

LA REFERENCE iKB

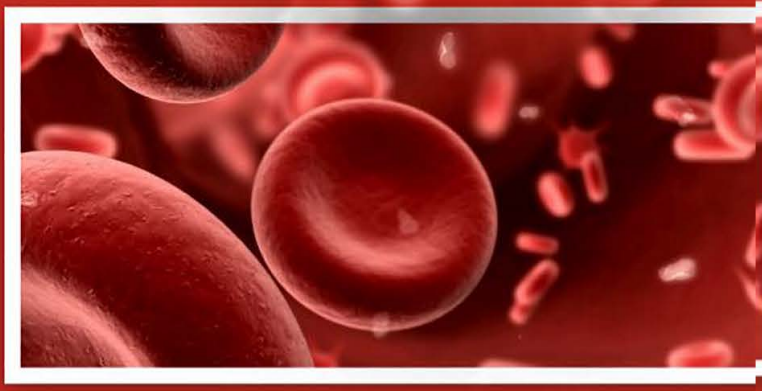
HEMATOLOGIE

ONCO-HEMATOLOGIE | 4e EDITION

Jérôme PAILLASSA - Charles HERBAUX

Relu et corrigé par :

Professeur Jean-Pierre JOUET
Professeur Christian ROSE



Les +

- Conforme au programme des iECN 2016
- Mots-clés et réflexes généraux au début de chaque item
- Derniers décrets ministériels et réformes législatives
- Encadrés "Mots-clés, A retenir" intégrés au texte et "Fiches flash" en fin de chapitre
- Nombreuses photos couleurs, arbres diagnostiques et thérapeutiques intégrés au texte
- Sujets tombés aux iECN

VG Editions

LA REFERENCE

iKB

HEMATOLOGIE
ONCO-HEMATOLOGIE

EDITION 2017

Jérôme PAILLASSA - Charles HERBAUX

Relu et corrigé par

Professeur Jean Pierre JOUET

Service des Maladies du Sang, Hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille

Professeur Christian ROSE

Service d'Onco Hématologie, Hôpital Saint Vincent de Paul, Université Catholique de Lille

Editions Vernazobres-Grego

99 bd de l'Hôpital
75013 PARIS - Tél. : 01 44 24 13 61
www.vg-editions.com

AVERTISSEMENT

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

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

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, photographie, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

OCTOBRE 2017 - ISBN : 978-2-8183-1501-9

INTRODUCTION

L'hématologie est certainement une des spécialités médicales les plus difficiles à appréhender.

En effet, cette discipline ne se réduit pas à l'étude d'un organe mais nécessite la prise en charge du patient dans sa globalité. Elle est souvent perçue comme impalpable.

Cet ouvrage a pour vocation de faciliter la compréhension et l'apprentissage de l'hématologie et s'adresse aux étudiants de la MED3 aux iECN.

Vous trouverez, de manière didactique et illustrée pour chacun des items des iECN :

- Les objectifs exigibles aux iECN et mots clés associés
- L'intégralité du cours détaillé et les supports de référence
- Des encadrés pour mieux comprendre et mieux retenir les notions essentielles
- Les recommandations majeures de l'HAS en Hématologie
- Des approfondissements qui intéresseront les futurs hématologues
- Des fiches flash qui vous permettront de réviser rapidement les points importants
- Les annales afin de cibler les différentes attentes du CNCI

Dans un souci constant de pédagogie, vous trouverez également :

- Des prérequis pouvant aider à la compréhension notamment dans l'approche de l'examen clinique, des examens complémentaires et des hémopathies malignes.
- Des annexes traitant de sujets à la limite du programme

Cette nouvelle édition 2017 s'adapte au nouveau programme des iECN. Elle tient compte des avancées scientifiques majeures, toujours plus nombreuses en hématologie, tout en gardant un objectif de clarté facilitant la mémorisation pour l'étudiant.

Nous vous souhaitons bonne lecture et espérons susciter en vous de futures vocations pour la plus belle des spécialités...

Les auteurs

Jérôme PAILLASSA, Interne de spécialité en hématologie clinique

Dr Charles HERBAUX, MCU-PH en hématologie clinique

SOMMAIRE

Pré-requis

EXAMEN CLINIQUE EN HEMATOLOGIE 7

EXAMENS COMPLEMENTAIRES EN HEMATOLOGIE 15

COMPRENDRE LES HEMOPATHIES MALIGNES 19

Items au programme de l'ECN

LA RELATION MEDECIN-MALADE. L'ANNONCE D'UNE MALADIE GRAVE.
LA FORMATION DU PATIENT ATTEINT DE MALADIE CHRONIQUE 29
UE 1 - item N°1

DEFICIT IMMUNITAIRE 37
UE 7 - item N°185

BIOTHERAPIES ET THERAPIES CIBLEES.
CELLULES SOUCHES, THERAPIE CELLULAIRE, THERAPIE GENIQUE 47
UE 7 - item N°198.1

BIOTHERAPIES ET THERAPIES CIBLEES.
THERAPIES CIBLEES 57
UE 7 - item N°198.2

HEMOGRAMME CHEZ L'ADULTE ET L'ENFANT : *INDICATIONS ET INTERPRETATION* 65
UE 7 - item N°208

ANEMIE CHEZ L'ADULTE ET L'ENFANT 77
UE 7 - item N°209

THROMBOPENIE CHEZ L'ADULTE ET L'ENFANT 139
UE 7 - item N°210

PURPURAS CHEZ L'ADULTE ET L'ENFANT 155
UE 7 - item N°211

SYNDROME HEMORRAGIQUE D'ORIGINE HEMATOLOGIQUE 163
UE 7 - item N°212

SYNDROME MONONUCLEOSIQUE 197
UE 7 - item N°213

HYPEREOSINOPHILIE 203
UE 7 - item N°214

PATHOLOGIE DU FER CHEZ L'ADULTE ET L'ENFANT 213
UE 7 - item N°215

ADENOPATHIE SUPERFICIELLE DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT 219
UE 7 - item N°216

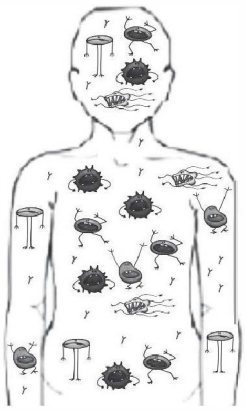
AMYLOSE 229
UE 7 - item N°217
SPLENOMEGALIE 235
UE 8 - item N°272
AGRANULOCYTOSE MEDICAMENTEUSE : *CONDUITE A TENIR* 245
UE 9 - item N°293
LEUCEMIES AIGUES 259
UE 9 - item N°312
SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES 279
UE 9 - item N°313
SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS : *GENERALITES* 293
UE 9 - item N°314.1
SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS : *MALADIE DE VAQUEZ* 295
UE 9 - item N°314.2
SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS : *THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE* 313
UE 9 - item N°314.3
SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS : *LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE* 321
UE 9 - item N°314.4
LEUCEMIES LYMPHOIDES CHRONIQUES 327
UE 9 - item N°315
LYMPHOMES MALINS 343
UE 9 - item N°316
MYELOME MULTIPLE DES OS 369
UE 9 - item N°317.1
GAMMAPATHIE MONOCLONALE 395
UE 9 - item N°317.2
TRANSFUSION SANGUINE ET PRODUITS DERIVES DU SANG : *INDICATIONS, COMPLICATIONS. HEMOVIGILANCE* 411
UE 10 - item N°325
PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES ANTITHROMBOTIQUES 437
UE 10 - item N°326.1
PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS 457
UE 10 - item N°326.2

Annexes

APLASIE MEDULLAIRE 461
Hors programme
MYELOFIBROSE 463
Hors programme
SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE 465
Hors programme

EXAMEN CLINIQUE EN HEMATOLOGIE

Syndrome d'insuffisance médullaire | Syndrome anémique | Syndrome hémorragique | Syndrome infectieux | Syndrome tumoral | Syndrome d'hyperviscosité | Syndrome de leucostase | Syndrome d'évolutivité des hémopathies



1. LE SYNDROME D'INSUFFISANCE MEDULLAIRE

1.1. Le syndrome anémique

➲ Syndrome anémique

- Très variable selon les individus
- D'autant plus sévère que l'anémie s'est installée rapidement
- Pâleur cutanéo-muqueuse constante :
  - Lit unguéal
  - Conjonctives
- Signes traduisant l'adaptation de l'organisme à la diminution des transporteurs d'oxygène :
  - Dyspnée d'effort, puis de repos
  - Polypnée
  - Tachycardie
- Signes traduisant la mauvaise tolérance de l'anémie (hypoxie au niveau des tissus les plus sensibles par dépassement des mécanismes adaptatifs) :
  - Myocarde : signes d'angor jusqu'aux signes d'infarcissement myocardique, souffle cardiaque « anorganique » = « fonctionnel »
  - Système nerveux central : asthénie, ralentissement, malaise lipothymique, vertige, céphalées



Pâleur conjonctivale

1.2. Le syndrome hémorragique

➲ Trouble de l'hémostase primaire (formation du clou plaquettaire)

- Hémorragies cutanéo-muqueuses :
  - Epistaxis
  - Gingivorragies
  - Bulles hémorragiques intrabuccales
  - Purpura dit thrombopénique : non infiltré et disséminé
  - Ecchymoses
  - Ménorragies et métrorragies
  - Hémorragie sous-conjonctivale
- Saignements longs aux coupures
- Bulle hémorragique intrabuccale



➲ Trouble de l'hémostase secondaire (coagulation plasmatique)

- Hématomes profonds (avec en particulier l'hématome du psoas)
- Hématurie
- Hémarthrose

➲ Signes pouvant être rencontrés aussi bien devant un trouble de l'hémostase primaire que secondaire

- Hémorragies provoquées (intervention chirurgicale, chute d'escarre)
- Hémorragies intracrâniennes
- Autres hémorragies extériorisées : hématémèse, rectorragie, hémoptysie

1.3. Le syndrome infectieux

➲ Généralités

- Atteinte des polynucléaires neutrophiles :
  - Infections essentiellement bactériennes (cocci Gram positif et bacille Gram négatif), aiguës et engageant rapidement le pronostic vital
  - Plus la neutropénie est profonde, plus le risque infectieux est important. Il commence en dessous de 500 PNN/mm³ et devient majeur en dessous de 200 PNN/mm³
  - Après 8 à 10 jours de neutropénie, il existe un risque important d'infection fungique
- Atteinte des lymphocytes B = immunodépression humorale :
  - Infections récidivantes, entre autres à germes encapsulés (pneumocoques, *Hæmophilus,* méningocoque), à type de sinusite, pneumopathie, diarrhée infectieuse
  - Récurrences virales (surtout VZV et HSV)
  - Infections opportunistes (pneumocystose, toxoplasmose, candidose, aspergillose)

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Atteinte des lymphocytes T = immunodépression cellulaire :
  - Récurrences virales (surtout VZV et HSV)
  - Infections à germes intracellulaires
  - Infections opportunistes (pneumocystose, toxoplasmose, candidose, aspergillose)

➲ Signes généraux

- Fièvre
- Syndrome pseudo-grippal : asthénie, frissons, sensation de froid, céphalées, myalgies, arthralgies

➲ Tolérance

- Constantes vitales : TA, FC, saturation, FR, dextro
- Signes de choc septique, choc septique
- Signes de vasoconstriction périphérique : marbrures, froideur et cyanose des extrémités
- Il faut rechercher un purpura :
  - *Purpura fulminans* méningococcique ou pneumococcique
  - Purpura dans le cadre d'un sepsis avec CIVD (non lié au méningocoque ou au pneumocoque : on ne parle donc pas de « *purpura fulminans* »). Cela reste néanmoins un signe de gravité

➲ Rechercher un point d'appel infectieux

- Urinaire :
  - Signes fonctionnels urinaires
  - Bandelette urinaire positive
  - Douleur lombaire spontanée et/ou à la percussion
- ORL :
  - Douleur pharyngée ou sinusienne
  - Odynophagie
  - Rhinorrhée, pharynx érythémateux
  - Ecoulement purulent auriculaire
- Pneumologique :
  - Toux
  - Expectoration
  - Douleur thoracique
  - Foyer auscultatoire
- Digestif :
  - Douleur abdominale
  - Diarrhée
  - Vomissements
  - Douleur à la palpation abdominale
  - Syndrome d'irritation péritonéale

2. LE SYNDROME TUMORAL

➲ Généralités

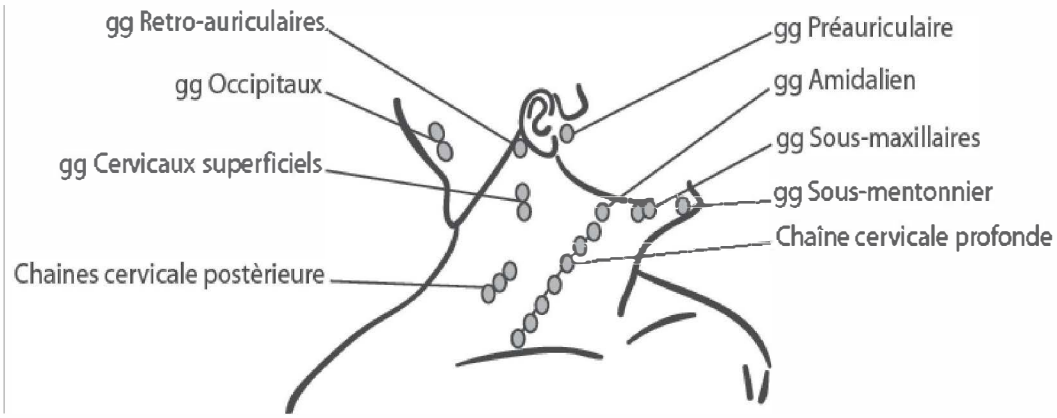
- Il est décrit sur un schéma daté et signé
- Le syndrome tumoral clinique peut être divisé en :
  - Adénopathies
  - Syndrome tumoral médiastinal
  - Hépatomégalie
  - Splénomégalie
  - Syndrome tumoral ORL
  - Syndrome tumoral neurologique

- Syndrome tumoral ophtalmologique
- Syndrome tumoral testiculaire
- Syndrome tumoral cutané

➲ Adénopathies

Les adénopathies sont le plus souvent :

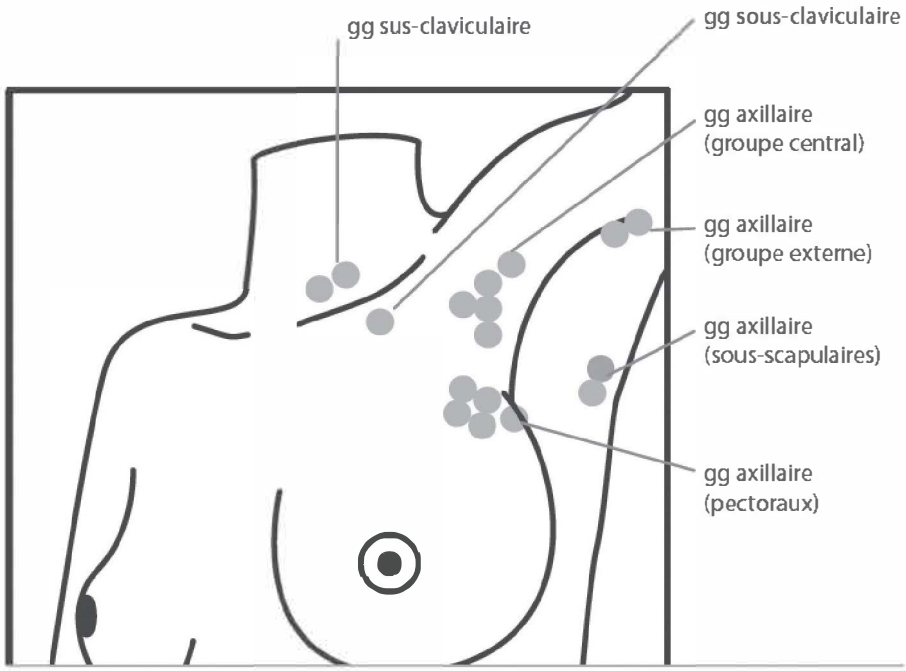
- Indolores
- Fermes
- Non inflammatoires
- Non compressives
- Il faut caractériser l'ensemble des adénopathies :
  - Nombre
  - Taille
  - Localisation :
    - › Aires cervicales :
      - Aires sous-mentales
      - Aires sous-maxillaires
      - Aires rétro-mandibulaires
      - Aires jugulo-carotidiennes
      - Aires spinales
      - Aires occipitales
      - Aires mastoïdiennes
      - Aires prétragiennes



    - › Aires axillaires :
      - Aires sus-claviculaires
      - Aires sous-claviculaires
      - Aires axillaires centrales
      - Aires axillaires externes
      - Aires axillaires sous-scapulaires
      - Aires axillaires pectorales
    - › Aires épi-trochléennes (au niveau de la trochlée, partie de l'articulation du coude)
    - › Membre inférieur :
      - Aires inguinales
      - Aires rétro-crurales
- Aires poplitées :
  - Autres caractérisations :
    - › Forme
    - › Consistance
    - › Rénitente ou non

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

› Inflammatoire ou non, douloureuse ou non
› Mobile ou non par rapport aux plans profonds
› Mobile ou non par rapport à la peau



➲ Syndrome tumoral médiastinal = syndrome cave supérieur

- Le syndrome cave supérieur est un syndrome lié à la compression de la veine cave supérieure dans le médiastin
- Il peut être causé par un lymphome ou par toute autre compression
- Il regroupe différents signes :
  - Œdème cervico-facial en pèlerine, œdème palpébral
  - Comblement des creux sus-claviculaires par de l'œdème
  - Turgescence du réseau veineux sublingual et des veines jugulaires
  - Circulation veineuse thoracique collatérale, uniquement si le syndrome cave supérieur est d'évolution lente
  - Compression trachéale : toux sèche, dyspnée haute
  - Signes fonctionnels : céphalées, vertiges, acouphènes, troubles visuels, somnolence
- Une complication possible du syndrome cave supérieur : la thrombose complète de la veine cave supérieure :
  - Apparition ou aggravation brutale des signes du syndrome cave supérieur
  - Douleur cervicale
  - Douleur thoracique
  - Signes inflammatoires locaux

➲ Autres syndromes tumoraux

- Abdominal :
  - Hépatomégalie
  - Splénomégalie
- ORL :
  - Examen des amygdales, des végétations et de l'ensemble de l'anneau de Waldeyer (lymphome de Hodgkin +++)
- Neurologique :
  - Signes évocateurs d'un processus expansif intracrânien :
    - › Syndrome d'hypertension intracrânienne (la masse comprime)
    - › Déficit neurologique en tache d'huile (la masse détruit)
    - › Crises convulsives (la masse irrite)
  - Signes évocateurs d'une compression médullaire

- Ophtalmologique :
  - Baisse de l'acuité visuelle en cas d'infiltration rétinienne
- Testiculaire :
  - Tumeur testiculaire
- Cutané :
  - Présence de leucémides qui sont typiquement des nodules violacés et infiltrés pouvant être localisés sur toute la surface cutanée

3. SYNDROME D'HYPERVISCOSITE PLASMATIQUE

- Le syndrome d'hyperviscosité est un syndrome clinique, dû à une augmentation de la viscosité sanguine entraînant une résistance à l'écoulement du flux sanguin dans les vaisseaux
- Il se rencontre surtout lors des augmentations du nombre des éléments figurés du sang (polyglobulies, thrombocytoses, leucémies...) et des protéines plasmatiques (gammapathies monoclonales...)

➲ Syndrome d'hyperviscosité plasmatique

- Céphalées
- Troubles de la vigilance, jusqu'au coma
- Vertiges
- Acouphènes
- Hypoacousie
- Phosphènes
- Diminution de l'acuité visuelle
- Asthénie
- Anorexie
- Rarement : thromboses artérielles et/ou veineuses

4. SYNDROME DE LEUCOSTASE

- Ce syndrome complique essentiellement les leucémies aiguës myéloïdes 1, 2, 4 et 5
- Il peut apparaître à partir de 10 000 blastes/mm^3

➲ Signes respiratoires

- Dyspnée
- Polypnée
- Hypoxémie
- Désaturation

➲ Signes neurologiques

- Troubles de la vigilance
- Ralentissement psychomoteur
- Convulsions
- Céphalées
- Confusion
- Flou visuel

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

5. SYNDROME D'EVOLUTIVITE DES HEMOPATHIES LYMPHOIDES

- Concerne typiquement les lymphomes. Ces signes d'évolutivité sont parfois appelés « signes B », en rapport avec la classification d'Ann Arbor

➲ Amaigrissement

- Inexpliqué, de plus de 10% du poids du corps en moins de 6 mois

➲ Fièvre

- Inexpliquée > 38°C pendant plus de 8 jours

➲ Sueurs nocturnes

- Profuses, nocturnes

EXAMENS COMPLEMENTAIRES EN HEMATOLOGIE

1. HEMOGRAMME

- Son interprétation est détaillée dans le chapitre « Hémogramme »

➲ Définition

- Il est synonyme de NFS = Numération et Formule Sanguine
- C'est l'analyse qualitative et quantitative des éléments figurés du sang = des cellules sanguines
- Il contient :
  - La numération des globules blancs
  - La formule leucocytaire
  - Les paramètres érythrocytaires
  - La numération des réticulocytes
  - L'étude morphologique des hématies
  - La numération des plaquettes

2. PHENOTYPAGE

➲ Le phénotype cellulaire

- Le phénotype en général est l'ensemble des caractères observables d'un organisme vivant. Ces caractères sont déterminés par le génotype, c'est-à-dire les informations génétiques supportées par l'ADN
- L'information génétique est transcrite en ARN messager, puis traduite en protéine
- Le phénotype d'une cellule est donc l'ensemble des protéines la composant, ainsi que l'ensemble des molécules synthétisées par ces protéines

➲ Les différents types de phénotypages

- Le phénotypage est un outil diagnostique incontournable en Hématologie
- Il permet de déterminer quelles sont les protéines présentes à la surface de cellules :
  - Immunophénotypage par cytométrie en flux pour les cellules circulantes, exemple des cellules sanguines pour diagnostiquer une leucémie lymphoïde chronique
  - Immunohistochimie pour les cellules organisées en tissu solide, exemple des cellules présentes dans un ganglion pour diagnostiquer un lymphome

➲ Phénotype normal

- Immunophénotypage d'un lymphocyte B mature circulant normal : on retrouve une immunoglobuline de surface, le CD19, le CD20 et le CD23
- Immunophénotypage d'un lymphocyte T mature circulant normal : on retrouve un récepteur des lymphocytes T et le CD5

➲ Phénotype anormal = phénotype aberrant

- Immunophénotypage de lymphocytes d'une leucémie lymphoïde chronique, décrit par le score de Matutes : présence sur une même cellule d'une immunoglobuline de surface, du CD23 (marqueurs B) et du CD5 (marqueur T)

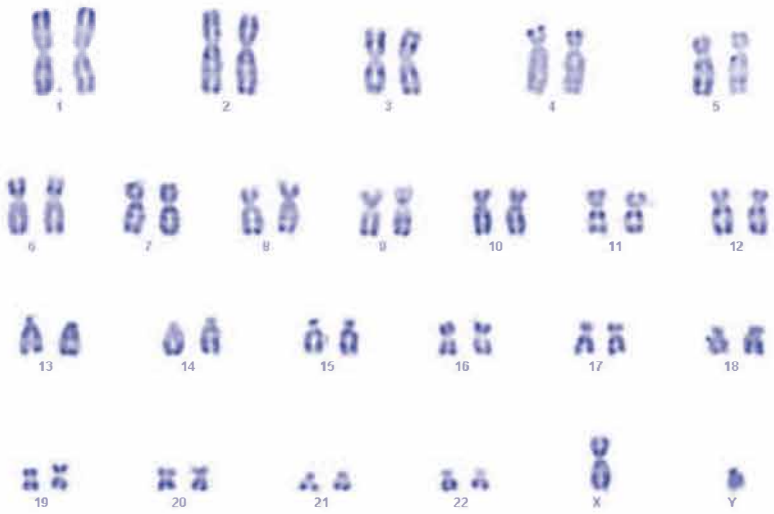
- Immunophénotypage de blastes d'une leucémie aiguë
- Immunohistochimie de la maladie de Hodgkin ou des lymphomes non hodgkiniens

3. CARYOTYPE

➲ Définition

- Le caryotype est une photographie de l'ensemble des chromosomes d'une cellule en métaphase
- Sa réalisation nécessite donc des cellules nucléées et capables de se multiplier
- Le but est de faire le caryotype des cellules tumorales, pour qu'il nous donne des informations sur ces cellules

Exemple d'un caryotype normal :



➲ Technique

- On prélève :
  - Des cellules médullaires au cours d'un myélogramme
  - Des cellules sanguines immatures circulantes, cette 2ème méthode n'est possible que lors d'une myélémie
- On met ensuite ces cellules en culture
- Puis on les bloque en métaphase
- Enfin, on les fait éclater pour étaler les chromosomes et les photographier

4. BIOLOGIE MOLECULAIRE

➲ Définition

- C'est l'analyse :
  - De la séquence de l'ADN d'une cellule (recherche de mutation, de duplication ou de délétion de gènes)
  - ou
  - De la séquence des ARN d'une cellule (recherche d'une sous-expression ou d'une surexpression de gènes)
- Le but est de faire l'analyse moléculaire sur des cellules tumorales, pour qu'elle nous donne des informations sur ces cellules

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Analyses

- L'ADN ou l'ARN nécessaire est prélevé sur les cellules d'intérêt :
  - Cellules sanguines prélevées au cours d'une prise de sang veineux
  - Cellules médullaires prélevées au cours d'un myélogramme
  - Cellules lymphomateuses prélevées au cours d'une biopsie ganglionnaire

5. MYELOGRAMME

➲ Définition

- Le myélogramme est un geste consistant à prélever de la moelle osseuse :
  - Au niveau du sternum, 2 cm en dessous de la fourchette sternale
  - Au niveau de l'épine iliaque postéro-supérieure
- On prélève la moelle après une anesthésie locale :
  - A l'aiguille fine
    ou
  - Au trocart de Mallarmé

➲ Analyses

- Une fois la moelle ponctionnée, on peut réaliser plusieurs examens :
  - Analyse cytologique et cytochimique, ces 2 techniques sont réalisées sur un frottis médullaire = étalement manuel d'une goutte de moelle sur une lame de verre :
    - › Analyse cytologique : coloration de la lame (le plus souvent au MGG = May-Grünwald-Giemsa), ce qui permet de caractériser chaque cellule observée au microscope. Les résultats sont exprimés en pourcentage de chaque type cellulaire
    - › Analyse cytochimique : par cette technique, on révèle la présence ou non de myéloperoxydase (MPO) et/ou d'estérase dans les blastes observés au microscope
- Immunophénotypage des cellules médullaires
- Caryotype médullaire
- Biologie moléculaire sur l'ADN des cellules médullaires

➲ Exemple

Exemple de compte-rendu d'analyse cytologique et cytochimique d'un myélogramme normal chez un adulte :

- Myélogramme :
  - Caractères généraux :
    - › Frottis de richesse normale
    - › Mégacaryocytes en nombre normal
  - Etude quantitative :
    - › Blastes 1%
    - › Myéloblastes 2%
    - › Promyélocytes 5%
    - › Myélocytes neutrophiles 7%
    - › Métamyélocytes neutrophiles 15%
    - › Polynucléaires neutrophiles 19%
    - › Myélocytes éosinophiles 0,5%
    - › Myélocytes basophiles 0,5%
    - › Proérythroblastes 1%
    - › Erythroblastes basophiles 4%
    - › Erythroblastes polychromatophiles 14%
    - › Erythroblastes acidophiles 16%
    - › Lymphocytes 11%
    - › Plasmocytes 2%
    - › Série monocytaire 2%

- Conclusion :
  - › Pas d'anomalies morphologiques
  - › Pas d'excès de blaste
  - › Pas d'excès de plasmocyte

6. BIOPSIE OSTEO-MEDULLAIRE

➲ Définition

- C'est le prélèvement d'un fragment d'os médullaire (os spongieux)
- On prélève une carotte d'os médullaire avec un trocart de Jamshidi, sous anesthésie locale, au niveau de l'épine iliaque postéro-supérieure

➲ Analyses

- Ce prélèvement est généralement inclus en paraffine :
  - Immersion dans du formol
  - Décalcification à l'acide
  - Déshydratation
  - Inclusion en paraffine
- On va ensuite le découper en fines lamelles qui seront :
  - Colorées pour analyse anatomopathologique standard
  - Analysées en immunohistochimie

7. EPS ET IMMUNOFIXATION

- Les détails sont donnés dans le chapitre « Immunoglobuline monoclonale »

➲ Electrophorèse des protéines sériques

- On observe le profil de migration des protéines sériques dans un champ électrique
- Cet examen ne permet que de suspecter une immunoglobuline monoclonale, mais pas d'affirmer sa présence

➲ Immunofixation = immunoélectrophorèse des protéines sériques

- On observe **séparément** le profil de migration des différentes chaînes d'immunoglobuline :
  - Chaînes lourdes : γ, α, δ, ε ou μ
  - Chaînes légères : κ ou λ
- Cet examen affirme le caractère monoclonal de l'immunoglobuline et donne son type

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

COMPRENDRE LES HEMOPATHIES MALIGNES

- Les hémopathies malignes semblent être des maladies indépendantes et difficilement saisissables au 1er abord. Il suffit en fait de comprendre leurs origines et leurs relations respectives pour comprendre et fixer les notions fondamentales d'Onco-Hématologie
- Elles peuvent se classer en 4 grands syndromes. Nous les replacerons dans le schéma de l'hématopoïèse au fur et à mesure
- Ce chapitre est volontairement simpliste pour une meilleure compréhension, vous trouverez plus de détails sur la physiopathologie de chaque hémopathie au début du chapitre qui lui est dédié

1. GRANDS SYNDROMES DES HEMOPATHIES MALIGNES

Syndromes myéloprolifératifs chroniques

- Caractéristiques :
  - Atteinte de la lignée myéloïde
  - Pas de problème de différenciation des cellules, elles sont matures (pathologie chronique)
  - Par contre, elles se multiplient plus que la normale et s'accumulent
- Principaux syndromes myéloprolifératifs chroniques :
  - Maladie de Vaquez
  - Thrombocytémie essentielle
  - Leucémie myéloïde chronique (LMC)
  - Splénomégalie myéloïde chronique = myélofibrose primitive

Syndromes lymphoprolifératifs chroniques

- Caractéristiques :
  - Atteinte de la lignée lymphoïde
  - Pas de problème de différenciation des cellules, elles sont matures (pathologie chronique)
  - Par contre, elles se multiplient plus que la normale et s'accumulent
- Principaux syndromes lymphoprolifératifs chroniques :
  - Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
  - Myélome multiple
  - Maladie de Waldenström
  - Maladie de Hodgkin
  - Lymphomes non hodgkiniens

Leucémies aiguës

- Caractéristiques :
  - Les cellules sont bloquées dans leur différenciation, elles sont immatures, ce sont des blastes
  - De plus, elles se multiplient plus que la normale et s'accumulent
  - C'est une prolifération à point de départ médullaire avec accumulation des cellules dans le sang (= leucémie)

- Principales leucémies aiguës :
  - Leucémie aiguë myéloïde (LAM)
  - Leucémie aiguë lymphoïde (LAL)

➲ Syndromes myélodysplasiques

- Caractéristiques :
  - Atteinte de la lignée myéloïde
  - Il existe un trouble de la différenciation cellulaire avec des anomalies architecturales des cellules (dysplasie)
  - La maturation est atteinte à divers degrés selon les syndromes, il existe donc parfois un excès de blastes
  - Malgré les cytopénies, la moelle reste riche et les cellules se multiplient plus que la normale
- Principaux syndromes myélodysplasiques :
  - La cytopénie réfractaire avec dysplasie uni-lignée
  - L'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne = anémie sidéroblastique idiopathique
  - La cytopénie réfractaire avec dysplasie multi-lignée
  - L'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)
  - Le syndrome myélodysplasique avec del(5q) isolée

🧠 A retenir

Agressivité des hémopathies malignes

Plus une cellule est immature, plus son potentiel de multiplication est fort, et donc plus l'hémopathie maligne correspondante sera agressive.

