2 (HSV1 & 2) Human herpès virus 6 (HHV6) Varicelle-zona virus (VZV) Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) Virus de l'hépatite A, B, C (HAV-HBV-HCV) Virus respiratoire syncytial (VRS) Parvovirus B19 Adénovirus Coxsackievirus ECHOvirus Rougeole Rubéole Dengue Influenzae	Mycobactéries Salmonelles (typhoïde) Rickettsia conorii Coxiella burnetii Brucella Legionella Chlamydiae Mycoplasma pneumoniae Ehrlichia Borrelia Haemophilus influenzae Bactéries pyogènes	Leishmania Toxoplasma gondii Babésiose Anguillulose (disséminée) Pneumocystis carinii Candida albicans Histoplasma Cryptocoque Aspergillus

● Lymphohistiocytose hémophagocyttaire familiale

De transmission autosomique récessive, elle est extrêmement rare et survient dans les premiers mois de la vie, avant l'âge de 2 ans. Récemment, la mutation du gène de la perforine a été identifiée dans certaines familles^[6]. Le tableau initial est en général bruyant, de progression rapide, avec la survenue vers l'âge de 3 ou 4 mois de symptômes évocateurs d'une infection sévère, mais dont la documentation s'avère négative. Toutefois, une infection virale peut jouer un rôle « initiateur » dans le déclenchement ou la rechute après traitement de cette affection.

Les anomalies cliniques et biologiques présentées par les patients atteints ne diffèrent pas fondamentalement de celles constatées dans les syndromes hémophagocytaires survenant dans d'autres contextes pathologiques, en dehors de la forte prédisposition pour le système nerveux central, atteint dans environ 50 % des cas, et qui représente un facteur pronostique péjoratif. L'évolution spontanée est invariablement fatale en quelques semaines à quelques mois (sepsis, hémorragie, atteinte neurologique sévère...).

● Syndrome hémophagocyttaire associé aux infections

Le tableau II reprend les principaux agents infectieux dont la responsabilité a été invoquée.

L'intrication de ces infections et de pathologies sous-jacentes, notamment dans les états d'immunodépression congénitale ou acquise, est fréquente. L'agent infectieux pathogène pourrait alors intervenir comme stimulus externe, facteur déclenchant sur un terrain prédisposé, dont la réponse immunitaire inadéquate à l'infection entraînerait la prolifération et l'exacerbation des fonctions macrophagiques.

Le virus Epstein-Barr (EBV) prend une place à part dans les étiologies du syndrome hémophagocyttaire. Le syndrome lymphoprolifératif lié à l'IX (XLP), décrit par Purtillo, se déclare dans les premiers mois ou années de la vie, chez des garçons antérieurement sains, lors de la primo-infection à EBV. Il se caractérise schématiquement par l'apparition d'une mononucléose fatale ou par l'évolution vers un lymphome B (lymphome de Burkitt), une aplasie médullaire ou une agammaglobulinémie. La plupart de ces patients développent une prolifération systémique histiocyttaire dont les données pathologiques sont celles d'un syndrome hémophagocyttaire. Il existe, par ailleurs, des mononucléoses fatales sporadiques marquées par un syndrome d'activation macrophagique sévère.

Enfin, il faut souligner la difficulté diagnostique dans le syndrome hémophagocyttaire lié au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La présence d'infiltrats histiocytaires avec images d'hémophagocytose a été signalée sur des prélèvements autopsiques de patients infectés par le VIH, en dehors d'un contexte clinique évocateur d'activation macrophagique. Néanmoins, le VIH pourrait véritablement induire un syndrome d'activation macrophagique, que ce soit au stade de syndrome de l'immunodéficience acquise (sida) avéré ou pendant la période asymptomatique de l'infection. Cette étiologie est importante à reconnaître, le traitement antirétroviral pouvant s'avérer, au moins en partie, efficace.

Comme nous l'avons noté, le syndrome hémophagocyttaire peut survenir dans tous les types d'infections. Néanmoins, il est associé de façon préférentielle aux agents infectieux intracellulaires et dans un contexte d'immunodépression.

● Syndrome hémophagocyttaire associé aux hémopathies

Les hémopathies malignes représentent l'une des étiologies majeures du syndrome hémophagocyttaire. Parmi celles-ci, les lymphomes non hodgkiniens prédominent largement, avec certaines particularités :

- phénotype T, souvent anaplasique CD30 ou natural killer (NK) ;
- caractère angiotrope ;
- association à l'EBV.

D'autres hémopathies, malignes ou non, ont été associées à la survenue d'un syndrome hémophagocyttaire : les leucémies aiguës myéloblastiques ou lymphoblastiques, les syndromes myéloprolifératifs, le myélome multiple, les myélodysplasies, le purpura postviral, les anémies hémolytiques et l'érythroblastopénie.

● Syndrome hémophagocyttaire associé aux maladies systémiques^[3]

Un certain nombre d'observations rapportent la survenue d'un syndrome hémophagocyttaire au cours de l'évolution d'une pathologie auto-immune ou inflammatoire chronique : lupus systémique, arthrite chronique juvénile/maladie de Still, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose, maladie de Kawasaki, maladie de Horton, maladie de Weber-Christian.

Dans la plupart des cas, les patients bénéficiaient d'un traitement immunosuppresseur. Néanmoins, dans plusieurs observations, la maladie initiale (essentiellement maladie de Still et lupus systémique) semblait être la seule cause du syndrome d'activation macrophagique.

Tableau III. – Principales étiologies du syndrome hémophagocytaire (SH).

Infections	Hémopathies	Maladies systémiques	Déficit immunitaire
Virus	LNH-T ou NK	LES	Lymphohistiocytose familiale
Bactéries intracellulaires		Still	

LNH : lymphome non hodgkinien ; NK : natural killer ; LES : lupus érythémateux systémique.

● **Syndrome hémophagocytaire associé aux autres déficits immunitaires primitifs**

La lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale ou sporadique et le syndrome lymphoprolifératif lié à l’X représentent deux exemples de déficit immunitaire primitif (cf supra).

La maladie de Chediak-Higashi est une maladie génétique, de transmission autosomique récessive, dont la phase accélérée pourrait aussi apparaître comme un modèle de syndrome hémophagocytaire associé aux virus survenant dans un contexte de déficit immunitaire congénital.

● **Syndrome hémophagocytaire et cancers solides**

La survenue d’un syndrome hémophagocytaire a été décrite dans l’évolution d’un certain nombre de cancers solides, **notamment lorsqu’il existe des métastases médullaires** : cancer de l’ovaire, gastrique, du nasopharynx, pulmonaire à petites cellules, tumeur germinale médiastinale, rhabdomyosarcome, angiosarcome.

Encore une fois, l’association de traitements immunosuppresseurs (polychimiothérapies) et la possibilité d’infections s’intriquent.

● **Étiologies diverses associées au syndrome hémophagocytaire**

L’apparition d’un syndrome hémophagocytaire semble être favorisée lors de situations variées, probablement par le biais d’altérations des fonctions du système immunitaire ou d’infections associées : transfusion sanguine, nutrition parentérale avec des solutés lipidiques, vaccination, glycogénoses, traitements médicamenteux (phénytoïne, acide valproïque), intoxication éthylique chronique, splénectomie.

En conclusion, les étiologies du syndrome hémophagocytaire (tableau III) sont dominées par la triade infection-déficit immunitaire-lymphome. Il n’est pas rare de retrouver plusieurs cofacteurs associés

favorisant l’émergence d’un syndrome hémophagocytaire. Enfin, dans de rares cas, aucune étiologie n’est mise en évidence : **syndrome hémophagocytaire « idiopathique »**.

ÉVOLUTION

La **mortalité globale** rapportée dans la littérature varie **entre 20 et 40 %**. Néanmoins, cette affection survient très souvent dans un contexte de pathologie sévère et la cause du décès n’est pas toujours univoque : complications propres au syndrome hémophagocytaire, évolution de la maladie associée.

– La lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale est un syndrome constamment fatal si aucune thérapeutique n’est engagée et la médiane de survie spontanée est de 2 à 3 mois.

– La gravité du syndrome hémophagocytaire associé aux virus dépend surtout du terrain sur lequel il survient. En effet, **en dehors d’une immunodépression sous-jacente** chez des sujets apparemment sains, il ne nécessite le plus souvent aucun traitement spécifique et **la régression spontanée est de règle**. À l’inverse, l’existence d’une immunodépression sévère, congénitale ou acquise, aggrave considérablement le pronostic.

– La survenue d’un syndrome d’activation des macrophages au cours d’un lymphome représente un facteur de mauvais pronostic.

– Lors d’une pathologie auto-immune, en dehors d’une immunodépression préalable, le traitement spécifique semble efficace sur l’évolution du syndrome hémophagocytaire.

Lorsque l’évolution est favorable, la résolution des symptômes et des anomalies biologiques s’effectue assez rapidement, en moyenne entre 1 et 8 semaines. La disparition totale des signes d’hémophagocytose au niveau médullaire peut être plus tardive et persister plusieurs semaines ou mois sans que cela ait une signification particulière. Les rechutes, une fois la

guérison obtenue, semblent exceptionnelles en dehors du contexte de lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale.

TRAITEMENT

Le traitement du syndrome hémophagocytaire est non codifié, en grande partie conditionné par l’étiologie ou les pathologies associées.

La **lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale** représente certainement le modèle homogène de syndrome hémophagocytaire le mieux étudié du point de vue thérapeutique, en raison de l’évolution naturelle constamment défavorable. C’est la possibilité d’une **greffe de moelle osseuse allogénique** qui gouverne le pronostic.

Le traitement du **syndrome hémophagocytaire associé aux virus** dépend du contexte au sein duquel il apparaît. La guérison peut être spontanée lorsqu’elle survient chez un sujet jeune en dehors de toute pathologie associée (cf supra). Dans les autres cas, un traitement antiviral en présence d’un virus du groupe herpès (ganciclovir, foscavir, aciclovir) ou antirétroviral dans le cadre d’une infection à VIH, paraît utile. **Les corticoïdes et le VP16** sont souvent utilisés en raison de leur action inhibitrice sur l’activation macrophagique, mais semblent être **réservés aux cas les plus sévères** et dans le cadre d’une **infection par l’EBV, en association aux antiviraux**. De façon « paradoxale », on préconise plutôt **une réduction ou un arrêt des traitements immunosuppresseurs, lorsque cela est possible**, chez les patients soumis à une immunodépression au long cours favorisant l’apparition d’une infection pouvant être à l’origine du syndrome hémophagocytaire (greffés rénaux).

Le traitement du syndrome hémophagocytaire dans les **autres cadres étiologiques** est représenté par celui du facteur inducteur. L’antibiothérapie antibactérienne ou antimycobactérienne associée aux mesures symptomatiques semble suffire dans ces infections. La polychimiothérapie est indiquée en cas de lymphome ou de pathologie maligne.

Le traitement corticoïde serait efficace sur le syndrome hémophagocytaire associé aux **pathologies auto-immunes « actives »**.

Enfin, lorsque aucune étiologie n’est retrouvée, l’utilisation des immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse peut permettre de passer un cap. Un traitement d’épreuve antimycobactérie peut aussi se discuter.

Thomas Papo : Attaché plein temps,
service de médecine interne du professeur JC Piette, groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l’Hôpital, 75651 Paris cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Papo T. Syndrome d’activation des macrophages. Syndromes hémophagocytaires. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0300, 2000, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Flechaire A, Colle B, Bernard P, Dupuy O, Philippe P. Les syndromes hémophagocytaires. *Rev Méd Interne* 1996 ; 17 : 157-162

[2] Henter JI, Arizo M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998 ; 12 : 417-433

[3] Papo T, Andre MH, Amoura Z, Lortholary O, Tribout B, Guillevin L et al. The spectrum of acute hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 927-930

[4] Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine* 1988 ; 67 : 369-888

[5] Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH, Simmons RL et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979 ; 44 : 993-1002

[6] Stepp S, Dufourq-Lagelousse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew P et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999 ; 286 : 1957-1959

THROMBOPÉNIES

B GODEAU, P BIERLING

INTRODUCTION

Une thrombopénie est définie par un chiffre de plaquettes inférieur à $150 \times 10^9/L$ ($150\,000/mm^3$). Elle peut être d'origine centrale par défaut de production, ou périphérique par consommation, anomalie de la répartition, ou destruction immunologique. Il est habituellement facile de connaître son mécanisme grâce au contexte clinique et aux résultats des examens biologiques standards et du myélogramme obtenu par ponction de la moelle sternale. Il n'y a en règle pas de retentissement clinique lorsque le chiffre de plaquettes est supérieur à $50 \times 10^9/L$. Les complications hémorragiques les plus graves (hémorragie digestive, hématurie et surtout saignement cérébro-méningé) ne surviennent habituellement que si le taux de plaquettes est inférieur à $20 \times 10^9/L$, sauf lorsqu'il existe un autre trouble de l'hémostase ou de la coagulation. En présence d'une thrombopénie, les modalités thérapeutiques et l'urgence de leur mise en œuvre sont conditionnées par le mécanisme de la thrombopénie et la gravité du syndrome hémorragique.

STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

● Données de l'interrogatoire

Il permet de préciser les données qui suivent.

Quel est le retentissement de la thrombopénie ?

L'interrogatoire permet d'apprécier l'importance du syndrome hémorragique et rechercher des signes de gravité (saignements cutanéomuqueux importants, céphalée faisant craindre une hémorragie cérébro-méningée, hémorragie digestive...).

Quelle est l'ancienneté de la thrombopénie ?

Il est indispensable d'analyser d'éventuelles numérations antérieures et de rechercher des antécédents personnels ou familiaux de syndrome hémorragique survenu par exemple à l'occasion d'intervention chirurgicale. L'ancienneté de la thrombopénie va en effet orienter le diagnostic et conditionner en partie les indications thérapeutiques.

Quels sont les médicaments ingérés par le patient ?

L'ingestion de certains médicaments peut classiquement être compliquée de thrombopénie (tableau I). Une place à part doit être faite aux thrombopénies dues à l'héparine qui se compliquent habituellement de thromboses et non d'hémorragies. En pratique, il est prudent d'interrompre la prise de tous les médicaments, même lorsque ceux-ci ne sont pas connus comme pouvant conduire à la survenue d'une thrombopénie.

Thrombopénie et grossesse

La survenue d'une thrombopénie chez une femme enceinte est un phénomène fréquent. Il s'agit le plus souvent d'une thrombopénie « gestationnelle » idiopathique qui n'entraîne aucun risque, ni pour la mère ni pour l'enfant, et qui ne nécessite aucune précaution particulière pour l'accouchement. Il s'agit alors d'une thrombopénie modérée (supérieure à $70 \times 10^9/L$) qui ne s'accompagne d'aucun syndrome hémorragique. Le diagnostic repose sur les éléments suivants :

- ✓ absence d'autre cause de thrombopénie (liste de médicaments +++);
- ✓ absence d'anticorps antiplaquettes;
- ✓ absence d'argument pour un syndrome hémolytique et urémique (SHU) ou un HELLP syndrome (absence d'hypertension artérielle, fonction rénale, bilan hépatique et uricémie normaux);
- ✓ chiffre de plaquette normal avant et après la grossesse.

Ce diagnostic n'est cependant pas toujours aisé car la grossesse peut également aggraver chez la mère un purpura thrombopénique auto-immun (PTAI) stable jusqu'ici, et un PTAI peut se révéler à l'occasion d'une grossesse. Il existe alors un risque de thrombopénie néonatale qui justifie un avis spécialisé dès son diagnostic. Il faut enfin systématiquement éliminer une consommation (SHU, HELLP syndrome, toxémie gravidique), en particulier lorsque la thrombopénie survient en fin de grossesse.

Tableau I. – Principaux médicaments responsables de thrombopénies.

Thrombopénies centrales	Thrombopénies périphériques (immunologiques ou immunoallergiques)
Chimiothérapies anticancéreuses Colchicine Dérivés du benzène Thiazidiques Antiviraux Antifoliques (Bactrim®, Malocide®) Radiothérapie	Quinine et quinidine Digitaliques Sulfamides antibactériens (Bactrim®) Sulfamides hypoglycémisants (Daonil®, Diabinèse®, Diamicron®) Héparines non fractionnées et fractionnées Sels d'or (Allochrysine®) Acide valproïque (Dépakine®) Alpha-méthyl dopa (Aldomet®) Verapamil (Isoptine®) Rifampicine (Rifadine®) Vancomycine Ticlopidine (Ticlid®)

Existe-t-il des facteurs de risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ?

Un syndrome grippal a-t-il précédé la survenue de la thrombopénie ?

L'existence de ce dernier orienterait vers une thrombopénie immunologique postvirale.

Une transfusion a-t-elle été effectuée récemment ?

Elle orienterait vers le diagnostic de purpura post-transfusionnel.

Existe-t-il des signes orientant vers une connectivité ?

La présence de tels signes (arthralgies, photosensibilité, syndrome de Raynaud, fausses

couches spontanées répétées, alopecie, phlébites récidivantes) orienterait vers une thrombopénie satellite d'une connectivité, et en particulier d'un lupus.

Existe-t-il un contexte faisant évoquer la possibilité d'une hépatopathie ?

Une exogénose ou l'existence d'une hépatopathie chronique doivent faire évoquer la possibilité d'une thrombopénie liée à un hypersplénisme.