- Leucémie aiguë : les cellules sont immatures, elles se multiplient beaucoup et la maladie est d'évolution rapidement fatale sans traitement
- Leucémie lymphoïde chronique : les cellules sont matures, elles se multiplient un peu plus que la normale et la maladie est d'évolution lente, sur plusieurs années

2. DIFFERENTS NIVEAUX D'ATTEINTE DE L'HEMATOPOIESE

Comme tous les cancers, les hémopathies malignes correspondent à un ensemble de cellules qui se multiplient de manière monoclonale. Chaque hémopathie maligne correspond à un clone différent, que l'on peut placer sur l'arbre de l'hématopoïèse ou sur celui de la réponse immunitaire.

L'hématopoïèse comprend :

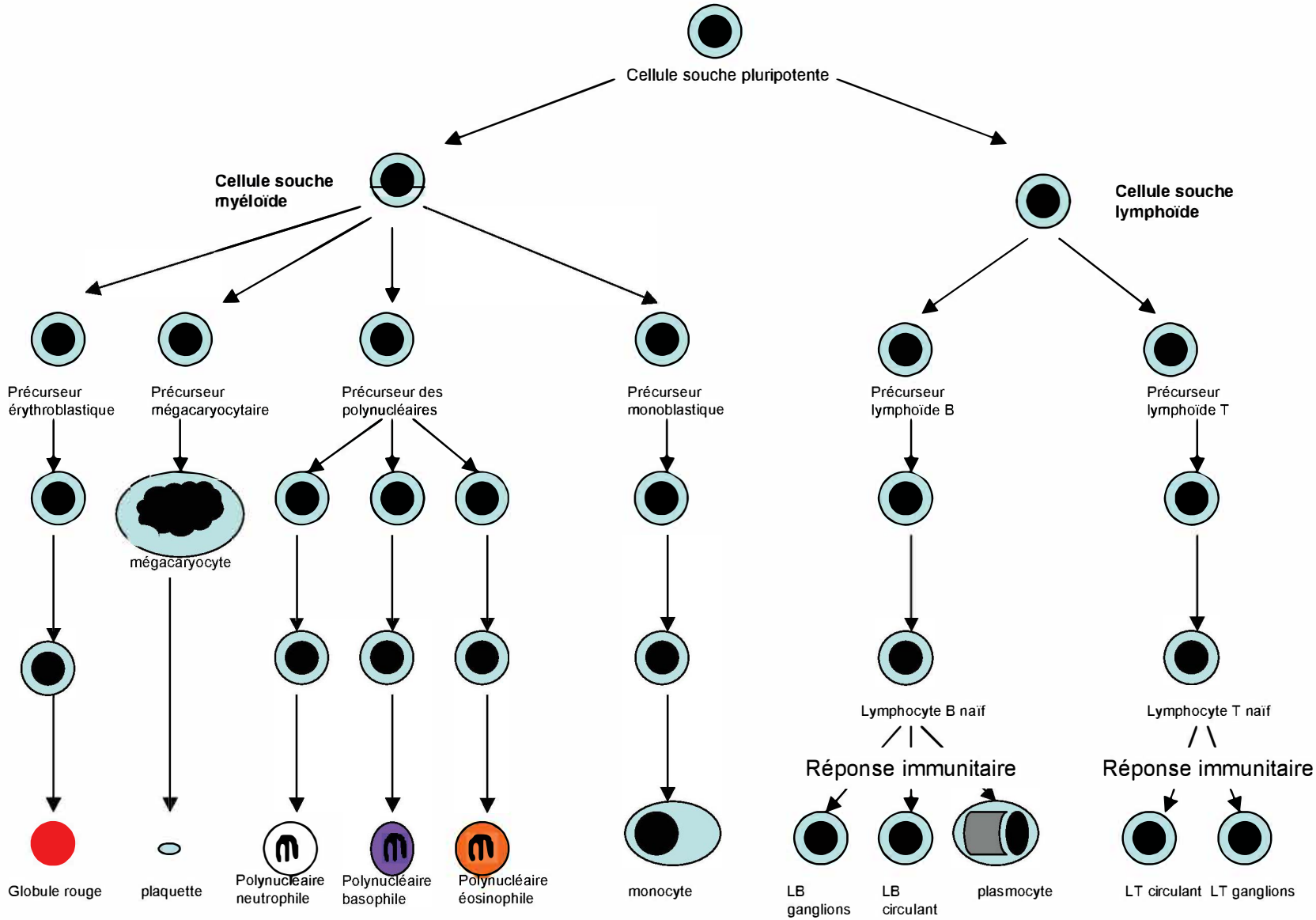
- La myélopoïèse : synthèse des globules rouges, des polynucléaires et des plaquettes
- La lymphopoïèse : synthèse des lymphocytes B et T

Les lymphocytes B et T naïfs se différencient à nouveau lors de la réponse immunitaire.

Voici un schéma de l'hématopoïèse normale :

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

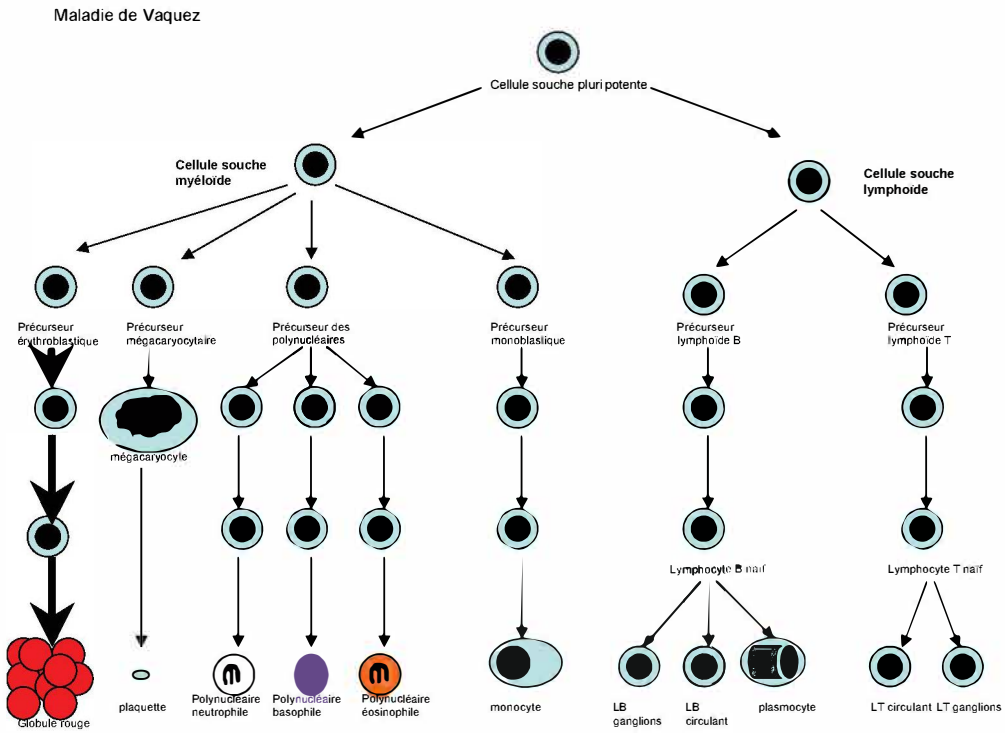
Hématopoïèse normale



2.1. Syndromes myéloprolifératifs chroniques

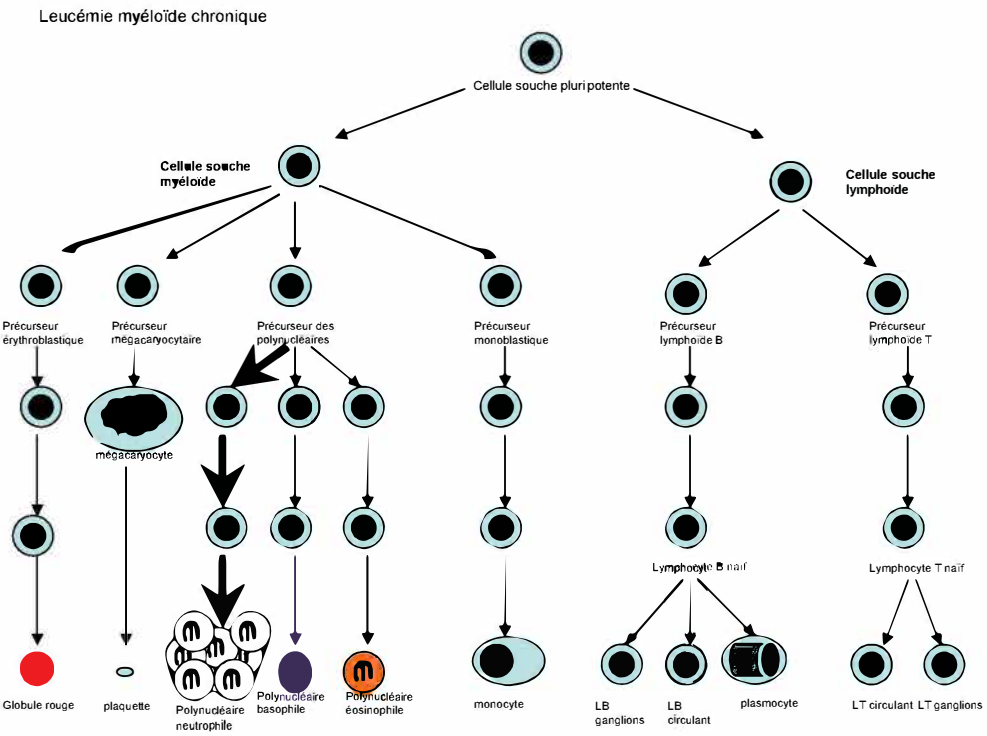
➲ Maladie de Vaquez

Production excessive de globules rouges matures



➲ Leucémie myéloïde chronique

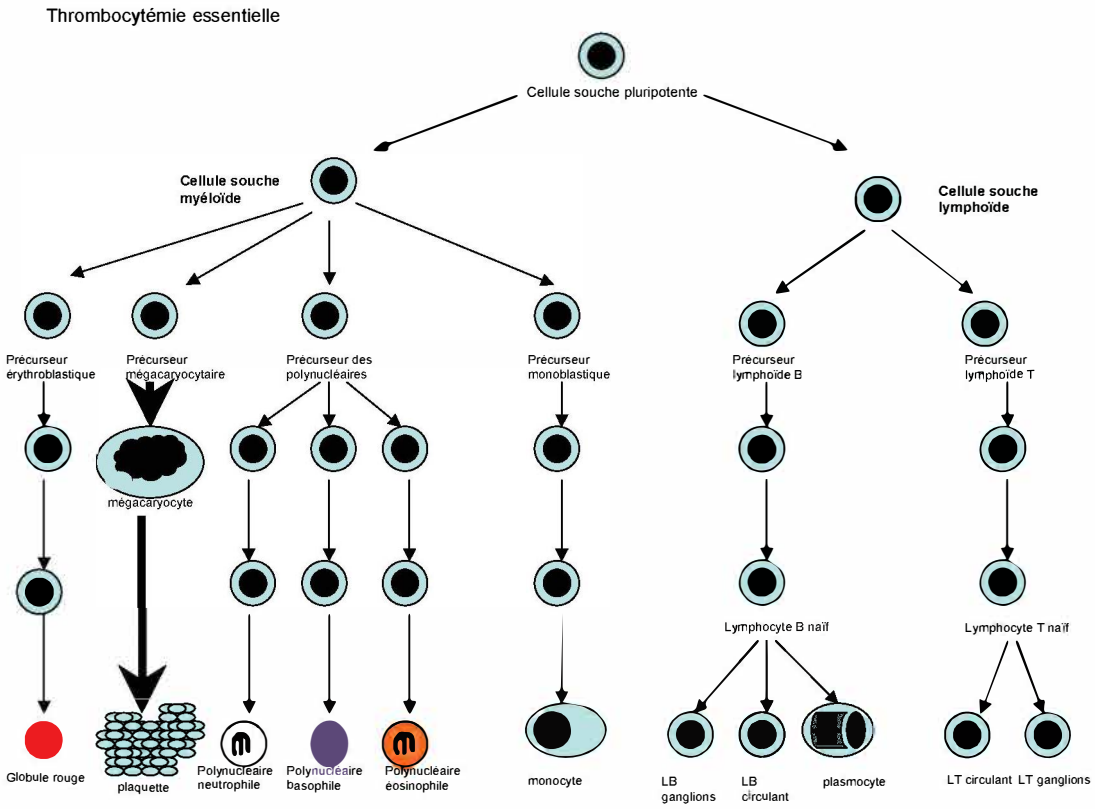
Production excessive de PNN matures



● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Throbocytémie essentielle

Production excessive de plaquettes matures



➲ Myélofibrose primitive

- Transformation de la moelle osseuse en substance fibreuse
- Anémie très fréquente
- Présence de myélocytes, érythroblastes

Au cours de cette pathologie, les cellules sanguines habituellement fabriquées à l'intérieur de la moelle osseuse ne le sont plus : leur lieu de synthèse se déplace au niveau du foie et de la rate, ce qui entraîne une augmentation de volume de ces organes.

♦ Attention piège

Frontières entre les différents syndromes myéloprolifératifs

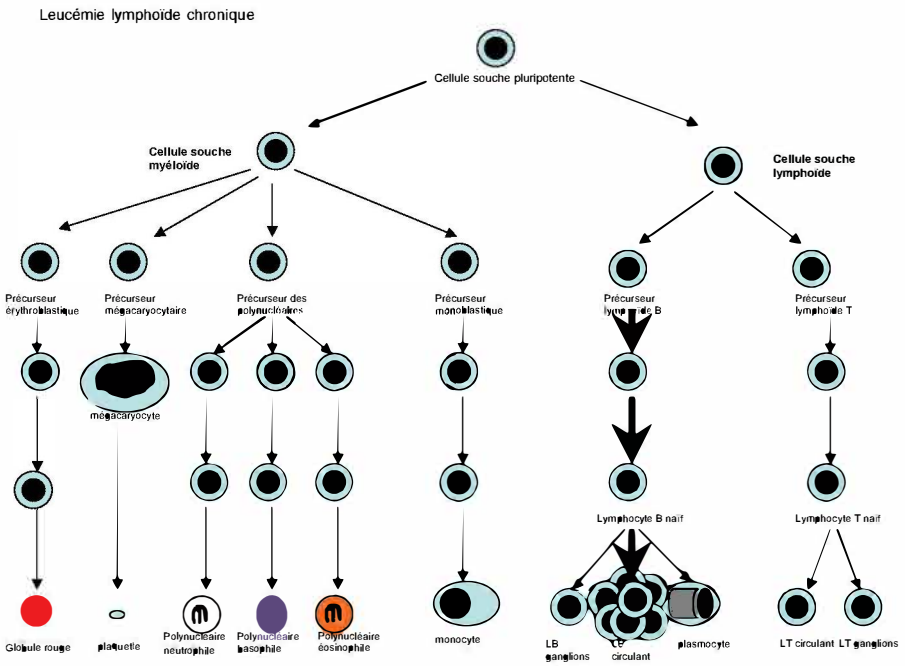
- Les syndromes myéloprolifératifs ne sont en fait pas aussi strictement indépendants, ce qui explique qu'il existe fréquemment une polynucléose neutrophile et une thrombocytose dans les maladies de Vaquez
- De même, une polynucléose neutrophile est souvent observée dans les thrombocytémies essentielles, etc.

2.2. Syndromes lymphoprolifératifs chroniques

➲ Leucémie lymphoïde chronique

Production excessive de lymphocytes B circulants matures

Accumulation dans le sang

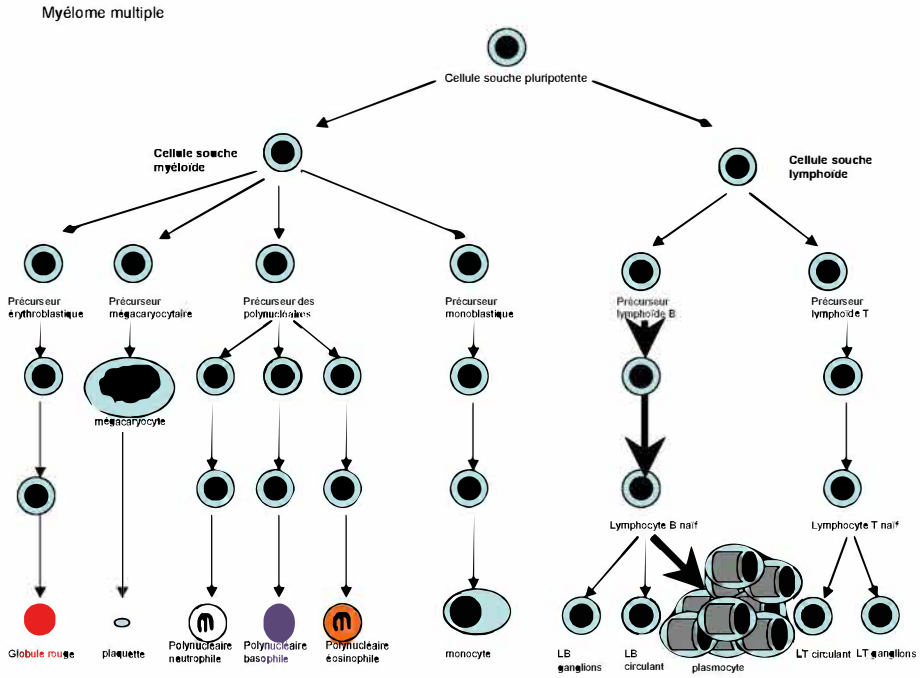


➲ Myélome multiple

Production excessive de plasmocytes matures

Accumulation dans la moelle osseuse

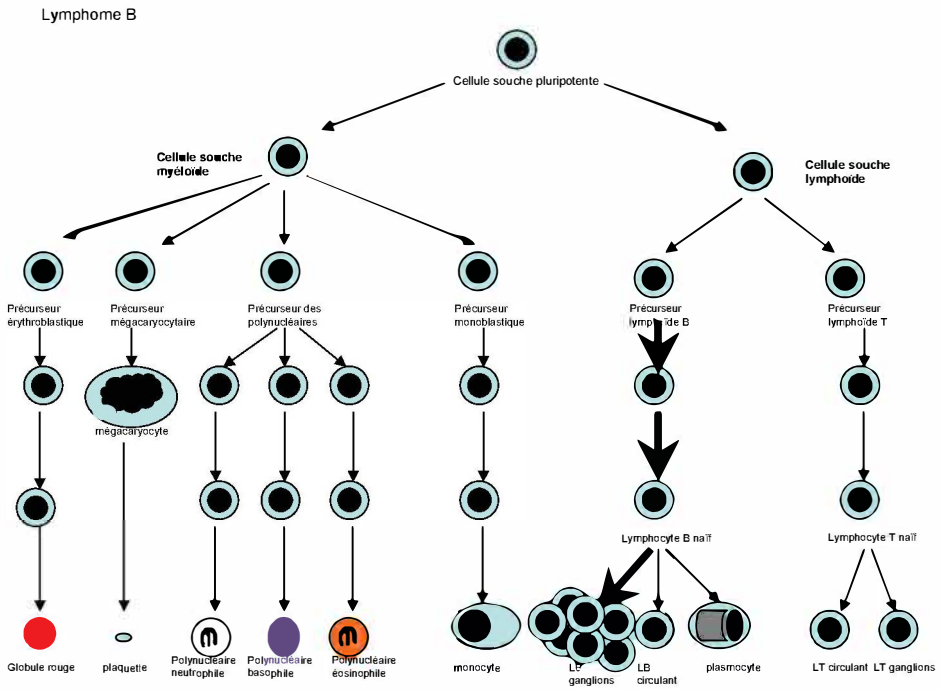
Excès d'immunoglobulines



➲ Lymphomes B

Production excessive de lymphocytes B matures

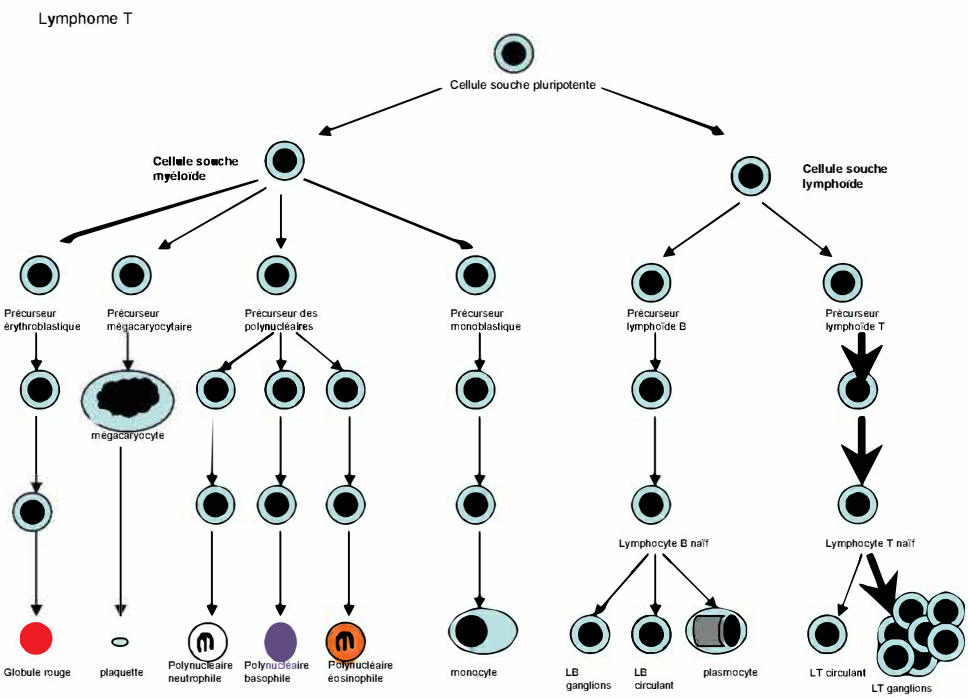
Accumulation dans les ganglions lymphatiques



➲ Lymphomes T

Production excessive de lymphocytes T matures

Accumulation dans les ganglions lymphatiques



Pour comprendre

Différents lymphomes

- Lymphomes B :
  - Chaque type de lymphome B correspond en fait à un stade de maturation des lymphocytes B au cours de la réponse immunitaire (et non au cours de la lymphopoïèse)
- Lymphocytes B de la zone marginale du ganglion pour les « lymphomes non hodgkiniens de la zone marginale »
- Lymphocytes B de la zone du manteau des follicules du ganglion pour les « lymphomes non hodgkiniens du manteau »
- Lymphomes T :
  - C'est au cours de l'activation des lymphocytes T que le problème a lieu et que la multiplication s'accélère

Attention pièges

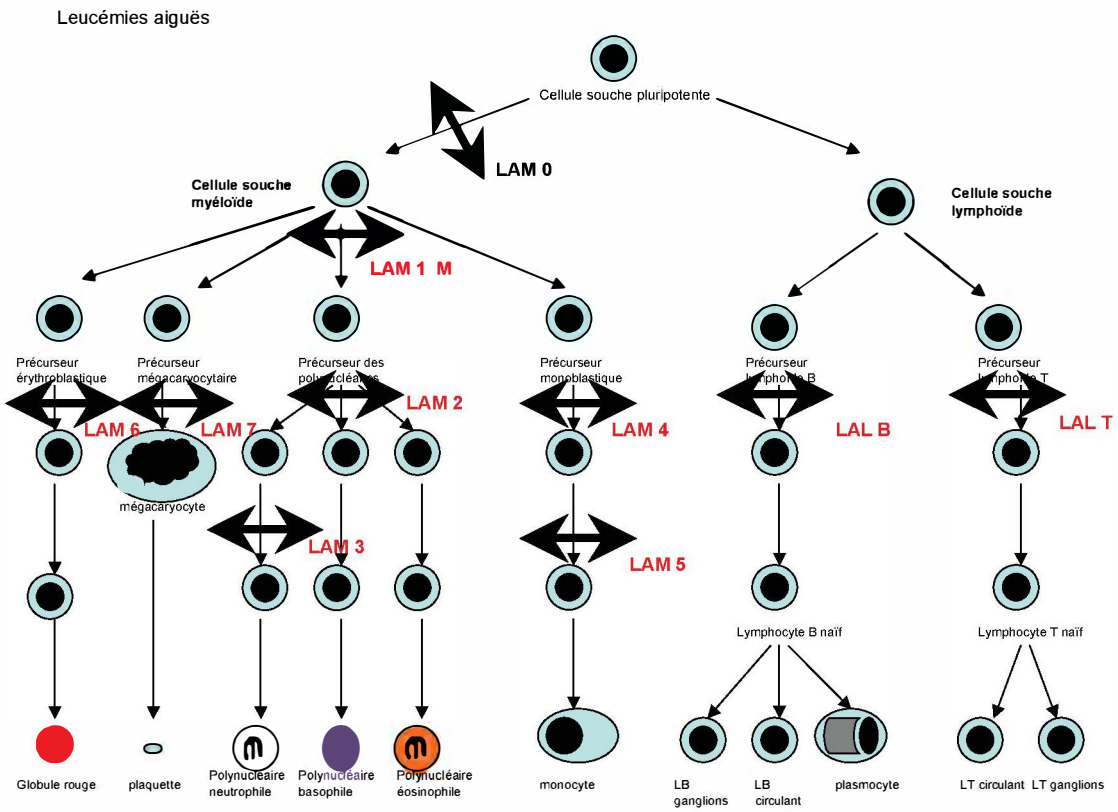
Frontières entre les différents syndromes lymphoprolifératifs

- Les syndromes lymphoprolifératifs ne sont en fait pas aussi strictement indépendants, ce qui explique qu'il existe fréquemment :
  - Des adénopathies dans les LLC (lymphocytes qui s'accumulent surtout dans le sang, mais aussi dans les ganglions)
  - Des lymphocytes anormaux circulants dans les lymphomes (lymphocytes qui s'accumulent surtout dans les ganglions, mais aussi dans le sang)
  - Un pic monoclonal dans les LLC ou les lymphomes (les lymphocytes B de la LLC ou du lymphome peuvent secréter une immunoglobuline)

3. LEUCEMIES AIGUES

Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) – Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)

- Blocage de maturation tôt dans l'hématopoïèse
- Multiplication très importante et rapide des cellules
- Les différents types de leucémies aiguës dépendent du moment et de la lignée cellulaire où a lieu le blocage



4. SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES

- Existence de troubles de la différenciation cellulaire :
  - **Dysérythropoïèse** : la maturation de progéniteur érythroïde à globule rouge se fait plus lentement et moins efficacement
  - **Dysgranulopoïèse** : la maturation de progéniteur des polynucléaires à polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles se fait plus lentement et moins efficacement
  - **Dysmégacaryopoïèse** : la maturation de progéniteur mégacaryocytaire à plaquettes se fait plus lentement et moins efficacement

L'hématopoïèse est donc inefficace, ce qui explique les cytopénies (anémie le plus souvent, mais aussi neutropénie et thrombopénie).

La maturation se bloque plus ou moins selon les syndromes, il existe donc parfois un excès de blastes. Malgré les cytopénies, la moelle reste riche et les cellules se multiplient plus que la normale, comme pour compenser l'insuffisance de production.

LA RELATION MEDECIN-MALADE

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Expliquer les bases de la communication avec le malade, son entourage et la communication interprofessionnelle | Etablir avec le patient une relation empathique, dans le respect de sa personnalité, de ses attentes et de ses besoins | Connaître les fondements psychopathologiques de la Psychologie médicale | Se comporter de façon appropriée lors de l'annonce d'un diagnostic de maladie grave, de l'incertitude sur l'efficacité d'un traitement, de l'échec d'un projet thérapeutique, d'un handicap, d'un décès ou d'un événement indésirable associé aux soins | Favoriser l'évaluation des compétences du patient et envisager, en fonction des potentialités et des contraintes propres à chaque patient, les actions à proposer (à lui ou à son entourage) : éducation thérapeutique programmée ou non, actions d'accompagnement, plan personnalisé de soins

Consultation d'annonce | Dispositif d'annonce | RCPPlan personnalisé de soins | Empathie | Education | Prise en charge psychologique | Prise en charge sociale

1. ANNONCE D'UNE MAUVAISE NOUVELLE

➲ Modalités

- Lors d'une consultation d'annonce
- Par un médecin senior
- Après certitude diagnostique
- En prenant du temps et dans de bonnes conditions :
  - Patient habillé
  - Téléphones éteints, pièce isolée, au calme
  - Assis face à face
- Présence éventuelle d'un autre membre de l'équipe soignante
- Présence d'un proche du patient, dans l'idéal la personne de confiance
- Le compte rendu de la consultation doit être inscrit dans le dossier médical
- Noter dans le dossier médical :
  - Que l'annonce a été faite
  - Les différentes personnes présentes lors de l'annonce
  - Le contenu de l'information délivrée
- Possibilité de tenir un malade dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic si on le juge nécessaire en tenant compte :
  - De la personnalité du patient
  - Du risque de détresse ou de désespoir
  - De son état de faiblesse

➲ Lieu

- Calme, en consultation, respectant l'intimité du patient

➲ Langage

- Clair, compréhensible, adapté

➲ Information

- Claire, loyale appropriée
- Conforme aux données actuelles de la science
- Délivrée de manière progressive
- En s'assurant de la compréhension
- Adaptée à ce que sait déjà et veut savoir le patient
- Donner une information sur :
  - L'état de santé du patient
  - La maladie et les complications de la maladie
  - Les explorations à prévoir
  - Le traitement et les complications de ce traitement
  - L'(es) alternative(s) au traitement de référence
  - Le suivi à mettre en place
- Dire le mot cancer
- Définir un plan de soins personnalisé

➲ Attitude

- Laisser s'exprimer le patient :
  - L'inciter à donner son avis
  - Et à poser des questions
- Laisser place aux silences
- Accompagnement secondaire :
  - Revoir le patient rapidement en consultation
  - Avec différents intervenants (psychologue, infirmier, assistante sociale)
- Toujours ménager l'espoir
- Tact et empathie
- Disponibilité
- Avoir pour objectif l'intérêt du patient
- Respecter les opinions et croyances

(Plan cancer, 2003) - (Code de déontologie médicale, article 35)

(Loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, mars 2002)

(HAS, Annonce d'une mauvaise nouvelle, 2008)

2. DISPOSITIF D'ANNONCE

- L'annonce d'un cancer doit s'inscrire dans le cadre du dispositif d'annonce défini dans la circulaire n°DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en Cancérologie et explicité dans les recommandations nationales pour la mise en œuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé (INCa et Ligue nationale contre le cancer)
- Il vise à offrir au patient les meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien
- Il s'articule autour de 4 temps :

1. **Un temps médical**

- Annonce du diagnostic (au mieux en lien avec le médecin traitant) et proposition de traitement

2. **Un temps d'accompagnement soignant**

- Il complète les informations médicales, informe le patient sur ses droits et sur les associations de patients existantes

3. **Un temps de soutien**

- Basé sur l'accompagnement social et l'accès à des soins complémentaires (psychologue, kinésithérapeute, etc.)

4. Un temps d'articulation avec la Médecine de ville

- Pour optimiser la coordination entre l'établissement de soins et le médecin traitant. Cette coordination doit être effective dès l'annonce du diagnostic et la demande d'exonération du ticket modérateur

(HAS, Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades/INCa - Département des recommandations pour les professionnels de santé, novembre 2010)

3. CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE ET RESPECT DES REFERENTIELS DE BONNE PRATIQUE

- Une proposition de traitement est définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)
- Elle s'appuie sur des référentiels de bonnes pratiques
- La discussion en RCP n'est pas obligatoire si ces référentiels proposent un traitement validé pour la situation clinique du patient ou si celle-ci revêt un caractère d'urgence
- Le compte rendu de la RCP est intégré au dossier médical informatisé (DIM)
- Il est transmis systématiquement au médecin traitant

(HAS, Evaluation et amélioration des pratiques, juin 2006)

3.1. Définition de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

- La RCP est un lieu d'échanges entre spécialistes de plusieurs disciplines sur les stratégies diagnostiques et thérapeutiques en Cancérologie, SA TENUE EST OBLIGATOIRE
- La RCP est organisée par un établissement, un groupe d'établissements ou un réseau de Cancérologie, dans le cadre des centres de coordination en Cancérologie (3C)
- La RCP constitue un élément essentiel de l'organisation des soins en Cancérologie
- L'évaluation régulière des RCP doit rendre compte d'une amélioration continue de la qualité des soins et du service médical rendu au patient

(HAS, Evaluation et amélioration des pratiques, juin 2006)

3.2. Critères de qualité des RCP définis dans le plan cancer et selon la loi du 22 février 2005

➲ Généralités

- Tous les nouveaux cas de cancer font l'objet d'une fiche de RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
- Si la situation relève d'une prise en charge standard :
  - Simple présentation en RCP
  - Traitement selon les référentiels de pratique
- Si la situation ne relève pas d'une prise en charge standard :
  - Discussion pluridisciplinaire
- On écrit alors un avis de RCP qui doit :
  - Reprendre la proposition thérapeutique
  - Etre tracé au dossier
  - Comporter les noms et qualifications des participants
  - Mentionner l'information et le consentement éclairé du patient
- Programme personnalisé de soin

➲ Pluridisciplinarité

- La RCP est pluridisciplinaire
- Au moins 3 spécialités sont représentées parmi :
  - Spécialiste d'organe
  - Oncologue/chimiothérapeute
  - Radiothérapeute
  - Chirurgien
  - Anatomopathologiste

- Radiologue
- Médecin de soins palliatifs
- Psychiatre
- Infirmières, kinésithérapeute, pharmacien...

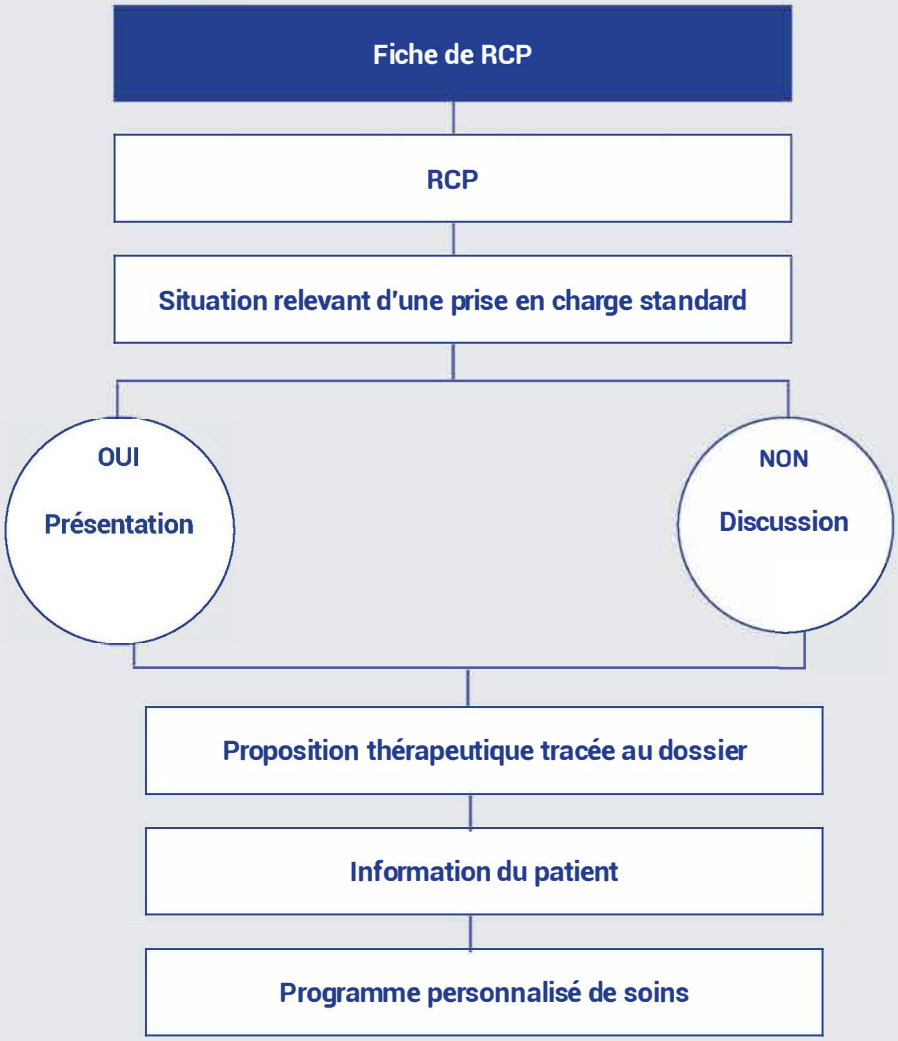
➲ Fonctionnement standardisé

- Fiche standardisée de RCP
- Rythme fixe (exemple : 2 fois par mois)
- Coordonnateur
- Secrétariat

(HAS, Evaluation et amélioration des pratiques, juin 2006)

🧠 A retenir

Décision thérapeutique en Cancérologie



🧠 A retenir

- Le programme personnalisé de soins (PPS) reprend les différentes étapes de la prise en charge, ainsi qu'un calendrier de soins. Les établissements autorisés doivent fournir ce programme à leurs patients. Il est transmis au médecin traitant

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

4. PRISE EN CHARGE PERSONNALISEE DU PATIENT ATTEINT DE CANCER : MODELE APPLICABLE A TOUTE MALADIE CHRONIQUE

A retenir

- Annonce du diagnostic
- Prise en charge globale et multidisciplinaire
- Mesures spécifiques liées au cancer :
  - Réunion de concertation pluridisciplinaire
  - Plan de soins personnalisé
  - Inclusion dans un essai clinique
  - Traitement curatif ou palliatif
  - Mesures pré-thérapeutiques : PAC, bilan pré-thérapeutique, diagnostic histologique +++
- Mesures associées pouvant être étendues à la prise en charge de toute maladie chronique :
  - Education thérapeutique (greffer ici le mnémo EDUCAIS)

Rappel

- Education du patient et de l'entourage +++
- Diététique et règles hygiéno-diététiques
- Situations d'Urgences :
  - Connaître les facteurs déclenchants
  - Connaître les moyens de prise en charge
- Carte délivrée au patient
- Traitement A VIE +++
- Traitements de fond à connaître (exemple : insulinothérapie chez le diabétique)
- Liste des médicaments à éviter
- Surveillance efficacité et tolérance du traitement
- Prise en charge psychologique :
  - Psychothérapie de soutien
- Prise en charge sociale :
  - Aides financières :
    - › ALD30, prise en charge à 100%, tiers payant
    - › RDV à la MDPH, délivrance d'aides liées à la situation de handicap par la CDAPH
    - › Aides financières spécifiques : FIVA pour les personnes exposées à l'amiante
  - Aides humaines : associations, autres aides liées à la perte d'autonomie
  - Aides techniques
  - Mesures juridiques particulières (sauvegarde de justice, curatelle simple ou renforcée, tutelle)
  - Mesures professionnelles : maladie professionnelle indemnisable, etc.

ANNALES INTERNAT, ECN		
Année, dossier	**Enoncé**	**Questions**
2006 **Dossier 3**	Cancer bronchopulmonaire à petites cellules	• **Question 5 :** Annonce d'un diagnostic grave
2007 **Dossier 2**	Carcinome œsophagien	• **Question 7 :** Annonce d'un diagnostic grave

FICHE FLASH

RELATION MEDECIN-MALADE
ITEM N°1

➲ Consultation d'annonce

- **Lors d'une consultation dédiée** :
  - Dans un lieu adapté, au calme, face à face, avec la personne de confiance +/- un personnel paramédical
- **Délivrer une information claire, loyale, appropriée** :
  - Avec un langage simple, en vérifiant la compréhension
  - Informer sur la maladie, ses complications, les traitements, le pronostic
  - Prononcer le mot cancer
- **Avec une attitude empathique** :
  - Avancer progressivement au rythme du patient, répondre aux questions
  - Accompagner, rappeler notre disponibilité
  - Ménager l'espoir

Dispositif d'annonce à 4 temps

- **Le temps médical** :
  - Annonce du diagnostic, proposition de traitement
- **Le temps d'accompagnement soignant** :
  - Informations complémentaires : prise en charge, droits du patient, associations
- **Le temps de soutien** :
  - Accompagnement social, soins complémentaires paramédicaux
- **Le temps d'articulation avec la Médecine de ville :**
  - Pour la coordination entre le médecin traitant et l'établissement de soins

➲ RCP

- **Définition** : lieu d'échange entre spécialistes et de discussion pluridisciplinaire sur les stratégies diagnostiques et thérapeutiques en Cancérologie
- **Caractéristiques** :
  - Pluridisciplinarité : au moins 3 spécialités représentées
  - Fonctionnement standardisé : à un rythme fixe
- **La discussion en RCP est obligatoire, sauf** :
  - S'il y a un traitement validé par les référentiels (alors juste présentation en RCP)
  - S'il y a un caractère d'urgence

➲ PPS

- **Plan Personnalisé de Soins** :
  - Il reprend les différentes étapes de la prise en charge et le calendrier
  - Il est remis au patient et transmis au médecin traitant

DEFICIT IMMUNITAIRE

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Argumenter les principales situations cliniques et/ou biologiques faisant suspecter un déficit immunitaire chez l'enfant et chez l'adulte | Savoir diagnostiquer un déficit immunitaire commun variable

Infections | Auto-immunité | Malignité | Primitif/secondaire | Immunité aspécifique | Immunité spécifique humorale | Immunité spécifique cellulaire

1. GENERALITE

1.1. Définition

- Les déficits immunitaires regroupent un ensemble d'affections entraînant une susceptibilité aux infections, on parle alors d'immunodépression

1.2. Immunité normale

- Schématiquement, l'immunité normale se compose :
  - Du système immunitaire aspécifique, inné :
    - Il est fonctionnel dès la naissance
    - Ses effecteurs sont :
      - Les cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages)
      - Les lymphocytes NK (natural killer)
      - Le système du complément
  - Du système immunitaire spécifique, adaptatif :
    - Il se construit au fur et à mesure de la vie
    - Il est lui-même composé :
      - D'une immunité humorale : lymphocytes B producteurs d'immunoglobulines
      - D'une immunité cellulaire : lymphocytes T CD4 et CD8
- Le système immunitaire a de nombreux rôles :
  - Défense vis-à-vis des infections
  - Elimination de cellules transformées = cancéreuses
  - Tolérance du soi

1.3. Conséquences des déficits immunitaires

- Evénements infectieux : c'est la conséquence la plus fréquente
- Cancers
- Manifestations auto-immunes
- Manifestations allergiques

2. CIRCONSTANCES REVELATRICES

2.1. Infection(s) évocatrice(s)

- Toute infection n'est pas synonyme de déficit immunitaire
- Ce sont certaines particularités qui doivent faire évoquer ce diagnostic :
  - Infections anormalement fréquentes :
    - De 2 à 4 ans : plus de 8 infections ORL par an
    - Après 4 ans : plus de 2 à 4 infections ORL par an

  - Adulte : plus de 8 infections ORL par an
  - Quel que soit l'âge : ≥ 3 pneumopathies ou sinusites bactériennes par an
- Infections chroniques :
  - Otite
  - Sinusite
  - Diarrhée infectieuse
- Infections récidivantes :
  - Récurrence HSV
  - Récurrence VZV
- Infections anormalement graves
- Mauvaise réponse aux antibiotiques, récidive dès l'arrêt de ceux-ci
- Infections à un germe opportuniste, entre autres :
  - Pneumocystose
  - Candidoses systémiques
  - Aspergillose pulmonaire
- Infections invasives après un vaccin vivant atténué :
  - Bécégite : infection invasive par le BCG, qui est un bacille atténué issu du bacille de Koch (agent de la tuberculose)

Attention piège : Infections récidivantes = déficit immunitaire ? NON

D'autres pathologies peuvent être à l'origine d'infections récidivantes :

- Corps étranger intra-bronchique, intra-sinusien
- Mucoviscidose
- Autres causes de DDB :
  - BPCO
  - Dyskinésies ciliaires primitives

Les différents germes rencontrés et les différents tableaux cliniques en fonction du déficit immunitaire

	Déficit immunitaire	Germes	Tableau clinique
IMMUNITE ASPECIFIQUE	Déficit de la phagocytose	• Bactéries extracellulaires • Champignons	• Pleuro-pneumopathie • Abcès profonds (hépatiques) • Angine nécrotique • Cellulite • Septicémie
	Déficit du complément	• *Neisseria meningitidis*	• Méningite • Méningococcémie
IMMUNITE HUMORALE	Déficit de lymphocytes B, de production d'anticorps	• Germes encapsulés *(Streptococcus pneumoniæ, Hæmophilus influenzæ)* • *Giardia intestinalis* • *Enterovirus* (neutralisation et élimination Ac-dépendante)	• Infections ORL et bronchopulmonaires • Diarrhées chroniques • Méningo-encéphalite
IMMUNITE CELLULAIRE	Déficit de lymphocytes T	• Bactéries intracellulaires *(Chlamydia, Legionella, Listeria)* • Mycobactéries • Virus • Parasite *(Pneumocystis jiroveci)* • Champignon *(Cryptococcus neoformans)*	• Mycobactériose • Infections à CMV • Pneumocystose • Cryptococcose neuroméningée

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

2.2. Cancer

- Lymphomes
- Cancers épithéliaux

2.3. Maladies auto-immunes (liste non exhaustive)

- Maladies auto-immunes spécifiques d'organe :
  - Cytopénies auto-immunes :
    - Anémie hémolytique auto-immune = AHAI
    - Purpura thrombopénique auto-immun = PTAI = PTI
  - Maladie de Biermer
  - Vitiligo
- Maladies auto-immunes non spécifiques d'organe :
  - Lupus érythémateux disséminé
  - Arthrites

2.4. Signes de déficits immunitaires syndromiques

- Les déficits immunitaires syndromiques sont des déficits immunitaires rentrant dans le cadre d'un syndrome malformatif constitutionnel
- Les signes principaux à rechercher sont :
  - L'ataxie dans l'ataxie télangiectasie
  - Un eczéma dans le syndrome de Wiskott-Aldrich
  - Un syndrome vélo-cardio-facial dans le syndrome de Di George
  - Un thymome dans le syndrome de Good

3. ETIOLOGIES

3.1. Déficits immunitaires secondaires

3.1.1. Médicaments

- Traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs, avec en 1er lieu les corticoïdes
- Les chimiothérapies, elles provoquent une lymphopénie et une neutropénie

3.1.2. Cancers

- Tous les cancers solides
- Toutes les hémopathies malignes, mais surtout les syndromes lymphoprolifératifs B dont les 2 plus fréquents :
  - Myélome multiple
  - Leucémie lymphoïde chronique

3.1.3. Autres

- Virus provoquant une lymphopénie T CD4 :
  - VIH
  - HTLV-1
- Dénutrition
- Asplénisme
- Le syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (= ALPS = auto-immune lymphoproliférative syndrome) :
  - C'est une maladie rare caractérisée par une apoptose lymphocytaire déficitaire, les lymphocytes vont donc s'accumuler
  - On observe donc une hyperplasie lymphoïde :
    - Granulomatoses
    - Adénopathies, splénomégalie
    - Jusqu'aux lymphomes

- Il existe une susceptibilité aux infections
- L'association à des manifestations auto-immunes est fréquente

3.2. Déficits immunitaires primitifs

➲ Introduction

Les déficits immunitaires primitifs sont des maladies rares (1 cas pour 5 000 naissances). Plus de 200 entités différentes ont été décrites dont certaines ont été caractérisées sur le plan moléculaire. Le mode de transmission (autosomique/gonosomique, récessif/dominant) dépend du type de déficit immunitaire primitif. Le diagnostic est souvent posé durant l'enfance, mais certains de ces déficits immunitaires sont de révélation plus tardive, comme le Déficit Immunitaire Commun Variable. Il faudra demander un avis spécialisé auprès d'un immunopédiatre et ne pas faire cavalier seul pour avancer dans la demande d'investigations complémentaires.

3.2.1. Déficits primitifs de l'immunité aspécifique

➲ Neutropénie congénitale sévère

- Il existe un blocage de maturation de la lignée des granuleux, provoquant une agranulocytose (PNN < 500/mm^3)
- Des infections sévères surviennent dès la naissance

➲ Granulomatose septique chronique

- Cette pathologie est liée à des mutations inactivatrices de la NADPH oxydase
- Cet enzyme produit normalement des anions superoxydes ayant la capacité de détruire un germe phagocyté
- Elles sont donc responsables d'un défaut de bactéricidie par les cellules phagocytaires
- Les infections sont précoces et sévères et des granulomes peuvent se développer dans tous les organes

3.2.2. Déficits primitifs de l'immunité spécifique

➲ Déficits primitifs de l'immunité humorale (les plus fréquents ++)

Déficit immunitaire commun variable

- Ce déficit immunitaire primitif est le plus fréquent chez l'adulte (prévalence 1 cas pour 30 000 habitants)
- Il peut se révéler à tout âge, mais il existe un pic entre 20 et 30 ans
- Il se caractérise par une hypogammaglobulinémie prédominant sur les IgG, avec des taux de lymphocytes normaux. Sur le dosage pondéral des immunoglobulines, on note une diminution des IgG, voire des IgA et/ou IgM
- Le diagnostic est basé sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques, en effet, les anomalies pouvant causer un DICV sont très hétérogènes : déficit B cellulaire intrinsèque (exemple : déficit en CD19), déficit T cellulaire intrinsèque (exemple : déficit en ICOS), mutations des gènes des récepteurs du TNF
- Il existe une susceptibilité :
  - Aux infections ORL (sinusites, otites) et pulmonaires (bronchites, pneumonies, DDB) à germes encapsulés *(Streptococcus pneumoniæ, Hæmophilus influenzæ)*
  - Aux diarrhées chroniques : *Giardia intestinalis, Enterovirus*
- Le déficit immunitaire est aggravatif, c'est-à-dire qu'il est de plus en plus sévère
- L'association à des manifestations auto-immunes est fréquente : AHAI, PTI, arthrites
- On observe également une hyperplasie lymphoïde, comme si les lymphocytes voulaient compenser l' hypogammaglobulinémie par une prolifération accrue :
  - Granulomatoses
  - Adénopathies, splénomégalie
  - Jusqu'aux lymphomes

Agammaglobulinémie

- La plus fréquente est liée à l'X et est appelée maladie de Bruton
- Ce déficit est lié à une mutation d'une tyrosine kinase (la Bruton tyrosine kinase) indispensable à la différenciation des lymphocytes B à partir du stade pré-B
- Cette pathologie atteint les garçons (liée à l'X)

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Elle se caractérise par une hypogammaglobulinémie profonde et une absence de lymphocyte B
- Des infections à pyogènes et entérovirus surviennent très tôt dans la vie

Déficit en IgA

- Ce déficit est fréquent : 1 personne sur 700
- Il est majoritairement asymptomatique et souvent révélé à l'âge adulte
- Des infections surviennent particulièrement lorsqu'il est associé à un déficit en IgG 1 ou 2 :
  - Un déficit en IgG doit toujours être recherché devant un déficit en IgA

Déficits en sous-classes d'IgG

- Chacune des 4 sous-classes peut être déficitaire

➲ Déficits primitifs de l'immunité cellulaire

Déficit immunitaire combiné sévère (= DICS)

- Il est lié à un défaut de différenciation des lymphocytes T et B
- Une lymphopénie profonde et une atrophie thymique sont présentes dès la naissance
- Les infections sont dues à des germes opportunistes *(Pneumocystis, Candida)*
- En l'absence d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le décès survient constamment dans la 1ère année de vie

Syndrome de Wiskott-Aldrich

- Ce syndrome est lié à l'**X**
- Il est caractérisé par l'association d'un défaut d'activation des lymphocytes T, une thrombopénie importante avec microplaquettes, un eczéma et des manifestations auto-immunes
- Dans les formes sévères, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est indiquée

4. BILAN DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE SUSPICION DE DEFICIT IMMUNITAIRE

4.1. Clinique

➲ Interrogatoire

- Age
- Antécédents d'infection
- Histoire vaccinale :
  - Inefficacité vaccinale
  - Bécégite
- Manifestations associées :
  - Auto-immunité
  - Néoplasie
- Antécédents familiaux avec arbre généalogique

➲ Examen physique

- Retard de croissance staturopondéral
- Recherche d'une infection :
  - Cutanée : éruption, verrues, candidose, abcès
  - ORL : otite, sinusite
  - Pulmonaire : toux chronique, bronchite, pneumopathie
  - Digestive : diarrhée chronique

- Recherche d'un syndrome tumoral :
  - Adénopathies
  - Hépatomégalie
  - Splénomégalie
- Recherche de signes évocateurs d'un cancer solide
- Recherche de signes d'auto-immunité (liste non exhaustive) :
  - Phénomène de Raynaud
  - Arthralgie inflammatoire
  - Uvéite
  - Syndrome sec
  - Aphtose bipolaire
  - *Livedo*
  - Urticaire chronique
- Recherche de signes d'allergie

4.2. Paraclinique

➲ En 1re intention

- NFS qui pourra retrouver :
  - Une neutropénie
  - Une lymphopénie
  - Une hyper-lymphocytose (LLC)
- Frottis sanguin à la recherche de corps de Jolly évocateurs d'un asplénisme
- Electrophorèse des protéines sériques qui pourra retrouver :
  - Une hypogammaglobulinémie
  - Un pic monoclonal
- Dosage pondéral des immunoglobulines IgG, A, M (les résultats sont à interpréter en fonction de l'âge du patient ++)
- Sérologie VIH
- Sérologies post-vaccinales : elles permettent d'évaluer la production d'anticorps spécifiques

A ce stade, c'est-à-dire après un examen clinique complet et le bilan paraclinique de 1ère intention, le diagnostic du type de déficit immunitaire est posé dans la majorité des cas.

En effet, en grande majorité, les déficits immunitaires sont des déficits immunitaires secondaires et leur diagnostic est facile.

➲ En 2e intention

- Le bilan paraclinique est orienté par l'examen clinique
- Dosage des sous-classes d'IgG, il existe différents types d'IgG 1 à 4
- Dosage des IgE totales : recherche d'un syndrome d'hyper-IgE (syndrome de Job ou Buckley)
- Radiographie de thorax, à la recherche entre autres d'une ombre thymique
- Phénotypage lymphocytaire (B, T CD4, T CD8, NK), peut montrer un déficit d'une population lymphocytaire
- Test de prolifération lymphocytaire = test de transformation lymphoblastique : pour différencier les déficits immunitaires primitifs purement humoraux des déficits immunitaires primitifs combinés (= humoraux ET cellulaires)
- Dosage du complément (C3, C4, CH50)
- Tests fonctionnels des lymphocytes T
- Tests fonctionnels des polynucléaires neutrophiles dont l'étude du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles afin de recherche un déficit d'adhésion leucocytaire (LAD)
- Selon l'orientation, recherche de mutations des déficits immunitaires primitifs

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

5. TRAITEMENTS

5.1. Etiologique

- Il dépend de la cause pour les déficits immunitaires secondaires
- Le seul traitement étiologique possible à ce jour pour les déficits immunitaires primitifs est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- Ce traitement est très lourd (voir chapitre « Greffe de moelle »), il n'est donc indiqué que lorsque les conséquences du déficit immunitaire primitif sont sévères

5.2. Prophylactique

➲ Immunoglobulines polyvalentes

- Ce traitement est indiqué dans les déficits immunitaires humoraux (primitifs ou secondaires)
- On parle alors de substitution en immunoglobulines polyvalentes
- Les immunoglobulines polyvalentes sont un produit sanguin stable
- Il existe 2 voies d'administration :
  - Intraveineuse : toutes les 3 à 4 semaines, en hôpital de jour
  - Sous-cutanée : hebdomadaire, à domicile
- L'efficacité est jugée :
  - Cliniquement : régression du nombre d'épisodes infectieux
  - Biologiquement : dosage pondéral des IgG avec une cible entre 5 et 8 g/L

➲ Antibioprophylaxie

- Antibiothérapie préventive par pénicilline V = ORACILLINE®, en prévention des infections invasives à pneumocoque
- Prévention de la pneumocystose : BACTRIM forte® 1 comprimé x 3/semaine, associé à une supplémentation en acide folique

➲ Antiviraux

- Prévention des infections à virus du groupe herpès : valaciclovir 500 mg x 2/jour

➲ Vaccination

- Vaccins contre :
  - Le VHB
  - Le virus de la grippe
  - Le pneumocoque
  - Le méningocoque
  - *Hæmophilus influenzæ*
- Ces vaccins doivent être proposés autant que possible, mais l'efficacité est souvent aléatoire, à cause justement du déficit immunitaire

➲ Eradication des foyers infectieux potentiels

- Peut éviter une infection plus grave

💧 Attention piège : Vaccin vivant méchant !