● Examen clinique

Il est habituellement normal au cours du purpura thrombopénique auto-immun (PTAI), en dehors d'éventuels signes hémorragiques. L'existence d'une organomégalie (hépatosplénomégalie, adénopathies) oriente vers une thrombopénie centrale, satellite d'une hémopathie maligne, ou vers une thrombopénie

Tableau II. – Mécanismes des thrombopénies au cours de l’infection par le VIH.

Thrombopénie centrale

Défaut de production :

- infections opportunistes (mycobactérioses, infections mycotiques telles qu’une cryptococcose ou histoplasmosse, infection par le Cytomégalo­virus)
- infiltration de la moelle par un lymphome
- toxicité des médicaments en particulier antiparasitaires ou antiviraux

Toxicité médullaire directe du VIH

Thrombopénie périphérique

Immunologique : elle survient chez 10 à 20 % des patients et représente la plus fréquente des cytopénies périphériques survenant au cours de l’infection par le VIH. Elle peut survenir à tous les stades de la maladie et peut même révéler l’infection par le VIH, ce qui justifie qu’une sérologie soit systématiquement effectuée devant toute thrombopénie immunologique

Hypersplénisme

Chez la majorité des patients, plusieurs mécanismes de la thrombopénie sont intriqués

associée à une infection par le VIH (tableau II). On recherchera des signes en faveur d’une hépatopathie chronique (angiomes stellaires, érythrose palmaire...) évoquant un hypersplénisme. Enfin, tout syndrome infectieux grave peut s’accompagner d’une thrombopénie parfois sévère, essentiellement liée à un mécanisme de consommation.

● Examens paracliniques

Il faut en priorité confirmer la réalité de la thrombopénie en éliminant une fausse thrombopénie par agglutination des plaquettes en présence d’EDTA (éthylène-diamine-tétracétique).

Examens indispensables

La **détermination du groupe sanguin**, la recherche d’agglutinines irrégulières et d’anticorps anti-HLA doivent être systématiques, en particulier lorsque la thrombopénie est sévère et pourrait nécessiter des transfusions en urgence.

La **numération formule sanguine** (NFS) recherche des anomalies qualitatives et/ou quantitatives des autres lignées qui orienteraient vers une thrombopénie centrale. La recherche de schizocytes, dont la

présence oriente vers une microangiopathie, doit être systématique, de même qu’un compte des réticulocytes en cas d’anémie.

L’**étude de l’hémostase** comprend une mesure du taux de prothrombine (TP), du temps de céphaline activé (TCA) et du fibrinogène. Elle est complétée par une mesure des D-dimères et une recherche de produits de dégradation de la fibrine lorsqu’on suspecte une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

La **réalisation d’un bilan hépatique** (transaminases, bilirubine, gamma-GT, phosphatases alcalines) est utile car la présence d’une anomalie doit faire rechercher une thrombopénie liée à un hypersplénisme en rapport avec une hypertension portale et/ou une infection virale qui pourrait influencer les indications thérapeutiques (par exemple, contre-indication relative de la corticothérapie en cas d’infection chronique par le virus de l’hépatite B).

Une **sérologie VIH** sera effectuée après en avoir averti le malade et avec son accord.

L’**étude du myélogramme** est souvent indispensable afin de préciser la nature centrale ou périphérique de la thrombopénie. La moelle est recueillie par ponction sternale qui peut être réalisée sans précautions particulières, même en cas de thrombopénie sévère. En cas de thrombopénie centrale, le myélogramme montre une diminution voire une disparition des mégacaryocytes, éventuellement associée en cas de dysplasie à des anomalies morphologiques témoignant d’un trouble de maturation des mégacaryocytes. Il peut également révéler la présence de cellules anormales, leucémiques ou métastatiques. À l’inverse, en cas de thrombopénie périphérique, la moelle est normale et riche en mégacaryocytes. Une biopsie médullaire n’est réalisée que dans les rares cas où le myélogramme ne permet pas de conclure.

● Examens de seconde intention

Leur réalisation ne doit pas être systématique et ils ne sont justifiés que lorsque les examens précédents ne permettent pas de conclure.

La **présence d’anticorps antiplaquettes** fixés à la surface des plaquettes (test direct) et/ou dans le sérum du patient (test indirect) oriente vers la nature immunologique d’une thrombopénie. Une augmentation des immunoglobulines (Ig) fixées sur la membrane des plaquettes peut cependant être observée sans que la thrombopénie ne réponde à un mécanisme immunologique, et, à l’inverse, les tests

sont négatifs chez environ 10 % des malades présentant d’authentiques thrombopénies immunologiques. Le test direct est par ailleurs difficilement réalisable lorsque la thrombopénie est sévère (< 10 x 10⁹/L). La caractérisation de la cible antigénique des anticorps peut être réalisée à l’aide de techniques immunochimiques par certains laboratoires spécialisés et permettre d’authentifier le mécanisme immunologique de la thrombopénie dans les cas difficiles.

Un **bilan thyroïdien** sera proposé devant tout signe évocateur de dysthyroïdies qui peuvent être associées à la survenue d’une thrombopénie immunologique.

Des **sérologies virales** (virus Epstein-Barr, Cytomégalo­virus, hépatites...) seront effectuées uniquement en fonction du contexte clinique.

La **recherche d’une connectivité** et en particulier d’un lupus sera réalisée systématiquement, dès lors que le mécanisme immunologique de la thrombopénie est démontré. Elle comprend la recherche de facteurs antinucléaires et d’anticorps anti-Ro (SSA) complétée par la réalisation d’un test de Coombs direct en cas d’anémie hémolytique (syndrome d’Evans).

La **recherche d’anticorps antiphospholipides** (anticoagulant circulant et anticorps anticardioli­pines) doit être réalisée lorsqu’il existe des signes faisant craindre la présence d’un syndrome des antiphospholipides primaire ou associé à un lupus (thromboses veineuses ou artérielles récidivantes, avortements spontanés répétés).

La **durée de vie isotopique des plaquettes** consiste à marquer les plaquettes du patient avec un isotope (Indium 111) et à mesurer la décroissance de la radioactivité. En cas de thrombopénie centrale, la durée de vie des plaquettes est normale (environ 6 à 8 jours), alors qu’elle est très raccourcie en cas de thrombopénie périphérique (≤ 2 jours). Dans ce dernier cas, l’examen permet de déterminer le lieu de destruction des plaquettes (splénique et/ou hépatique), ce qui pourrait, pour certains, guider les indications thérapeutiques.

Le dosage du taux de thrombopoïétine plasmatique permettra probablement dans un proche avenir de différencier les thrombopénies d’origine centrale par insuffisance de production (le taux de thrombopoïétine est alors très élevé) des thrombopénies périphériques où le taux de thrombopoïétine est normal ou modérément augmenté.

Au terme de cette démarche diagnostique, il est habituellement possible de préciser le mécanisme central ou périphérique de la thrombopénie et d’en déterminer la cause (fig 1).

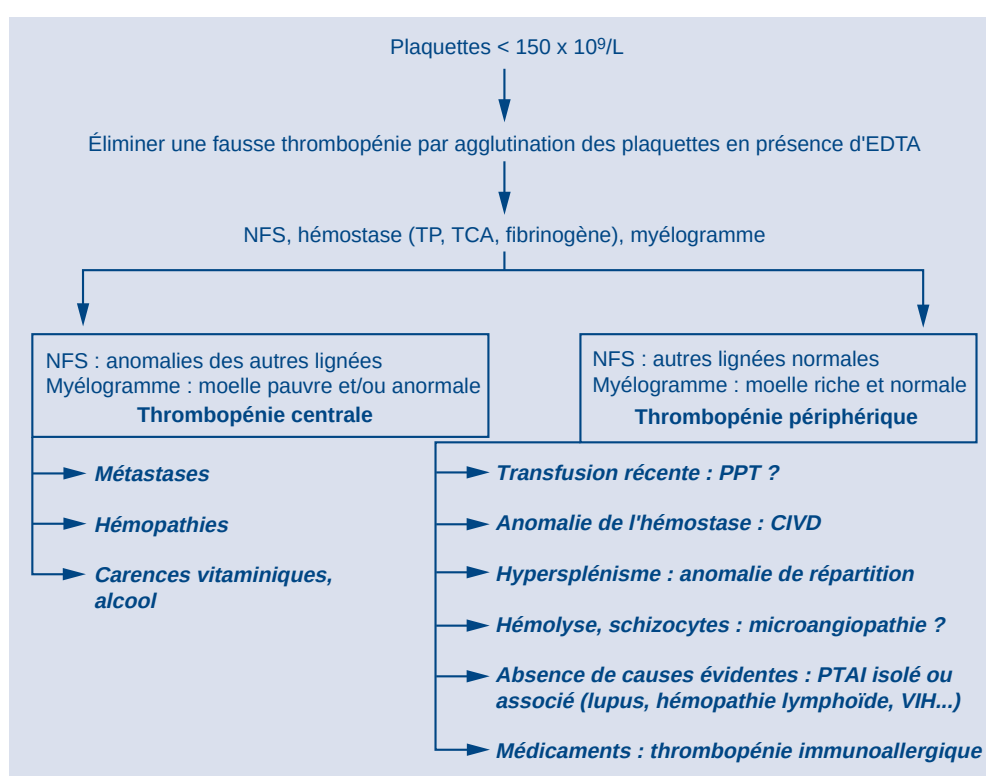
PRINCIPALES CAUSES DE THROMBOPÉNIES

● Thrombopénies centrales

Elles se caractérisent par une moelle pauvre en mégacaryocytes et par une atteinte fréquente des autres lignées hématopoïétiques. Les principales causes sont les hémopathies malignes (lymphoïdes ou myéloïdes), les aplasies médullaires idiopathiques ou secondaires à une exposition à un toxique (radiothérapie, chimiothérapie, médicaments) ou à une infection virale, les envahissements par des cellules métastatiques. Il ne faut cependant pas méconnaître des causes bénignes rapidement réversibles telles qu’une carence aiguë en folates ou une intoxication

Fausse thrombopénie liée à l’EDTA, un piège diagnostique à connaître

Les « pseudo-thrombopénies à l’EDTA » sont dues à une agglutination plaquettaire dans le tube de prélèvement sanguin réalisé sur un milieu contenant de l’EDTA. Cet anticoagulant a en effet la particularité de dissocier l’un des complexes glycoprotéiques de la membrane plaquettaire, la GPIIb/IIIa, et d’exposer alors des néoantigènes ce qui permet sa reconnaissance par des anticorps antiplaquettes incapables de se fixer in vivo sur la plaquette mais capable in vitro de provoquer leur agglutination. Les plaquettes agglutinées sont alors comptées par l’appareil automatique comme des globules rouges ce qui rend compte du chiffre bas indiqué par celui-ci (souvent inférieur à 10 x 10⁹/L). L’existence d’agglutinats peut être repérée par l’hémobiologiste lors de l’analyse du frottis sanguin. Cette fausse thrombopénie est un artefact de laboratoire et ne s’accompagne jamais de syndrome hémorragique. Ce diagnostic doit toujours être éliminé avant de commencer un bilan étiologique, surtout lorsque la thrombopénie est de découverte fortuite, sévère, et non accompagnée de saignements. Il sera confirmé en numérant les plaquettes sur du sang capillaire prélevé « au bout du doigt », ou en effectuant le prélèvement sur un tube contenant un autre anticoagulant, par exemple le citrate.



1 Démarche diagnostique devant une thrombopénie. EDTA : éthylène-diamine-tétra-acétique ; NFS : numération formule sanguine ; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activé ; PPT : purpura post-transfusionnel ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; PTAI : purpura thrombopénique auto-immun ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

alcoolique aiguë. Les thrombopénies centrales constitutionnelles sont plus rares. L'enquête familiale oriente alors le diagnostic.

● Thrombopénies périphériques par consommation

La CIVD est la cause la plus fréquente de thrombopénie par consommation. La thrombopénie s'accompagne d'un abaissement du TP et du taux du fibrinogène. Le diagnostic est confirmé par la présence de produits de dégradation de la fibrine et par une augmentation du taux des D-dimères. Le contexte clinique est habituellement évocateur : sepsis grave, métastase médullaire (en particulier prostatique), pathologies obstétricales, leucémie aiguë promyélocytaire, accident transfusionnel.

Les **microangiopathies thrombotiques** regroupent le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), également appelé syndrome de Moschowitz, et le SHU. On rapproche du SHU, le HELLP syndrome qui est une forme grave de toxémie gravidique associant éclampsie, anémie hémolytique, thrombopénie et atteinte hépatique. Le PTT associe de la fièvre, des signes neurologiques centraux fluctuants et un syndrome hémorragique d'intensité habituellement modérée. Au plan biologique, la thrombopénie est associée à une insuffisance rénale, à une anémie hémolytique caractérisée par la présence de nombreux schizocytes qui témoignent de son caractère mécanique, et souvent à une CIVD modérée. Le PTT peut accompagner une infection virale en particulier par le VIH, compliquer l'évolution d'un lupus ou d'une greffe de moelle, ou s'observer au cours de certains cancers comme la linéite gastrique. Il peut également compliquer l'administration de certains traitements (chimiothérapies, ciclosporine...). Au cours du SHU, le tableau est voisin mais l'atteinte rénale est au premier plan.

● Thrombopénies périphériques par anomalie de répartition

Elles sont presque toujours dues à un **hypersplénisme** et sont alors en rapport avec une splénomégalie le plus souvent due à une hypertension portale. La principale cause est la cirrhose. La thrombopénie est habituellement modérée avec un chiffre de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/L$ et s'accompagne souvent d'une neutropénie et d'une anémie modérée. Elle n'entraîne pas directement de complications hémorragiques.

● Thrombopénies périphériques par destruction immunologique

Elles peuvent être dues à la présence :
 – d'un autoanticorps (PTAI) ;
 – d'un anticorps reconnaissant les plaquettes en présence d'un médicament (mécanisme immunoallergique) ;
 – d'un alloanticorps (thrombopénie néonatale allo-immune et purpura post-transfusionnel).

Purpura thrombopénique auto-immun

Il est dû à l'existence d'autoanticorps dirigés contre des déterminants antigéniques exprimés par les glycoprotéines de la membrane plaquettaire qui, en se fixant sur la plaquette, vont entraîner sa destruction par le système des phagocytes mononucléés, en particulier spléniques. Il peut être isolé ou compliquer l'évolution d'un lupus, d'une hémopathie lymphoïde ou d'une infection virale aiguë ou chronique, en particulier par le VIH. Dans ce dernier cas, le mécanisme de la thrombopénie peut également associer une insuffisance de production (tableau II).

Le diagnostic de PTAI repose sur les éléments suivants :

- thrombopénie isolée sans anomalie des autres lignées ;

Chez l'enfant, le PTAI survient souvent dans les jours qui suivent une infection virale et une guérison en quelques semaines est observée dans 80 % des cas. Chez l'adulte, une évolution chronique est au contraire la règle et seuls 20 à 30 % des patients guérissent en moins de 6 mois, spontanément ou après un traitement par corticoïdes et/ou Ig intraveineuses (IgIV). La mortalité par hémorragie est inférieure à 3 %.

- absence d'anomalies de l'hémostase ;
- myélogramme montrant une moelle normale et riche en mégacaryocytes ;
- présence d'anticorps antiplaquettes situés sur la surface des plaquettes et/ou dans le sérum dans 90 % des cas ;
- absence de cause médicamenteuse.

Thrombopénies immunoallergiques d'origine médicamenteuse

Elles sont secondaires à la présence d'un anticorps capable de se fixer sur la membrane plaquettaire uniquement en présence du médicament responsable. Elles surviennent brutalement et sont souvent sévères et associées à un syndrome hémorragique important. Elles guérissent en règle en moins de 10 jours après l'arrêt du médicament responsable. Le diagnostic repose sur le contexte clinique (il faut rechercher une modification du traitement dans les jours qui ont précédé la découverte de la thrombopénie). Une thrombopénie immunoallergique peut cependant être occasionnellement induite par un médicament ingéré depuis plusieurs années. L'imputabilité est rarement démontrée avec certitude au laboratoire. La réintroduction du médicament est formellement contre-indiquée. Le mécanisme des thrombopénies à l'héparine est également immunoallergique, mais les caractéristiques cliniques en sont différentes. Elles sont fréquentes, peuvent survenir quel que soit le type d'héparine utilisé, et surviennent habituellement 10 jours après le début du traitement, exceptionnellement au-delà du 25^e jour. La numération des plaquettes doit donc être systématique dans les 5 à 10 jours qui suivent la mise en route d'un traitement par héparine, même à dose préventive (obligation médicolégale). La thrombopénie est souvent inférieure à $100 \times 10^9/L$ et peut se compliquer de thromboses artérielles ou veineuses alors que les complications hémorragiques sont rares. Elle se corrige rapidement après l'arrêt du traitement. Il existe une allergie croisée entre les différents types d'héparine dans plus de 10 % des cas. Le diagnostic repose sur le contexte ; toute thrombopénie survenant sous héparine doit faire discuter l'interruption du traitement. Une confirmation diagnostique peut être apportée par le laboratoire où différentes techniques permettent de mettre en évidence la présence d'anticorps antiplaquettes héparine-dépendants.