- Les vaccins vivants atténués sont **contre-indiqués** dans les déficits immunitaires
- En effet, l'agent infectieux, même atténué, peut parvenir à provoquer une infection invasive
- Les principaux vaccins vivants sont :
  - Rougeole, oreillons, rubéole
  - Fièvre jaune
  - Varicelle
  - Tuberculose (vaccin BCG)
  - Poliomyélite (vaccin oral)
  - *Rotavirus* (gastro-entérites)

5.3. Symptomatique

➲ Traitements spécifiques des infections déjà déclarées

- Dépend de ces infections, mais en général, les doses sont plus importantes et la durée de traitement plus prolongée (en raison de l'immunodépression)
- Il faut absolument mettre tout en œuvre pour mettre en évidence une documentation microbiologique, en effet, le traitement doit être le plus ciblé possible sous peine d'accélérer l'apparition de résistances :
  - Prélèvements bactériologiques
  - Prélèvements viraux
  - Prélèvements fongiques

5.4. Mesures associées

➲ Kinésithérapie respiratoire

- Très importante dans le contexte d'infections pulmonaires récidivantes chez des patients atteints de déficit de l'immunité humorale
- Elle prévient l'apparition ou l'aggravation d'une dilatation des bronches

➲ Soutien psychologique

- Les déficits immunitaires primitifs, en particulier, sont des maladies chroniques justifiant une prise en charge du retentissement psychologique sur les patients et leur famille

➲ Mesures sociales

- Prise en charge à 100% : les déficits immunitaires graves nécessitant un traitement prolongé font partie de l'ALD n°7
- Des mesures sociales sont nécessaires en cas d'absentéisme scolaire ou au travail

➲ Conseil génétique

- Pour tous les déficits immunitaires primitifs, il faut donner accès aux patients à une information génétique sur les risques de transmission à leur descendance

FICHE FLASH

DEFICIT IMMUNITAIRE
ITEM N°185

Définition

- Ensemble d'affections responsables d'une sensibilité accrue aux infections

Diagnostic positif

- **Circonstances diagnostiques** :
  - Infections évocatrices : en particulier ORL, cutanée, pulmonaire ou digestive :
    - Infections anormalement fréquentes
    - Infections chroniques
    - Infections récidivantes (HSV, VZV)
    - Infections anormalement graves
    - Mauvaise réponse aux antibiotiques ou récidive à leur arrêt
    - Infections à germe opportuniste (candidose, pneumocystose, aspergillose)
    - Infection invasive après vaccin vivant atténué (bécégite)
  - Pathologie maligne : lymphome, cancers épithéliaux
  - MAI : spécifiques d'organes (AHAI, PTI, vitiligo, Biermer) ou non (LED, arthrite)...
  - **Eléments d'un syndrome malformatif constitutionnel avec déficit immunitaire** : **ataxie-télangiectasie, eczéma** d'un Wiskott-Aldrich, fente d'un Di George

Bilan

- **NFS**
- **EPP** : pic ou hypogammaglobulinémie
- **Dosage pondéral des Ig**

Bilan paraclinique de 1re intention

- NFS
- Frottis sanguin
- EPP
- Dosage pondéral des Ig
- Sérologies post-vaccinales

Diagnostics différentiels

- Corps étranger intra-bronchique ou intra-sinusien
- Mucoviscidose
- DDB

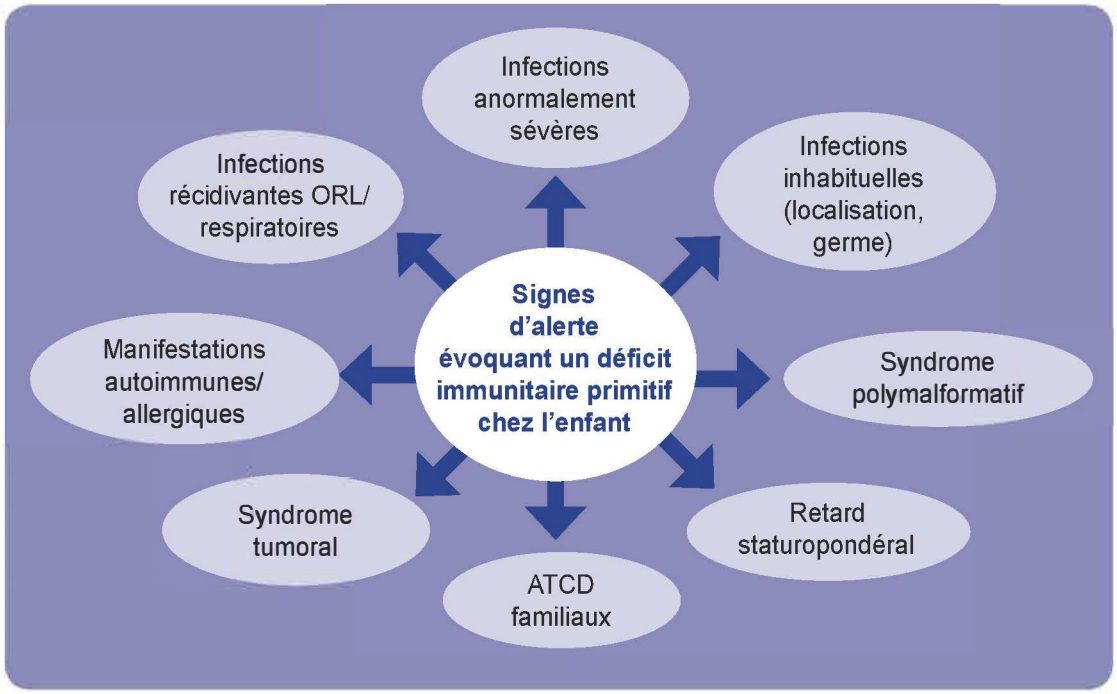
Etiologies

- **Déficits immunitaires secondaires** :
  - Iatrogènes : immunosuppresseurs, corticoïdes, chimiothérapie
  - Pathologie maligne : tumeur solide, hémopathie lymphoïde B (MMO, LLC)
  - Virus responsables de lymphopénie : VIH, HTLV-1
  - Dénutrition
  - Asplénisme
  - Syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité

- **Déficits immunitaires primitifs** :
  - De l'immunité aspécifique :
    - Neutropénie congénitale sévère : agranulocytose
    - Granulomatose septique chronique : défaut de bactéricidie
  - De l'immunité spécifique humorale :
    - Déficit immunitaire commun variable : le + fréquent chez l'adulte
    - Hypogammaglobulinémie, mais lymphocytes normaux
    - Infections ORL à germes encapsulés (pneumocoque, *Hæmophilus)*
    - Diarrhée chronique (giardiase, entérovirus)
    - Agammaglobulinémie : la plus fréquente est liée à l'X (maladie de Bruton)
    - Déficit en IgA : **fréquent, mais souvent asymptomatique**
    - Déficit en sous-classe d'IgG
  - De l'immunité spécifique cellulaire :
- DICS : lymphopénie, atrophie thymique, infections opportunistes
- Syndrome de Wiskott-Aldrich : déficit des LT, thrombopénie, eczéma

➲ Traitement

- **Etiologique** : surtout pour les déficits secondaires
- **Prophylactique** :
  - Ig polyvalentes pour les déficits immunitaires humoraux
  - Antibioprophylaxie : pneumocoque = Oracilline®, pneumocystose = Bactrim® (+ acide folique)
  - Antiviraux : valaciclovir
  - Vaccinations : VHB, grippe, pneumocoque, méningocoque, *Hæmophilus,* mais contre-indication des vaccins vivants atténués
  - **Eradication des foyers infectieux**
- **Symptomatique** : des infections déclarées (posologie et durée)
- **Mesures associées** : kiné respi, soutien psy, PEC sociale, conseil génétique



BIOTHERAPIES ET THERAPIES CIBLEES.

CELLULES SOUCHES, THERAPIE CELLULAIRE, THERAPIE GENIQUE

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Connaître les bases cellulaires et moléculaires des cellules souches embryonnaires et adultes, des cellules reprogrammées | Connaître les principes des thérapies cellulaires et géniques | Expliquer les principes d'évaluation des biothérapies

Anticorps monoclonal | Thérapie cellulaire

1. CELLULES SOUCHES

1.1. Définitions

Pour comprendre

• Les cellules souches sont définies par un double-potentiel :
  - L'auto-renouvellement : une cellule souche, lorsqu'elle se divise, peut donner naissance à au moins une nouvelle cellule souche, qui possède les mêmes propriétés
  - La capacité à se différencier en différents types de cellules matures

C'est le potentiel de différenciation qui distingue les cellules souches suivantes :

1.1.1. Cellules souches totipotentes

- Ces cellules sont capables d'engendrer un organisme entier
- Les seules vraies cellules totipotentes vont de l'œuf fécondé (stade 1 cellule de l'embryogenèse) jusqu'à la morula (stade 16 à 32 cellules de l'embryogenèse)
- Ces cellules totipotentes peuvent aussi bien participer à la constitution de l'embryoblaste (elles deviennent alors des cellules souches embryonnaires) ou s'engager dans la formation du trophoblaste (cellules extra-embryonnaires à l'origine du placenta)

1.1.2. Cellules souches embryonnaires

- Ces cellules constituent l'embryoblaste
- Elles sont présentes jusqu'à la fin de la 1ère semaine de l'embryogenèse
- Elles sont pluripotentes, car capables de donner naissance aux 3 feuillets embryonnaires primordiaux (mésoderme, endoderme, ectoderme)

1.1.3. Cellules souches adultes

- Elles sont multipotentes, c'est-à-dire qu'elles peuvent donner naissance à toutes les cellules matures d'un tissu donné
- Elles ont une capacité d'auto-renouvellement « durable », indispensable pour maintenir l'homéostasie d'un tissu tout au long de la vie
- C'est le cas des cellules souches hématopoïétiques, qui assurent durablement la production des éléments figurés du sang

- Les cellules souches adultes sont le plus souvent quiescentes, elles se divisent rarement au cours de la vie
- Ce sont les cellules plus engagées, progéniteurs et précurseurs, qui sont en charge de s'expandre pour produire en nombre suffisant les cellules matures

1.1.4. Cellules Souches Pluripotentes induites (CSPi) = induced Pluripotent Stem Cells (iPS Cells)

- Créées pour la 1ère fois chez la souris par l'équipe de Shynia Yamanaka (prix Nobel de Médecine 2012) à partir de fibroblastes (cellules matures adultes du tissu conjonctif)
- Obtenues en reprogrammant des cellules adultes différenciées somatiques à l'aide de facteurs de transcription (initialement Oct4, Sox2, cMyc et Klf4) délivrés à l'aide de rétrovirus
- Les CSPi présentent un potentiel comparable aux cellules souches embryonnaires
- Elles représentent un immense espoir pour réparer ou restaurer des organes et tissus lésés (des essais cliniques sont en cours)
- Elles présentent cependant un risque tumoral (cMyc et Klf4 sont des proto-oncogènes)
- De nombreux travaux s'intéressent à de nouvelles techniques (agents chimiques, nouveaux vecteurs viraux ou plasmidiques, micro-RNA) pour produire des CSPi dénuées de potentiel tumoral

1.2. Régulation et maintien des cellules souches

La régulation du « *pool* » de cellules souches d'un organisme dépend de multiples facteurs dont les mieux identifiés sont les suivants :

1.2.1. Facteurs intrinsèques

- Les facteurs de transcription et les réseaux géniques, qui permettent aux cellules souches de garder leur potentiel tout au long de la vie
- La sensibilité à l'apoptose, qui régule la taille du « pool » de cellules souches
- Les protéines du cycle cellulaire, qui jouent un rôle majeur pour maintenir les cellules souches adultes à l'état quiescent
- Les systèmes de réparation de l'ADN, indispensables pour assurer l'intégrité pérenne de l'information génétique des cellules souches
- Les micro-ARNs, de découverte plus récente, qui semblent participer aux propriétés des cellules souches

1.2.2. Facteurs extrinsèques

- Les cellules souches résident dans des micro-environnements spécialisés
- Les cellules souches hématopoïétiques sont par exemple localisées au sein de « niches » de la moelle osseuse
- Ces niches sont constituées de matrice extracellulaire, de cellules supportrices et de facteurs solubles apparemment tous nécessaires au maintien du potentiel souche
- Dans cet environnement, les cellules souches hématopoïétiques reçoivent des signaux de survie, de quiescence, éventuellement de mort, d'auto-renouvellement, de différenciation et parfois de migration (on peut ainsi artificiellement « mobiliser » les cellules souches hématopoïétiques à l'aide de facteur de croissance en vue d'une autogreffe ou d'une allogreffe)

2. THERAPIE CELLULAIRE ET GENIQUE

Le principal exemple de thérapie cellulaire dans la pratique médicale courante en Hématologie est l'auto et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

2.1. Autogreffe

2.1.1. Principe général

- L'autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) est en réalité une chimiothérapie intensive assistée par les propres cellules hématopoïétiques du patient (préalablement recueillies), cela afin de raccourcir l'aplasie chimio-induite

- En effet, il s'agit de réaliser une intensification thérapeutique afin de prolonger la rémission du patient et de retarder la survenue de la rechute

2.1.2. *Modalités*

➲ Chimiothérapie d'induction

- L'autogreffe ne peut être réalisée que chez un patient en rémission complète ou partielle de son hémopathie
- En effet, elle vient consolider une réponse déjà obtenue après plusieurs cures de chimiothérapie d'induction, cela afin d'éviter une rechute précoce de l'hémopathie

➲ Recueil de CSP

- Ce recueil ne s'effectue qu'après plusieurs cures de chimiothérapie d'induction afin de limiter la contamination du greffon par des cellules tumorales
- Il s'effectue par la stimulation des cellules souches hématopoïétiques par des facteurs de croissance (G-CSF) afin de pouvoir recueillir ces cellules sur le sang périphérique par cytaphérèse
- En plus des facteurs de croissance, le recueil peut nécessiter de la chimiothérapie (ENDOXAN® par exemple), voire, dans les cas de recueils difficiles, du plerixafor qui est un inhibiteur du CXCR4. Le plerixafor est utilisé pour rompre le phénomène de « homing » qui maintient les cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse
- On quantifie les cellules souches recueillies par immunophénotypage (numération des cellules CD34+, qui est un marqueur d'immaturité)

➲ Procédure d'autogreffe

- Le patient reçoit une chimiothérapie intensive dite de conditionnement. Il en existe de nombreux types différents. On peut citer par exemple :
  - Le melphalan à forte dose dans le myélome
  - Le schéma BEAM (carmustine, étoposide, aracytine et melphalan) dans les lymphomes
  - On peut aussi avoir recours à la radiothérapie (irradiation corporelle totale)
- Les CSP sont injectées telle une simple transfusion dans les 48 heures suivant la fin du conditionnement. Elles rejoignent automatiquement la moelle osseuse grâce au phénomène de *homing*
- S'en suit une période d'aplasie chimio-induite d'une durée de 7 à 10 jours (PNN < 500/mm3). Le patient reçoit des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) afin de faciliter la remontée des PNN
- L'ensemble de la procédure s'effectue en chambre stérile d'Hématologie

➲ Suites

- On peut être amené à poursuivre des cures de chimiothérapie de consolidation ou d'entretien
- Le patient bénéficie d'un suivi rapproché en consultation d'Hématologie après l'autogreffe
- On attachera une importance particulière au risque infectieux puisqu'il persiste une immunodépression importante pendant plusieurs mois après l'autogreffe

2.1.3. *Indications*

➲ Population concernée

- Compte tenu de la toxicité liée à la chimiothérapie intensive que constitue le conditionnement :
  - Patient âgé de moins de 65 ans
  - Avec peu de comorbidités
- Compte tenu du risque de rechute précoce :
  - Patient en rémission complète ou partielle
  - Après un traitement d'induction
  - L'autogreffe constitue le traitement de consolidation, permettant de retarder la survenue de la rechute et d'approfondir la réponse obtenue après le traitement d'induction

➲ Myélome

- En 1ère ligne chez le sujet jeune

➲ Lymphome non hodgkinien

- En rechute dans la grande majorité des lymphomes
- En 1ère ligne dans :
  - Le lymphome à cellules du manteau du sujet jeune
  - Les lymphomes B diffus à grandes cellules de haut risque (IPI 4 ou 5)
  - Certains lymphomes T
  - Le lymphome cérébral primitif

➲ Maladie de Hodgkin

- Dès la 1ère rechute

2.1.4. Complications

➲ Toxicité hématologique

- Neutropénie : aplasie (PNN < 500/mm³) d'une durée de 7 à 10 jours nécessitant une hospitalisation en chambre stérile
- Thrombopénie avec risque de syndrome hémorragique : transfusion en concentrés plaquettaires si saignement ou plaquettes < 20 G/L. La remontée des plaquettes est souvent plus tardive que celle des PNN
- Anémie : transfusion en concentrés érythrocytaires si Hb < 8 g/dL

➲ Complications infectieuses

- La période d'aplasie est à risque de neutropénie fébrile :
  - Les infections les plus fréquentes sont bactériennes (BGN et cocci Gram positif)
  - La cause de la fièvre n'est pas toujours retrouvée
  - Une antibiothérapie en urgence à large spectre doit alors être instaurée après prélèvements bactériologiques et imagerie pulmonaire
- L'immunodépression majeure perdure au-delà de la période d'aplasie, jusqu'à au moins 6 mois après l'autogreffe :
  - Des réactivations virales, notamment à VZV ou HSV sont fréquentes, d'où la nécessité d'une prophylaxie antivirale par valaciclovir
  - Une prophylaxie anti-pneumocystose par BACTRIM® doit y être associée

➲ Toxicité digestive

- La toxicité digestive est constante durant l'aplasie
- Mucite : inflammation de la cavité buccale, parfois sévère, empêchant toute alimentation par voie orale
- Diarrhées parfois profuses
- Douleurs abdominales
- Nausées et vomissements
- Le recours à l'alimentation entérale ou parentérale est quasi constant
- La supplémentation potassique est souvent nécessaire
- Les soins de bouche et les morphiniques sont essentiels dans la prise en charge de la mucite

➲ Autres complications

- Alopécie : elle est constante, mais réversible
- Asthénie importante
- Echec de recueil : on peut dans ce cas recourir aux inhibiteurs de CXCR4 (plerixafor)
- Rechute de l'hémopathie initiale :
  - Elle est fréquente
  - L'objectif de l'autogreffe n'est pas curatif mais suspensif, contrairement à l'allogreffe : le but est de maintenir la rémission le plus longtemps possible
  - D'une part, il n'y a pas d'effet Graft Versus Leukemia (GVL = greffon *versus* leucémie) comme dans l'allogreffe
  - D'autre part, le greffon de cellules souches hématopoïétiques est souvent contaminé par des cellules de la maladie
  - On distingue les rechutes précoces (< 24 mois, de mauvais pronostic) des rechutes tardives (> 24 mois, de meilleur pronostic)

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Cancers secondaires : essentiellement myélodysplasies et leucémies aiguës myéloblastiques secondaires
- Infertilité (Pensez au CECOS !!!)

2.1.5. *Avantages et inconvénients*

Avantages	• Pas de GVH (maladie du greffon contre l'hôte) • Permet de réaliser des chimiothérapies très intensives sans aplasie trop longue • Mortalité de la procédure de l'ordre de 1 à 5% (bien inférieure à l'allogreffe)
Inconvénients	• Absence d'effet sur l'hémopathie en dehors de l'effet du conditionnement (pas d'effet GVL) • Le greffon n'est jamais totalement vierge de cellules de l'hémopathie initiale et l'intensification thérapeutique ne permet que rarement d'éliminer totalement cette hémopathie • Le risque est donc la rechute de l'hémopathie initiale

2.2. Allogreffe

2.2.1. *Principe général*

➲ Généralités

- Dans l'allogreffe, les cellules souches hématopoïétiques proviennent d'un donneur et non du patient lui-même
- Le patient va d'abord bénéficier d'une chimiothérapie de conditionnement avant d'être greffé
- Il va ensuite être mis sous immunosuppresseurs afin d'éviter le rejet et surtout la GVH (= maladie du greffon contre l'hôte)
- L'effet recherché et attendu de l'allogreffe est la GVL = Graft Versus Leukemia : c'est le fait que le greffon du donneur va attaquer l'hémopathie du receveur. L'allogreffe constitue donc ainsi une véritable immunothérapie. Elle n'est pas seulement le remplacement d'une moelle par une autre

➲ Types de donneurs

- Donneur intrafamilial = apparenté = géno-identique : il s'agit d'un donneur issu de la fratrie. Chaque frère ou sœur du patient a 1 chance sur 4 d'être compatible
- Donneur de fichier = non apparenté = phéno-identique : n'importe qui (en bonne santé et âgé de 18 à 51 ans au moment de l'inscription) peut s'inscrire sur le registre international de don de moelle (http:// www.dondemoelleosseuse.fr/). On réalise alors un bilan de santé (avec en particulier des sérologies virales et un bilan d'aptitude au don), ainsi qu'un typage HLA chez le futur donneur. Ce typage est rentré sur un fichier que l'on peut ensuite consulter pour trouver un donneur compatible avec notre patient (généralement on recherche une compatibilité HLA 10/10, on accepte parfois 9/10)
- Sang de cordon ombilical : il est recueilli dans le cordon ombilical juste après la naissance. On doit le développement de cette technique à l'Hématologie française
- Dans l'ordre, on va d'abord chercher un donneur intrafamilial, puis un donneur de fichier et enfin un sang de cordon

➲ Types de greffons

- Moelle osseuse : on réalise plusieurs prélèvements dans les crêtes iliaques, au bloc opératoire, sous anesthésie générale. Ce type de greffon est aujourd'hui largement supplanté par les cellules souches périphériques
- Cellules souches périphériques = CSP : il s'agit d'un recueil par cytaphérèse après stimulation de la moelle osseuse du donneur par des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF)

➲ Types de conditionnements

- Le conditionnement a 3 objectifs :
  - Il possède une action antitumorale (indépendamment de l'effet GVL du greffon)
  - Il va détruire la moelle du receveur afin de laisser la place à celle du donneur
  - Il permet également de réduire le risque de GVH (en plus du traitement immunosuppresseur)

- Il en existe 2 grandes catégories :
  - Les **conditionnements myélo-ablatifs :** leur but est de détruire complètement l'hématopoïèse malade du patient
  - Les **conditionnements non myélo-ablatifs = à intensité réduite :** leur but est simplement d'affaiblir l'hématopoïèse malade du patient pour qu'elle ne soit remplacée que progressivement par le greffon. Ce type de conditionnement a été développé pour améliorer la tolérance de la procédure de greffe (chimiothérapie moins lourde et aplasie plus courte et moins profonde), ce qui permet de greffer des patients plus âgés ou en moins bon état général
- Le conditionnement peut comporter de la chimiothérapie et/ou une irradiation corporelle totale

2.2.2. *Modalités*

➲ Chimiothérapie d'induction

- L'allogreffe ne peut être réalisée que chez un patient en rémission complète ou partielle de son hémopathie
- En effet, elle vient consolider une réponse déjà obtenue après chimiothérapie d'induction, cela afin d'éviter une rechute précoce de l'hémopathie

➲ Procédure d'allogreffe

- Le patient reçoit un conditionnement les jours qui précédent la greffe
- Les CSP sont injectées telle une simple transfusion dans les 48 heures suivant la fin du conditionnement. Elles rejoignent automatiquement la moelle osseuse grâce au phénomène de *homing*
- Les immunosuppresseurs sont débutés en post-greffe immédiate. Ils visent à limiter le risque de rejet, mais constituent surtout la prophylaxie de la GVH
- S'en suit une période d'aplasie chimio-induite d'une durée de 2 à 3 semaines (PNN < 500/mm^3)
- L'ensemble de la procédure s'effectue en chambre stérile d'Hématologie sous flux laminaire

➲ Suites

- Le patient est par la suite suivi de façon très rapprochée en hôpital de jour d'Hématologie et en consultation externe
- L'hématologue greffeur surveille la survenue des complications aiguës et tardives, en particulier les infections, la GVH et la rechute de l'hémopathie initiale
- La surveillance doit être poursuivie A VIE
- Les immunosuppresseurs peuvent être arrêtés progressivement à 6 mois de l'allogreffe (contrairement aux transplantations d'organes solides où ils sont maintenus à vie)

2.2.3. *Indications*

➲ Population concernée

- Compte tenu de la toxicité de la procédure :
  - Patient âgé de moins de 65 ans
  - Avec peu de comorbidités
  - Toutefois, on peut aujourd'hui allo-greffer des patients jusqu'à 75 ans avec des conditionnements à intensité réduite
- Compte tenu du risque de rechute précoce :
  - Patient en rémission complète ou partielle
  - Après un traitement d'induction

➲ Hémopathies concernées

- Ce sont essentiellement les hémopathies malignes
- L'ensemble des hémopathies malignes est concerné (sauf le myélome, compte tenu de la trop grande toxicité de la procédure dans cette population)
- Il s'agit essentiellement d'hémopathies en rechute ou réfractaires
- Elle peut être indiquée en 1ère ligne dans les leucémies aiguës, les myélodysplasies ou les myélofibroses de pronostic défavorable

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

2.2.4. *Complications*

➲ Complications aiguës

- Toxicité hématologique :
  - Neutropénie : aplasie (PNN < 500/mm^3) d'une durée de 2 à 3 semaines nécessitant une hospitalisation en chambre stérile avec flux laminaire
  - Thrombopénie avec risque de syndrome hémorragique : transfusion en concentrés plaquettaires si saignement ou plaquettes < 20 G/L. La remontée des plaquettes est souvent plus tardive que celle des PNN
  - Anémie : transfusion en concentrés érythrocytaires si Hb < 8 g/dL
- Infections :
  - Le risque d'infections bactériennes, virales ou fongiques est majeur, notamment durant l'aplasie
  - Le patient doit bénéficier d'une prophylaxie anti-infectieuse
  - Il est hospitalisé dans une chambre stérile avec flux laminaire durant l'aplasie
  - Une antibiothérapie à large spectre doit être instaurée en urgence en cas de fièvre. Si la fièvre persiste malgré les antibiotiques, on instaure un traitement antifongique IV (risque d'**aspergillose pulmonaire invasive** important)
- Toxicité digestive : idem que pour l'autogreffe. Vient s'y ajouter la GVH aiguë digestive
- GVH aiguë ++ :
  - GVH = Graft Versus Host disease = maladie du greffon contre l'hôte
  - Le greffon du donneur s'attaque à l'organisme du receveur
  - Cette réaction est médiée par les lymphocytes T helper
  - On distingue classiquement la GVH aiguë (dans les 100 premiers jours post-greffe) et la GVH chronique (après J100 post-greffe)
  - La GVH aiguë peut être cutanée (rash érythémateux), digestive (diarrhées) ou hépatique (cholestase)
  - Elle est d'intensité modérée (grade I) à très sévère (grade IV)
  - Le traitement repose sur la corticothérapie à forte dose
- SOS (= syndrome d'obstruction sinusoïdale) :
  - Anciennement appelé MVO = maladie veino-occlusive
  - Il s'agit de l'occlusion des capillaires sinusoïdes hépatiques
  - Il est dû à la toxicité du conditionnement
  - Il se caractérise par un ictère, de l'ascite, une prise de poids, une hépatomégalie, une cholestase
  - C'est une complication extrêmement grave
  - Le traitement repose sur le défibrotide
- Alopécie

➲ Complications tardives

- Rechute de l'hémopathie initiale :
  - Le risque de rechute existe malgré le caractère potentiellement curateur de l'allogreffe
  - On distingue les rechutes précoces (< 24 mois) des rechutes tardives (> 24 mois)
  - Le pronostic, en cas de rechute post-allogreffe, est médiocre
- Infections : tout patient allogreffé doit être considéré comme un patient immunodéprimé A VIE
- GVH chronique :
  - Elle peut toucher l'ensemble des organes
  - Les plus fréquemment touchés : peau, poumon, yeux, bouche, vagin, tube digestif, foie
  - Le traitement de 1ère ligne repose sur la corticothérapie, ce qui majore le risque infectieux chez ces patients déjà immunodéprimés
- Complications cardiovasculaires
- Cancers secondaires :
  - Myélodysplasies et leucémies aiguës myéloblastiques secondaires
  - Lymphoprolifération à l'EBV
  - Cancers solides
- Infertilité
- Ostéoporose

2.2.5. *Avantages et inconvénients*

Avantages	• Peut potentiellement guérir l'hémopathie • Effet GVL
Inconvénients	• La procédure de greffe est extrêmement lourde • Elle est grevée d'une mortalité immédiate de 20 à 30% liée uniquement à la greffe et non à l'hémopathie (complications infectieuses, GVH aiguë, etc.) • De plus, les complications à long terme peuvent aussi être sévères (GVH chronique invalidante, risque infectieux, complications cardiovasculaires) • Procédure onéreuse • Il n'est pas toujours facile de trouver un donneur compatible

2.2.6. *Aspects éthiques et légaux*

Aspects éthiques	• Le don est : - Gratuit - Anonyme (s'il n'est pas familial) - A finalité thérapeutique uniquement • Le consentement du donneur est nécessaire • Il ne doit pas exister de contre-indication au don chez le donneur (contre-indication de l'anesthésie générale ou du traitement par G-CSF par exemple)
Aspects éthiques	• L'allogreffe de moelle, comme toutes les transplantations, est réglementée par la loi de Bioéthique • C'est l'Agence de Biomédecine qui est responsable du prélèvement et de la transplantation d'organe en France

Attention piège

Transfusion des patients auto ou allogreffés

- Les patients bénéficiant d'une autogreffe doivent recevoir des concentrés plaquettaires et érythrocytaires IRRADIES jusqu'à 6 mois après la procédure afin d'éviter le risque de GVH post-transfusionnelle
- Les patients bénéficiant d'une allogreffe doivent recevoir des concentrés plaquettaires et érythrocytaires IRRADIES (cela est valable A VIE) afin d'éviter le risque de GVH post-transfusionnelle

2.3. Thérapie génique

Pour comprendre

- Le principe de la thérapie génique est de modifier les cellules du patient, *ex-vivo* ou *in vivo*, de manière définitive ou transitoire, au moyen d'acides nucléiques (ADN ou ARN), dans le but de soigner ou prévenir une pathologie
- L'ADN ou l'ARN sont le plus souvent apportés aux cellules grâce à un vecteur viral

Si le concept de thérapie génique remonte aux années 1950, les 1ers succès sont beaucoup plus récents. Ils ont été obtenus dans des maladies monogéniques.