Thrombopénies dues à un alloanticorps

Elles sont rares. De la même manière qu'il existe des systèmes de groupes érythrocytaires, les glycoprotéines de la membrane plaquettaire expriment des polymorphismes antigéniques qui définissent des groupes plaquettaires (phénotype). Chez les sujets présentant un phénotype plaquettaire rare, la transfusion ou la grossesse peuvent provoquer

l'apparition d'alloanticorps antiplaquettes. Ces alloanticorps peuvent être responsables de **thrombopénies néonatales**, d'un **purpura post-transfusionnel**, ou d'une **absence de rendement des transfusions de plaquettes**. Les thrombopénies néonatales sont dues au passage transplacentaire d'alloanticorps de nature IgG de la mère vers l'enfant. Par exemple, chez une femme de phénotype plaquettaire rare HPA1a négatif présentant un alloanticorps anti HPA1a, il existe un risque de thrombopénie néonatale si l'enfant est de phénotype plaquettaire HPA1a positif. Le purpura post-transfusionnel survient lui aussi le plus souvent chez des patients de phénotype plaquettaire HPA1a négatif allo-immunisés lors d'une grossesse ou d'une transfusion antérieure. À l'occasion d'une nouvelle transfusion contenant des plaquettes de phénotype HPA1a positif, les alloanticorps du receveur vont provoquer la destruction des plaquettes transfusées, mais également, pour une raison que l'on ignore, des plaquettes HPA1a négatives du receveur. La thrombopénie, souvent sévère, survient habituellement dans les 10 jours qui suivent la transfusion.

MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES

Elles sont conditionnées par le mécanisme de la thrombopénie et l'évaluation du risque de survenue et/ou de la gravité du syndrome hémorragique. La sévérité de la thrombopénie ne permet pas en effet à elle seule d'apprécier le risque de saignement viscéral grave, en particulier cérébro-méningé ou digestif, et de déterminer le degré d'urgence. Les autres facteurs devant être pris en compte sont le mécanisme de la thrombopénie, l'importance du syndrome hémorragique cutanéomuqueux, le terrain, l'association à d'autres troubles de l'hémostase et de la coagulation, et le contexte clinique (nécessité d'un geste chirurgical par exemple) (tableau III).

Le **risque hémorragique** est plus élevé en cas de **thrombopénie centrale**, le malade étant exposé à des complications hémorragiques graves dès que le chiffre de plaquettes est inférieur à $20 \times 10^9/L$ alors que des thrombopénies périphériques très sévères ($< 5 \times 10^9/L$) n'ont souvent aucune traduction clinique. L'importance du syndrome hémorragique cutanéomuqueux est un élément capital pour apprécier le risque de saignement grave. Il est en effet exceptionnel qu'un saignement mettant en jeu le pronostic vital ne soit pas précédé d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux sévère, en particulier lorsque la thrombopénie est périphérique immunologique. Les signes qui doivent faire craindre une telle complication sont l'existence d'un purpura et/ou d'hématomes étendus s'aggravant rapidement et l'existence d'hémorragies muqueuses importantes (ménométrorragies, épistaxis spontanées, surtout si elles sont bilatérales, gingivorragies spontanées, bulles hémorragiques dans la bouche). La surveillance du fond d'œil à la recherche d'hémorragies rétinienne qui pourraient être annonciatrices d'hémorragie cérébrale est utile, en particulier en cas de thrombopénie centrale. L'intérêt de cet examen est discuté au cours des thrombopénies périphériques où l'évaluation de l'importance du syndrome hémorragique cutanéomuqueux semble suffisant pour apprécier le risque de survenue d'une hémorragie grave. **Le terrain est aussi un élément qui conditionne le degré d'urgence.** Le risque hémorragique est plus important chez le sujet âgé ou au contraire chez le nourrisson et l'association à une tare

Tableau III. – Critères de gravité d'une thrombopénie.

Importance de la thrombopénie <i>Le taux de plaquettes est à lui seul insuffisant pour apprécier le risque de saignement</i>
Importance du syndrome hémorragique <i>Hémorragies viscérales graves (cérébro-méningée, digestive)</i> <i>Hémorragies cutanéomuqueuses importantes :</i> - purpura ecchymotique extensif - épistaxis bilatérale ou ménométrorragies importantes - bulles hémorragiques dans la bouche
Liés au terrain <i>Sujet âgé, nourrisson</i> <i>Tare viscérale associée (HTA, ulcère gastroduodénal...)</i> <i>Prise de médicament modifiant l'hémostase primaire ou favorisant les saignements (anticoagulants, AINS, aspirine)</i> <i>Association à une autre anomalie de l'hémostase ou de la coagulation</i> <i>Nécessité d'un geste traumatique même mineur</i>
Mécanisme de la thrombopénie <i>Le risque est majoré en cas de thrombopénie centrale</i>

HTA : hypertension artérielle ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

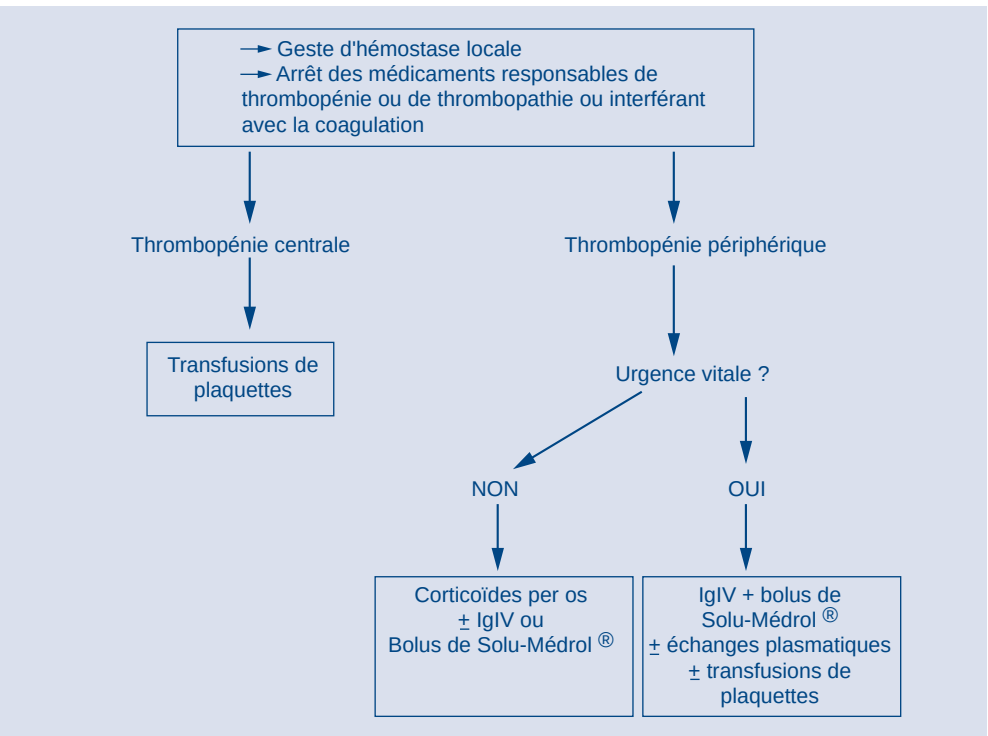
viscérale telle qu'une hypertension artérielle mal contrôlée ou un ulcère gastroduodénal évolutif augmente le risque de saignement grave ; il faut enfin tenir compte de la **prise éventuelle de médicaments pouvant modifier l'hémostase ou favoriser l'apparition d'un saignement digestif** (antivitamines K, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens), de **l'association avec d'autres troubles de l'hémostase ou de la coagulation** (insuffisance hépatocellulaire, déficit en facteur de la coagulation...), et de la **nécessité**

d'effectuer un geste traumatique même quand celui-ci est considéré comme mineur (extraction dentaire, ponction...).

Les **modalités thérapeutiques** sont résumées dans la figure 2 et sont conditionnées par le mécanisme de la thrombopénie. Dans tous les cas, il faut envisager la pratique d'un geste local susceptible d'interrompre le saignement (méchage d'une épistaxis, suture chirurgicale d'un ulcère gastrique...) et éviter tous les gestes potentiellement traumatiques susceptibles d'aggraver la situation (pose d'un cathéter central, ponction lombaire, sondage urinaire...). L'hospitalisation en milieu spécialisé en urgence est la règle, dès lors qu'il existe des signes de gravité (cf supra).

● Thrombopénie centrale

Le traitement repose sur la **transfusion de plaquettes**, associée au traitement de la maladie causale. L'objectif est d'obtenir un chiffre de plaquettes supérieur à $20 \times 10^9/L$, habituellement suffisant pour obtenir un effet hémostatique. On dispose de concentrés plaquettaires standards qui nécessitent pour constituer une dose thérapeutique chez l'adulte de prélever une dizaine de donneurs et des concentrés plaquettaires d'aphérèse, prélevés chez un seul donneur par cytaphérèse, qui contiennent chacun l'équivalent en plaquettes de 5 à 15 concentrés standards. Les avantages des concentrés plaquettaires d'aphérèse sont un risque moindre de transmission de maladies virales et de survenue d'une allo-immunisation, qui peut être responsable d'une inefficacité transfusionnelle lors de transfusions ultérieures incompatibles. L'utilisation de concentrés plaquettaires d'aphérèse doit donc être privilégiée lorsqu'il existe une pathologie qui va nécessiter des transfusions répétées pendant une période prolongée et que le pronostic de la maladie causale n'est pas péjoratif à court terme. Son coût est cependant plus élevé, et sa disponibilité souvent limitée en raison du caractère astreignant du don. Dans tous les cas, le rendement de la transfusion plaquettaire doit être apprécié en mesurant le chiffre de plaquettes 12 à 18 heures après son administration. En dehors de la



2 Modalités thérapeutiques devant une thrombopénie sévère.

présence d'alloanticorps, de nombreuses causes non immunologiques peuvent expliquer une non-recirculation des plaquettes transfusées : splénomégalie, fièvre et sepsis, antibiotiques, hémorragie importante avec consommation. Le rythme des transfusions dépend du rendement transfusionnel et de la situation clinique : en cas de persistance du saignement ou du risque hémorragique, il peut être nécessaire de répéter les transfusions pendant plusieurs jours, voire de les fractionner au cours du nycthémère.

● **Thrombopénie périphérique par consommation**

En cas de CIVD, seul le traitement de la cause peut faire espérer l'arrêt du saignement. L'intérêt des transfusions de concentrés de plasma et de plaquettes est discuté de même que l'utilisation de l'héparine.

En cas de microangiopathie, le traitement repose sur l'administration d'antiagrégants plaquettaires associés à des échanges plasmatiques effectués avec des concentrés de plasma frais et non de l'albumine.

● **Thrombopénie périphérique, par destruction immunologique**

Nous prendrons le PTAI comme modèle de description. Il faut distinguer la phase aiguë, qui correspond aux premiers mois d'évolution, et la phase chronique. Il est en effet exceptionnel d'observer une guérison spontanée au-delà de ce délai, ce qui justifie alors l'utilisation de traitements invasifs lorsque la gravité de la thrombopénie l'impose.

Traitement pendant la phase aiguë

L'objectif du traitement à cette phase de la maladie est de prévenir la survenue d'un syndrome hémorragique grave en autorisant uniquement les traitements dont les effets secondaires sont mineurs

car une correction spontanée est possible pendant les premiers mois d'évolution. En cas de syndrome hémorragique modéré, une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone (Cortancyl®) est proposée. Ce traitement est administré pendant une période de 3 semaines puis interrompu en quelques jours. Il n'y a pas d'indication à le prolonger car les effets secondaires potentiels d'une corticothérapie prolongée sont trop importants par rapport à l'effet thérapeutique attendu. Lorsqu'il existe un syndrome hémorragique cutanéomuqueux plus important, l'urgence justifie d'utiliser un traitement par IgIV et/ou une corticothérapie à forte dose. Les IgIV sont utilisées à la dose totale de 2 g/kg administrée en 48 heures. Leur coût très élevé limite leur emploi ; des arguments existent dans la littérature pour penser qu'une dose de 1 g/kg est suffisante, au moins pour certains patients. Les corticoïdes à forte dose sont administrés sous la forme de un à trois bolus intraveineux de 15 mg/kg de méthylprednisolone (Solu-Médrol®), en ne dépassant pas une dose totale de 1 g par perfusion. Les transfusions de plaquettes sont réservées aux situations où le pronostic vital est immédiatement mis en jeu (essentiellement les hémorragies cérébro-méningées) car leur intérêt est très discutable au cours des thrombopénies périphériques dans la mesure où les plaquettes transfusées sont immédiatement détruites. Ces traitements permettent d'augmenter transitoirement le chiffre de plaquettes chez la majorité des patients et de maîtriser une complication hémorragique. Cet effet n'est malheureusement le plus souvent que transitoire, en particulier chez l'adulte où le PTAI devient chronique dans 70 % des cas. En cas de récurrence de la thrombopénie, une abstention thérapeutique (ou pour certains un traitement par la dapson [Disulone®]) peut être proposée si le risque de syndrome hémorragique grave est considéré comme

faible ou absent. Dans le cas contraire, il faudra renouveler les traitements initialement efficaces (corticoïdes et/ou IgIV) et éviter de proposer précocement (c'est-à-dire avant au moins 6 mois d'évolution) une splénectomie à un patient ayant encore une chance de guérir « spontanément ».

Traitement des formes chroniques

La conduite à tenir dépend de l'évaluation du risque hémorragique (intensité de la thrombopénie, existence de complications hémorragiques, terrain...). Une abstention thérapeutique est la règle lorsque le chiffre de plaquettes est supérieur à $50 \times 10^9/L$ et qu'il n'y a pas de complications hémorragiques. Entre 30 et $50 \times 10^9/L$, l'attitude thérapeutique dépend du terrain et de l'existence de complications hémorragiques. Lorsque le chiffre de plaquettes est inférieur à $30 \times 10^9/L$, la splénectomie reste le meilleur traitement et permet d'obtenir une guérison ou un chiffre de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/L$ mettant le patient à l'abri de complications hémorragiques dans plus de 80 % des cas. La prise de pénicilline V pendant plusieurs années au décours de la splénectomie est justifiée en raison du risque d'infection grave à pneumocoque. De même, une vaccination contre les infections à germes encapsulés (pneumocoque, *Haemophilus influenzae*, méningocoque) devra être proposée. En cas d'échec de la splénectomie, la dapson (Disulone®) ou le danazol (Danatrol®) peuvent être indiqués. Ce n'est que lorsque ces traitements peu coûteux et souvent bien tolérés sont inefficaces, que des traitements plus lourds tels que les immunosuppresseurs seront proposés après un avis spécialisé, en se rappelant que des traitements qui s'étaient avérés inefficaces avant la splénectomie peuvent le devenir après.

Bertrand Godeau : Praticien hospitalo-universitaire, service de médecine interne I (Pr Annette Schaeffer).

Philippe Bierling : Professeur des Universités, praticien hospitalier, laboratoire d'immunologie leucoplaquettaire, centre de transfusion sanguine Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : B Godeau et P Bierling. Thrombopénies. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0080, 1998, 5 p

R É F É R E N C E S

[1] Cordonnier C, Vernant JP. Anémies hémolytiques par fragmentation (anémies hémolytiques mécaniques). In : Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP eds. L'hématologie de B Dreyfus. Paris : Flammarion, 1992 : 509-515

[2] Georges JN, El-Harake M, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1207-1211

[3] Godeau B, Bierling P. Conduite à tenir devant une thrombopénie grave avec hémorragie. *Rev Prat* 1995 ; 9 : 27-33

[4] Godeau B, Bierling P. SIDA : manifestations hématologiques. In : Girard PM, Katlama C, Pialoux G, Saimot AG eds. SIDA. Paris : Doin, 1994 : 135-142

[5] Godeau B, Bierling P. Traitement du purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte. *Rev Med Interne* 1996 ; 17 : 661-669

[6] Godeau B, Fromont P, Bettaieb A, Duedari N, Bierling P. Le purpura post-transfusionnel. Une cause méconnue de thrombopénie aiguë immunologique. Quatre nouveaux cas. *Presse Med* 1990 ; 19 : 1974-1977

[7] Guerin JM, Barbotin-Larrieu F, Lustman C, Aoula D. Le HELLP syndrome : forme grave de toxémie gravidique. *Ann Med Int (Paris)* 1990 ; 141 : 36-39

[8] Gruel Y. Thrombopénies induites par l'héparine. De la physiopathologie à la thérapeutique. *Ann Med Interne (Paris)* 1997 ; 148 : 136-141

[9] Sultan Y. Pathologie acquise de la coagulation. In : Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP eds. L'hématologie de B Dreyfus. Paris : Flammarion, 1992 : 1148-1156

TRAITEMENTS ANTIPLAQUETTAIRES

JM ZINI

Les traitements antiplaquettaires ont permis une réduction des risques thrombotiques artériels et donc une réduction de la mortalité chez les patients vasculaires. Dans cette classe thérapeutique l'aspirine et la ticlopidine ont montré leur efficacité à travers de grands essais cliniques. Le clopidogrel est un nouveau dérivé de la ticlopidine qui a montré, dans certaines indications, une supériorité sur l'aspirine et qui a une tolérance au moins aussi bonne. De nouvelles thérapeutiques sont en cours de développement (ridogrel, intégréline, lamifiban, Réopro®), mais leurs indications restent à préciser. En prévention primaire le rapport entre le risque hémorragique et le bénéfice antithrombotique n'est pour le moment pas suffisamment favorable pour préconiser ces thérapeutiques chez les sujets sans antécédent vasculaire. En conclusion, l'aspirine reste pour le moment le médicament antiplaquettaire de référence et toute nouvelle thérapeutique doit lui être comparée.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Les plaquettes jouent un rôle majeur dans les thromboses artérielles et dans les complications ischémiques de l'athérosclérose en interagissant avec la paroi vasculaire. Les fonctions plaquettaires sont nombreuses : adhésion, activation, agrégation, sécrétion de granules, apparition d'activités procoagulantes à la surface des plaquettes qui, toutes, sont susceptibles de favoriser la thrombogenèse. Les médicaments antiplaquettaires utilisés aujourd'hui inhibent un ou plusieurs de ces processus d'activation plaquettaire. Durant les dix dernières années, de nombreux travaux fondamentaux et cliniques ont permis de préciser les indications de ces thérapeutiques. Cette revue sera accentuée sur les deux antiplaquettaires le plus couramment utilisés, l'aspirine et la ticlopidine. Les nouvelles molécules seront abordées également, mais leur indication est encore l'objet de débats.

MÉDICAMENTS ANTIPLAQUETTAIRES

Le mécanisme d'action des médicaments antiplaquettaires a été résumé (tableau I). Ces molécules agissent à des niveaux différents sur l'activation plaquettaire, et les essais cliniques en cours sur leur association devraient déboucher sur une meilleure prévention du risque thrombotique.

● Aspirine

Mécanisme d'action

L'aspirine ou l'acide acétylsalicylique (ASA) inhibe de manière irréversible une enzyme, la cyclo-oxygénase (COX). Cette inhibition provoque l'arrêt de la production de thromboxane A₂ par les plaquettes activées. Le thromboxane A₂ entraîne l'agrégation des

Tableau I. – Principaux médicaments antiplaquettaires et mécanisme d'action.

Médicaments	Mécanisme d'action principal
Aspirine	Inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase plaquettaire
Ticlopidine et clopidogrel	Inhibition irréversible de l'activation et de l'agrégation des plaquettes induite par l'adénosine-diphosphate
Dipyridamole	Inhibition de la phosphodiesterase et augmentation du taux d'adénosine monophosphate
Flurbiprofène	Inhibition réversible de la cyclo-oxygénase plaquettaire
Iloprost	Inhibition de l'agrégation plaquettaire
Intégréline	Peptide avec une séquence RGD inhibant de façon réversible la fixation du fibrinogène avec la GPIIb-IIIa
Ridogrel	Inhibition de la thromboxane synthétase et du récepteur du thromboxane
Anticorps monoclonal anti-GPIIb-IIIa	Inhibition de l'interaction du fibrinogène avec la GPIIb-IIIa

plaquettes et est un puissant vasoconstricteur. Une plaquette inhibée par l'ASA sera déficiente en COX sa vie entière (7 à 10 jours), car elle n'a pas la capacité de synthétiser de nouvelles protéines (par absence de noyau). En revanche, les cellules nucléées, et en particulier les cellules endothéliales, retrouvent leur capacité de synthèse des prostaglandines en quelques heures. Une prise par 24 heures en continu permet une action inhibitrice totale sur l'enzyme COX.

Principales indications

Les indications de l'ASA comme agent antiplaquettaire sont : le traitement à la phase aiguë et au long cours de l'infarctus du myocarde, les pontages et les angioplasties coronaires, le traitement des patients avec un angor stable ou instable et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Le traitement par l'ASA peut être discuté dans d'autres situations cliniques, en particulier les artériopathies périphériques, les valvulopathies, la fibrillation auriculaire, la prévention primaire de l'infarctus du myocarde, les thrombocytoses, le diabète, la toxémie

gravidique et le syndrome primaire des antiphospholipides. Ces recommandations sont donc beaucoup plus larges que celles retenues dans les autorisations de mise sur le marché (AMM) par l'agence française du médicament. Elles découlent de consensus internationaux sur l'utilisation de l'ASA.

■ **Traitement de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë** : l'ASA doit être prescrit en association ou non avec l'héparine ou un thrombolytique [2].

■ **Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde** : le rôle préventif de l'ASA est généralement accepté. En 1988, un comité a revu 25 essais cliniques utilisant un agent antiplaquettaire dans la prévention secondaire des accidents vasculaires. Presque tous montraient un effet favorable avec, comme résultats globaux, une réduction de 15 % de la mortalité par accident vasculaire et de 30 % de la récurrence d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral chez 29 000 patients [1].

■ **Pontages, angioplasties, fistules d'hémodialyse et stents** : l'ASA a démontré une efficacité dans la prévention du risque d'occlusion vasculaire dans les

pontages coronariens. Dans les angioplasties, l'ASA diminue le risque de complications thrombotiques immédiates, mais n'a pas d'effet sur les complications plus tardives comme la resténose.

Dans les *stents*, la position évolue rapidement en fonction des nouvelles études cliniques. L'association ASA et ticlopidine semble très efficace.

■ **Angor stable et instable** : quatre essais cliniques randomisés en double aveugle ont montré clairement l'efficacité de l'ASA dans la prévention de l'infarctus du myocarde chez les patients présentant un angor stable ou instable. L'ASA utilisé seul, ou avec l'héparine, diminue de 50 à 70 % la mortalité et le risque d'infarctus du myocarde.

■ **Accidents vasculaires cérébraux ischémiques** : l'ASA permet une diminution de la mortalité après un accident ischémique cérébral transitoire. Une méta-analyse a montré également une diminution du risque d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde non mortel. Les premières études utilisaient des dosages élevés (1 g/j) [6] mais des études plus récentes montrent le même avantage avec des doses beaucoup plus faibles (75 mg/j) [11].

Les données de la littérature sont beaucoup moins claires en cas d'accident vasculaire cérébral constitué, et l'indication de l'ASA dans cette pathologie nécessite de nouvelles études randomisées.

■ **Artériopathies périphériques** : l'ASA réduit le risque de thrombose des prothèses vasculaires. La fréquence des accidents vasculaires dans d'autres territoires (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) légitime la prescription d'ASA. L'ASA n'a pas montré d'efficacité dans les artériopathies distales.

■ **Valvulopathies et prothèses valvulaires** : l'indication de l'ASA est très limitée dans ces pathologies. Il peut être utilisé en association avec les anticoagulants en cas d'embolie, malgré un *international normalised ratio* (INR) dans des valeurs thérapeutiques.

■ **Prévention primaire des infarctus du myocarde** : deux études récentes multicentriques ont été menées chez des hommes médecins n'ayant pas d'antécédent d'infarctus du myocarde. Les résultats ont montré une réduction du risque d'infarctus du myocarde dans l'étude américaine et n'ont pas montré de différence dans l'étude britannique. Mais une analyse globale sur ces deux études montre un avantage de l'ASA dans la prévention des infarctus du myocarde non mortels et dans les accidents vasculaires probablement à cause du petit échantillon de l'étude anglaise. Les données pour la population féminine sont beaucoup plus sujettes à controverse. Malgré des résultats favorables, il n'est pas recommandé d'utiliser l'ASA en prévention primaire, car l'incidence d'accidents vasculaires chez les sujets sains est très faible et le risque de syndrome hémorragique toujours présent (10 accidents vasculaires cérébraux hémorragiques chez les patients prenant de l'ASA par rapport à 2 chez les sujets prenant le placebo, suivi de 5 ans sur 22 000 personnes).

■ **Thrombocytoses** : les thrombocytoses secondaires ne sont pas une indication de l'ASA. La situation est différente dans les syndromes myéloprolifératifs et en particulier dans les thrombocythémies essentielles. En cas d'érythromélagies, l'ASA a une remarquable efficacité. Chez les patients à faible risque vasculaire, il n'y a pas d'étude précisant la place de l'ASA. Dans la population à haut risque il est probable que les traitements cytotoxiques soient le traitement de choix.

■ **Diabète** : l'ASA permet de diminuer les événements vasculaires comme l'a confirmé une méta-analyse de 1994 [2]. La dose minimale efficace n'est pas encore établie.

■ **Syndrome primaire des antiphospholipides** : l'ASA est l'un des traitements, surtout lors des grossesses, mais aucune étude randomisée ne le confirme. En cas d'accident thrombotique veineux, une anticoagulation au long cours est impérative.

■ **Thromboses veineuses** : l'ASA est capable de prévenir les thromboses veineuses après chirurgie, mais cet effet est deux fois moins important que les héparines de bas poids moléculaire. L'ASA et les autres médicaments antiplaquettaires ne sont donc pas indiqués dans la prévention des thromboses veineuses postopératoires.

Doses

Les essais cliniques ont démontré que les doses d'ASA inférieures à 300 mg/j préviennent les complications thrombotiques. Une étude néerlandaise [10] a comparé, dans les accidents vasculaires cérébraux transitoires, les doses de 30 et 283 mg. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux posologies en terme de complications secondaires ou d'effet antithrombotique. Une méta-analyse n'a pas retrouvé de différence, en terme d'activité antithrombotique, entre les essais utilisant 900 à 1 500 mg/j contre placebo, et les essais utilisant 300 à 325 mg/j contre placebo [2].

La dose optimale d'ASA semble donc être entre 30 mg et 320 mg/j. Une posologie journalière entre 80 et 160 mg est conseillée car elle respecte les critères de simplicité, d'action maximale et le risque des prises oubliées. Une dose de 300 mg est nécessaire pour obtenir un effet rapide quand le traitement est débuté en situations thrombotiques aiguës.

Formes galéniques

Les différentes formes d'ASA diffèrent par le lieu et la cinétique d'absorption, mais la pharmacocinétique est identique pour toutes ces formes, une fois le médicament absorbé (demi-vie de 20 minutes). L'intérêt des formes à délitement entérique n'a pas été démontré.

Effets indésirables

Les réactions allergiques sont rares. Le risque de constipation avec l'ASA a été retrouvé dans plusieurs études indépendamment de la dose [6]. Les effets secondaires les plus fréquents sont la toxicité gastrique, rénale et le risque hémorragique. Les données cliniques et endoscopiques ont montré que le risque hémorragique et de gastrite était dose-dépendant. Par ailleurs, l'inhibition de la synthèse rénale de prostaglandines aux doses faibles d'ASA (inférieures à 320 mg/j) est pratiquement négligeable. Ce faisceau d'arguments plaide encore pour l'utilisation de doses entre 80 et 160 mg/j.

Situations particulières

Au cours de la grossesse, des doses inférieures à 150 mg/j n'ont pas d'effet délétère pour la mère ou le fœtus pendant les deux derniers trimestres. Il faut arrêter le traitement une semaine avant l'accouchement.

En cas d'intervention chirurgicale, l'ASA doit être arrêté une semaine avant l'acte chirurgical si cela est possible. En cas d'urgence, le problème chirurgical prime. Il n'y a pas d'examen biologique capable de prédire le risque hémorragique et le temps de saignement n'a qu'une valeur indicative [9].

L'association de l'ASA avec un traitement anticoagulant augmente le risque hémorragique et

doit être évitée. Dans certaines circonstances (thrombolyse, embolies systémiques sur prothèse cardiaque), cette association est nécessaire mais les résultats d'essais cliniques comportant ces thérapeutiques ne sont pas encore publiés.

Suivi biologique

Aucun examen biologique n'est nécessaire pour suivre un patient sous ASA. Certains préconisent d'effectuer un hémogramme à la recherche de saignement occulte.

Pour conclure, l'ASA a montré, à travers de nombreux essais cliniques, une efficacité thrombotique. Cet effet est indépendant de l'âge, du sexe et des facteurs de risque cardiovasculaire. À l'heure actuelle, et en attendant les résultats de nouveaux essais cliniques, il est raisonnable de prescrire des doses de 80 à 160 mg/j dans la plupart des indications envisagées. Il est aussi conseillé de débuter dans les situations aiguës des doses de 300 mg/j. Ces recommandations ne peuvent être que générales et doivent être modulées en fonction de chaque patient.

● Ticlopidine et dérivés

Mécanismes d'action et pharmacocinétique

La ticlopidine inhibe l'agrégation induite par l'adénosine-diphosphate. Cette molécule n'est pas active *in vitro*. Les métabolites actifs altèrent la transduction du signal induit par l'adénosine-diphosphate mais sans que le mécanisme moléculaire soit connu. Il est probable que les autres effets sur la plaquette découlent de cette inhibition (diminution de la liaison du fibrinogène au complexe GPIIb-IIIa, inhibition de l'agrégation induite par le collagène, l'acide arachidonique, l'adrénaline ou la thrombine).

L'effet de la ticlopidine est retardé et n'atteint un plateau qu'au bout d'une semaine. À l'arrêt du traitement, les effets plaquettaires disparaissent en une semaine du fait du caractère irréversible de l'action de ce médicament.

Principales indications

■ **Accidents vasculaires cérébraux** : les études CATS et TASS (*Ticlopidine aspirine stroke study*) [7] ont montré un effet bénéfique de la ticlopidine. L'étude CATS a montré, chez des patients ayant eu un accident vasculaire cérébral récent, une diminution du risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde et de la mortalité vasculaire par rapport à la prise de placebo. L'étude TASS développée dans les accidents vasculaires cérébraux transitoires ou rapidement régressifs a retrouvé un effet supérieur à l'ASA, en prenant comme critères la mortalité globale et la récurrence d'accidents ischémiques neurologiques non mortels (sans différence de sexe).

■ **Artériopathies des membres inférieurs** : une méta-analyse comportant quatre études sur un total de 618 patients présentant une claudication intermittente a montré une réduction relative du risque de 66 % pour la ticlopidine par rapport à un traitement par placebo.

L'étude STIMS a mis en évidence une réduction de la mortalité, de l'incidence d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'accident ischémique transitoire dans le groupe traité par la ticlopidine. À long terme, le groupe de patients traités par ticlopidine a également une réduction de 50 % de la nécessité de revascularisation chirurgicale au niveau des membres inférieurs.

■ **Angor instable** : l'étude STAI [3] a montré que l'administration de ticlopidine dans les 48 premières heures permettait de réduire le risque d'infarctus du myocarde et de mortalité de cause vasculaire chez les sujets présentant un angor instable.

■ **Rétinopathie diabétique** : l'étude TIMAD a montré une diminution de la survenue de microanévrismes dans le groupe ticlopidine, mais cet effet n'est retrouvé que chez les diabétiques sous insuline.

■ **Angioplastie coronaire** : une méta-analyse [2] n'a pu montrer d'effet bénéfique statistiquement significatif de la ticlopidine par rapport à l'ASA dans les pontages coronariens ou dans les revascularisations endoluminales. La conférence de consensus nord-américaine recommande la ticlopidine en cas d'intolérance ou d'événement thrombotique sous ASA, à condition de l'administrer au moins 4 jours avant.

Posologie

La posologie recommandée par l'AMM est de 1 comprimé à 250 mg, matin et soir, bien qu'il existe une grande variabilité individuelle et qu'il y ait un effet proportionnel à la dose pour l'agrégation plaquettaire et le temps de saignement. Toutes les études citées auparavant ont utilisé cette seule posologie, mais la posologie de 1 comprimé/j a été utilisée en cas de diarrhées gênantes.

Effets indésirables

Le risque hémorragique est typiquement celui d'une atteinte de l'hémostase primaire. Dans la seule comparaison avec l'ASA et sur un suivi au long cours il n'y avait pas de différence en nombre global d'hémorragie, mais l'ASA était utilisé à des doses importantes (1 300 mg/j) [7].

La prise de ticlopidine peut entraîner des cytopénies graves. Ce sont surtout des agranulocytoses (moins de $0,5 \cdot 10^9$ polynucléaires neutrophiles/L) qui surviennent pendant les 3 premiers mois de traitement et réversibles à son arrêt. L'incidence est faible (1 %). Il a été également rapporté des thrombopénies. La surveillance de l'hémogramme tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois est donc impérative, permettant le dépistage des complications hématologiques et l'arrêt du traitement.

L'effet indésirable le plus fréquent est digestif ; essentiellement des diarrhées chez 20 % des sujets traités pendant les 2 premières années. Cette complication, qui disparaît à l'arrêt du traitement, nécessite un changement thérapeutique chez 5 % des malades.

Enfin il a été rapporté des manifestations cutanées à type d'urticaire, de prurit et d'érythème. La grossesse et la période d'allaitement sont des contre-indications.

Suivi

Certaines associations médicamenteuses sont à éviter : anticoagulants oraux, héparine, ASA et anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Mais l'association avec l'ASA, durant une période de temps limité, semble très prometteuse dans les prothèses endocoronaires.

La ticlopidine diminue les concentrations sériques de digoxine.

La méthylprednisolone intraveineuse diminue l'allongement, induit par la ticlopidine, du temps de saignement en 1 à 2 heures.

En cas d'intervention chirurgicale, il convient d'arrêter le traitement par ticlopidine 8 jours avant l'acte chirurgical. Le temps de saignement n'est en aucune façon discriminant pour le risque hémorragique [9]. Quelles sont les possibilités thérapeutiques en cas d'urgence vitale ? Il en existe trois mais aucune n'a eu une confirmation dans des essais cliniques. L'injection de corticoïdes (par exemple méthylprednisolone ou équivalent à la dose de 1 mg/kg de poids en

intraveineux, 1 heure avant l'intervention) peut normaliser le temps de saignement. L'injection de desmopressine en intraveineux ou en sous-cutané 1 heure avant l'intervention chirurgicale peut réduire le saignement en mobilisant le facteur von Willebrand endothélial. Mais un certain nombre de complications thrombotiques ont été décrites chez les patients âgés et/ou athéroscléreux imposant une grande prudence. Enfin, la transfusion de concentrés plaquettaires entraîne les risques potentiels de tous les dérivés sanguins. Mais c'est parfois la seule solution chez les patients présentant un syndrome hémorragique en situation d'urgence.