Exemples de pathologies monogéniques traitées par thérapie génique :

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

2.3.1. *Immunodéficience sévère combinée (SCID) liée à l'X*

- Le gène déficient code pour la sous-unité gc commune à plusieurs récepteurs d'interleukines
- Il en résulte un blocage de maturation des lymphocytes T et NK et un déficit immunitaire sévère (les lymphocytes B ne pouvant travailler sans les lymphocytes T)
- En 2000, dans la cohorte « des bébés-bulles » de l'hôpital Necker, l'immunité de 8 jeunes patients a pu être restaurée grâce à l'incorporation d'une copie fonctionnelle du gène muté aux cellules souches hématopoïétiques

2.3.2. *Bêta-thalassémie homozygote*

- Le gène muté code pour la bêta-globine
- Il en résulte un défaut de synthèse de l'hémoglobine, d'où une dépendance transfusionnelle avec les complications de la surcharge en fer
- Un essai pionnier en 2007 a permis d'apporter une copie fonctionnelle du gène de la bêta-globine à un patient de 18 ans
- Le résultat a été une indépendance vis-à-vis du support transfusionnel

2.3.3. *Autres domaines où la thérapie génique a fait la preuve de son efficacité*

- Immuno-Hématologie : déficits immunitaires (syndrome de Wiskott-Aldrich), hémophilie B ou A, anémie de Fanconi
- Ophtalmologie : amaurose de Leber
- Neurologie : adrénoleucodystrophie
- Dermatologie : épidermolyse bulleuse

Si les 1ers succès de thérapie génique ont été obtenus pour des maladies monogéniques, celles-ci ne représentent plus que 10% des essais en cours. Les domaines qui concentrent maintenant le maximum d'efforts sont la Cancérologie et les pathologies cardiovasculaires.

BIOTHERAPIES ET THERAPIES CIBLEES.

THERAPIES CIBLEES

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Connaître les bases cellulaires et tissulaires d'action des thérapies ciblées | Argumenter les principes de prescription et de surveillance

1. GENERALITES

- Les thérapies ciblées sont des molécules innovantes issues de l'amélioration de nos connaissances en biologie cellulaire et moléculaire. Ces médicaments sont de plus en plus utilisés en Cancérologie, que ce soit en Oncologie médicale ou en Hématologie. Ces thérapies sont conçues pour cibler l'anomalie cellulaire à l'origine de l'hémopathie et se veulent donc plus spécifiques que les chimiothérapies conventionnelles. Leurs indications sont croissantes en Hématologie et ont considérablement bouleversé le pronostic de certaines maladies du sang. Toutefois, elles ne sont pas dépourvues d'effets indésirables hématologiques ou non hématologiques, dont certains sont parfois sévères. Elles font l'objet de nombreux essais cliniques actuellement, en monothérapie ou en association aux chimiothérapies conventionnelles/à d'autres thérapies ciblées, que ce soit en rechute ou en 1ère ligne.
- Cet item ne vous donne que quelques exemples de thérapies ciblées utilisées en Hématologie, dont les principaux éléments à retenir sont regroupés sous forme de tableaux pour faciliter votre apprentissage.

2. IMMUNOTHERAPIES

2.1. Anticorps monoclonaux

- Largement utilisés en Hématologie, ce sont des anticorps dirigés contre le même épitope d'un antigène tumoral cible. Le plus utilisé à l'heure actuelle est le rituximab, en association à des poly-chimiothérapies. Ces anticorps s'administrent par voie IV, bien que des essais soient en cours avec la voie SC

Rituximab (MABTHERA®)	
Mécanisme d'action	• Anticorps monoclonal dirigé contre le CD20, antigène lymphocytaire B • Cytotoxicité directe : le rituximab se fixe sur le CD20 des lymphocytes B, entraînant l'apoptose de la cellule • ADCC (= cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps) : le rituximab se fixe sur le CD20, les lymphocytes NK se fixent sur le fragment Fc du rituximab (récepteur au Fc des cellules NK), puis libèrent des substances cytotoxiques (perforine, granzyme) • CDC (= cytotoxicité dépendante du complément) : le rituximab se fixe sur le CD20, entraînant l'activation de la cascade du complément, aboutissant à la formation du CAM (complexe d'attaque membranaire) • Phagocytose : le rituximab se fixe sur le CD20, les macrophages se fixent sur le fragment Fc du rituximab (récepteur au Fc à la surface des macrophages). Les macrophages phagocytent la cellule tumorale
Indications (en Hématologie)	• LLC • LNH B (haut ou bas grade) • Maladie de Waldenström • LAL B CD20+ • Cytopénies auto-immunes

Toxicités	• Réaction appelée « syndrome de relargage cytokinique » : - Elle mime une réaction allergique : rash cutané, hyperthermie, frissons, dyspnée, douleur abdominale - Cette réaction n'est présente que durant la 1ère, voire la 2ème cure - Elle est prévenue par une administration initialement lente de la molécule et par une prémédication : paracétamol, antihistaminique, hydratation - Elle peut être traitée par : ralentissement, voire interruption temporaire de l'administration, paracétamol, antihistaminique, corticoïdes - Elle n'est pas une contre-indication à l'utilisation ultérieure du rituximab • Neutropénie immuno-allergique tardive • Lymphopénie B et ses complications infectieuses : on retiendra en particulier le risque de réactivation d'hépatite virale • LEMP (leucoencéphalopathie mutlifocale progressive) à virus JC (exceptionnelle)

Alemtuzumab (CAMPATH®)	
Mécanisme d'action	• L'antigène tumoral cible est le CD52, exprimé à la fois sur les lymphocytes B et T • Les modalités d'action (cytotoxicité directe, ADCC, CDC, phagocytose) sont les mêmes que pour le rituximab • Il s'administre aujourd'hui par voie SC
Indications	• Lymphomes T en rechute ou réfractaires • Autrefois utilisé dans les LLC avec cytogénétique défavorable ou en rechute, il a été largement remplacé par l'ibrutinib et l'idélalisib (cf. ci-dessous) en raison de sa toxicité infectieuse importante
Toxicités	• Syndrome de relargage cytokinique (risque diminué par la voie SC) • Toxicité infectieuse majeure : infections opportunistes et notamment risque de réactivation du CMV

Daratumumab	
Mécanisme d'action	• L'antigène tumoral cible est le CD38, exprimé sur les plasmocytes • Les modalités d'action (cytotoxicité directe, ADCC, CDC, phagocytose) sont les mêmes que pour le rituximab
Indications	• Nombreux essais cliniques en cours dans le myélome en rechute ou en 1ère ligne thérapeutique, en monothérapie ou en association à la chimiothérapie conventionnelle, ou à d'autres thérapies ciblées comme les inhibiteurs du protéasome
Toxicités	• Syndrome de relargage cytokinique • Toxicité hématologique et digestive • Fausse positivité de la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) • Fausse positivité de l'électrophorèse des protides sériques

Elotuzumab	
Mécanisme d'action	• L'antigène tumoral cible est CS1 (ou SLAMF7), exprimé sur les plasmocytes et les lymphocytes NK • Les modalités d'action (cytotoxicité directe, ADCC, CDC, phagocytose) sont les mêmes que pour le rituximab • S'ajoute à cela la stimulation des lymphocytes NK et donc de leur effet antitumoral
Indications	• Nombreux essais cliniques en cours dans le myélome en rechute, en association à la chimiothérapie conventionnelle ou à d'autres thérapies ciblées • Il n'a pas d'efficacité en monothérapie
Toxicités	• Syndrome de relargage cytokinique • Toxicité hématologique et digestive

2.2. Immuno-conjugués

- Ce sont des anticorps monoclonaux dirigés contre un antigène tumoral cible, couplés à une molécule qui peut être une toxine, un agent cytotoxique ou un radio-isotope. Ils délivrent ainsi, de manière sélective sur les cellules tumorales cibles, une molécule anticancéreuse

Brentuximab vedotin (ADCETRIS®)	
Mécanisme d'action	• L'antigène cible est le CD30, qui est notamment exprimé sur les cellules de Reed-Sternberg de la maladie de Hodgkin et les cellules tumorales du lymphome anaplasique à grandes cellules • L'anticorps est couplé à la MMAE (monométhyl-auristatin E), qui est un poison du fuseau mitotique (ciblant le microtubule)
Indications	• Maladie de Hodgkin en rechute ou réfractaire • Lymphome anaplasique à grandes cellules en rechute ou réfractaire
Toxicités	• Neuropathie périphérique (car le microtubule joue également un rôle dans le transport axonal des neurotransmetteurs) • Toxicité pulmonaire (d'où l'impossibilité de l'associer à la bléomycine), chimiothérapie à toxicité pulmonaire utilisée également dans la maladie de Hodgkin • Toxicité hématologique

Gemtuzumab ozogamicine (MYLOTARG®)	
Mécanisme d'action	• L'antigène cible est le CD33, qui est un marqueur des blastes myéloïdes • L'anticorps est couplé à la calichéamicine, un agent toxique sur l'ADN
Indications	• Leucémies aiguës myéloblastiques exprimant le CD33, en rechute ou réfractaires • Sa toxicité (notamment hépatique) a réduit sa disponibilité, seulement en ATU (autorisation temporaire d'utilisation)
Toxicités	• Syndrome d'obstruction sinusoïdale (anciennement appelé maladie veino-occlusive) (cf. partie « allogreffe »), lié à la toxicité hépatique de la calichéamicine • Toxicité hématologique

Inotuzumab ozogamicine	
Mécanisme d'action	• L'antigène cible est le CD22, qui est un marqueur des lymphocytes B • L'anticorps est couplé à la calichéamicine, un agent toxique sur l'ADN
Indications	• LAL B en rechute ou réfractaires
Toxicités	• Syndrome d'obstruction sinusoïdale (anciennement appelé maladie veino-occlusive) (cf. partie « allogreffe »), lié à la toxicité hépatique de la calichéamicine • Toxicité hématologique

Ibritumomab tiuxétan (ZEVALIN®)	
Mécanisme d'action	• L'antigène cible est le CD20, qui est exprimé sur les lymphocytes B • L'anticorps est couplé à un radio-isotope, l'yttrium 90
Indications	• Lymphome folliculaire en rechute
Toxicités	• Toxicité hématologique • Infections • Myélodysplasies et leucémies aiguës myéloblastiques secondaires (exposition aux rayonnements ionisants avec l'yttrium 90)

2.3. Anticorps bispécifiques

- Ce sont des anticorps monoclonaux dirigés contre 2 antigènes différents. La classe pharmacologique la plus connue est celle des BiTEs (*Bispecific T-cell Engagers*) dont la molécule la plus utilisée à l'heure actuelle est le blinatumomab.

Blinatumomab	
Mécanisme d'action	• Anticorps monoclonal dirigé contre le CD3 des lymphocytes T et contre le CD19 des lymphocytes B • Le blinatumomab va donc ainsi mettre en contact les lymphocytes T (qui font partie de l'immunité antitumorale) avec les lymphocytes B tumoraux
Indications	• LAL B en rechute ou réfractaires
Toxicités	• Syndrome de relargage cytokinique (beaucoup plus important qu'avec le rituximab) • Toxicité neurologique centrale (encéphalopathie) dont la physiopathologie reste encore mal élucidée • Cytolyse hépatique • Toxicité hématologique • Infections

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

3. MOLECULES CIBLEES AGISSANT SUR L'EPI-GENETIQUE

- L'épi-génétique est un ensemble hétérogène de mécanismes moléculaires permettant de moduler l'expression du patrimoine génétique. La méthylation de l'ADN et des histones, ainsi que l'acétylation des histones en sont les 2 principaux représentants
- L'hyper-méthylation de l'ADN (au niveau des îlots CpG des promoteurs de gènes) et des histones, ainsi que la déacétylation des histones ont pour conséquence la condensation de la chromatine et la répression de la transcription de gènes suppresseurs de tumeur, favorisant ainsi l'oncogenèse et la leucémogenèse
- Ainsi, les agents hypométhylants (5-azacytidine, décitabine) et les inhibiteurs des histones déacétylases (romidepsine, panobinostat, vorinostat, bélinostat) sont des thérapies ciblées favorisant l'expression de gènes suppresseurs de tumeur

3.1. Agents hypométhylants

5-azacytidine (VIDAZA®)	
Mécanisme d'action	• Déméthylation de l'ADN et des histones • Décondensation de la chromatine • Expression de gènes suppresseurs de tumeur • Administration par voie SC
Indications	• Myélodysplasies de haut risque • Leucémies aiguës myéloblastiques non éligibles à une chimiothérapie intensive ou en rechute
Toxicités	• Toxicité hématologique • Infections • Réaction au site d'injection

3.2. Inhibiteurs des histones déacétylases

Romidepsine	
Mécanisme d'action	• Acétylation des histones • Décondensation de la chromatine • Expression de gènes suppresseurs de tumeur • Administration par voie IV
Indications	• Lymphomes T, en rechute ou réfractaires
Toxicités	• Toxicité hématologique • Toxicité digestive

4. INHIBITEURS DES VOIES DE SIGNALISATION INTRACELLULAIRES

- Les voies de signalisation intracellulaires jouant un rôle important en Hématologie sont nombreuses et parfois intriquées : PI3Kinase-Akt-mTOR, Ras-MAPKinase, JAK-STAT... Elles sont activées par des récepteurs membranaires, comme par exemple les récepteurs aux cytokines ou encore le récepteur à l'antigène (BCR = immunoglobuline de surface)
- De nombreuses molécules ont récemment été développées pour inhiber ces voies en différents points

4.1. Inhibiteurs de tyrosine-kinase (cf. item 314.4 Syndromes myéloprolifératifs. Leucémie myéloïde chronique)

Imatinib (GLIVEC®)	
Mécanisme d'action	• Inhibition de l'activité tyrosine-kinase constitutive de la protéine de fusion issue du transcrit BCR-ABL • Inhibition du signal de prolifération incontrôlée • Administration quotidienne par voie orale
Indications	• Leucémie myéloïde chronique dès la 1ère ligne
Toxicités	• Syndrome œdémateux • Toxicité cutanée • Toxicité digestive • Toxicité hématologique

4.2. Inhibiteurs de la voie du BCR

- La voie du BCR (= récepteur à l'antigène) est une cascade enzymatique activée suite à une stimulation antigénique des lymphocytes B, exprimant à leur surface le BCR. Dans certaines hémopathies lymphoïdes B, comme la LLC, le lymphome à cellules du manteau, la maladie de Waldenström, le lymphome de la zone marginale, ou encore le lymphome folliculaire, cette voie de signalisation est hyperactivée, et aboutit à la prolifération et à la survie des lymphocytes B malins. L'ibrutinib et l'idélalisib sont des inhibiteurs de protéines situées en aval du BCR

Ibrutinib	
Mécanisme d'action	• Inhibiteur de BTK (*Bruton's Tyrosine Kinase*), située en aval du BCR • Administration par voie orale
Indications	• LLC en rechute ou réfractaire • LLC avec délétion 17p en 1ère ligne • Lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire • Maladie de Waldenström en rechute ou réfractaire
Toxicités	• Hémorragies • Fibrillation atriale • Infections (notamment respiratoires) • Toxicité hématologique • Toxicité digestive

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

Idélalisib	
Mécanisme d'action	• Inhibiteur de la PI3Kinase delta, située en aval du BCR • Administration par voie orale
Indications	• LLC en rechute ou réfractaire, en association au rituximab • Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire
Toxicités	• Infections respiratoires • Pneumopathies immunes • Colites immunes • Toxicité digestive et hépatique • Toxicité hématologique

4.3. Inhibiteurs de la voie JAK-STAT (cf. item 314 Syndromes myéloprolifératifs)

- Dans la maladie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primitive, il existe une hyperactivation de JAK2, quel que soit le gène muté (JAK2, MPL, CALR). Des inhibiteurs de JAK2 (qui en général inhibent également JAK1) ont ainsi été développés, dont le ruxolitinib

Ruxolitinib (JAKAVI®)	
Mécanisme d'action	• Inhibition de JAK1 et de JAK2 (Janus Kinase), que JAK2 soit mutée ou non • Inhibition de la prolifération • Administration par voie orale
Indications	• Myélofibrose primitive ou secondaire
Toxicités	• Toxicité hématologique

5. AUTRES THERAPIES CIBLEES

5.1. Inhibiteurs agissant au niveau de la synapse immunologique (= immune checkpoint inhibitors)

- La présentation des antigènes tumoraux se fait *via* le CMH des cellules présentatrices d'antigènes au TCR des lymphocytes T. Il existe en parallèle un ensemble de signaux co-activateurs et inhibiteurs entre les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T, dont le but est de réguler cette activation du système immunitaire antitumoral. Ces signaux se font *via* des récepteurs et leurs ligands
- Parmi les signaux inhibiteurs, l'axe PD-1 (*programmed death*-1)/PD-L1 est le plus étudié. Des anticorps monoclonaux dirigés contre l'un ou l'autre permettent donc de stimuler l'immunité antitumorale

Nivolumab	
Mécanisme d'action	• Inhibiteur de PD-1 • Stimulation de l'immunité antitumorale • Administration par voie IV
Indications	• Maladie de Hodgkin en rechute • Nombreux essais cliniques en cours dans différentes hémopathies
Toxicités	• Effets indésirables « immuns » • Majoration du risque de GVH aiguë en contexte d'allogreffe • Toxicité digestive et hépatique • Toxicité cutanée (rash) • Infections

5.2. Inhibiteurs du protéasome

- Le protéasome joue le rôle d'« ébouteur intracellulaire » : il dégrade les différentes protéines intracellulaires et permet ainsi le renouvellement, ou « turnover », de l'ensemble des protéines de la cellule. IkB, un inhibiteur de NFkB (dont l'activation est importante dans certaines hémopathies malignes), fait partie des protéines pouvant être dégradées par le protéasome
- Ainsi, en inhibant le protéasome avec des molécules comme le bortézomib, IkB n'est pas dégradé et inhibe NFkB, ce qui provoque l'apoptose de la cellule tumorale

Bortézomib (VELCADE®)	
Mécanisme d'action	• Inhibiteur du protéasome • Inhibition de la voie NFkB • Apoptose • Administration par voie IV ou SC (associée à une moindre toxicité)
Indications	• Myélome • Maladie de Waldenström • Amylose AL • Lymphome à cellules du manteau
Toxicités	• Neuropathie périphérique • Toxicité digestive • Thrombopénie • Infections

5.3. IMiDs

- Cette classe comporte 3 molécules principales : le thalidomide, le lénalidomide et le pomalidomide. Ils sont essentiellement utilisés dans le myélome. Leur mécanisme d'action est multiple

Lénalidomide (REVLIMID®)	
Mécanisme d'action	• Immunomodulateur • Anti-angiogénique • Effet sur le microenvironnement tumoral (activation de l'immunité antitumorale) • Effet antitumoral direct • Administration par voie orale
Indications	• Myélome • Amylose AL • Syndrome myélodysplasique 5q- • Essais cliniques en cours dans diverses hémopathies
Toxicités	• Toxicité hématologique • Infections • Thromboses • Neuropathies périphériques (moins qu'avec le thalidomide) • Tératogénicité

HEMOGRAMME
CHEZ L'ADULTE ET L'ENFANT :
INDICATIONS ET INTERPRETATION

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Argumenter les principales indications de l'hémogramme, discuter l'interprétation des résultats et justifier la démarche diagnostique si nécessaire

NFS | VGM | CCMH | Hb | Ht

1. GENERALITES

➲ L'hémogramme

- Il est synonyme de NFS = Numération et Formule Sanguine
- C'est l'analyse qualitative et quantitative des éléments figurés du sang = des cellules sanguines
- Il contient :
  - La numération des globules blancs
  - La formule leucocytaire
  - Les paramètres érythrocytaires
  - L'étude morphologique des hématies
  - La numération des plaquettes (inutile donc de préciser « plaquettes » après le terme « NFS »)
- **Il ne contient pas (il s'agit donc d'une demande supplémentaire et spécifique du clinicien)** :
  - La numération des réticulocytes
  - La recherche de schizocytes

➲ Indications

- Elles sont très larges :
  - Toute situation où la clinique seule est insuffisante à poser un diagnostic
  - Surveillance des pathologies hématologiques
  - Surveillance de la toxicité des chimiothérapies ou de diverses médicaments
  - Un hémogramme est même souvent prescrit à titre systématique dans les « bilans de santé annuels »
- La NFS est l'examen paraclinique le plus prescrit avec le ionogramme, le bilan hépatique, la radiographie de thorax et l'ECG

➲ Urgence

- Il existe 3 indications principales d'hémogramme en urgence, ce sont les situations où l'on peut évoquer :
  - Une anémie aiguë
  - Une neutropénie profonde
  - Une thrombopénie majeure

2. CONTENU D'UN HEMOGRAMME

➲ Numération des leucocytes

- C'est la mesure du nombre de leucocytes dans une unité de volume de sang total, c'est donc une concentration
- Cette mesure est réalisée par un automate

➲ Formule leucocytaire

- C'est la détermination de la nature de chaque leucocyte
- Elle n'est pas réalisée systématiquement, il faut donc la demander spécifiquement
- Les différents leucocytes = globules blancs retrouvés normalement dans le sang sont :
  - Les polynucléaires neutrophiles
  - Les polynucléaires basophiles
  - Les polynucléaires éosinophiles
  - Les lymphocytes
  - Les monocytes
- Les principaux leucocytes anormaux possiblement retrouvés sont :
  - Les précurseurs myéloïdes :
    - Myéloblaste
    - Promyélocyte
    - Myélocyte
    - Métamyélocyte
    - Erythroblastes
    - Mégacaryocytes
  - Des cellules pathologiques myéloïdes :
    - Les différentes variétés de blastes myéloïdes
  - Des cellules pathologiques lymphoïdes :
    - Plasmocytes
    - Lymphocytes hyperbasophiles
    - Grands lymphocytes à grains
    - Tricholeucocytes
    - Les différentes variétés de blastes lymphoïdes
  - Cellules difficiles à classer :
    - Cellules lymphomateuses circulantes
    - Blastes de morphologie atypique
    - Lymphocytes activés
- La formule est d'abord réalisée sur un automate, cet automate dispose d'une alarme qui se déclenche si la formule est anormale :
  - Elle est alors refaite par un hématologue biologiste
  - Celui-ci examine au microscope un frottis sanguin coloré au MGG = May-Grünwald-Giemsa
- En Hématologie clinique, les formules sont systématiquement refaites au microscope par un hématologue biologiste

➲ Paramètres érythrocytaires

- Hématocrite :
  - C'est le pourcentage relatif du volume occupé par les hématies par rapport au volume du sang total
  - Il est mesuré après centrifugation du sang total
- Taux d'hémoglobine :
  - C'est la concentration d'hémoglobine dans un certain volume de sang total
  - Il est mesuré par méthodes biochimiques
- Numération en globules rouges :
  - C'est le nombre de globules rouges dans un certain volume de sang total, c'est donc une concentration
  - Cette mesure est réalisée par un automate
- VGM = volume globulaire moyen :
  - C'est le volume moyen d'un globule rouge
  - Il est calculé avec la formule : VGM = hématocrite/concentration en globules rouges
- CCMH = concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine :
  - C'est la quantité d'hémoglobine contenue dans 100 mL d'hématies
  - Elle est calculée avec la formule : CCMH = hémoglobine/hématocrite

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- TCMH = teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine :
  - C'est la quantité moyenne d'hémoglobine contenue dans un globule rouge
  - Le TCMH a moins d'intérêt que la CCMH et le VGM parce qu'il dépend à la fois du contenu en hémoglobine et du volume des hématies
  - Il est calculé avec la formule : TCMH = hémoglobine/concentration en globules rouges

Numération des réticulocytes

- C'est la mesure du nombre de réticulocytes dans une unité de volume de sang total, c'est donc une concentration
- Les réticulocytes sont des globules rouges jeunes qui contiennent une substance réticulo-filamenteuse, qui est le vestige des organites intracellulaires de l'érythroblaste, dont le noyau
- Cette mesure est réalisée par un automate
- Elle n'est pas réalisée systématiquement, il faut donc la demander spécifiquement

Etude morphologique des hématies

- Elle est faite par un hématologue biologiste
- Celui-ci examine au microscope un frottis sanguin coloré au MGG = May-Grünwald-Giemsa
- Les anomalies de morphologie des hématies sont très variées (voir ci-dessous)

Numération des plaquettes

- C'est la mesure du nombre de plaquettes dans une unité de volume de sang total, c'est donc une concentration
- Cette mesure est réalisée par un automate, cet automate dispose d'une alarme qui se déclenche si la numération plaquettaire est anormale :
  - Elle est alors refaite par un hématologue biologiste
  - Celui-ci examine au microscope un frottis sanguin coloré au MGG = May-Grünwald-Giemsa
  - Le but est de rechercher des agrégats plaquettaires qui faussent la numération (voir « Fausse thrombopénie sur héparine » dans le chapitre « Thrombopénie »)

A retenir

- VGM = hématocrite/concentration en globules rouges
- CCMH = hémoglobine/hématocrite
- TCMH = hémoglobine/concentration en globules rouges

3. HEMOGRAMME NORMAL

Hb

- Homme : > 13 g/dL
- Femme : > 12 g/dL
- Enfant > 2 ans : 12 à 16 g/dL
- Nouveau-né : > 14 g/dL
- Femme enceinte : > 10,5 g/dL

Ht

- Homme : < 54%
- Femme : < 47%
- Enfant : < 44%

VGM = Ht/nombre de GR

- Normocytose : 82-100 fL
- Microcytose : < 82 fL
- Macrocytose : > 100 fL

➲ CCMH = Hb/Ht

- > 32 g/dL

➲ Hématies

- Pas d'importance, on évalue l'anémie sur l'Hb

➲ Leucocytes

- Pas d'importance, c'est le nombre de PNN, PNEo et PNBaso qui est utile

➲ PNN

- 1 700-7 000/mm³

➲ PNEo

- < 500/mm³

➲ PNBaso

- < 50/mm³

➲ Lymphocytes

- Adulte : 4 000-10 000/mm³
- Enfant de 3-6 ans : 10 000-15 000/mm³
- Nouveau-né : 10 000-26 000/mm³

➲ Monocytes

- 100-1 000/mm³

➲ Plaquettes

- 150 000-450 000/mm³
- < 50 000 : certains gestes doivent être interdits (IM, sport...)