Clopidogrel

Le clopidogrel est un dérivé de la ticlopidine. Aux doses utilisées chez l'homme, l'effet sur l'agrégation est maximal en 3 à 4 jours de traitement, et cet effet est irréversible. La posologie est 7 fois moins importante que pour la ticlopidine (75 mg en une seule prise par jour). L'étude CAPRIE a randomisé en double aveugle ASA (325 mg/j) contre clopidogrel (75 mg/j) chez 19 185 patients ayant présenté un accident vasculaire (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ou artérite des membres inférieurs). Il existe une diminution du risque relatif de 9,4 % dans le « bras » clopidogrel en termes de mortalité vasculaire, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde. La fréquence des effets secondaires du clopidogrel est identique à celle de l'ASA (accident cutané, risque hémorragique et neutropénies) [4].

Ces résultats prouvent l'efficacité des thiénopyridines dans la prévention secondaire des accidents thrombotiques, et vont probablement amener le remplacement de la ticlopidine par le clopidogrel.

AUTRES MÉDICAMENTS ANTIPLAQUETTAIRES

Les fonctions plaquettaires peuvent être modifiées par de nombreux médicaments. Les plus anciens, dipyridamole, anti-inflammatoires stéroïdiens et dérivés de la prostacycline sont utilisés en pratique clinique, mais n'ont pas fait l'objet de grands essais cliniques et leur usage reste modeste. De nouveaux antiplaquettaires sont en développement, en particulier les antagonistes du récepteur GPIIb-IIIa (anticorps monoclonal anti-GPIIb-IIIa et molécules contenant la séquence RGD ou apparentés) et des molécules inhibant la thromboxane synthétase, ou le récepteur du thromboxane A_2 .

● Dipyridamole (ou Persantine®)

Mécanisme d'action

Il inhibe la phosphodiesterase plaquettaire et la captation de l'adénosine. Cela entraîne l'inhibition de l'activation/agrégation plaquettaire par élévation de l'AMPc intraplaquettaire.

Principales indications

Aucune évaluation n'a été faite en monothérapie dans des essais cliniques contrôlés. Les études évaluant l'ASA contre l'association ASA/dipyridamole n'ont montré aucun bénéfice de l'association en ce qui concerne le risque thrombotique. Il n'y a donc aucune raison scientifique d'associer ces deux thérapeutiques.

L'utilisation du dipyridamole reste limitée en association avec les antivitamines K, pour prévenir les complications thrombotiques chez les sujets porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique à haut risque

thrombogène. L'association avec l'ASA est utilisée aussi au décours des pontages coronariens. Mais, aucune étude clinique ne vient corroborer l'intérêt de cette association.

Posologie et effets secondaires

La dose recommandée est de 3 à 4 fois 75 mg/j per os. Le dipyridamole à forte dose est responsable de céphalées, de vertiges, de nausées, de gastralgies, voire de crises d'angor par vol coronaire.

Le dipyridamole n'allonge pas le temps de saignement, et aucune surveillance biologique n'est nécessaire.

● Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Mécanisme d'action

L'indobufène et le flurbiprofène sont deux anti-inflammatoires non stéroïdiens qui inhibent la voie du thromboxane A_2 en inhibant la cyclo-oxygénase plaquettaire de façon réversible. Leur efficacité biologique est bien démontrée, et est proportionnelle à leur concentration plasmatique.

Principales indications

L'indobufène a une efficacité antithrombotique à la fois en prévention secondaire et après chirurgie coronarienne. Mais ce médicament n'est pas commercialisé à l'heure actuelle en France. Le flurbiprofène est le seul médicament de cette classe disponible en France sous la dénomination Cebutid®. Mais, aucune étude contrôlée importante n'a été effectuée avec cet agent.

● Iloprost

Mécanisme d'action

L'iloprost est un analogue stable de la prostacycline. Il se caractérise par une meilleure stabilité et une demi-vie légèrement plus longue que la prostacycline. Il agit par une inhibition puissante de l'agrégation plaquettaire, quel que soit l'agent inducteur, mais son action est dose-dépendante. Cette inhibition est due à une stimulation des récepteurs spécifiques de la prostacycline.

Principales indications, posologie

La seule indication reconnue par l'AMM en France est la maladie de Buerger. Il peut être également utilisé chez les patients présentant une thrombopénie induite par l'héparine ou en cas d'hypertension pulmonaire. De nombreuses autres indications ont été proposées dans la littérature comme l'artériopathie des membres inférieurs, l'infarctus du myocarde ou dans les procédures de circulation extracorporelle, mais aucune de ces indications n'a été démontrée dans de grands essais cliniques.

La posologie recommandée est une perfusion quotidienne de 6 heures en intraveineux de 0,5 à 2 ng/kg/min pendant 2 à 4 semaines.

● Ridogrel

Mécanisme d'action

Cette molécule a été développée pour épargner la voie de la prostacycline endothéliale qui est un agent antiagrégant et vasodilatateur. Le ridogrel inhibe sélectivement la thromboxane synthétase ainsi que les récepteurs plaquettaires du thromboxane et des endoperoxydes proagrégants. Mais il n'a aucun effet sur la voie métabolique de la prostacycline.

Principales indications

Dans le traitement de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, le ridogrel est aussi efficace que l'ASA en association avec la streptokinase en terme de

reperméabilisation coronaire. En revanche, le risque de complications ischémiques secondaires (infarctus du myocarde, angor et accident vasculaire cérébral) était plus faible dans le « bras » ridogrel.

● **Abciximab (Réopro®)**

Mécanisme d'action

Cette molécule est un fragment Fab d'anticorps monoclonal murin relativement spécifique du récepteur GPIIb-IIIa. Il est commercialisé sous le nom de Réopro®. Cet anticorps en se fixant irréversiblement au récepteur du fibrinogène inhibe fortement les fonctions plaquettaires.

Principales indications

L'étude EPIC [5] a montré un bénéfice sur le risque d'événements thrombotiques après angioplastie. En effet la mortalité globale, les infarctus du myocarde mortels et le besoin de revascularisation urgente sont significativement diminués dans le « bras » Réopro®. De même, il existe un effet protecteur à moyen terme puisqu'il y a également une réduction de la fréquence des resténoses à 6 mois. Cet effet bénéfique s'accompagne d'un risque hémorragique multiplié par trois, mais les syndromes hémorragiques sont le plus souvent modérés.

Les essais cliniques suivants ont essayé de réduire ce risque en diminuant les doses d'héparine. Une étude pilote (PROLOG) a confirmé cette approche, ce qui a été confirmé dans une étude comportant plus de patients (EPILOG).

Le Réopro® a également été utilisé dans d'autres indications avec de bons résultats : l'infarctus du

myocarde en traitement adjuvant de la thrombolyse par l'activateur du plasminogène tissulaire en terme de reperméabilisation sans syndrome hémorragique excessif, et dans l'angor instable en association avec les dérivés nitrés, l'héparine ou l'ASA. Les résultats d'une étude clinique (CAPTURE) sont favorables.

L'indication est pour le moment donc réservée, en association avec l'héparine et l'ASA, à la prévention de la thrombose coronaire après angioplastie chez les patients à haut risque thrombotique.

● **Intégréline**

Mécanisme d'action

L'intégréline est une molécule de nature peptidique, active par voie orale qui entre en compétition avec le fibrinogène pour empêcher sa fixation sur le récepteur GPIIb-IIIa. Elle produit un effet antiagrégant proportionnel à la dose et réversible.

Principales indications

Les études ont montré un clair bénéfice de l'intégréline dans la prévention du risque de resténoses dans les angioplasties coronaires et dans la prévention secondaire après un infarctus du myocarde.

● **Lamifiban**

Mécanisme d'action

Cet agent, dérivé amidine, inhibe le récepteur GPIIb-IIIa. Il est de nature non peptidique et entraîne un blocage du récepteur proportionnel à la dose et réversible.

Principales indications

Les études PARAGON et PARADIGM devraient confirmer les premiers résultats favorables dans l'angor instable, et étendront les indications de cette nouvelle classe thérapeutique. Les résultats préliminaires de l'étude PARADIGM montrent une efficacité du lamifiban par rapport au placebo dans le taux de reperméabilisation après thrombolyse pour un infarctus du myocarde [8].

CONCLUSION

Les progrès dans la connaissance fine des interactions entre plaquettes, cellules endothéliales et hémostase ont permis d'identifier de nouvelles cibles pharmacologiques et de développer de nouvelles classes thérapeutiques inhibitrices. Certains de ces médicaments sont déjà en phase d'expérimentation clinique (Réopro®, ridogrel, intégréline, clopidogrel, lamifiban) d'autres sont en cours de développement (inhibiteur de l'interaction GPIIb-facteur Willebrand, inhibiteur du récepteur de la thrombine).

Mais en 1998, l'aspirine reste l'agent antiplaquettaire de référence. De nombreuses études ont montré le bénéfice antithrombotique de l'aspirine à des doses quotidiennes de 80 à 160 mg en une seule prise. Le coût faible et le peu de complications secondaires de ces dosages impliquent que tout nouvel agent thérapeutique antiplaquettaire doit être comparé à l'aspirine avant de pouvoir en mesurer l'intérêt.

Jean-Marc Zini : Praticien hospitalier,
service d'angiohématologie, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : JM Zini. Traitements antiplaquettaires.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0200, 1998, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Antiplatelet trialist's collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet therapy. *Br Med J* 1988 ; 296 : 320-331

[2] Antiplatelet trialist 's collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994 ; 308 : 81-106

[3] Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scrutinio D, Cimminiello C, Aguglia F et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. *Circulation* 1990 ; 82 : 17-26

[4] CAPRIE steering Committee.. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996 ; 348 : 1329-1339

[5] EPIC investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 956-961

[6] Farrel B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991 ; 54 : 1044-1054

[7] Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine aspirin stroke study. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 501-507

[8] Moliterno DJ, Topol EJ. Conjunctive use of platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists and thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1997 ; 78 : 214-219

[9] Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Haemost* 1990 ; 16 : 1-20

[10] The Dutch TIA trial study group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1261-1266

[11] The SALT collaborative group. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991 ; 2 : 1345-1349

TRAITEMENTS PAR LES HÉPARINES

JM ZINI

Les héparines représentent le médicament de choix pour prévenir et traiter la maladie thromboembolique veineuse. L'héparine est également utilisée dans les pathologies artérielles, particulièrement pour prévenir les réocclusions artérielles précoces survenant après thrombolyse ou angioplastie. Schématiquement, il existe deux types d'héparine utilisés en clinique : l'héparine non fractionnée et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Cette dernière classe thérapeutique a permis des modes de prescription différents permettant une amélioration du suivi et une diminution des effets secondaires. Les principales complications de ces traitements restent les syndromes hémorragiques et les thrombopénies à l'héparine. Les complications hémorragiques graves restent un accident sérieux, mais leur fréquence a diminué en définissant des zones d'anticoagulation plus faibles et par l'usage des HBPM. La thrombopénie à l'héparine est potentiellement une complication gravissime que les HBPM n'ont pas éliminée. De nouvelles classes thérapeutiques anticoagulantes permettent de mieux prendre en charge cette complication.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

L'héparine est un polysaccharide sulfaté naturel, présent dans les mastocytes et extrait industriellement du poumon de bœuf ou de l'intestin de porc. Le poids moléculaire des chaînes d'héparine varie de 4 000 Da à 30 000 Da, avec un pic de distribution maximal compris entre 12 000 Da et 15 000 Da. L'action anticoagulante est liée à une structure pentasaccharidique qui n'est présente que dans 30 à 40 % des chaînes polysaccharidiques d'héparine utilisées en thérapeutique.

MÉCANISMES D'ACTION

L'héparine se lie à un domaine spécifique de l'antithrombine III, modifie sa structure et accélère de 1 000 fois la vitesse d'inactivation des enzymes générées au cours de la cascade de coagulation. La thrombine et le facteur Xa sont les principaux facteurs inhibés par l'antithrombine III. Schématiquement, la thrombine générée en petite quantité est capable, par des phénomènes de rétrocontrôle, de catalyser sa propre formation. L'inactivation de cette première trace de thrombine retarde ou arrête la génération de thrombine ultérieure. En fait, l'effet anticoagulant et antithrombotique de l'héparine est beaucoup plus complexe, faisant jouer la plupart des partenaires liés à la thrombose (plaquettes, facteur VIII, TFPI [tissue factor pathway inhibitor], etc).

Les chaînes polysaccharidiques de l'héparine naturelle peuvent être fractionnées par divers procédés. Cela a permis la production de HBPM qui possèdent des propriétés originales par rapport à l'héparine non fractionnée.

PHARMACOCINÉTIQUE

● Héparine non fractionnée

Le temps de demi-vie de l'héparine, après injection intraveineuse, dépend de la dose injectée. Il augmente avec la dose et est de l'ordre de 60 minutes pour une dose moyenne.

Deux mécanismes interviennent dans l'élimination de l'héparine non fractionnée :

- le principal saturable, dû à la captation de l'héparine par les cellules endothéliales de la paroi vasculaire et les macrophages ;
- l'autre non saturable par le rein.

Il existe une grande variation individuelle dans les doses d'héparine, variation de demi-vie, variation de liaison à des protéines (par exemple au cours des syndromes inflammatoires).

● Héparines de bas poids moléculaire

Le temps de demi-vie est indépendant de la dose administrée. La demi-vie des HBPM est environ deux fois plus longue que celle de l'héparine non fractionnée.

Les HBPM sont éliminées par le rein et elles se lient beaucoup moins aux protéines plasmatiques que l'héparine standard.

Il en résulte que la voie sous-cutanée permet une biodisponibilité de 100 % à toute dose, que l'effet biologique d'une dose donnée est prévisible, et qu'en cas d'insuffisance rénale, il y a un risque d'accumulation et de surdosage.

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

● Héparine non fractionnée

L'héparine standard, pour éviter toute erreur, doit être prescrite en unités internationales (UI) et jamais en milligrammes ou en millilitres. De nombreuses études ont confirmé l'efficacité d'une administration d'héparine dans la prévention des thromboses veineuses en milieu chirurgical^[2]. Il est nécessaire de distinguer la prévention des risques modérés et la prévention des risques élevés.

Par risque élevé, il faut entendre non seulement la chirurgie lourde, mais également les facteurs de risque associés : âge avancé, obésité importante, chirurgie avec gros délabrement tissulaire, cancer, antécédent de maladie thromboembolique, anomalie thrombogène de l'hémostase.

Dans les risques modérés, sont comprises les autres situations médicales et chirurgicales.

De ce fait, la définition du niveau de risque est toujours difficile et doit tenir compte de l'ensemble des données cliniques de chaque patient.

Prévention des risques modérés

Cette prévention chez l'adulte nécessite deux à trois injections sous-cutanées de 5 000 UI/j d'héparine standard.

La réduction relative du risque de thrombose est de 60 à 70 %.

Il n'y a pas de surveillance biologique particulière lors de ce traitement, car l'hypocoagulabilité générée est trop faible pour les tests usuels de surveillance et les différentes études ont montré l'absence de risque hémorragique de cette dose.

Prévention des risques élevés

La dose d'héparine injectée dans ces circonstances, et en particulier dans la chirurgie orthopédique, doit

être adaptée quotidiennement pour **obtenir un allongement modéré du temps de céphaline activé (TCA)** (1,2 à 1,3 fois le temps du témoin).

Les injections sous-cutanées (plus rarement, l'héparine sera prescrite en intraveineux continu) seront réalisées toutes les 8 heures, le prélèvement de surveillance s'effectuant à mi-chemin entre deux doses.

Dépistage des thrombopénies

Une numération plaquettaire doit être effectuée avant de débiter le traitement, puis au minimum deux fois par semaine jusqu'au 21^e jour en cas de traitement prolongé. Les thrombopénies qui surviennent après ce délai sont exceptionnelles.

Traitement des thromboses veineuses profondes constituées et des embolies pulmonaires

Depuis 1960, l'héparine a démontré son rôle dans la diminution de la mortalité de l'embolie pulmonaire et dans la prévention des récives de thrombose veineuse profonde (TVP). Les traitements dits curatifs, visant à empêcher l'extension des thromboses constituées, sont une indication indiscutable de l'héparine. **La dose doit être adaptée au poids. La dose moyenne utilisée est de 500 à 600 UI/kg/24 h, quelle que soit la voie d'administration, intraveineuse ou sous-cutanée.** Cette dose sera adaptée ultérieurement en fonction des résultats de la surveillance biologique. Cette dose peut varier de 400 à 800 UI/kg/24 h.

La méthode de référence reste la perfusion continue avec une seringue électrique. Cette perfusion doit être précédée d'un bolus initial de 5 000 UI pour obtenir rapidement une hypocoagulabilité stable.

La voie sous-cutanée, à raison de deux ou trois injections par jour, permet d'obtenir des résultats identiques. La dose totale requise par 24 heures, exprimée en UI, est comparable ou légèrement supérieure à celle qui serait injectée par perfusion continue. Certains préconisent, pour obtenir une hypocoagulabilité dans les meilleurs délais, de faire précéder la première injection sous-cutanée d'un bolus d'héparine en intraveineux de 50 UI/kg, mais cette attitude n'a jamais été évaluée dans des essais thérapeutiques.

La voie intraveineuse discontinue ne doit être utilisée qu'en cas d'impossibilité de la perfusion continue. Les injections doivent se faire toutes les 2 heures, en sachant que la demi-vie de l'héparine par cette voie est de 1 heure.

Surveillance biologique

L'activité circulante de l'héparine est rapidement neutralisée par le facteur 4 plaquettaire. Le prélèvement doit donc être rapidement transporté au laboratoire (en moins de 1 heure) pour séparer les plaquettes du plasma. Une deuxième solution consiste à utiliser, dans les tubes de prélèvement, des inhibiteurs des fonctions plaquettaires.

Deux tests sont disponibles : le TCA ou l'activité antifacteur Xa.

Les avantages du TCA sont sa facilité et sa rapidité d'obtention (automate) ce qui permet d'ajuster les doses d'héparine rapidement. Les inconvénients de ce test sont ces variations en fonction du réactif utilisé et la non-spécificité de son allongement (par exemple, présence d'un anticoagulant circulant ou d'un déficit en facteur XII).

La mesure de l'activité antifacteur Xa, exprimée en UI/mL, est en principe indépendante des réactifs utilisés. Mais elle est moins facile à utiliser dans les situations d'urgence.

Tableau I. – Traitement curatif d'une maladie thromboembolique veineuse par l'héparine non fractionnée. Mode d'administration et surveillance biologique (selon les recommandations du GEHT).

Mode d'administration	Moment du prélèvement	Héparinémie (UI/mL)	TCA malade/témoin
Perfusion continue intra-veineuse	Indifférent	0,3-0,6	2-3
Sous-cutané	Mi-chemin entre deux injections	0,3-0,6	2-3
	Avant injection précédente	0,15	1,5
Intraveineux discontinu toutes les 2 heures	Mi-chemin entre deux injections	0,3-0,6	2-3
	Avant injection suivante	0,15	1,5

GEHT : groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose ; TCA : temps de céphaline activé.

Enfin, il est possible de déterminer l'héparinémie en mesurant l'activité antithrombine du plasma. Les techniques utilisées ont l'avantage d'être simples mais moins précises que celles qui déterminent l'activité antifacteur Xa.

Le tableau I reprend les différentes zones thérapeutiques. L'allongement du TCA dépend du moment du prélèvement par rapport à l'injection d'héparine et de la sensibilité du réactif.

En cas de perfusion continue, le moment du prélèvement est indifférent.

En cas d'injection sous-cutanée, le prélèvement peut être fait à mi-distance de deux injections ou juste avant l'injection suivante.

Le problème des discordances entre les résultats des différents tests d'hémostase est difficile à résoudre. Les grandes études qui ont étudié les traitements par l'héparine n'utilisaient que le TCA. Mais, dans la pratique quotidienne, il existe deux situations où l'héparinémie peut avoir une utilité :

- quand le TCA est anormalement long pour des doses faibles d'héparine (inférieures à 400 UI/kg/24 h) ;
- quand le TCA est insuffisamment long pour des doses fortes (supérieures à 700 UI/kg/24 h).

Dans le premier cas, si l'héparinémie est faible (inférieure à 0,15 UI/mL), il faudra rechercher un déficit méconnu en facteur de la coagulation ou la présence d'un anticoagulant circulant.

Dans le deuxième cas, si l'héparinémie est dans la zone thérapeutique, il est probable qu'il vaut mieux tenir compte de l'héparinémie [6].

Une des causes probables de cette « résistance » est l'augmentation du facteur VIII au cours des syndromes inflammatoires.

Durée optimale du traitement par l'héparine non fractionnée

La durée optimale d'un traitement de maladie thromboembolique veineuse par l'héparine est de 5 à 10 jours. Certains ont même proposé des durées plus courtes, avec des résultats équivalents permettant de réduire le risque de thrombopénie à l'héparine.

Ces traitements courts nécessitent d'introduire très tôt les antagonistes de la vitamine K (AVK) (dès le premier jour), ces thérapeutiques demandant 4 à 6 jours pour être équilibrées.

Le risque de récive thrombotique est aussi bien prévenu par les AVK que par l'héparine non fractionnée sous-cutanée. L'existence d'une embolie pulmonaire ne modifie pas ce schéma général.

Héparines de bas poids moléculaire

Elles sont préparées selon des procédés de fabrication différents, ce qui génèrent des produits qui ont des propriétés différentes. À l'origine, ces HBPM ont été développées sans standardisation, avec des systèmes d'unités propres à chaque préparation. Depuis 1990 [3], les unités propres de chaque fabricant ont été converties à un étalon international (unités internationales antifacteur Xa).

Les concentrations de Clivarine®, Fraxiparine®, Fraxiparine® et Innohep® sont indiquées en UI antifacteur Xa/mL ou par seringue, différent d'un fabricant à l'autre.

La concentration de Lovenox® est indiquée en mg/mL ou par seringue, en sachant que 1 mg de Lovenox® = 100 UI antifacteur Xa.

Les recommandations de posologie, pour une indication donnée, sont celles préconisées par le fabricant et découlent des essais thérapeutiques.

Surveillance d'un traitement par les HBPM

La seule possibilité, en pratique courante, est la détermination de l'activité antifacteur Xa circulante. Il existe deux techniques de dosage :

- la méthode chromogénique ;
- la méthode chronométrique.

La première méthode a l'avantage d'être mieux standardisée. Les prélèvements sont réalisés au pic de l'activité antifacteur Xa, c'est-à-dire 3 à 4 heures après l'injection sous-cutanée.

Le TCA, qui est peu ou pas modifié par les HBPM, n'a aucune utilité pour le suivi, sauf en cas de surdosage important.

L'intérêt du dosage de l'activité antifacteur Xa est de plus en plus remis en question, car les grandes études cliniques ont montré clairement que sa détermination n'influçait pas l'efficacité ou la sécurité du traitement (en dehors des grandes obésités et de l'insuffisance rénale).

Traitement préventif de maladie thromboembolique

Il est inutile de mesurer l'activité antifacteur Xa. En effet, tous les essais thérapeutiques préventifs ont démontré l'efficacité et la sécurité des HBPM, sans prévoir d'adaptation en fonction des résultats de l'activité antifacteur Xa circulante.

Les seules exceptions sont les malades qui présentent un haut risque de thrombose et d'hémorragie, les malades obèses et les insuffisants rénaux. Chez ces rares patients, les doses d'HBPM pourraient être ajustées en fonction des résultats

Tableau II. – Activités antifacteur Xa 3 à 4 heures après l’injection sous-cutanée d’une dose d’héparine de bas poids moléculaire en fonction de la dose et de l’indication.

Produit	Indications	Dose (UI antifacteur Xa)	Héparinémie (UI antifacteur Xa/mL)
Clivarine®	Prévention risque modéré	1750 UI/j	0,10-0,20
Fragmine®	Prévention risque modéré	2500 UI/j	0,15-0,25
Fraxiparine®	Prévention risque modéré	3000 UI/j	0,25-0,35
Innohep®	Prévention risque modéré	2500 UI/j	0,15-0,25
Lovenox®	Prévention risque modéré	20 mg/j	0,10-0,20
Clivarine®	Prévention risque élevé	4200 UI/j	0,25-0,35
Fragmine®	Prévention risque élevé	5000 UI/j	0,35-0,45
Fraxiparine®	Prévention risque élevé	3000 UI/j ⁽¹⁾	0,25-0,35
Innohep®	Prévention risque élevé	4500 UI/j	0,30-0,40
Lovenox®	Prévention risque élevé	40 mg/j	0,30-0,40
Fragmine®	Traitement curatif	100 UI/kg/12 h	0,5-1
Fraxiparine®	Traitement curatif	100 UI/kg/12 h	0,5-1
Innohep®	Traitement curatif	175 UI/kg/24 h	0,5-1,8
Lovenox®	Traitement curatif	1 mg/kg/12 h	0,5-1

Les doses préconisées sont celles qui ont été déterminées à la suite des essais cliniques et qui sont conseillées par le fabricant (autorisation de mise sur le marché). Les valeurs d’activité antifacteur Xa sont données à titre indicatif. Elles ont été déterminées en méthode chromogénique, en utilisant l’étalon international d’héparines à bas poids moléculaire.

⁽¹⁾ Pour la chirurgie orthopédique, les doses doivent être ajustées au poids du malade : 40 UI/kg pendant les 3 premiers jours, puis 60 mg/kg à partir du 4^e jour postopératoire ; UI : unités internationales.

biologiques. Malheureusement, cette attitude n’est validée par aucun essai clinique. Le *tableau II* reprend les valeurs d’antifacteur Xa en fonction du risque thrombotique .

■ **Dépistage des thrombopénies**

Comme pour l’héparine non fractionnée, une numération plaquettaire doit être effectuée avant de débuter le traitement, puis au minimum deux fois par semaine jusqu’au 21^e jour, en cas de traitement prolongé. Bien que cet accident soit plus rare que pour l’héparine standard, d’authentiques cas ont été décrits dans la littérature.

■ **Mise en route du traitement par les HBPM dans le traitement préventif des thromboses**

Dans les risques modérés, l’injection sous-cutanée est effectuée 2 à 4 heures avant l’acte opératoire. Les doses sont de 1 750 UI antifacteur Xa pour la Clivarine®, 2 500 UI antifacteur Xa pour la Fragmine®, 3 000 UI antifacteur Xa pour la Fraxiparine®, 2 500 UI antifacteur Xa pour l’Innohep® et 20 mg pour le Lovenox®.

Dans les risques élevés, l’injection sera réalisée 12 heures avant l’acte opératoire, pour éviter un risque hémorragique trop important. Les posologies sont alors de 4 200 UI antifacteur Xa pour la Clivarine®, 5 000 UI antifacteur Xa pour la Fragmine®, 3 000 UI antifacteur Xa pour la Fraxiparine® (à adapter en fonction du poids du malade pour les interventions sur le genou et la hanche), 4 500 UI antifacteur Xa pour l’Innohep® et 40 mg pour le Lovenox®.

Ces recommandations ne sont données qu’à titre indicatif et il faut se référer aux documentations spécifiques de chaque produit.

Dans le cas d’une anesthésie par voie rachidienne, il est déconseillé d’injecter une HBPM en préopératoire immédiat. La conférence de consensus des hôpitaux de Paris précise que la prophylaxie peut débuter 6 à 8 heures après la ponction, si celle-ci a été atraumatique. Dans le cas contraire, le début de la prophylaxie est retardé.

Traitement des TVP constituées

De nombreux essais thérapeutiques ont montré que les HBPM délivrées en deux injections sous-cutanées sont au moins aussi efficaces que l’héparine non fractionnée en perfusion continue dans les TVP. La méta-analyse publiée récemment par Leizorovicz ^[5],

regroupant 20 essais et 3 333 patients, démontre indiscutablement une supériorité des HBPM sur l’héparine non fractionnée dans les TVP. Cette étude montre une réduction significative de la mortalité, des hémorragies majeures et de l’extension du thrombus. Il existe également une réduction du risque de récidives thromboemboliques mais qui n’atteint pas la significativité.

Actuellement, l’Innohep® a montré des résultats similaires, avec une seule injection sous-cutanée par jour.

Les doses en UI antifacteur Xa sont comparables pour la Fragmine®, pour la Fraxiparine® et pour le Lovenox® : 100 UI antifacteur Xa/kg deux fois par 24 heures. Le traitement curatif pour l’Innohep® est de 175 UI antifacteur Xa/kg une fois par jour.

En ce qui concerne les embolies pulmonaires, de plus en plus d’études montrent que les HBPM ont une efficacité équivalente à l’héparine standard. Récemment, une étude sur un grand nombre de patients a montré que l’Innohep® à la dose de 175 UI antifacteur Xa/kg en une injection par jour, était équivalente à l’héparine non fractionnée en perfusion continue ^[10].

La surveillance d’un traitement curatif par les HBPM n’est pas obligatoire mais il est possible, dans la pratique courante, de mesurer l’activité antifacteur Xa le deuxième jour, 3 à 4 heures après l’injection. Cette activité doit être maintenue entre 0,5 et 1 UI/mL pour les HBPM, en deux injections par jour, et entre 0,5 et 1,8 UI/mL pour l’Innohep®. Les ajustements de posologie sont rares, du fait du peu de variations interindividuelles.

CAS PARTICULIERS

● **Femmes enceintes**

L’héparine non fractionnée ne traverse pas la barrière placentaire et il est possible de l’utiliser tout au long de la grossesse, et même lors de l’allaitement. Les règles de prescription sont identiques à celles décrites précédemment.

De nombreux travaux ont également montré que les HBPM ne traversent pas la barrière placentaire. La prescription d’une HBPM chez une femme enceinte

dépend pour l’instant de la responsabilité du médecin qui doit contrebalancer l’absence d’autorisation de mise sur le marché (AMM) avec l’absence d’effets indésirables reconnus chez la mère et le fœtus, et la commodité d’utilisation dans la prévention au long cours des thromboses.

● **Nouveau-nés**

Il n’y a pas de recommandations officielles du fait de l’absence de données cliniques dans cette tranche d’âge. Le groupe de réflexion du GEHT (groupe d’études sur l’hémostase et la thrombose) donne les conseils suivants :

- les règles générales d’utilisation des héparines chez le très jeune enfant et le nouveau-né sont identiques à celles de l’adulte ;
- la surveillance biologique des traitements doit associer le TCA et l’héparinémie afin de mieux évaluer l’importance respective de l’héparine et de l’immaturité hépatique dans l’allongement du TCA ;
- la surveillance biologique doit être plus attentive que chez l’adulte, en raison des difficultés évoquées plus haut et du risque d’hémorragie intracrânienne chez le nouveau-né prématuré ;
- la surveillance biologique permet de dépister un surdosage possible.

AUTRES INDICATIONS D’UN TRAITEMENT HÉPARINIQUE

● **Circulations extracorporelles**

L’héparine est utilisée à dose massive dans les circulations extracorporelles (CEC) de la chirurgie cardiaque. Les doses utilisées sont de 200 à 300 UI/kg en bolus IV, dose qui est renouvelée en fonction des contrôles et de la durée de l’intervention. Une neutralisation par le sulfate de protamine, en fin d’intervention, est nécessaire.

Pour les HBPM, aucun protocole d’administration n’est défini chez l’homme.

● **Hémodialyse extrarénale**

L’héparine non fractionnée est injectée en bolus dans la ligne artérielle à la dose de 5 000 UI en début d’hémodialyse extrarénale, puis adaptée à chaque malade.

Les HBPM ont un rôle important à jouer dans cette indication. Une étude randomisée entre Fragmine® et héparine standard a montré une efficacité comparable entre les deux produits, avec une légère réduction des besoins transfusionnels dans le bras avec une HBPM ^[9].

COMPLICATIONS

● **Complications hémorragiques**

Les accidents hémorragiques les plus couramment observés sont :

- les hématomes (rétropéritonéaux, sous-cutanés) ;
- les hémorragies digestives ;
- les hématuries ;
- les hémorragies cérébro-méningées.

La fréquence de ces accidents est difficile à établir. Une revue des grandes études de la littérature estime la fréquence des accidents hémorragiques graves au cours des traitements curatifs à 5 % ^[4].

Le traitement consiste à neutraliser l’héparine circulante à l’aide d’une protéine basique, le sulfate de

protamine. Un milligramme de sulfate de protamine neutralise 100 UI d'héparine non fractionnée. Mais il faut tenir compte de la voie d'administration (durée de vie) et du temps écoulé entre l'injection et la décision de neutralisation.

Le sulfate de protamine neutralise complètement l'activité antifacteur IIa, mais incomplètement l'activité antifacteur Xa des HBPM. Ce phénomène induit une **plus grande difficulté à neutraliser un traitement par les HBPM qu'un traitement par l'héparine non fractionnée**. Les recommandations actuelles sont d'utiliser un milligramme de sulfate de protamine pour 100 UI antifacteur Xa d'HBPM.

Des accidents de bradycardie et d'hypotension sont induits par le sulfate de protamine chez de rares sujets, ce qui doit toujours balancer le risque hémorragique réel lié à l'héparine, par rapport au risque d'intolérance au sulfate de protamine.

● **Thrombopénies à l'héparine**

Toutes les héparines actuellement commercialisées peuvent induire une thrombopénie à l'héparine, quels que soient la posologie ou le mode d'administration. Le diagnostic doit être évoqué devant une diminution du compte plaquettaire (inférieur à 100 10⁹/L) à partir du cinquième jour de traitement par l'héparine. Cette diminution peut être brutale et rapide ou progressive. Cette baisse du nombre de plaquettes est parfois plus précoce chez un patient qui a déjà reçu une héparinothérapie. **Après 21 jours de traitement, cet accident devient très exceptionnel.**

Le diagnostic de thrombopénie à l'héparine devient encore plus vraisemblable si, à la chute des plaquettes,

est associée une thrombose artérielle, une thrombose veineuse ou son extension et/ou une coagulopathie de consommation^[11]. La principale difficulté de ce diagnostic résidait dans la confirmation biologique de ce syndrome. En effet, les premiers tests développés nécessitaient des laboratoires très spécialisés et étaient longs à réaliser. En 1995^[11], il a été démontré que la plupart de ces thrombopénies résultaient d'une immunisation contre un complexe héparine-facteur 4 plaquettaire (PF4). Cette découverte a permis la mise au point d'un test ELISA de recherche des anticorps antihéparine-PF4 sensible, spécifique, et à la disposition d'un grand nombre de laboratoires.