➲ Réticulocytes

- Si Hb normale, 25 000 et 100 000/mm³
- Si anémie
- Régénérative si > 120 000/mm³

4. ANOMALIES RENCONTREES A L'HEMOGRAMME

4.1. Formule leucocytaire

➲ Polynucléose neutrophile > 7 000/mm³

- Il existe 2 mécanismes qui sont souvent associés :
  - Augmentation de la production médullaire de polynucléaires neutrophiles
  - Démargination des polynucléaires neutrophiles. Les PNN sont des cellules présentes dans le sang et dans les tissus. Si elles quittent les tissus pour aller dans la circulation sanguine, le taux de PNN augmente sans que leur production soit augmentée

Etiologies :

- Toute infection bactérienne :
  - Sauf pour les infections à *Salmonella typhi,* la brucellose et la tuberculose, qui donnent plutôt des hyperlymphocytoses

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Tout cancer solide, mais surtout :
  - Le cancer du poumon
  - Le cancer du pancréas
- Toute hémopathie maligne, mais surtout :
  - Les syndromes myéloprolifératifs chroniques :
    - Leucémie myéloïde chronique
    - Maladie de Vaquez
    - Thrombocytémie essentielle
    - Leucémie myélo-monocytaire chronique (mixte entre un syndrome myéloprolifératif chronique et un syndrome myélodysplasique)
  - Les lymphomes
- Toutes les autres causes de syndrome inflammatoire :
  - Maladies de système
  - Crise de goutte
  - Nécrose tissulaire :
    - Infarctus du myocarde
    - Rhabdomyolyse
    - Pancréatite aiguë
    - Traumatisme
    - Convulsions
  - Thromboses artérielles ou veineuses
  - La phase initiale de récupération d'une agranulocytose ou d'une aplasie médullaire, quelle que soit son étiologie :
    - Agranulocytose aiguë médicamenteuse
    - Aplasie toxique
    - Aplasie médullaire
  - Hémorragie aiguë
  - Hémolyse aiguë
- Iatrogène :
  - Facteurs de croissance granulocytaires : G-CSF
- Autres causes pathologiques :
  - Insuffisance rénale
  - Tous les syndromes de Cushing
  - Acidocétose diabétique
  - Tabagisme :
    - Une polyglobulie est souvent associée
    - Une neutrophilie apparaît au-delà de 15 cigarettes/jour
    - Un arrêt du tabagisme entraîne la disparition de la neutrophilie en 3 à 6 semaines
  - Splénectomie : une thrombocytose est souvent associée
- Causes physiologiques :
  - Grossesse
  - Nouveau-né avant 2 jours de vie
  - Stress
  - Effort physique important
  - Période postprandiale
  - Polynucléose neutrophile constitutionnelle

A retenir : Polynucléose neutrophile par démargination des PNN

- Il s'agit d'une situation fréquente
- Elle est rencontrée en situation de stress (service des Urgences, Réanimation, Chirurgie, crise d'épilepsie, course à pieds, corticothérapie, marche rapide pour se rendre au laboratoire le matin...)
- Elle est physiologique
- Elle ne doit pas faire omettre une cause pathologique associée (infection par exemple)
- Le diagnostic est confirmé par la disparition de la polynucléose neutrophile lors d'un nouvel hémogramme réalisé hors situation de stress

Neutropénie < 1 700/mm³

La neutropénie est considérée comme sévère si PNN < 500/mm³

- Neutropénie médicamenteuse : voir le chapitre « Agranulocytose médicamenteuse »
- Neutropénie infectieuse :
  - Virale, toute infection virale peut provoquer une neutropénie, mais certains virus en donnent plus souvent :
    - EBV
    - CMV
    - VIH
    - Virus des hépatites
    - Virus de la rubéole
    - Virus de la rougeole
    - Virus de la grippe
    - Virus des oreillons
  - Bactérienne, tout sepsis sévère d'origine bactérienne peut provoquer une neutropénie, mais certaines bactéries en donnent plus souvent :
    - *Salmonella typhi*
    - *Brucella*
    - *Mycobacterium tuberculosis*
  - Parasitaire :
    - Paludisme
    - Leishmaniose viscérale
- Neutropénie par envahissement médullaire :
  - Le myélome multiple
  - Les leucémies aiguës
  - Les métastases de cancers solides
  - Les lymphomes malins non hodgkiniens
  - Autres hémopathies lymphoïdes chroniques
- Neutropénie par intoxication alcoolique aiguë : cette intoxication peut provoquer une neutropénie, souvent associée à une thrombopénie, l'anémie est plus tardive
- Neutropénie auto-immune, elle peut être isolée ou s'intégrer dans une maladie de système :
  - Lupus érythémateux disséminé
  - Polyarthrite rhumatoïde
- Neutropénie constitutionnelle (sujets noirs+)

Hyperéosinophilie > 500/mm³

- Voir l'item 214 « Eosinophilie »

Basophilie > 50/mm³

- Anomalie rare et d'intérêt diagnostique limité
- Les causes les plus fréquentes sont :
  - Les syndromes myéloprolifératifs chroniques :
    - Leucémie myéloïde chronique
    - Maladie de Vaquez
    - Thrombocytémie essentielle

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Hypothyroïdie
- Grandes hyperlipidémies
- Toutes les causes de syndrome inflammatoire
- Régénération médullaire
- Allergies

➲ Hyperlymphocytose > 4 000/mm³

- L'examen qui orientera toute la démarche diagnostique est l'immuno-phénotypage des lymphocytes circulants, il sépare :
  - Les hyperlymphocytoses polyclonales
  - Les hyperlymphocytoses monoclonales
- Les hyperlymphocytoses polyclonales :
  - Hyperlymphocytoses infectieuses :
    - VZV
    - Virus des hépatites
    - HSV
    - HHV6
    - VIH
    - Lymphocytose infectieuse aiguë ou maladie de Carl Smith
    - Coqueluche
    - Brucellose
  - Lymphocytose B polyclonale
  - Syndrome mononucléosique
- Les hyperlymphocytoses monoclonales :
  - Leucémie lymphoïde chronique
  - Lymphocytose B monoclonale
  - Autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques avec cellules malignes circulantes :
    - Formes leucémiques de certains lymphomes
    - Leucémies à tricholeucocytes
    - Formes leucémiques de la maladie de Waldenström
    - Leucémies à grands lymphocytes à grains
    - Leucémies pro-lymphocytaires B
    - Leucémies pro-lymphocytaires T

➲ Lymphopénie < 1 000/mm³

- L'ensemble des déficits immunitaires primitifs ou secondaires (voir l'item 185 bis « Déficit immunitaire »)
- Infections virales
- Infections bactériennes sévères
- Maladie de Hodgkin (c'est d'ailleurs un des facteurs pronostiques) et lymphomes non hodgkiniens
- Cancers solides
- Maladies de système
- Brûlures étendues
- Splénomégalie
- Lymphopénie constitutionnelle physiologique (sans déficit immunitaire)
- La carence en zinc

➲ Monocytose > 1 000/mm³

- Tuberculose
- Leucémie myélo-monocytaire chronique
- Leucémie aiguë myéloïde 4 et 5
- Sarcoïdose
- Toutes les causes de syndrome inflammatoire
- Régénération médullaire

➲ Monocytopénie < 100/mm³

- Cette anomalie est souvent associée à une neutropénie qui permet de guider la démarche diagnostique
- Elle est rarement isolée, lorsque c'est le cas, c'est un signe évocateur de leucémie à tricholeucocytes

➲ Myélémie (voir le chapitre « Myélémie »)

- Présence dans le sang de cellules immatures de la lignée granulocytaire (du myéloblaste au métamyélocyte)
- Elle n'est pas significative si elle est inférieure à 2%
- Passage dans le sang de cellules immatures de la lignée granulocytaire (du myéloblaste au métamyélocyte). Elle est non significative si elle est inférieure à 2%
- Causes de myélémies sans polynucléose majeure :
  - Phase initiale de récupération d'une agranulocytose ou d'une aplasie médullaire, quelle que soit son étiologie :
    - Agranulocytose aiguë médicamenteuse
    - Aplasie post-chimiothérapie
  - Tuberculose médullaire
  - Diminution de l'espace médullaire disponible pour les précurseurs granuleux = envahissement médullaire par :
    - Des cellules métastatiques de cancer solide
    - Des cellules d'une hémopathie aiguë
  - Myélofibrose primitive ou secondaire
- Causes de myélémies avec polynucléose majeure :
  - Les syndromes myéloprolifératifs chroniques
  - Les leucémies myélo-monocytaires chroniques
  - La régénération médullaire brutale après :
    - Hémorragie aiguë
    - Stimulation par facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF)
    - Hémolyse aiguë
  - Hyperproduction granulocytaire importante (sepsis sévère) et/ou durable (foyer infectieux chronique)

➲ Erythroblastose sanguine

- C'est la présence d'érythroblastes dans le sang

➲ Erythromyélémie

- C'est l'association d'une érythroblastose sanguine et d'une myélémie
- Elle s'observe le plus souvent au cours des régénérations médullaires (après une aplasie toxique médicamenteuse par exemple) ou au cours des myélofibroses

➲ Blastose sanguine

- La démarche diagnostique est la même que pour la myélémie
- Si la blastémie est isolée et associée à des cytopénies, le diagnostic de leucémie aiguë est très probable et il faut réaliser un myélogramme en urgence

➲ Syndrome mononucléosique

- Voir le chapitre « Syndrome mononucléosique »

4.2. Paramètres érythrocytaires

➲ Les principales situations pathologiques

- Anémie, elle est définie par un taux d'hémoglobine sanguin inférieur à :
  - 13 g/dL chez l'homme
  - 12 g/dL chez la femme et l'enfant
  - 10,5 g/dL chez la femme enceinte
- Microcytose et hypochromie : respectivement VGM < 82 fL et CCMH < 32 g/dL
- Macrocytose : VGM ≥ 100 fL

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Elévation de l'hématocrite :
  - ≥ 54% chez l'homme
  - ≥ 47% chez la femme

➲ Macrocytose

- Lorsqu'il existe une anémie, la démarche diagnostique est guidée par celle-ci
- Les différentes étiologies de macrocytose isolée sont :
  - Intoxication alcoolique
  - Hyperhémolyse compensée par la régénération médullaire :
    - Il existe une hyperhémolyse, mais il n'y a pas d'anémie parce que la moelle arrive à compenser les pertes de globules rouges par une régénération intense
    - La macrocytose s'explique par le fait que les réticulocytes sont plus gros que des hématies matures
    - En effet, avec la régénération, les réticulocytes sont plus nombreux qu'à la normale et influencent le VGM (volume moyen de tous les globules rouges)
  - Iatrogène (le plus souvent par interaction avec le métabolisme des folates, notamment au niveau de la tétrahydrofolate réductase), les médicaments le plus fréquemment incriminés sont :
    - De manière systématique : l'ensemble des chimiothérapies, triméthoprime-sulfaméthoxazole (= Bactrim®)
    - De manière sporadique : barbiturique, sulfamide, hydantoïne, zidovudine = AZT
  - Carence en vitamine B9 et B12, l'anémie macrocytaire peut être précédée d'une macrocytose isolée
  - Syndrome myélodysplasique
  - Hépatopathie chronique
  - Dysthyroïdie
  - Macrocytose congénitale familiale

➲ Elévation de l'hématocrite

- Hémoconcentration
- Polyglobulie de Vaquez : voir l'item 314 « Syndromes myéloprolifératifs »

➲ Anémie

- Voir le chapitre « Anémie »

➲ Microcytose et hypochromie

- Ces signes sans anémie ont globalement la même signification qu'une anémie microcytaire et hypochrome, la démarche diagnostique est donc la même
- Ils sont un peu plus précoces que l'anémie

➲ Elévation de l'hématocrite

- Voir le chapitre « Maladie de Vaquez »

4.3. Etude morphologique des hématies

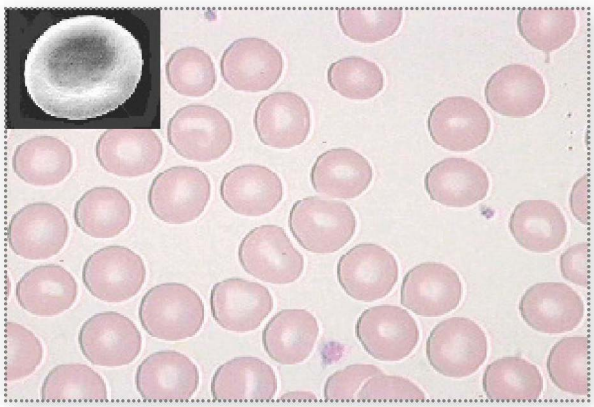
➲ Les principales situations pathologiques

- **Anisocytose** : hématies de tailles différentes :
  - Non spécifique d'une pathologie en particulier
- **Poïkilocytose** : hématies de formes très variées :
  - Non spécifique d'une pathologie en particulier
- **Anisochromie** : mélange d'hématies normochromes et hypochromes :
  - Carence martiale
  - Anémie sidéroblastique
  - Myélofibrose primitive
- **Polychromatophilie** : présence d'hématies de couleur bleutée (correspondent à des réticulocytes) :
  - Toute anémie régénérative
  - Dysérythropoïèse

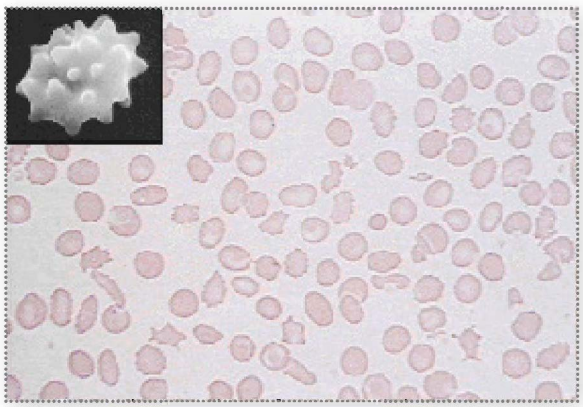
- **Hématies en larme** :
  - Myélofibrose primitive
  - Toute splénomégalie
- **Drépanocyte** : hématies en forme de faucille :
  - Drépanocytose
- **Mégalocyte** :
  - Toute anémie mégaloblastique
- **Hématies en rouleaux** :
  - Immunoglobuline monoclonale
  - Inflammation
- **Hématies en larme = dacryocytes**
- **Corps de Howell-Jolly** :
  - Asplénisme
  - Dysérythropoïèse
- **Schizocyte** : hématies fragmentées :
  - Toute anémie hémolytique mécanique
  - Myélofibrose primitive
  - Toute anémie mégaloblastique
- **Sphérocyte** : hématies ayant perdu leur centre clair parce qu'elles sont sphériques :
  - Maladie de Minkowski-Chauffard = sphérocytose héréditaire
- **Stomatocyte** : hématies repliées sur elles-mêmes, leur forme fait penser aux 2 lèvres d'une bouche :
  - Stomatocytose héréditaire
- **Elliptocyte** : hématies allongées en ellipse :
  - Dysérythropoïèse
  - Elliptocytose familiale
- **Echinocytes** : hématies émettant de nombreux spicules :
  - Dyslipidémie
  - Déficit en pyruvate kinase
  - Insuffisance rénale
- **Acanthocyte** : hématies émettant quelques spicules :
  - Acanthocytose constitutionnelle

➲ Démarche diagnostique

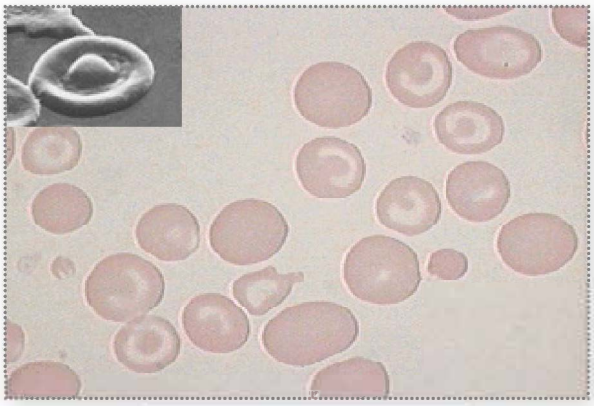
- Ces anomalies sont souvent associées à une anémie, c'est elle qui guide la démarche diagnostique



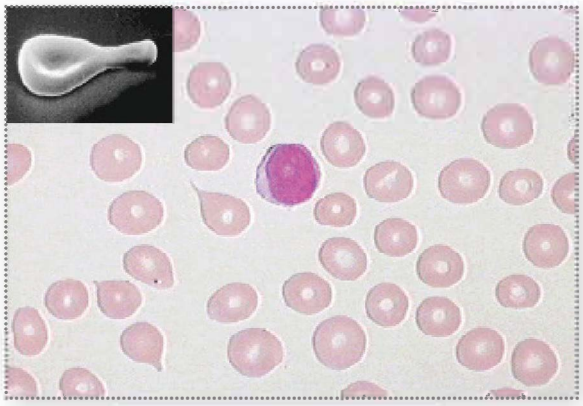
Globule rouge normal



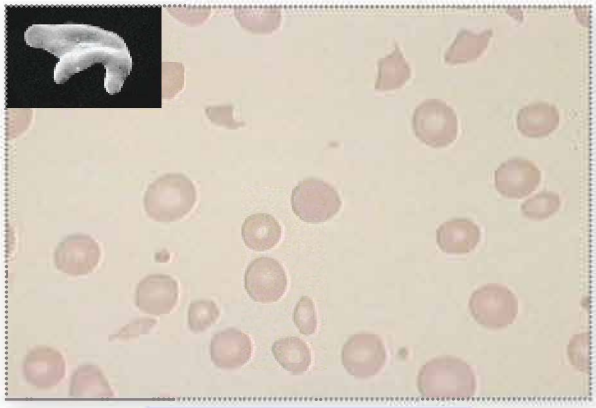
Ecchynocyte



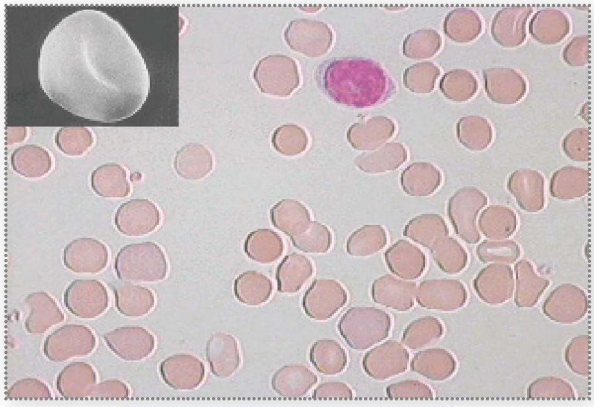
Hématie en cible



Hématie en larme



Schizocyte



Sphérocyte

4.4. Numération plaquettaire

➲ Les principales situations pathologiques

- Thrombocytose : la concentration en plaquettes est ≥ 450 000/mm^3
- Thrombopénie : la concentration en plaquettes est < 150 000/mm^3

➲ Thrombopénie

- Voir le chapitre « Thrombopénie »

➲ Thrombocytose

- Voir le chapitre « Thrombocytose »

4.5. Bicytopénie

➲ Les principales situations pathologiques

- Anémie + neutropénie et anémie + thrombopénie : c'est l'anémie qui guide la démarche diagnostique
- Neutropénie + thrombopénie :
  - Il faut rechercher une splénomégalie clinique ou échographique :
    - Splénomégalie : c'est une bicytopénie par hypersplénisme, voir le chapitre « Splénomégalie » pour la démarche diagnostique
    - Pas de splénomégalie : il faut faire un myélogramme, la démarche diagnostique est ensuite la même que celle devant une pancytopénie
- L'association à une lymphopénie est à part, c'est la lymphopénie qui guide la démarche diagnostique

4.6. Pancytopénie

➲ Les principales situations pathologiques

- Une pancytopénie est l'association d'une anémie, d'une neutropénie et d'une thrombopénie
- Le plus simple est de guider la démarche diagnostique grâce à l'anémie
- On peut quand même individualiser 3 situations différentes :
  - Pancytopénie modérée et splénomégalie :
    - C'est une pancytopénie par hypersplénisme, voir le chapitre « Splénomégalie » pour la démarche diagnostique
    - Mais, au moindre doute, il faut réaliser un myélogramme
  - Anémie microcytaire :
    - Il s'agit probablement de l'association de plusieurs causes
    - Il faut réaliser un myélogramme et un bilan martial
  - Anémie normocytaire ou macrocytaire avec une pancytopénie importante :
    - Il faut réaliser un myélogramme

➲ Résultats du myélogramme

- Présence de mégaloblastes :
  - Carences vitaminiques
  - Causes iatrogènes
- Envahissement par des cellules anormales ou étrangères, le diagnostic est fait grâce à la nature de ces cellules anormales ou étrangères, les diagnostics les plus fréquents étant :
  - Le myélome multiple
  - Les leucémies aiguës
  - Les métastases de cancers solides
  - Les lymphomes malins non hodgkiniens
  - Les autres hémopathies lymphoïdes chroniques
- Myélogramme pauvre, il faut réaliser une biopsie ostéo-médullaire (BOM), elle peut schématiquement retrouver :
  - Un envahissement médullaire par des cellules anormales ou étrangères (voir ci-dessus)
  - Une fibrose médullaire : myélofibrose primitive
  - Une moelle pauvre : aplasie médullaire
  - Une BOM normale
- Myélogramme normal, il faut vérifier l'état médullaire par une biopsie ostéo-médullaire, elle peut schématiquement retrouver :
  - Un envahissement médullaire par des cellules anormales ou étrangères (voir ci-dessus)
  - Une fibrose médullaire : myélofibrose primitive
  - Une moelle pauvre : aplasie médullaire
  - Une BOM normale
- Signes de dysmyélopoïèse :
  - Syndromes myélodysplasiques
  - Myélotoxicité de nombreux médicaments, avec en 1er lieu les antimitotiques
- Signes d'activation macrophagique :
  - Penser au syndrome d'activation macrophagique (voir « Annexes »)

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

ANEMIE CHEZ L'ADULTE ET L'ENFANT

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents | Argumenter l'attitude thérapeutique dans les anémies carentielles et planifier leur suivi

Micro/normocytose | Fer sérique | Coefficient de saturation de la transferrine | Bilirubine | Test de Coombs | Frottis sanguin | Transfusion

1. DIAGNOSTIC D'UNE ANEMIE

➲ Définition simplifiée

- L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine sanguin inférieur à :
  - 14 d/dL chez le nouveau-né
  - 13 g/dL chez l'homme
  - 12 g/dL chez la femme et l'enfant
  - 10,5 g/dL chez la femme enceinte
- L'anémie est le problème diagnostique le plus fréquent pour l'hématologue

➲ Syndrome anémique

- Pâleur cutanéo-muqueuse constante
- Signes traduisant l'adaptation de l'organisme à la diminution des transporteurs d'oxygène :
  - Dyspnée d'effort, puis de repos
  - Polypnée
  - Tachycardie
- Signes d'hypoxie au niveau des tissus les plus sensibles (lorsque l'organisme n'arrive plus à s'adapter à la diminution des transporteurs d'oxygène) :
  - Myocarde : signes d'angor jusqu'aux signes d'infarcissement myocardique, souffle cardiaque « anorganique » = « fonctionnel »
  - Système nerveux central : asthénie, ralentissement, malaise lipothymique, vertige, céphalées

♦ Attention piège

Fausses anémies : méfiance…

Le taux d'hémoglobine sanguin est une concentration. Il correspond à la quantité d'hémoglobine présente par dL de plasma. La définition simplifiée d'une anémie suppose que le volume plasmatique total soit normal. Toute variation importante de ce dernier fait varier le taux d'hémoglobine de façon artificielle.

- En théorie, le seul examen permettant de connaître la quantité exacte d'hémoglobine contenue dans le secteur vasculaire est la mesure de la masse sanguine (= volume globulaire total)
- En pratique, les situations d'hémodilution sont :
  - Grossesse à partir de T2
  - Hyperprotidémie majeure (pics IgM de Waldenström)
  - Iatrogène : remplissage vasculaire
  - Insuffisance cardiaque (rétention hydrosodée)
- Les volumineuses splénomégalies sont aussi une cause de fausse anémie, mais cette fois par séquestration

➲ Signes de gravité

1. Signes de choc hypovolémique (hémorragie abondante)

- Tachycardie
- Hypotension artérielle
- Oligo-anurie
- Polypnée
- Marbrures

2. Signes d'atteinte d'organe : cœur, poumons, cerveau

- Cardiovasculaire : décompensation ou aggravation d'un angor, d'une claudication intermittente, d'une insuffisance cardiaque
- Respiratoire : décompensation d'une insuffisance respiratoire
- Neurosensoriels : vertige, acouphènes, céphalées, scotome, crise convulsive

➲ Bilan paraclinique

- **Complications :**
  - Cardiaques : ECG, troponine, CPK
  - Rénales : ionogramme sanguin, urémie, créatininémie (calcul du DFG)
  - CIVD : TP, TCA, fibrinogène, plaquettes
- **Pré-transfusionnel :**
  - Groupe sanguin (ABO), Rhésus, phénotype étendu
  - 2 déterminations
  - Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)

🧠 A retenir

Pour transfuser en toute tranquillité devant une anémie aiguë

- 7 g/dL chez les personnes sans antécédents particuliers
- 8-9 g/dL chez les personnes ayant des antécédents cardiovasculaires
- 10 g/dL chez les personnes ne tolérant pas cliniquement les concentrations inférieures ou atteintes d'insuffisance coronaire aiguë ou d'insuffisance cardiaque avérée

2. ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE ANEMIE

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

2.1. Généralités

Rappel des valeurs à connaître :

2.1.1. Hémogramme

➲ VGM

- **Volume globulaire moyen :**
  - Les anémies microcytaires : VGM < 82 fL
  - Les anémies normocytaires : 82 fL ≤ VGM ≤ 100 fL
  - Les anémies macrocytaires : VGM > 100 fL

➲ CCMH

- **Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine :**
  - Les anémies hypochromes si CCMH < 32 g/dL
  - Les anémies normochromes si CCMH ≥ 32 g/dL
  - L'hypochromie a la même signification que la microcytose en terme d'orientation étiologique

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

2.1.2. *Taux de réticulocytes*

Le réticulocyte est la cellule qui précède l'érythrocyte dans l'érythropoïèse.

Le comptage des réticulocytes a un intérêt majeur pour orienter la démarche diagnostique devant une anémie non microcytaire.

- Anémie régénérative : > 150 000 réticulocytes/mm^3 :
  - L'anémie est de cause périphérique
- Anémie arégénérative : < 150 000 réticulocytes/mm^3 :
  - L'anémie est de cause centrale

Pour les futurs hématologues

Seuil variable du taux de réticulocyte ?

Le taux de réticulocytes au-delà duquel on peut parler d'anémie régénérative varie entre 120 000 et 150 000/mm^3 selon les auteurs :

- Devant une anémie profonde, la régénération médullaire doit être intense, la limite est donc fixée à 150 000/mm^3
- Devant une anémie peu profonde, la régénération médullaire doit être modérée, la limite est donc fixée à 120 000/mm^3

Attention piège

Cas particulier de l'hémorragie aiguë

- Ne pas se fier au comptage des réticulocytes immédiat !
- La réticulocytose (augmentation du nombre de réticulocytes) ne survient que 6 à 7 jours après le début de l'hémorragie du fait du délai de production des réticulocytes par la moelle osseuse

On distingue 2 grands types d'anémies en fonction du lieu du dysfonctionnement :

➲ Les anémies centrales

Défaut de production médullaire (érythropoïèse) = anémie arégénérative :

- Carence en fer (martiale), en vitamines (B12, folates)
- Inflammation (production de TNF qui inhibent l'érythropoïèse)
- Anomalie de la moelle (myélofibrose, envahissement, aplasie)
- Anomalie de la stimulation (déficit en EPO, en hormone thyroïdienne)
- Toxicité directe sur la moelle (alcool, chimiothérapie, médicaments)
- Anomalie des érythroblastes (anémies réfractaires ou myélodysplasies)

➲ Les anémies périphériques

Anémie régénérative :

- Perte sanguine aiguë (hémorragie)
- Hémolyses pathologiques (destruction périphérique des globules rouges)

En pratique, les réticulocytes ne sont pas dosés en cas d'anémie microcytaire et/ou hypochrome.

- Les 3 grandes orientations diagnostiques que nous détaillerons dans ce chapitre sont :
  - Les anémies microcytaires ou hypochromes
  - Les anémies normochromes, normocytaires ou macrocytaires, régénératives
  - Les anémies normochromes, normocytaires ou macrocytaires, arégénératives

2.2. Anémie microcytaire ou hypochrome

➲ Rappels

- Microcytaire : VGM < 82 fL
- Hypochrome : CCMH < 32 g/dL

- Ferritinémie : marqueur du stock en fer et de l'inflammation
- Transferrine : transporteur du fer (augmente en cas de carence martiale pour compenser le manque de fer)
- Capacité totale de fixation de la transferrine : quantité de fer pouvant être fixée sur la transferrine (augmente en cas de carence martiale car le nombre de « places » libres augmente du fait de la carence en fer et de l'augmentation de la transferrine)
- Coefficient de saturation de la transferrine = fer sérique/CTF
- Récepteur soluble de la transferrine : augmente en cas de carence martiale, qu'elle soit associée ou non à un syndrome inflammatoire

Une microcytose ou une hypochromie sont le témoin d'un trouble de la synthèse de l'hémoglobine.

➲ Etiologies

- Anémie par carence martiale
- **Anémie inflammatoire**
- Thalassémie
- Anémie sidéroblastique

➲ Conduite diagnostique

Devant une anémie microcytaire, il faut doser :

- Ferritine

  ou
- Fer sérique + Capacité Totale de Fixation (CTF) donc Coefficient de Saturation de la Sidérophiline (transferrine) (CSS ou CST)

On distingue alors les anémies :

- Hyposidérémiques (fer sérique < 10 µmol/L chez la femme ou < 12 µmol/L chez l'homme) :
  - Carence martiale
  - Inflammation (détaillée dans l'item n°181 « Réaction inflammatoire »)

	CARENCE MARTIALE	INFLAMMATION	CARENCE + INFLAMMATION
CTF Transferrine	↑	↓	↓ ou N
CS Transferrine	↓	N	↓ ou N
Ferritinémie	↓	↑	↑ ou N
RST*	↑	N	↑
VS, CRP	N	↑	↑

*RST = Récepteur soluble de la transferrine à doser absolument dans une suspicion d'anémie mixte

- Non hyposidérémiques (fer sérique > 10 µmol/L chez la femme ou > 12 µmol/L chez l'homme) :
  - On réalise une électrophorèse de l'hémoglobine :
    - › Anormale : anomalies constitutionnelles de la synthèse de la globine :
      - β-thalassémie mineure
    - › Normale : myélogramme avec coloration de PERLS :
      - Anémie réfractaire (= sidéroblastique) héréditaire ou acquise. Voir item n°313 « Syndromes myélodysplasiques »
      - α-thalassémie silencieuse ou minime associée à une autre cause d'anémie (l'alpha-thalassémie donne une microcytose isolée)

A retenir

Bilan martial « optimal » ?

- La ferritine est l'examen de 1ère intention pour rechercher une carence en fer. Si son taux est diminué, il s'agit d'une carence martiale : il est inutile de doser un autre marqueur du métabolisme du fer

2.3. Anémie normochrome, normocytaire ou macrocytaire régénérative

Rappel

- Normocytaire ou macrocytaire : VGM ≥ 82 fL (non microcytaire)
- Normochrome : CCMH ≥ 32%
- Anémie régénérative : réticulocytes > 150 000/mm^3

Il s'agit d'une anémie périphérique car la moelle active sa production d'érythrocytes en réaction à leur disparition périphérique quelle qu'en soit la cause.

Cette érythropoïèse réactionnelle n'a pas été suffisante puisqu'une anémie s'est quand même constituée.

2.3.1. 1ère approche

Etiologies

- Hémorragie aiguë (une hémorragie chronique se révèle par une anémie microcytaire et hypochrome arégénérative)
- Hémolyse pathologique (hyperhémolyse) :
  - Causes corpusculaires : phagocytose des hématies par les macrophages quand il existe une anomalie de forme (anomalies de l'hémoglobine), de membrane (sphérocytose), ou d'enzymes (participent à la constitution de la membrane)
  - Causes extra-corpusculaires : lyse des hématies par fixation spécifique d'anticorps (causes immunologiques), par déformation importante (causes mécaniques) ou par effet toxique direct
- Anémie centrale en cours de réparation

A retenir

Devant une hémorragie, garder son sang-froid !

- Il est fondamental de rechercher une cause (trouble de l'hémostase) et de prévoir une transfusion ultérieure devant une hémorragie aiguë :
  - TP, TCA
  - Fibrinogène
  - Plaquettes
  - Bilan pré-transfusionnel

Conduite diagnostique

1. Eliminer une hémorragie aiguë :

- Extériorisée : examen clinique :
  - Digestive : hématémèse, rectorragie, méléna
  - Extra-digestive : épistaxis, hémoptysie, hématurie
- Profonde : TDM thoraco-abdomino-pelvienne :
  - Digestive : hémopéritoine, hémorragie non encore extériorisée
  - Extra-digestive : hémothorax, hématomes du psoas

2. En l'absence d'hémorragie aiguë, il faut rechercher l'hémolyse :

- Clinique :
  - Ictère à bilirubine libre
  - Splénomégalie
  - Hémoglobinurie (hémolyse aiguë)

- Paraclinique :
  - Hyperbilirubinémie libre
  - Effondrement de l'haptoglobine
  - Elévation des LDH

3. Le bilan étiologique de débrouillage d'une hémolyse sera :

- Contexte évocateur ? Hémolyse familiale, morsure de serpent
- Biologie minimale :
  - Frottis sanguin (anomalies érythrocytaires, paludisme)
  - Test de Coombs érythrocytaire direct (AHAI)
- La démarche détaillée est exposée ci-dessous

4. Si toutes ces étiologies ont été écartées, il reste :

- Régénération médullaire : il s'agit d'une anémie centrale en phase de réparation (après une chimiothérapie par exemple)

Pour comprendre

Comprendre les anomalies biologiques de l'hémolyse

- **Lactates DésHydrogénase (LDH), élevés** en cas d'hémolyse : les LDH sont des enzymes présents à taux élevé dans la plupart des cellules de l'organisme, dont les globules rouges
- **Hémoglobine libre plasmatique et urinaire élevée** en cas d'hémolyse :
  - L'hémoglobinémie est le taux d'hémoglobine dans le sang total, donc comprenant les hématies
  - L'hémoglobine libre plasmatique est le taux d'hémoglobine dans le plasma, donc en dehors des globules rouges
  - On ne retrouve normalement que très peu d'hémoglobine dans les urines, puisque les hématies ne passent pas la membrane glomérulaire
- **Bilirubine libre (= non conjuguée) élevée** en cas d'hémolyse : la bilirubine est un produit de dégradation de l'hème (chaque molécule d'hémoglobine contient 4 molécules d'hèmes, c'est cette molécule qui porte le fer, indispensable au transport de l'oxygène)
- **Haptoglobine effondrée** en cas d'hémolyse (surtout lorsqu'elle est intravasculaire) : l'haptoglobine se complexe facilement à l'hémoglobine libre plasmatique, ce complexe est éliminé par le système réticulo-endothélial

Un examen plus long et plus coûteux permet de mettre en évidence une hyperhémolyse de manière directe, il est rarement nécessaire :

- Mesure de la durée de vie des hématies marquées au chrome 51, diminuée en cas d'hémolyse

Attention piège

L'hémorragie interne peut mimer l'hémolyse

- En effet, si le bilan d'hémolyse est réalisé sans rechercher activement un saignement, on peut passer à côté d'un saignement interne à cause de stigmates d'hémolyses liés à la résorption de l'hématome
- On peut alors observer :
  - Fébricule
  - Ictère et élévation de la bilirubine libre (modérée)
  - MAIS l'haptoglobine est normale

Pour comprendre

Les 3 phases de l'anémie hémorragique aiguë

- Phase précoce :
  - Au début du saignement, c'est du sang total qui est perdu : autant d'hématies que de plasma
  - L'organisme s'adapte immédiatement avec une vasoconstriction, pour maintenir la tension artérielle et ainsi éviter le choc hémorragique
  - => Nos méthodes de mesure (taux d'hémoglobine et hématocrite) sous-estiment donc l'anémie : la concentration en hémoglobine du sang n'a pas changé, mais la quantité d'hémoglobine dans le secteur vasculaire a bel et bien diminué

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Phase du 1er au 5ème jour :
  - L'organisme compense ces saignements par une augmentation rapide du volume plasmatique (ce mécanisme passe essentiellement par une rétention hydro-sodée)
  - Il existe donc une hémodilution et nos méthodes de mesure (taux d'hémoglobine et hématocrite) surestiment l'anémie
  - => L'anémie est ici **normocytaire et arégénérative**
- Phase à partir du 5ème jour :
  - La moelle produit de nombreux réticulocytes pour compenser la perte d'hématies
  - Les réticulocytes sont un peu plus gros que des hématies normales
  - => L'anémie est donc **régénérative et légèrement macrocytaire**

Pour comprendre

Les 3 types d'anémies hémorragiques sont les anémies au cours d'une :

- **Hémorragie distillante** :
  - C'est un saignement de petite abondance, mais de manière chronique, il ne modifie pas significativement la masse sanguine
  - Les problèmes diagnostiques et thérapeutiques sont ceux de la carence en fer
  - Voir le chapitre « Anémie par carence en fer »
- **Hémorragie aiguë de faible à moyenne abondance** :
  - Correspond à un saignement d'en moyenne 1/12ème de la masse sanguine totale (400 mL pour un individu moyen), mais répété
  - Ce type de saignement diminue significativement la masse sanguine, mais cette diminution n'est que peu symptomatique. En effet, l'organisme la compense par une augmentation rapide du volume plasmatique
  - Par contre, les globules rouges ne peuvent pas être synthétisés aussi rapidement, il existe donc une anémie
- **Hémorragie aiguë de forte abondance** :
  - Correspond à un saignement de 1/5ème ou plus de la masse sanguine totale (1 L ou plus pour un individu moyen)
  - Les problèmes diagnostiques et thérapeutiques sont ceux de l'état de choc hémorragique (ils ne sont pas gérés par l'hématologue, mais par l'urgentiste ou le réanimateur)

2.3.2. Les hémolyses pathologiques

Etiologies

CAUSES CORPUSCULAIRES	CAUSES EXTRA-CORPUSCULAIRES
Anomalie de l'hémoglobine	**Immunologiques**
• Thalassémie • Drépanocytose	• Allergie médicamenteuse • Auto-immunisation • Allo-immunisation
Anomalie de la membrane	**Mécaniques**
• Constitutionnelle : sphérocytose héréditaire, acanthocytose, elliptocytose… • Acquises : hémoglobinurie paroxystique nocturne (maladie de Marchiafava-Micheli)	• Prothèses valvulaires • Micro-angiopathies thrombotiques : - Syndrome hémolytique et urémique - Purpura thrombotique thrombocytopénique - Cancer solide
Anomalie enzymatique	**Toxiques**
• Déficit en pyruvate kinase • Déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD)	• Médicaments • Saturnisme
	Infectieuses
	• Bactériennes à *B. perfringens* • Parasitaires : PALUDISME +++

➲ Conduite diagnostique

- Prouver l'hyperhémolyse :
  - Hyperbilirubinémie libre traduisant le catabolisme de l'hémoglobine
  - Haptoglobine basse, voire effondrée
  - Hémolyse intravasculaire : LDH et fer sérique élevés
- Eliminer les étiologies évidentes par l'examen clinique :
  - Exposition à des toxiques chimiques, professionnels ou non
  - Exposition à des toxines animales (venins de serpent surtout)
  - Bactériémie : fièvre, grands frissons, baisse de la tension artérielle, signes d'hypoperfusion périphérique, point d'appel infectieux, immunodépression. Au moindre doute, des hémocultures doivent être réalisées systématiquement
  - Allo-immunisation post-transfusionnelle
  - Paludisme : demande de recherche de paludisme avec **un frottis sanguin et une goutte épaisse (PMZ)**, voire une parasitémie. Ces examens sont à renouveler 2 fois s'ils sont négatifs, en effet, une automédication ou une prophylaxie mal adaptée peuvent les négativer
- Réaliser **frottis sanguin + test de Coombs érythrocytaire (direct et indirect)** :
  - Frottis anormal :
    - › Drépanocytose
    - › Schizocytose : hémolyse mécanique
    - › Microsphérocytose : maladie de Minkowski-Chauffard
    - › Stomatocytose : stomatocytose héréditaire
    - › Elliptocytose : elliptocytose héréditaire
    - › Acanthocytose : alipoprotéinémie, cirrhose
    - › Présence d'inclusions intra-érythrocytaires : saturnisme, hémoglobine instable, déficits enzymatiques rares, paludisme, intoxications par divers oxydants
    - › Anisopoïkilocytose avec hypochromie et hématies en cibles : anomalies de l'hémoglobine
  - Test de Coombs érythrocytaire :
    - › Prouve le caractère immunologique de l'hémolyse :
      - Auto-immun (AHAI)
      - Allo-immune
      - Immuno-allergique
    - › Direct : sert à détecter les anticorps fixés sur les globules rouges du patient :
      - Etude de la spécificité de l'anticorps, par élution : les anticorps sont le plus souvent auto-immuns
      - Recherche de la nature de l'anticorps (IgG, IgM ou IgA, les autres types sont difficilement détectés) et de la présence de complément ou non
    - › Indirect : sert à détecter les anticorps circulants du patient

Pour comprendre

Le test de Coombs érythrocytaire direct

Objectif : sert à détecter les anticorps fixés sur les globules rouges du patient

- 1ère étape :
  - On met en contact les hématies du patient avec des anticorps animaux dirigés contre la fraction Fc (commune) des immunoglobulines humaines
  - Si les hématies agglutinent entre elles, cela signifie que ces anticorps animaux forment des ponts entre les hématies, par l'intermédiaire de la fraction Fc d'auto- ou d'allo-anticorps humains fixés sur les globules rouges
  - En d'autres termes, cela signifie que des Ac sont fixés sur les globules rouges
- 2ème étape :
  - Une fois objectivée l'agglutination, on va préciser la nature des Ac en utilisant un sérum animal dirigé spécifiquement contre les IgG, IgA et compléments humains (présence indirecte d'IgM)

Il est complété par le test d'élution :

- L'élution consiste à détacher les Ac fixés aux globules rouges, puis de mettre en évidence leurs spécificités en les testant contre un panel d'hématies (Ac anti-Rh, Ac anti-I...)
- La température de fixation va permettre de différencier les Ac chauds (fixation à 37°C), les AC froids (fixation à 4°C) et les Ac mixtes (fixation à 4°C et hémolyse à 37°C)

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

2.4. Anémie normochrome, normocytaire ou macrocytaire, arégénérative

Dans ce cas, l'anémie est centrale, c'est-à-dire que la moelle n'arrive plus à synthétiser suffisamment d'hématies pour compenser les pertes quotidiennes (1/120ème des hématies).

L'examen de choix est alors le myélogramme puisque c'est la moelle qui dysfonctionne.

➲ Etiologies

- Causes « évidentes » :
  - Alcoolisme chronique
  - Cirrhose
  - Insuffisance rénale chronique
  - Hypothyroïdie
  - Syndrome inflammatoire débutant
- Autres causes :
  - Erythroblastopénie (insuffisance quantitative) :
    - › Auto-immune
    - › Virale : *Parvo* B19, EBV
    - › Toxique : chloramphénicol
    - › Congénitale
    - › Idiopathique
  - Mégaloblastose médullaire (présence de mégaloblastes) :
    - › Carence en vitamines B12, B9 (= folates)
  - Moelle pauvre (touche toutes les lignées) => BOM :
    - › Aplasie
    - › Myélofibrose
  - Moelle riche :
    - › Envahissement médullaire : leucémie, lymphome, myélome, métastase d'un cancer solide
    - › Myélodysplasie (érythroblastes mal formés non mégaloblastes)

➲ Conduite diagnostique

- Eliminer les causes évidentes d'anémie centrale :
  - Alcoolisme : terrain, GGT, CDT
  - Insuffisance rénale chronique : créatininémie et calcul du DFG
  - Cirrhose : terrain, signes d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale
  - Hypothyroïdie : TSHus
  - Syndrome inflammatoire débutant : VS, CRP, électrophorèse des protéines du sang
- Réaliser un myélogramme dans tous les autres cas :
  - Seul examen qui permet d'établir un diagnostic étiologique fiable
  - Le dosage des vitamines B9 et B12 ne doit être fait que devant une mégaloblastose, c'est-à-dire après avoir réalisé le myélogramme
  - Les risques du dosage des vitamines B9 et B12 avant ou dans le même temps que le myélogramme sont les suivants :
    - › Méconnaître une étiologie de l'anémie lorsque les dosages sont retrouvés bas
    - › Affirmer une fausse anémie carentielle sans mégaloblastose retrouvée au myélogramme (nécessaire au diagnostic)

Le myélogramme permet de distinguer 6 cadres diagnostiques principaux :

➲ Absence d'érythroblaste

- Anémie par érythroblastopénie

➲ Présence de mégaloblastes

- Anémie mégaloblastique

➲ Envahissement par des cellules anormales ou étrangères

- Le diagnostic est fait grâce à la nature de ces cellules anormales ou étrangères, les diagnostics les plus fréquents étant :
  - Le myélome multiple
  - Les leucémies aiguës
  - Les métastases de cancers solides
  - Les lymphomes malins non hodgkiniens
  - Les autres hémopathies lymphoïdes chroniques

➲ Myélogramme pauvre

- Il faut réaliser une biopsie ostéo-médullaire (BOM), elle peut schématiquement retrouver :
  - Un envahissement médullaire par des cellules anormales ou étrangères (voir ci-dessus)
  - Une fibrose médullaire : myélofibrose primitive
  - Une moelle pauvre : aplasie médullaire
  - Une BOM normale

➲ Myélogramme normal

- Vérification de l'état médullaire par une biopsie ostéo-médullaire, elle peut schématiquement retrouver :
  - Un envahissement médullaire par des cellules anormales ou étrangères (voir ci-dessus)
  - Une fibrose médullaire : myélofibrose primitive
  - Une moelle pauvre : aplasie médullaire
  - Une BOM normale

➲ Dysérythropoïèse

- Anémie des syndromes myélodysplasiques
- Anémie toxique : myélotoxicité de nombreux médicaments, avec en 1er lieu les antimitotiques

POUR LES FUTURS HEMATOLOGUES

Etiologies des anémies à biopsie ostéo-médullaire normale

Devant une anémie normochrome, normocytaire ou macrocytaire, arégénérative avec une BOM normale, les hypothèses sont :

- L'alcoolisme
- L'insuffisance rénale
- L'hypothyroïdie
- L'anémie inflammatoire dans sa phase initiale

Puis :

- La « fausse anémie » par hémodilution
- Les anémies régénératives dans leur phase toute initiale où les réticulocytes ne sont pas encore sortis
- Les anémies mégaloblastiques « décapitées » par une supplémentation vitaminique, avant la crise réticulocytaire du 10ème jour (une simple transfusion peut suffire)

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

Anémie microcytaire (VGM < 82 µ³) et/ou hypochrome (CCMH < 32%)
(Idem pour les microcytoses sans anémie)

Fer sérique

Hyposidérémique = ferriprive
< 10 µmol/L (femme)
<12 µmol/L (homme)

Anomalie de l'hème

	Carence martiale	Inflammation	Carence + Inflammation
CTF Transferrine	↑	t	↓ ou N
CS Transferrine	↓	↓	↓ ou N
Ferritinémie	t	↑	↑ ou N
RST*	↓	N	↑
VS, CRP	N	↑	↑

**RST = Récepteur soluble de la transferrine*

Non hyposidérémique
> 10 µmol/L (femme)
>12 µmol/L (homme)

Anomalie de la globine

Electrophorèse de l'hémoglobine

Anormal	Normal
• β-Thalassémie homozygote • β-Thalassémie hétérozygote	**Myelogramme avec Perls** • Pas de sidéroblastes : • α-Thalassémie + autre cause d'anémie • Présence de sidéroblastes : Anémie sidéroblastique

Lecture critique de l'hémogramme, ANAES 1997
Collège des enseignants, 2010

Anémie normo-macrocytaire (VGM> 82 µ³) et normochrome (CCMH > 32%)

Réticulocytes

Régénérative = périphérique (>150.10⁹/L)

1- Hémolytique (Bilirubine NC ; Haptoglobine)
- Corpusculaires :
  - Membrane : Sphérocytose héréditaire, Hémoglobinurie paroxystique nocturne
  - Hb : Thalassémie, drépanocytose
  - Enzymes : Déficit en G6PD, PK
- Extra corpusculaires :
  - Auto-immunes (Hémopathies, virus...)
  - Allo-immunes
  - Immuno-allergiques
  - Mécaniques : MAT (SHU, PTT)
  - Infectieuses : Paludisme, sepsis sévère
  - Toxiques : Saturnisme...

2- Hémorragie aiguë

3- Anémie centrale en cours de réparation

Arégénérative = centrale (<150.10⁹/L)

Eliminer les causes évidentes :
- Alcoolisme chronique
- Cirrhose
- Insuffisance rénale chronique
- Hypothyroïdie
- Syndrome inflammatoire débutant

Myélogramme

1- Erythroblastopénie (absence d'érythroblastes)
- Auto-immune
- Virale
- Toxique
- Congénitale
- Idiopathique

2- Mégaloblastose médullaire (présence de mégaloblastes)
- Carence en vitamines B12, B9 (= folates)

3- Moelle pauvre (touche toutes les lignées) => BOM
- Aplasie
- Myélofibrose

4- Envahissement médullaire (leucémie, lymphome, myélome, métastase d'un cancer solide)

5- Myélodysplasie (érythroblastes mal formés non mégaloblastes)

3. ANEMIE PAR CARENCE EN FER

- La carence en fer (= carence martiale) est la 1ère cause mondiale d'anémie chez l'adulte
- Le fer est un élément indispensable à la synthèse des molécules d'hème, dont l'association avec les protéines de globine permettra la synthèse d'hémoglobine
- La carence en fer empêche la synthèse de l'hème et donc de l'hémoglobine
- Le taux d'hémoglobine diminue et donne lieu à une anémie par carence martiale

3.1. Physiopathologie : le métabolisme du fer

➲ Le fer dans l'organisme

Le corps humain contient 4 à 5 g de fer sous 2 formes :

- Molécules héminiques, comprenant une molécule d'hème :
  - Hémoglobine
  - Myoglobine
  - Cytochromes
  - Oxydases, peroxydases, catalases
- Molécules non héminiques :
  - Sidérophiline = transferrine
  - Ferritine
  - Hémosidérine

Le circuit physiologique du fer dans l'organisme est presque fermé

➲ Apports

C'est l'alimentation qui apporte le fer à l'organisme :

- Lentilles
- Viande, abats, foie
- Cacao
- Crustacés
- Légumes et fruits secs

➲ Absorption

- Principalement par le duodénum
- L'absorption maximale quotidienne est de 5 à 10 mg, même en cas de carence majeure

➲ Schématisation du cycle du fer lors de son absorption :

1. Libération du fer des molécules alimentaires qui en contiennent par la digestion
2. Entrée du fer dans les entérocytes
3. Passage du fer au niveau du pôle sanguin des entérocytes
4. Fixation du fer à la transferrine

- En cas de troubles de la digestion ou de l'absorption, le fer est donc moins absorbé
- Cette absorption est dépassée en cas d'augmentation des besoins (grossesse, allaitement, nourrisson, adolescent) ou des pertes

➲ Pertes

- Chez l'homme, les pertes physiologiques de fer sont minimes (1 mg par jour), principalement par desquamation des cellules de la peau et des intestins
- Chez la femme en âge de procréer, les pertes physiologiques sont doubles en raison des pertes sanguines menstruelles
- Une hémorragie fait perdre beaucoup de fer :
  - Saignement aigu : 1 L de sang contient 0,5 g de fer

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Mais aussi saignement chronique : une perte de seulement 10 mL de sang par jour fait perdre 5 mg de fer par jour (200 jours = 1 g de fer perdu, soit 20 à 25% du fer de l'organisme)

➲ Transport du fer

- Le fer n'est jamais libre dans le sang, il est fixé à la transferrine qui est son transporteur sanguin
- Tous les échanges sanguins de fer se font par l'intermédiaire de la transferrine

➲ Utilisation du fer pour l'hématopoïèse

- L'hémoglobine contient la quantité la plus importante de fer dans l'organisme (3 g en moyenne)
- 1/120ème de ce fer est libéré par les globules rouges détruits chaque jour (un globule rouge vit en moyenne 120 jours)
- Ce sont principalement les macrophages de la moelle qui détruisent ces globules rouges et qui récupèrent le fer dans leur cytoplasme (cette destruction peut aussi avoir lieu, de manière accessoire, dans les macrophages du foie et de la rate)
- Le fer est ensuite transporté jusqu'aux érythroblastes par la transferrine

➲ Réserves en fer

- Les réserves en fer de l'organisme (0,6 à 1,2 g) se trouvent dans les macrophages de la moelle, du foie et de la rate
- Ces réserves sont sous 2 formes :
  - Ferritine : réserve rapidement disponible
  - Hémosidérine : réserve lentement mobilisable

3.2. Diagnostic d'une anémie par carence en fer

- Afin d'identifier une carence en fer, les marqueurs à doser sont :
  - En priorité : **la ferritine sérique** ; une ferritine abaissée affirme le diagnostic d'une carence en fer et il est inutile de doser d'autres marqueurs du fer dans ce cas
  - En situation d'inflammation, d'insuffisance rénale chronique ou quand le résultat de la ferritine sérique n'est pas contributif (valeur normale ou élevée alors que la suspicion de carence en fer est forte) : le fer sérique associé à la transferrine (permettant le calcul du coefficient de saturation de la transferrine) peut aider au diagnostic
  - Il convient de rappeler la nécessité de prendre en compte le contexte clinique et de réaliser préalablement l'hémogramme

➲ Circonstances du diagnostic

- Syndrome anémique :
  - Très bonne tolérance du fait d'une installation très progressive
- Syndrome de carence en fer :
  - Fragilité de la peau et des phanères : ongles fragiles, cheveux cassants
  - Signes d'atrophie des muqueuses digestives : fissure des commissures labiales, glossite, gastrite
  - Attirance alimentaire pour la terre, le plâtre
- Hémorragie chronique (= distillante) :
  - La balance apport/perte est déséquilibrée en faveur des pertes
- Découverte fortuite sur un bilan systématique

➲ Diagnostic positif

- NFS :
  - Anémie :
    - › Hb < 13 g/dL chez l'homme ou < 12 g/dL chez la femme et l'enfant
      - Hb < 10,5 g/dL chez la femme enceinte
    - › Microcytaire :
      - VGM < 82 fL
  - Normo ou hypochrome (CCMH < 32 g/dL) :
    - › Thrombocytose réactionnelle :
      - Plaquettes > 450 000/mm^3
      - En raison de l'activation croisée de la production de plaquettes
  - Leuconeutropénie possible

- Bilan martial :
  - Fer sérique bas = hyposidérémie :
    - › < 10 µmol/L (femme)
    - › < 12 µmol/L (homme)
  - Capacité Totale de Fixation (CTF) de la transferrine (équivalent de la quantité de transferrine dans le sang) élevée
  - Coefficient de Saturation de la Sidérophiline (CSS) (ou transferrine) (rapport entre le fer sérique et la CTF) abaissé
  - Ferritine basse
  - Récepteur soluble de la transferrine élevé
  - Ne pas faire (voir RMO) :
    - › Dosage des réticulocytes : seraient bas (caractère arégénératif)
    - › Myélogramme non nécessaire

En pratique, le bilan martial doit être restreint et les différentes possibilités sont :

- Ferritinémie + CRP (attention à l'association carence martiale et inflammation qui donnent une ferritinémie normale)
- Fer sérique + transferrine
- Fer sérique + CST (ou fer sérique + CTF)

A retenir

Références médicales opposables (RMO) de la carence martiale

1. Il n'y a pas lieu, pour dépister une carence martiale, de prescrire simultanément un dosage de fer sérique et la ferritinémie
2. Il n'y a pas lieu de prescrire un dosage de fer sérique en présence d'une ferritinémie basse
3. Il n'y a pas lieu, en cas d'anémie hypochrome microcytaire par carence martiale, de demander une numération des réticulocytes, un médullogramme
4. Il n'y a pas lieu de demander en 1ère intention, devant une anémie microcytaire, une électrophorèse de l'hémoglobine à la recherche d'une β-thalassémie hétérozygote sans s'être assuré de l'absence de carence martiale
5. Il n'y a pas lieu de prescrire la voie parentérale pour traiter une carence martiale, en raison du risque d'effets indésirables, sauf dans les cas où la voie orale est impossible ou inadaptée (malabsorption sévère, hémodialyse)
6. Il n'y a pas lieu de prescrire, par voie orale, une forme galénique de fer destinée à la voie parentérale
7. Le dosage de la ferritine sérique est le test le plus sensible et le plus spécifique, sauf s'il existe un syndrome inflammatoire où une ferritinémie normale n'exclut pas une carence martiale

Pour comprendre

Pourquoi une anémie par carence martiale est-elle microcytaire, hypochrome et arégénérative ?

1. Diminution des réserves de fer => baisse du taux de ferritine
2. Augmentation du nombre de transporteurs du fer pour augmenter son absorption : augmentation du taux de transferrine
3. Diminution du fer sérique
4. La carence en fer ralentit la synthèse de l'hémoglobine tandis que la synthèse de l'ADN et les mitoses continuent à un rythme normal. Il existe une relation étroite entre les mitoses et le taux d'hémoglobine dans la lignée érythroblastique : les mitoses s'arrêtent lorsque la concentration en hémoglobine du cytoplasme atteint 32%

   Comme la synthèse de l'hémoglobine est ralentie, la concentration de 32% sera atteinte après que le nombre normal de 4 mitoses soit effectué (il y aura donc plus de 4 mitoses)

   On a par conséquent une microcytose (plus de mitoses érythroblastiques avec un même volume de cytoplasme = plus petits globules rouges), puis une anémie
5. Si la carence s'aggrave encore, la concentration de 32% en hémoglobine n'est jamais atteinte, une hypochromie va donc apparaître
6. L'anémie (diminution du taux d'hémoglobine dans le sang) apparaît. Elle est arégénérative (et centrale), puisque c'est la moelle qui est incapable de produire de l'hémoglobine au sein des globules rouges

Lorsque la carence martiale est corrigée, toutes ces anomalies se corrigent dans l'ordre exactement inverse.

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

3.3. Diagnostic différentiel

- Ce sont les autres causes d'anémie microcytaire et/ou hypochrome :

➲ Anémie inflammatoire

- Contexte clinique d'inflammation
- Présence d'un syndrome inflammatoire biologique : CRP, VS
- Le bilan du fer aide également à faire la différence :
  - Ferritine élevée (basse dans la carence en fer)
  - CTF souvent basse, parfois normale (élevée dans la carence en fer)
  - CSS normal (abaissée dans la carence en fer)
  - Fer sérique bas (idem dans la carence en fer)

Voir le chapitre « Anémie inflammatoire »

➲ Les thalassémies et autres hémoglobinopathies microcytaires

- L'origine géographique peut aider, mais surtout le fer sérique est normal ou augmenté dans les thalassémies et les autres hémoglobinopathies microcytaires

➲ L'anémie sidéroblastique héréditaire

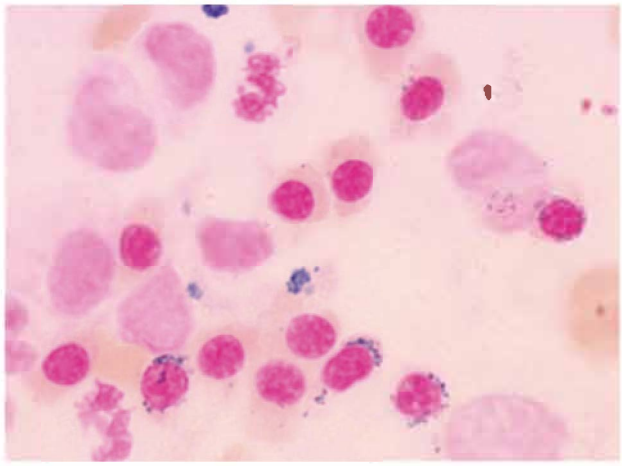
- Il existe un contexte familial. Le diagnostic est posé entre 3 et 8 ans, le plus souvent chez des garçons. En effet, les anémies sidéroblastiques héréditaires les moins rares sont liées à l'X
- Le myélogramme retrouve :
  - Plus de 15% de « sidéroblastes en couronne »
  - Des signes de dysérythropoïèse
  - Le fer sérique est élevé

Voir le chapitre « Anémie sidéroblastique »

➲ L'anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique

- Elle est parfois microcytaire (rarement)
- Le myélogramme retrouve :
  - Plus de 15% de « sidéroblastes en couronne »
  - Des signes de dysérythropoïèse
- Le fer sérique est élevé

Voir le chapitre « Anémie sidéroblastique »



Anémie sidéroblastique

Attention piège

Anémie mixte (carence martiale et inflammation)

- Principales causes = cancers digestifs ou gynécologiques + inflammation liée au cancer et saignement distillant
- A suspecter devant un syndrome inflammatoire franc avec une CTF normale ou légèrement diminuée (devrait être très basse)
- La ferritine n'est pas informative dans cette situation puisque c'est un marqueur biologique de l'inflammation ; elle sera normale ou élevée quel que soit l'état des réserves en fer de l'organisme
- Le dosage du récepteur soluble de la transferrine est très important :
  - Augmente en cas de carence martiale
  - Qu'elle soit **associée ou non à un syndrome inflammatoire**
- 2 autres moyens existent pour savoir s'il existe une carence en fer associée à l'anémie inflammatoire :
  - Estimation du fer dans les macrophages (myélogramme, BOM, ponction-biopsie hépatique)
  - Rétrospectivement, si l'anémie ne se corrige pas après le traitement de l'inflammation, un nouveau bilan du fer permettra de mettre en évidence une carence martiale

Carence mixte (fer et vitamine B9 ou B12)

- L'anémie est alors normocytaire
- Attention, les carences sont souvent associées !