En cas de diagnostic de thrombopénie à l'héparine, il faut arrêter immédiatement l'héparine, prendre les mesures d'urgence (thrombectomie, interruption de la veine cave inférieure) et décider d'une anticoagulation en relais.

Les AVK à courte durée d'action ont longtemps été préconisés, mais de nombreuses études ont montré qu'ils pouvaient être responsables de nécroses cutanées extensives des extrémités. L'une des explications de ce phénomène est la persistance de l'activation de la coagulation et de la production de thrombine pendant une dizaine de jours après l'arrêt de l'héparine et les AVK aggravent ce phénomène en faisant chuter les inhibiteurs physiologiques de la coagulation (protéines C et S).

Le remplacement d'une héparine non fractionnée par une HBPM est illogique, car dans 50 % des cas il existe une réaction croisée et les tests biologiques ne sont pas disponibles en urgence.

L'utilisation des médicaments antiplaquettaires comme l'aspirine ou l'Illoprost® est peu efficace.

En fait, deux classes thérapeutiques sont actuellement disponibles pour le clinicien : l'Orgaran® et l'Hirulog®.

L'Orgaran® (danaparoid) est un mélange complexe glycosaminoglycane et qui, dans les séries de la littérature, sur plusieurs centaines de patients, a montré une efficacité de plus de 90 % et une grande sûreté d'utilisation^[7]. Actuellement, ce produit n'est disponible qu'en ATU (autorisation temporaire d'utilisation), auprès des pharmacies hospitalières. La dose préconisée est de 750 UI antifacteur Xa deux fois par jour.

Le Refludan® (lepiradine) ou l'Hirulog® sont des médicaments recombinants dérivés de l'hirudine, une protéine antithrombine directe produite par la sangsue qui ont également montré une efficacité remarquable dans ces accidents^[8]. Rappelons que le meilleur traitement de cet accident est préventif. Il faut donc réduire au minimum les traitements hépariniques et utiliser rapidement les AVK. En cas de traitement prolongé, un suivi très régulier de la numération plaquettaire devrait permettre de prévenir les conséquences parfois dramatiques de cet accident.

CONCLUSION

En 1998, les héparines représentent toujours le traitement antithrombotique de référence. De nouvelles molécules sont en développement mais leur intérêt en thérapeutique est encore à démontrer.

Jean-Marc Zini : Praticien hospitalier,
service d'angiohématologie, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : JM Zini. Traitements par les héparines.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0220, 1998, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Amiral J, Bridey F, Wolf M, Boyer-Neumann C, Fressinaud E, Vissac AM et al . Antibodies to macromolecular platelet factor 4-heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia: a study of 44 cases. *Thromb Haemost* 1995 ; 73 : 21-28

[2] Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1162-1173

[3] Dautzenberg MD, Bara L, Cornu P, Samama M et al. Specific anti Xa activity of LMWH (Kabi 2 165, CY 216, PK 10169) against the first international standard of LMWH: a collaborative study. *Thromb Haemost* 1990 ; 64 : 490-491

[4] Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L et al. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1995 ; 108 (suppl) : S258-S275

[5] Leizorovicz A. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep venous thrombosis. An updated meta-analysis. *Drugs* 1996 ; 52 (suppl 7) : S30-S37

[6] Levine M, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Cruickshank M, Weitz J et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994 ; 154 : 49-56

[7] Magnani HN. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 patients treated with organan. *Thromb Haemost* 1993 ; 70 : 554-561

[8] Schmidt OH, Lang W. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic arterial occlusion treated with recombinant hirudin.*N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1389

[9] Schrader J, Stibbe W, Armstrong VW, Kandt M, Muche R, Kosterling H et al. Comparison of low molecular weight heparin to standard heparin in hemodialysis/hemofiltration. *Kidney Int* 1988 ; 33 : 890-895

[10] Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. In : The THESEE Study Group. Tinzaparine ou héparine standard : évaluations dans l'embolie pulmonaire. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 663-669

[11] Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. Pathogenesis, frequency, avoidance and management. *Drug Saf* 1997 ; 17 : 325-341

TRANSFUSION SANGUINE

A LAVAUD, P BIERLING

INTRODUCTION

La transmission par voie transfusionnelle du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a fait prendre conscience des risques liés à la transfusion de produits sanguins d'origine humaine et a conduit la tutelle à restructurer le système transfusionnel français. Cette restructuration a été faite sans que soient remis en cause les principes de son organisation basée sur l'anonymat et le bénévolat du don, ni le monopole des établissements de transfusion sanguine (ETS) sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, depuis le donneur jusqu'au receveur. Cette restructuration a comporté la création d'une agence française du sang (AFS), la mise en place d'un réseau d'hémovigilance et le regroupement des activités de traitement et de fractionnement du plasma au niveau du laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFFB), sous la tutelle de l'agence du médicament. Parallèlement, les ETS diversifient leurs activités en prenant par exemple en charge la préparation et la conservation des greffons de cellules souches hématopoïétiques, qui ne sont plus seulement issus de la moelle osseuse mais peuvent aussi provenir du sang périphérique ou du sang de cordon, et leur manipulation au laboratoire (« thérapie cellulaire »).

L'objectif, pour les années à venir, sera de faire évoluer les pratiques médicales et de mettre à disposition des produits de substitution afin de diminuer le recours aux produits sanguins d'origine humaine. Dans l'immédiat, le système transfusionnel distribue les produits les plus sûrs en l'état actuel des connaissances.

PRODUITS SANGUINS LABILES

● Définition

On distingue les produits sanguins labiles (PSL) qui contiennent des cellules et les produits sanguins stables (PSS), acellulaires, dont les indications ne seront pas discutées ici puisqu'ils sont maintenant définis comme des « médicaments dérivés du sang » et relèvent de la responsabilité des pharmacies (concentrés d'albumine, d'immunoglobulines et de facteurs de la coagulation). La préservation de la fonctionnalité des cellules des PSL n'autorise pas l'application des traitements viroatténuateurs actuellement disponibles (solvant-détergent ou pasteurisation par exemple) comme c'est le cas pour les PSS, expliquant qu'ils puissent encore être impliqués dans la transmission de virus.

● Sélection des donneurs et types de dons

La règle est de ne nuire ni aux donneurs ni aux receveurs. Une sélection efficace des donneurs vise donc à soustraire du don à la fois les donneurs

Produits sanguins labiles (PSL)

Ils sont issus du fractionnement des dons de sang total ou de prélèvements d'aphérèses à l'aide de séparateurs de cellules.

- ✓ *Concentrés de globules rouges (CG).*
- ✓ *Concentrés de plaquettes standards (CPS).*
- ✓ *Concentrés de plaquettes d'aphérèses (CPA).*
- ✓ *Concentrés de granulocytes d'aphérèses.*
- ✓ *Plasmas frais congelés (PFC).*
- ✓ *Concentrés de cellules souches hématopoïétiques (CSH).*

pour qui le prélèvement pourrait avoir des conséquences néfastes, et ceux dont le sang pourrait induire des complications chez le receveur. Le don de sang est soumis, en France, aux règles d'anonymat, de bénévolat, et de gratuité pour les receveurs. Les critères de sélection au don comprennent l'âge, le sexe, les antécédents médicochirurgicaux, et prennent en considération des caractéristiques associées à un haut risque de transmission d'agents infectieux.

À côté du prélèvement de sang total dont la quantité est limitée (7 mL/kg pour ne pas induire d'anémie chez le donneur), se sont développés les prélèvements « d'aphérèse » à l'aide de

séparateurs de cellules, qui permettent de prélever en plus grande quantité des plaquettes, du plasma ou des granulocytes ; l'appareil restitue au donneur les composants du sang non destinés à être prélevés.

● Contrôle biologique des dons

Sur chaque don sont effectués, outre les examens immunohématologiques nécessaires à la compatibilité immunologique de la transfusion, le dépistage systématique de la syphilis, de l'antigène HBs, des anticorps anti-HBc, anti-VHC, anti-VIH 1 et 2, anti-HTLV 1 et 2, et le dosage des alanine-aminotransférases (ALAT). La recherche d'anticorps anti-HBc ou d'une élévation des ALAT vise à éliminer du don des donneurs séronégatifs qui pourraient présenter un risque plus élevé de transmission de maladies virales. Tout résultat positif conduit à la destruction du don et à l'information du donneur. La recherche d'anticorps antipaludéens est effectuée lorsque le donneur a séjourné récemment en zone d'endémie. La sérologie du Cytomégalovirus (CMV) est réalisée en vue de la sélection ultérieure de produits « CMV négatifs » (tableau I).

● Fractionnement

Le sang total subit une série de centrifugations et d'extractions qui aboutissent à la production, pour chaque don, d'un concentré de globules rouges (CG), d'un concentré de plaquettes standard (CPS) et d'une unité de plasma. Les CP et les plasmas peuvent aussi être prélevés respectivement par cytophérèses ou plasmaphérèses. Les principales caractéristiques des PSL sont résumées dans le *tableau II*. Le plasma adressé au LFFB est destiné à la production des médicaments dérivés du sang.

Principales contre-indications au don du sang

- ✓ *Âge supérieur à 65 ans pour le don de sang total, à 60 ans pour les dons de plaquettes et de plasmas d'aphérèses, à 50 ans pour les dons de granulocytes.*
- ✓ *Poids inférieur à 48 kg.*
- ✓ *Hémoglobine < 11g/dL.*
- ✓ *Cardiopathie instable.*
- ✓ *Prise médicamenteuse récente pouvant nuire au receveur.*
- ✓ *Antécédents de maladies auto-immunes, de cancer.*
- ✓ *Vaccination datant de moins de 10 jours.*
- ✓ *Infection récente.*
- ✓ *Chirurgie dentaire datant de moins de 1 mois.*
- ✓ *Antécédent de greffe de cornée ou de dure-mère ou de maladies neurodégénératives dans l'entourage familial (prévention de la transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob).*
- ✓ *Chirurgie viscérale ou examen endoscopique datant de moins de 6 mois, antécédent de transfusion sanguine (chaîne de transmission du virus de l'hépatite C).*
- ✓ *Antécédent de toxicomanie intraveineuse ou de pratiques sexuelles « à risque » ou de rapports sexuels avec un nouveau partenaire dans les 6 derniers mois.*

Tableau I. – Qualifications et transformations des PSL.

	Complications prévenues et indications
Phénotypé : CG	Prévention de l’immunisation antiérythrocytaire chez les polytransfusés, les enfants de sexe féminin et les femmes en âge de procréer Traitement des malades immunisés
CPA	Traitement des malades présentant une immunisation anti-HLA ou anti-HPA
CMV négatif	Prévention de la primo-infection à CMV chez les malades séronégatifs et immunodéprimés : TF fœtales, prématurés, déficits immunitaires congénitaux sévères, auto- ou allogreffes de CSH, greffes d’organe, femmes enceintes
Déleucocytation*	Prévention : — de l’immunisation anti-HLA — des réactions transfusionnelles d’intolérance immédiate (frissons-hyperthermie) — de la transmission du CMV — des accidents bactériens liés à la transfusion — de l’effet immunosuppresseur de la transfusion
Irradiation (25 à 45 Gy)	Prévention de la réaction du « greffon contre l’hôte » (GVH) post-transfusionnelle chez les malades immunodéprimés : TF fœtales, prématurés, déficits immunitaires congénitaux sévères, auto- ou allogreffes de CSH
Cryoconservation	Constitution de réserves de PSL pour les malades présentant une allo-immunisation large ou un groupe sanguin rare
Déplasmatisation	Prévention des réactions anaphylactiques liées à une intolérance aux protéines plasmatiques

La notion de « qualification » reflète une qualité intrinsèque du produit sanguin ; une « transformation » apporte une qualité supplémentaire au produit par rapport à ses caractéristiques originales.
TF : transfusion ; CSH : cellules souches hématopoïétiques ; HLA : Human Leucocyte Antigen ; HPA : Human Platelet Antigen ; CMV : Cytomégalo­virus.
* Le contenu en leucocytes résiduels doit être inférieur à 1.10⁶ par unité de CG ou CPA ou par mélange de CPS. Les indications de la déleucocytation sont actuellement discutées (malades transfusés en CP, polytransfusés, malades greffés d’organe, transfusions fœtales, prématurés, femmes enceintes...). Depuis le 1^{er} Avril 1998 tous les PSL sont systématiquement déleucocytés.

Tableau II. – Caractéristiques des produits sanguins labiles (PSL).

	Concentré de globules rouges	Concentrés de plaquettes		Plasmas**
		Standards	Aphérèses	
Volume Contenu	> 175 mL ≥ 45 gHb 60-80 % Ht	40-60 mL > 0,5.10 ¹¹ plaq	200-650 mL 2 à 8.10 ¹¹ plaq	200 mL en moyenne prot ≥ 50 g/L contenu cellulaire : < 25.10 ⁹ plaq/L. Fac- teurs de la coagulation > 70 % de la normale
T° conservation Durée de conservation	2 à 8 °C 42 jours*	20 à 24 °C, agitation continue 3 à 5 jours		- 30 °C 1 an

Hb : hémoglobine ; Ht : hématocrite ; T° : température en degré Celsius.
* Conservé dans une solution saline, adénine, glucose, mannitol (SAG Mannitol).
** Cf encadré « Plasmas thérapeutiques ».
Après distribution nominale, les concentrés globulaires et plaquettaires doivent être transfusés dans un délai maximal de 6 heures. Les plasmas doivent être transfusés dans les 2 heures qui suivent leur décongélation rapide à 37 °C.

● **Qualifications et transformations des produits sanguins labiles (tableau I)**

Les qualifications et transformations applicables aux CG et CP permettent d’adapter les prescriptions aux caractéristiques des malades. Leurs indications respectives dépendent des complications que l’on souhaite prévenir et/ou traiter^[3, 4].

INDICATIONS DES PRODUITS SANGUINS LABILES

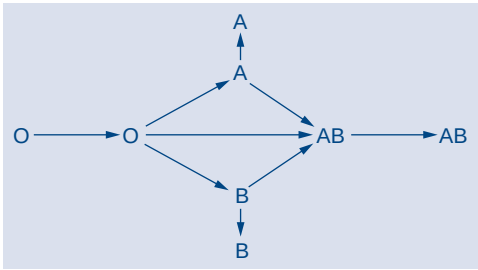
● **Concentrés de globules rouges**

Les globules rouges contiennent l’hémoglobine qui assure le transport et la libération de l’oxygène aux tissus. La transfusion de CG est indiquée si l’anémie est responsable d’une hypoxie tissulaire mal tolérée. Le diagnostic de sa cause devra être établi avant de porter l’indication de la transfusion ;

par exemple, en cas de carence vitaminique et/ou martiale, une supplémentation pourra éviter le recours à la transfusion.

Règles de compatibilité érythrocytaire (fig 1)

La transfusion doit toujours être compatible pour ne pas être compliquée d’accident hémolytique, c’est-à-dire ne pas apporter d’antigènes reconnus par des anticorps présents chez le malade. Le groupe sanguin ABO est défini par la présence ou l’absence d’antigènes A et/ou B sur la surface des globules rouges et d’anticorps anti-A et/ou anti-B dans le sérum. Tout sujet possède des anticorps dirigés contre le (s) antigène (s) A ou B qu’il ne possède pas. Ces anticorps sont dits naturels et réguliers car ils sont constamment présents. Le choix du CG à transfuser doit aussi tenir compte de l’éventuelle présence chez le donneur d’anticorps anti-A et/ou anti-B de fort titre, hémolysants ; les CG issus de ces « donneurs dangereux » sont strictement réservés à la transfusion isogroupe pour éviter un conflit



1 Règles de compatibilité ABO.
La compatibilité ABO est indispensable. Elle doit être vérifiée lors de la pose de chaque CG par le contrôle ultime au lit du malade immédiatement avant la transfusion. Lorsque la transfusion n’est pas isogroupe mais seulement compatible (par exemple O→A), seuls des CG issus de donneurs dépourvus d’anticorps anti-A (ou anti-B si O→B) de fort titre et/ou hémolysants pourront être utilisés (la présence de tels anticorps est identifiée par une mention apposée sur la poche : « Réserver exclusivement à une transfusion isogroupe ABO »).

immunologique qui pourrait conduire à un accident hémolytique. La recherche d’agglutinines irrégulières (RAI) chez le receveur est systématique avant transfusion et permet la mise en évidence d’alloanticorps dirigés contre des antigènes d’autres systèmes de groupe sanguin qui peuvent, lors de transfusions incompatibles, eux aussi être responsables d’accidents hémolytiques du même type. Ces anticorps sont dits « irréguliers » puisqu’ils se développent de manière inconstante à la suite de transfusions ou de grossesses. Il est possible de prévenir leur apparition après transfusion en utilisant des CG dont les globules rouges n’expriment pas les antigènes immunogènes absents chez le malade (CG phénotypés) et contre lesquels il serait susceptible de s’immuniser. L’antigène Rhésus D étant l’antigène le plus immunogène, les sujets Rhésus D négatif sont systématiquement transfusés avec des CG Rhésus D négatif. La prévention de l’immunisation est étendue aux autres antigènes des systèmes Rhésus et Kell chez les femmes susceptibles de procréer (pour prévenir la maladie hémolytique du nouveau-né qui est une autre complication de la présence de ces anticorps) et chez les malades polytransfusés (tableau III).

Indication en médecine

La transfusion est discutée, en l’absence de facteur aggravant (insuffisance cardiaque, coronarienne, respiratoire), lorsque le taux d’hémoglobine est inférieur à 6-7 g/dL. Il est admis que les malades d’oncohématologie, soumis à une chimiothérapie myéloablatrice, qui ne permet pas la correction de l’anémie, échappent à cette règle ; la transfusion est alors quasi systématique lorsque le taux d’hémoglobine est inférieur à 8 g/dL.

Indication en chirurgie

En dehors des situations d’hémorragies aiguës ou de l’association à une pathologie cardiovasculaire susceptible de se décompenser, il est habituel de ne transfuser les malades en pré- ou peropératoire que lorsque le taux d’hémoglobine est inférieur ou égal à 7-8 g/L. En postopératoire, l’indication de la transfusion est fonction de la tolérance de l’anémie. Certains malades peuvent bénéficier des techniques d’autotransfusion afin de supprimer ou réduire le recours à la transfusion homologe (tableau IV). La

Tableau III. – Principaux antigènes érythrocytaires responsables d’allo-immunisation.	
Groupe sanguin	Antigène (s) immunogène (s) (par ordre décroissant)
Rhésus	D
Kell	K
Rhésus	c, E, C
Duffy	Fya
Rhésus	e
Kidd	Jka
Ss	S, s

Les antigènes sont indiqués par ordre décroissant d’immunogénicité, c’est-à-dire de leur capacité à induire l’apparition d’alloanticorps.

Tableau IV. – Techniques d’autotransfusion.		
	Type de prélèvement	Commentaires
Transfusion autologue programmée	Deux à quatre prélèvements de sang total	Dans les 42 jours précédant l’acte chirurgical
Érythrocytaphérèse	Sur séparateur de cellules	Dans les 2-7 jours précédant l’acte chirurgical
Hémodilution normovolémique intentionnelle	Substitution du sang prélevé par des colloïdes, retransfusion en cours d’intervention	Préopératoire immédiat
Récupération per- ou postopératoire	Récupération des pertes hémorragiques (drain, site opératoire, épanchement), retransfusion après lavage et élimination des débris et agrégats	Contre-indications : chirurgie septique ou carcinologique

transfusion autologue différée est la plus utilisée et s’applique aux actes chirurgicaux programmés dont on peut prévoir qu’ils nécessiteront le recours à la transfusion de deux à quatre CG. Elle ne peut être réalisée qu’en l’absence de contre-indication médicale aux prélèvements et sous couvert d’une supplémentation en fer. La transfusion des CG d’autotransfusion n’est pas totalement dénuée de risques (inversion de poche, risque bactérien) ; elle ne dispense pas de la mise en œuvre des mesures habituelles de sécurité transfusionnelle.

● **Concentrés de plaquettes** ^[4]

Ils sont indiqués pour contrôler (transfusion curative) ou prévenir (transfusion prophylactique) un syndrome hémorragique lié à une thrombopathie ou une thrombopénie lorsque celle-ci est centrale. La

dose efficace pour chaque épisode transfusionnel est de 0,05 à 0,1.10¹¹ plaquettes/kg de poids du malade, soit pour un adulte un ou deux CPA ou un mélange de sept à dix CPS. La durée de vie des plaquettes transfusées est de 3 à 6 jours. La transfusion doit être compatible vis-à-vis des anticorps anti-HLA éventuellement présents chez le malade qu’il faudra donc rechercher avant transfusion. L’intérêt de la transfusion curative est de réduire le nombre de transfusions et donc les risques et les coûts de la transfusion. L’attitude prophylactique est cependant le plus souvent choisie car elle permet de diminuer la fréquence et la gravité des hémorragies (tableau V). Le choix du type de CP à transfuser est discuté. Les CPS sont de moins en moins utilisés, bien que pourtant plus facilement disponibles, car une dose efficace nécessite le

Tableau V. – Seuils transfusionnels et transfusion de CP.			
Chirurgie		Onco-hématologie	
50.10 ⁹ plaquettes/L	Absence d’autre facteur de risque hémorragique	10.10 ⁹ plaquettes/L	Absence d’autre facteur de risque hémorragique
80.10 ⁹ à 100.10 ⁹ plaquettes/L	Chirurgie du SNC, œil, foie, gros vaisseaux, CEC, TF massive > une masse sanguine, autres anomalies de l’hémostase ou de la coagulation, CIVD, traitement anticoagulant	20.10 ⁹ plaquettes/L	Autres anomalies associées de l’hémostase primaire ou de la coagulation, chute de plus de 50 % du taux de plaquettes dans les dernières 24 heures, fièvre, lésions anatomiques (ulcère,...), hémorragies rétinienne,...
		50.10 ⁹ plaquettes/L	CIVD ou troubles de la coagulation sévères, gestes invasifs, hémorragies sévères, traitement anticoagulant ou fibrinolytique associé

Le seuil transfusionnel est défini comme le taux de plaquettes en deçà duquel il existe une augmentation du risque de survenue d’un syndrome hémorragique, et donc à partir duquel une transfusion « prophylactique » de plaquettes est recommandée.
SNC : système nerveux central ; CEC : circulation extracorporelle ; TF : transfusion ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

mélange de CPS provenant de donneurs différents et augmente le risque de transmission virale.

● **Plasmas thérapeutiques**

Il existe deux types de plasma dont le mode de préparation permet de réduire le risque de transmission des maladies virales. Leur utilisation est réglementée : ils ne doivent être transfusés qu’au décours d’hémorragies aiguës ou de coagulopathies graves de consommation avec effondrement des facteurs de la coagulation ou chez des malades présentant des déficits complexes rares en facteurs de la coagulation lorsque les fractions coagulantes spécifiques ne sont pas disponibles.

Plasmas thérapeutiques
Tous les plasmas à usage thérapeutique sont conservés sous forme congelée (PFC : plasma frais congelé). Les PFC disponibles bénéficient, lors de leur préparation, de procédés visant à atténuer le risque de transmission virale.
✓ **PFC sécurisé : issu d’un donneur dont les sérologies vis-à-vis des virus transmissibles par la transfusion ont été contrôlées négatives au moins 120 jours après le don à partir duquel le produit a été fabriqué.**
✓ **PFC viro-atténué (PVA ou PVI pour « inactivé ») : le traitement par solvant-détergent agit sur les virus à enveloppe lipidique tels le VIH et les virus des hépatites B et C. Il est en revanche inefficace sur les virus non enveloppés tels le Parvovirus, le virus de l’hépatite A ; sa réalisation impose la constitution préalable de mélanges de plasmas.**

● **Concentrés de granulocytes d’aphérèse**

Leur intérêt n’a jamais été formellement démontré chez l’adulte. Leur indication est donc exceptionnelle : sepsis grave non contrôlé par les antibiotiques et les antifongiques avec neutropénie sévère (< 0,2.10⁹/L polynucléaires neutrophiles) malgré l’utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique.

RISQUES TRANSFUSIONNELS : HÉMOVIGILANCE

L'hémovigilance est un système de veille et d'alerte sanitaire qui s'appuie sur des procédures de surveillance, mises en place depuis la collecte du sang jusqu'au suivi du receveur, pour analyser les informations en rapport avec la survenue d'effets secondaires liés à la transfusion, et en cas de défaillance, mettre en œuvre des mesures correctrices. La traçabilité des PSL, la déclaration de tout effet indésirable lié à la transfusion, la rédaction de protocoles transfusionnels et la formation des personnels médicaux et paramédicaux en sont les outils. La « traçabilité » permet de repérer, grâce à un numéro d'identification unique, un PSL à toutes les étapes de sa préparation jusqu'à sa transfusion effective. Les patients doivent être informés, avant la transfusion, des risques résiduels encourus et, après, par écrit que leur état a nécessité le recours à la transfusion de PSL et des conséquences éventuelles de la thérapeutique instituée. La recherche avant, et 3 mois après la transfusion, des marqueurs du VHC, du VIH, de l'apparition d'agglutinines irrégulières et d'une élévation des ALAT est recommandée.

● Risques immunologiques ^[3]

Conflits liés à une incompatibilité vis-à-vis des antigènes érythrocytaires

Il s'agit des complications les plus fréquentes et les plus préoccupantes de la transfusion (1/6 000 à 1/12 000 transfusions). Le strict respect des règles de sécurité transfusionnelle permet de les éviter.

Conflits liés à une incompatibilité vis-à-vis des antigènes HLA

Les antigènes HLA de classe I sont exprimés sur la surface des leucocytes et des plaquettes présents dans les PSL. Leur transfusion provoque fréquemment l'apparition chez le receveur d'anticorps anti-HLA. L'immunisation peut être prévenue par l'utilisation de PSL déleucocytés. Les anticorps anti-HLA sont responsables de réactions d'intolérance de type « frissons-hyperthermie » lors de la transfusion de PSL imparfaitement déleucocytés, et de l'inefficacité des transfusions de CP non HLA-compatibles.

Conflits liés à une incompatibilité vis-à-vis des protéines plasmatiques

Certains malades peuvent développer, au décours d'une transfusion ou d'une grossesse, des anticorps anti-immunoglobulines (anti-IgA) qui peuvent, lors d'une transfusion ultérieure, être responsables d'un choc anaphylactique qui pourra être prévenu par la déplasmatisation des PSL.

Conflits liés à une incompatibilité vis-à-vis des antigènes plaquettaires

La transfusion et la grossesse peuvent induire l'apparition d'anticorps dirigés contre des antigènes allotypiques de la membrane plaquettaire. Ces anticorps peuvent être responsables d'un état réfractaire aux transfusions de CP, et/ou d'un purpura post-transfusionnel caractérisé par la destruction immunologique des plaquettes autologues 8 à 12 jours après la transfusion de PSL contaminés par des plaquettes incompatibles.

Conflits liés à une incompatibilité vis-à-vis des antigènes granulocytaires

La transfusion de granulocytes incompatibles, qui peuvent contaminer les PSL, à un malade présentant un alloanticorps antipolynucléaires neutrophiles peut être responsable d'un tableau sévère de détresse respiratoire aiguë.

● Risque bactérien ^[2]

La transfusion de PSL peut être compliquée d'accident septique chez le receveur lié à la contamination du produit par une bactérie. Le risque est évalué à 1/25 000 transfusions. La contamination du produit est le plus souvent due au prélèvement d'un donneur en phase de bactériémie asymptomatique. La symptomatologie clinique est différente selon le type de produit incriminé. Lorsqu'une transfusion de CP est en cause, du fait de sa durée limitée de conservation, la symptomatologie est habituellement celle d'un syndrome septicémique qui peut être sévère. Lorsqu'un CG (qui peut être conservé jusqu'à 42 jours) est incriminé, les bactéries ont pu libérer des endotoxines et le tableau est souvent celui d'un choc endotoxinique le plus

souvent fatal en quelques heures. La prévention repose essentiellement sur l'éviction des donneurs ayant présenté récemment une maladie infectieuse et le strict respect de la chaîne du froid qui limite la multiplication de la plupart des germes ayant pu contaminer le produit.

● Risque viral ^[1]

L'existence d'une phase sérologique muette, alors que le donneur peut être contaminant, explique qu'il persiste un risque de transmission par la transfusion des virus des hépatites et des rétrovirus. Le risque est faible et décroît d'année en année grâce à une meilleure sélection des donneurs et à une amélioration de la sensibilité des tests de dépistage. La diminution du risque serait en théorie encore possible, au moins pour les virus connus, en recherchant le génome par des techniques de biologie moléculaire sur chaque don. Cette attitude aurait des conséquences économiques majeures qui justifieraient l'analyse de son rapport coût/efficacité.

La prévention de la contamination par le virus de l'hépatite B repose chaque fois que possible sur la vaccination des futurs transfusés. Le risque viral résiduel est de 1/180 000 dons. Le risque résiduel de transmission du VHC est de 1/200 000 dons. Il n'est pas démontré que les autres virus considérés comme hépatotropes (VHG) soient directement impliqués dans des hépatites post-transfusionnelles. La transmission du CMV, potentiellement responsable chez les sujets sévèrement immunodéprimés d'un tableau sévère (pneumopathie, colite, hépatite, pancytopenie), doit être prévenue par l'utilisation de produits provenant de donneurs séronégatifs et/ou par la déleucocytation des PSL qui est maintenant systématique. La transmission du Parvovirus B19 est incriminée dans la survenue d'érythroblastopénie aiguë chez des sujets porteurs d'hémolyse chronique, de déficit immunitaire congénital ou acquis. La transmission du VIH est devenue exceptionnelle (risque résiduel de 1/1 000 000 dons), tout comme celle de l'HTLV1 (risque résiduel de 1/5 000 000 dons).

Accidents hémolytiques

La transfusion de CG ABO incompatible provoque l'hémolyse intravasculaire immédiate des globules rouges transfusés qui explique les signes d'intolérance transfusionnelle habituellement observés tels les douleurs lombaires, un malaise, une hypotension et/ou un état de choc dû à un collapsus cardiovasculaire, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) qui, chez le malade anesthésié, se traduira par l'apparition d'hémorragies diffuses. Le diagnostic est suspecté devant l'aspect rosé (« laqué ») du sérum, l'émission d'urines rouge foncé (« porto ») et/ou l'oligoanurie avec insuffisance rénale aiguë secondaire au collapsus cardiovasculaire. Il est confirmé par le contrôle au laboratoire des groupes sanguins ABO du malade et du CG transfusé, par la détection d'anticorps anti-A et/ou B fixés à la surface des hématies non encore hémolysées dont témoigne un test de Coombs direct positif, et le tableau biologique d'hémolyse. L'évolution peut se faire vers le décès, l'insuffisance rénale chronique ou la survie sans séquelle. La prévention repose sur des circuits de distribution sans faille, la qualité du bilan prétransfusionnel et en particulier la vérification de l'identification du malade au moment de l'étiquetage des tubes, la concordance des PSL avec le protocole transfusionnel et, dernière étape clé, la réalisation du contrôle ultime de la compatibilité ABO de chaque CG avec le sang du malade sur le lieu même de la transfusion, immédiatement avant celle-ci. Les accidents hémolytiques, liés à la présence d'anticorps d'allo-immunisation (tableau III) peuvent être responsables du même tableau clinique. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'anticorps sur les hématies transfusées, et à l'état libre dans le sérum. Dans ces cas l'incompatibilité peut aussi se manifester seulement à distance de la transfusion par l'apparition d'un ictère retardé vers le cinquième jour post-transfusionnel, une inefficacité transfusionnelle et/ou des signes biologiques d'hémolyse. La prévention repose sur le dépistage obligatoire des agglutinines irrégulières dans les 3 jours qui précèdent la transfusion et la compatibilisation au laboratoire des CG attribués avec le sérum du malade prélevé le jour de la transfusion.

● **Risque parasitaire**

Le risque est essentiellement représenté, en France, par le paludisme importé par les voyageurs de retour de zone d'endémie qui sont systématiquement dépistés et exclus du don.

● **Autres agents**

Il n'existe actuellement aucun cas documenté de transmission chez l'homme, par la transfusion de PSL, d'agents transmissibles non conventionnels

(prions), responsables d'encéphalopathies subaiguës spongiformes. L'exclusion des donneurs à risque relève d'un principe de « précaution ».

CONCLUSION

Les efforts constants qui sont faits pour diminuer le recours à la transfusion grâce à une meilleure

définition des indications, l'utilisation de facteurs de croissance, et bientôt de molécules synthétiques, représentent la meilleure approche pour diminuer les complications de la transfusion. Les risques inhérents à la transfusion n'atteindront cependant jamais le niveau « zéro ». Les prescripteurs doivent donc les connaître pour mieux les maîtriser. Cette meilleure maîtrise des indications ne sera cependant pas sans conséquence économique et devra donc faire discuter le rapport coût/efficacité de chaque mesure proposée.

Anne Lavaud : Attaché consultant, correspondante d'hémovigilance.

Philippe Bierling : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Unité de médecine transfusionnelle et d'hémovigilance, centre hospitalo-universitaire Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Lavaud et P Bierling. Transfusion sanguine. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0230, 1998, 5 p

R É F É R E N C E S

[1] Agut H, Barin F, Barré-Sinoussi F, Beauplet A, Brossard Y, Brun-Vézinet F et al. Les virus transmissibles par le sang. Montrouge : John Libbey Eurotext, 1996

[2] Avril JL, Tardivel R. Les complications bactériennes des transfusions sanguines. *Transfus Clin Biol* 1996 ; 1 : 43-49

[3] Duedari N, Charpentier F, Desaint C, Norol F, Rodet M, Wallet P. Transfusion sanguine. In : Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP. eds. L'Hématologie de Bernard Dreyfus. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1992 : 1300-1342

[4] Lavaud A, Bierling PH. Transfusion de concentrés plaquettaires. *Med Ther* 1997 ; 3 : 869-877