Carence en fer et thalassémie

- La thalassémie sera démasquée après traitement de la carence en fer

Carence en fer et syndrome néphrotique ou insuffisance hépatique

- Ces 2 pathologies perturbent l'interprétation du bilan martial, puisqu'elles s'accompagnent d'une diminution nette du taux des protéines plasmatiques et donc du taux de transferrine
- Il existe alors une hypoalbuminémie associée

A retenir

Une carence peut en cacher une autre !

Devant une carence, il faut en rechercher systématiquement une autre en réalisant un bilan complet des carences :

- Fer sérique + ferritine ou fer sérique + CTF et CSS
- Dosage des vitamines B9, B12, C, D
- Dosage du zinc, du cuivre
- Calcémie
- Albuminémie (+ ou - protidémie totale)

3.4. Orientation diagnostique

Etiologies

1. Augmentation des pertes :

Rechercher un facteur favorisant (exemple : antiagrégant plaquettaire)

- **Pertes digestives** :
  - Œsophagiennes : varices, œsophagite peptique, tumeurs
  - Gastroduodénales : ulcère, gastrite, hernie hiatale, ankylostomose, tumeurs
  - Intestinales :
    - Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)
    - Diverticulose sigmoïdienne, Meckel pathologique
    - Tumeurs bénignes ou malignes
    - Angiodysplasies coliques
    - Maladie cœliaque
    - Maladie hémorroïdaire interne (diagnostic d'élimination)

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- **Pertes gynécologiques** :
  - Endomètre : tumeurs bénignes ou malignes du corps utérin (fibrome, cancer de l'endomètre), endométriose, stérilet
  - Ménométrorragies fonctionnelles (diagnostic d'élimination)
  - Grossesses rapprochées ou récentes
- **Autres pertes** :
  - Hématuries macroscopiques chroniques
  - Epistaxis répétées, penser à la maladie de Rendu-Osler
  - Dons du sang répétés : c'est pourquoi la réglementation française limite à 5 dons/an pour 1 homme et 3 dons/an pour 1 femme
  - Prises de sang répétées
  - Le syndrome de Lasthénie de Ferjol : saignements provoqués par le patient dans le cadre d'une maladie psychiatrique
  - Hémosidérose pulmonaire
  - Hémosidérinurie par hémolyse intravasculaire chronique

2. Diminution des apports :

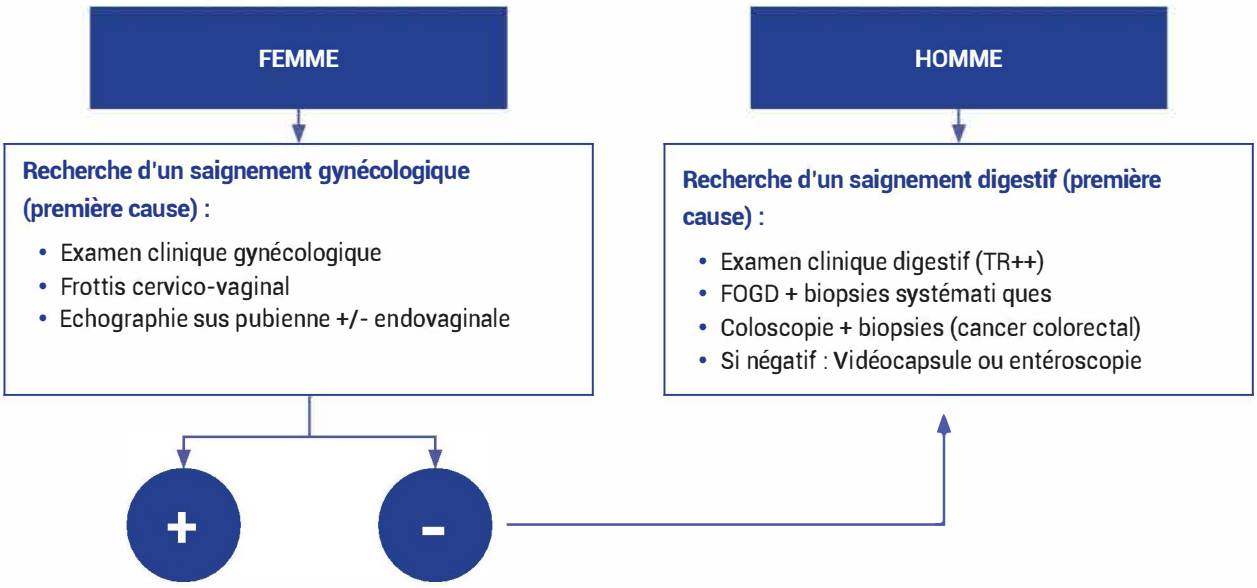
- **Malabsorption** :
  - Résection digestive haute : gastrique, duodénale
  - MICI, maladie cœliaque par atteinte de la muqueuse duodénale
  - Grands buveurs de thé : les flavonoïdes du thé inhibent l'absorption du fer non héminique
- **Carence d'apport** :
  - Régime végétarien strict
  - Dénutrition
  - Essentiellement chez le nourrisson
  - Favorisé par :
    - Régime lacté maternel pur prolongé (lait maternel pauvre en fer)
    - Prématurité
    - Hémorragies néonatales
    - Carence martiale chez la mère
    - Syndrome transfuseur/transfusé (carence chez le transfuseur)

3. Augmentation des besoins :

- Croissance importante : nourrisson, adolescent
- Grossesses répétées (besoins en fer accrus, hémorragies...)

➲ Conduite diagnostique

- Femme en période d'activité génitale :
  - Examen clinique gynécologique complet, en faisant préciser l'abondance, la durée et la fréquence des règles
  - Frottis cervico-vaginal
  - Echographie pelvienne et endo-vaginale
- Homme, femme ménopausée, ou jeune avec bilan gynécologique négatif :
  - Examen clinique gastro-entérologique complet (donc comprenant un toucher rectal), en insistant sur la recherche d'un saignement digestif
  - Fibroscopie Œso-Gastro-Duodénale (FOGD) : avec biopsies gastriques et duodénales, ce qui permettra également de chercher des arguments pour une malabsorption
  - Coloscopie (avec bien sûr une rectoscopie)
  - Si ces examens sont négatifs, on discutera une vidéocapsule, un transit du grêle et on recherchera des causes plus rares : ankylostomose, Lasthénie de Ferjol, hémosidérose pulmonaire, hémosidérinurie



Attention piège

Saigner n'est pas banal…

- La cause la plus fréquente des carences en fer est le saignement chronique
- Certaines pathologies très fréquentes sont susceptibles de saigner (hémorroïdes, ménométrorragies fonctionnelles de faible abondance)
- Cependant, on ne peut conclure sur leur responsabilité dans une anémie qu'après avoir éliminé les causes potentiellement graves pour lesquelles un retard diagnostique serait catastrophique (cancer gynécologique, colorectal)

3.5. Traitement

3.5.1. Traitement étiologique

- Le traitement étiologique est indispensable et il dépend de la cause retrouvée

3.5.2. Transfusion

- La transfusion de culots érythrocytaires sur une anémie par carence martiale n'est pratiquement jamais nécessaire parce que :
  - L'anémie est d'installation très progressive, elle est donc bien tolérée
  - Le traitement par supplémentation martiale est rapidement efficace

3.5.3. Supplémentation

- En revanche, la supplémentation en fer est quasi systématique

➲ Supplémentation entérale la plus fréquente

Composition

- Les différentes spécialités sont des sels de fer :
  - Sulfate de fer
  - Fumarate de fer
  - Ascorbate de fer

Posologie

- 100 à 200 mg de fer élément par jour :
  - Les différents sels de fer ont des contenus en « fer élément » variables, il faut veiller à ce que le patient reçoive bien 100 à 200 mg de « fer élément » par jour (et pas 200 mg de sulfate de fer par exemple)

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

Durée

- 3 mois minimum. Compte tenu de la faible capacité d'absorption intestinale du fer, c'est la durée nécessaire à la re-constitution des réserves

Absorption

- L'association à l'acide ascorbique augmente l'absorption intestinale du fer

Tolérance

- Il faut prévenir les patients des effets indésirables gastro-intestinaux de ce traitement :
  - Coloration des selles en noir
  - Diarrhée
  - Constipation
  - Douleurs abdominales
- Divers moyens peuvent être essayés pour améliorer la tolérance (et donc l'observance) :
  - Fractionnement des doses
  - Prise au milieu des repas

➲ Supplémentation parentérale dans de rares cas

Intraveineuse

- Elle est réservée à certaines situations :
  - Traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal terminal, lorsque l'apport oral est insuffisant ou mal toléré
  - Anémie aiguë en postopératoire immédiat chez les patients ne pouvant recevoir d'alimentation orale

Intramusculaire

- Pratiquement plus utilisée
- Réservée aux malabsorptions majeures et aux mauvaises observances cachées

3.5.4. Prévention

- Le traitement préventif est utile dans les situations à risque :

➲ Femme enceinte

- Supplémentation *per* os en cas de multiparité rapprochée ou d'hémorragie de la délivrance

➲ Nourrisson

- Supplémentation *per* os préventive qu'en cas de facteurs favorisants (cf. ci-dessus)

➲ Adolescent

- Promouvoir les aliments riches en fer

3.6. Surveillance

➲ Efficacité

- Clinique :
  - Régression du syndrome anémique
  - Régression des signes de carence en fer
- Paraclinique :
  - Crise réticulocytaire au 10ème jour (augmentation brutale du nombre de réticulocytes témoignant de la reprise d'une érythropoïèse normale), mais la réalisation systématique d'une NFS au 10ème jour du traitement est inutile
  - NFS à 3 mois
  - Bilan ferrique pour contrôler la **reconstitution des réserves** après les 4 mois de supplémentation, on fera :
    - › Fer sérique + CTF (et donc CSS)
      Ou
    - › Ferritine
  - Si les réserves sont encore faibles, on prolongera le traitement martial d'1 mois

➲ Tolérance

- Tolérance de la supplémentation en fer :
  - Coloration des selles en noir
  - Diarrhée
  - Constipation
  - Douleurs abdominales

➲ Observance

- Importante
- Durée de la supplémentation = environ 4 mois

A retenir

Les causes d'échec thérapeutique

- Erreur diagnostique
- Mauvaise observance
- Persistance de la cause de la carence martiale

4. ANEMIE INFLAMMATOIRE

4.1. Définition

➲ Type d'anémie

- Anémie microcytaire ou hypochrome

➲ Physiopathologie

L'anémie a 3 causes principales lors des syndromes inflammatoires, ces 3 mécanismes sont liés à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires :

Trouble du métabolisme du fer :

- En temps normal, les macrophages récupèrent le fer de l'hémolyse physiologique (1/120ème des globules rouges par jour), puis le transmettent aux érythroblastes par l'intermédiaire de la transferrine
- En cas de syndrome inflammatoire, les macrophages retiennent ce fer pour pouvoir l'utiliser contre les agents infectieux, le fer étant un composant indispensable des enzymes comme les peroxydases (enzymes utilisés pour fabriquer des radicaux libres qui attaquent les agents infectieux après phagocytose par le macrophage)
- Au cours de l'inflammation, la transferrine diminue et la ferritine augmente

Défaut de production médullaire :

- Diminution de la sécrétion d'EPO et toxicité sur l'érythropoïèse des cytokines pro-inflammatoires

Augmentation très modérée de l'hémolyse physiologique (elle n'est pas perçue sur notre bilan biologique d'hémolyse)

Au début de l'inflammation, c'est le défaut de production médullaire qui prédomine. L'anémie est alors normocytaire normochrome et arégénérative.

Ensuite, l'hyposidérémie va influer sur le taux d'hémoglobine et le VGM ; l'anémie devient alors microcytaire et hypochrome.

Elle est toujours arégénérative puisqu'elle est liée à un déficit de production.

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

4.2. Généralités

➲ Fréquence

- Le syndrome inflammatoire est la 2ème cause la plus fréquente d'anémie, après la carence martiale

➲ Circonstances du diagnostic

Syndrome anémique, il est rarement intense parce que l'hémoglobine descend rarement en dessous de 8 g/dL et s'installe progressivement :

- Pâleur cutanéo-muqueuse constante :
  - Conjonctives
- Signes traduisant l'adaptation de l'organisme à la diminution des transporteurs d'oxygène :
  - Dyspnée d'effort, puis de repos
  - Polypnée
  - Tachycardie
- Signes de mauvaise tolérance : hypoxie au niveau des tissus les plus sensibles (cœur, cerveau) :
  - Myocarde : signes d'angor jusqu'aux signes d'infarcissement myocardique, souffle cardiaque « anorganique » = « fonctionnel »
  - Système nerveux central : asthénie, ralentissement, malaise lipothymique, vertige, céphalées

Découverte à l'occasion du bilan :

- D'un syndrome inflammatoire clinique : fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement
- D'éléments cliniques pouvant être rattachés à une pathologie s'accompagnant d'une inflammation (exemple : arthrite chronique)
- D'un syndrome inflammatoire biologique

Découverte fortuite sur un bilan systématique

4.3. Diagnostic positif

➲ Arguments principaux

L'anémie est :

- Initialement normocytaire puis microcytaire
- Normo ou hypochrome
- Arégénérative

Présence d'un syndrome inflammatoire biologique :

- Hyperleucocytose, voire thrombocytose
- CRP élevée
- VS accélérée
- α-2 globuline augmenté
- Fibrinogène augmenté

Le bilan du fer est perturbé avec :

- Ferritine élevée
- Capacité Totale de Fixation (CTF) de la transferrine (= sidérophiline) souvent basse, parfois normale
- Fer sérique bas
- Coefficient de Saturation de la Sidérophiline (CSS, c'est le rapport entre le fer sérique et la CTF) normal

Il ne faut pas réaliser l'ensemble de ces examens d'exploration du fer, on peut choisir entre 2 méthodes d'exploration :

- Fer sérique + CTF (et donc CSS)
- Fer sérique + ferritine

➲ Arguments secondaires

Syndrome anémique (cf. ci-dessus).

Le reste de la NFS peut montrer :

- Une neutrophilie
- Une thrombocytose
- Parfois une hyperéosinophilie (dans les inflammations liées à une parasitose par exemple)

Pour comprendre

Quand les plaquettes s'enflamment

Pourquoi le syndrome inflammatoire est-il accompagné de thrombocytose ?

- Le corps se préparerait à coaguler massivement pour circonscrire l'infection présumée, il crée donc une situation pro-coagulante. Cela explique aussi l'augmentation du taux du fibrinogène

4.4. Diagnostic différentiel

4.4.1. Devant une anémie microcytaire ou hypochrome

➲ Anémie par carence en fer

- Contexte clinique de saignement ou de malabsorption
- Le bilan du fer aide à faire la différence :
  - Ferritine basse (élevée dans l'anémie inflammatoire)
  - CTF élevée (souvent basse, parfois normale dans l'anémie inflammatoire)
  - CSS abaissé (normal dans l'anémie inflammatoire)
  - Fer sérique bas (idem dans l'anémie inflammatoire)

➲ Les thalassémies et autres hémoglobinopathies microcytaires

- L'origine géographique peut aider, mais surtout le fer sérique est normal ou augmenté dans les thalassémies et les autres hémoglobinopathies microcytaires

➲ L'anémie sidéroblastique héréditaire

- Il existe un contexte familial. Le diagnostic est posé entre 3 et 8 ans, le plus souvent chez des garçons. En effet, les anémies sidéroblastiques héréditaires les moins rares sont liées à l'X
- Le myélogramme retrouve :
  - Plus de 15% de « sidéroblastes en couronne »
  - Des signes de dysérythropoïèse
- Le fer sérique est élevé

➲ L'anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique

- Elle est parfois microcytaire (rarement)
- Le myélogramme retrouve :
  - Plus de 15% de « sidéroblastes en couronne »
  - Des signes de dysérythropoïèse
- Le fer sérique est élevé

4.4.2. Devant une anémie normocytaire arégénérative

C'est le cas lorsque l'anémie inflammatoire est débutante.

Si l'anémie est isolée et sans hémodilution, il faut rechercher des causes qui rendent le myélogramme inutile :

- Cirrhose
- Hypothyroïdie

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Insuffisance rénale chronique
- Alcoolisme

Sinon, l'examen roi est le myélogramme.

➲ Anémie mégaloblastique

- Présence de mégaloblaste sur le myélogramme

➲ Erythroblastopénie

- Absence d'érythroblastes sur le myélogramme

➲ Envahissement médullaire

- Présence de cellules néoplasiques envahissant la moelle

➲ Aplasie médullaire

- Myélogramme pauvre
- Le diagnostic est posé sur la BOM

➲ Myélofibrose primitive

- Myélogramme pauvre
- Le diagnostic est posé sur la BOM

➲ Anémies sidéroblastiques acquises

- Primitives ou secondaires
- Myélogramme montrant plus de 15% de sidéroblastes en couronne à la coloration de Perls

♦ Attention piège

Anémie mixte (carence martiale et inflammation)

- Principales causes = cancers digestifs ou gynécologiques + inflammation liée au cancer et saignement distillant
- A suspecter devant un syndrome inflammatoire franc avec une CTF normale ou légèrement diminuée (devrait être très basse)
- La ferritine n'est pas informative dans cette situation puisque c'est un marqueur biologique de l'inflammation ; elle sera normale ou élevée quel que soit l'état des réserves en fer de l'organisme
- Le dosage du récepteur soluble de la transferrine est très important :
  - Augmente en cas de carence martiale
  - Qu'elle soit **associée ou non à un syndrome inflammatoire**
- 2 autres moyens existent pour savoir s'il existe une carence en fer associée à l'anémie inflammatoire :
  - Estimation du fer dans les macrophages (myélogramme, BOM, ponction-biopsie hépatique)
  - Rétrospectivement, si l'anémie ne se corrige pas après le traitement de l'inflammation, un nouveau bilan du fer permettra de mettre en évidence une carence martiale

➲ Carence mixte (fer et vitamine B9 ou B12)

- L'anémie est alors normocytaire
- Attention, les carences sont souvent associées !

➲ Carence en fer et thalassémie

- La thalassémie sera démasquée après traitement de la carence en fer

➲ Carence en fer et syndrome néphrotique ou insuffisance hépatique

- Ces 2 pathologies perturbent l'interprétation du bilan martial, puisqu'elles s'accompagnent d'une diminution nette du taux des protéines plasmatiques et donc du taux de transferrine
- Il existe alors une hypoalbuminémie associée

4.5. Diagnostic étiologique

- Tous les syndromes inflammatoires peuvent se compliquer d'une anémie
- Syndrome inflammatoire accompagnant :
  - Une maladie infectieuse
  - Un cancer
  - Une maladie de système

4.6. Traitement

- Il est essentiellement étiologique et dépend de la cause du syndrome inflammatoire
- On peut discuter les transfusions en cas de mauvaise tolérance de l'anémie
- Le traitement substitutif par EPO peut être partiellement efficace, mais étant donné son coût et l'efficacité du traitement étiologique, il n'est utilisé qu'exceptionnellement

5. ANEMIE PAR CARENCE EN VITAMINES B12 ET FOLATES

- L'anémie mégaloblastique carentielle est une anémie macrocytaire et arégénérative due à une carence vitaminique. Cette carence provoque une insuffisance médullaire qualitative, c'est-à-dire que les érythroblastes sont en nombre normal (voire même souvent augmenté), mais ils se différencient mal en réticulocyte, puis en hématie
- On parle d'érythropoïèse inefficace, les érythroblastes avortent dans la moelle avant d'arriver au stade de réticulocyte ou d'hématie

5.1. Physiopathologie : le métabolisme des vitamines B12 et folates

➲ Carence vitaminique

Les carences vitaminiques provoquant une anémie mégaloblastique sont les carences en :

- Vitamine B12
- Vitamine B9 = acide folique = folate

Ces 2 vitamines sont des coenzymes de la synthèse d'ADN.

➲ Métabolisme de la vitamine B12

Elle existe sous diverses formes appelées les cobalamines.

Aliments contenant de la vitamine B12 :

- Foie
- Viande
- Poisson

Besoins quotidiens :

- 2 µg en moyenne, largement couverts par une alimentation normale
- Les réserves hépatiques de vitamine B12 sont suffisantes pour couvrir les besoins de l'organisme pendant 4 ans en moyenne

Cycle du B12 :

- Dans le tube digestif, la vitamine B12 possède un transporteur spécifique qui est synthétisé dans l'estomac : **le facteur intrinsèque**
- Elle est libérée de son support protéique (par les pepsines gastriques), se fixe au facteur intrinsèque, puis est absorbée au niveau de l'iléon terminal
- Dans la circulation sanguine, elle possède également un transporteur spécifique : **les transcobalamines**

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Métabolisme de la vitamine B9

La vitamine B9 est aussi appelée folate ou acide folique.

Aliments contenant de la vitamine B9 :

- Légumes verts
- Fruits
- Foie

Besoins quotidiens :

- 50 µg en moyenne, mais sont largement couverts par une alimentation normale
- Une alimentation pauvre en vitamine B9 est malgré tout fréquente (elle est détruite par l'air et la cuisson)
- Les réserves sont réparties dans tout l'organisme, elles ne permettent de couvrir ses besoins que pendant 2 mois en moyenne

Cycle du B9 :

- Absorption tout au long de l'intestin grêle, mais principalement au niveau du jéjunum
- Dans la circulation sanguine, elle est liée aux protéines de manière non spécifique
- Les folates doivent être transformés par la dihydrofolate réductase en acide tétrahydrofolique (= acide folinique) pour jouer leur rôle dans la synthèse d'ADN (certains médicaments, les « antifoliques » inhibent cette enzyme)

🧠 A retenir

La sclérose combinée de la moelle

- Elle associe de manière bilatérale :
  - Syndrome pyramidal
  - Syndrome cordonal postérieur

Pour comprendre

Pourquoi une anémie par carence en vitamines B12, B9 est-elle mégaloblastique ?

- La carence vitaminique perturbe la synthèse d'ADN et le cycle cellulaire (qui a pour but la division cellulaire = mitose)
- En revanche, la synthèse de l'hémoglobine et du cytoplasme se poursuit à un rythme normal
- Nous avons vu précédemment la relation étroite entre les mitoses et le taux d'hémoglobine dans la lignée érythroblastique : les mitoses s'arrêtent lorsque la concentration en hémoglobine du cytoplasme atteint 32%
- Comme la synthèse d'ADN est ralentie, la concentration de 32% sera atteinte avant que le nombre normal de 4 mitoses soit effectué (il y aura donc moins que 4 mitoses)
- La conséquence initiale est une macrocytose (moins de mitoses érythroblastiques avec un même volume de cytoplasme = plus grands globules rouges), puis une anémie
- Ces perturbations du cycle cellulaire entraînent un avortement intramédullaire. Les protéines, gardiennes du génome (avec en 1er lieu p53), provoquent l'apoptose de la cellule pour lutter contre une éventuelle transformation de celle-ci (transformation = cancérisation)

5.2. Diagnostic d'une anémie par carence en vitamines B12, B9

➲ Circonstances du diagnostic

Cliniques :

- Syndrome anémique :
  - Symptômes d'atrophie épithéliale majeure :
    - Xérostomie
    - Glossite atrophique
    - Dysphagie
- Sclérose combinée de moelle (spécifique à la carence en B12) :
  - Elle associe de manière bilatérale :
    - Syndrome pyramidal
    - Syndrome cordonal postérieur

Paracliniques :

- Bilan d'une autre carence
- Bilan de malabsorption
- Découverte fortuite sur un bilan systématique

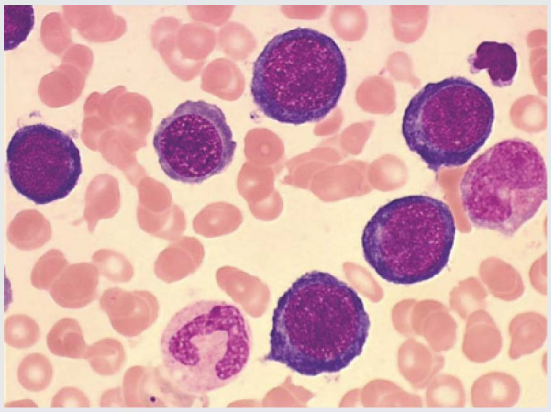
➲ Diagnostic positif

- **NFS, réticulocytes :**
  - Anémie (cf. Définition)
  - Macrocytaire : VGM en général très élevé > 120
  - Normochrome : CCMH ≥ 32%
  - Arégénérative : < 150 000 réticulocytes/mm^3 :
    - › Absence d'étiologie évidente de la macrocytose : alcoolisme, insuffisance rénale chronique, cirrhose, hypothyroïdie, syndrome inflammatoire débutant
  - Parfois : thrombopénie et/ou neutropénie
- **Myélogramme** :
  - Une moelle riche, paraissant « bleue » au faible grossissement du fait de nombreuses cellules basophiles (ce sont les proérythroblastes)
  - Une mégaloblastose (= gigantisme cellulaire) portant sur :
    - › Les érythroblastes = mégaloblastes
    - › La lignée granulocytaire : myélocytes et métamyélocytes géants
  - Les mégacaryocytes sont en nombre diminué, il est difficile d'apprécier leur changement de taille, ils sont polylobés
  - Un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique
- **Dosages vitaminiques** :
  - Diminution en folates en cas d'anémie par carence en vitamine B9
  - Diminution en vitamine B12 en cas de carence en vitamine B12
- **Autres** :
  - Il existe une hémolyse intramédullaire (avortement intramédullaire des précurseurs érythroïdes) :
    - › Bilirubine libre et LDH élevés
    - › Haptoglobine effondrée

Pour les futurs hématologues

La physiopathologie de l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique

- La synthèse d'ADN est ralentie alors que les synthèses cytoplasmiques, et en particulier la synthèse d'hémoglobine, continuent à un rythme normal
- Le noyau évolue donc lentement, il garde plus longtemps l'aspect de celui d'un érythroblaste jeune (exemple : proérythroblaste)
- Par contre, le cytoplasme évolue normalement, il est déjà bien hémoglobinisé, il a donc l'aspect de celui d'un érythroblaste mûr (exemple : érythroblaste acidophile)



Anémie mégaloblastique

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

5.3. Orientation diagnostique

➲ Etiologies

CARENCE EN VITAMINE B9	CARENCE EN VITAMINE B12
Diminution des apports	
• Dénutrition : âge avancé, précarité, alcoolisme chronique • Alimentation parentérale exclusive non substituée	• Régime végétarien absolu pendant plusieurs années (rare)
Malabsorption	
• Résection chirurgicale jéjunale ou gastrique • Inflammation jéjunale : - MICI - Maladie cœliaque	• Maladie de Biermer (voir ci-dessous) par déficit en facteur intrinsèque • Résection chirurgicale iléale ou gastrique • Inflammation iléale : - MICI - Maladie cœliaque • Anse intestinale borgne avec prolifération bactérienne, ces bactéries consomment la vitamine B12 • Bothriocéphale : c'est une cestodose intestinale, ce parasite contenu dans les poissons d'eau douce consomme la vitamine B12
Augmentation des besoins	
• Grossesses : surtout si rapprochées et multiples • Anémies hémolytiques chroniques : régénération perpétuelle • Cancer : la multiplication des cellules tumorales consomme les vitamines • Psoriasis : multiplication rapide des kératinocytes	
Causes médicamenteuses	
• Antifoliques : inhibent la dihydrofolate réductase, donc la transformation de l'acide folique en acide folinique : • Méthotrexate • Triméthoprime, 1 des composants du BACTRIM® • Imipenème = TIENAM® • Pyriméthamine, 1 des composants du FANSIDAR® • Anticonvulsivants : • Les hydantoïnes : DI-HYDAN®, PRODILANTIN®, surtout lorsqu'ils sont associés aux barbituriques	• Certains médicaments perturbent l'absorption de vitamine B12, mais les conséquences significatives sur son métabolisme sont exceptionnelles : • Néomycine (un aminoside) • Colchicine = COLCHICINE® ou COLCHIMAX®

Pour les futurs hématologues

Traitements antifoliques et folates ?

- Lors d'un traitement par antifolique, l'organisme n'est pas carencé en vitamine B9 (= acide folique), mais en son métabolite actif, l'acide tétrahydrofolique (= acide folinique). Il ne sert donc à rien de donner une supplémentation en acide folique
- Pour éviter les effets indésirables de ces médicaments, l'acide folinique doit être administré (LEDERFOLINE® ou FOLINORAL®), mais de manière décalée avec le traitement antifolique, sinon ce dernier perdrait toute efficacité (l'acide folinique est l'antidote des antifoliques)

➲ Démarche diagnostique

1. En 1ère intention :

- **Examen clinique à la recherche d'arguments pour une carence vitaminique :**
  - Carence d'apport : dénutrition, alimentation parentale exclusive
  - Malabsorption : antécédents de résection intestinale, d'inflammation chronique du tube digestif, d'anse borgne
  - Augmentation des besoins : grossesses répétées, anémie hémolytique chronique, cancer évolutif, psoriasis
  - Traitements habituels pouvant donner une carence
- **Examen biologique :**
  - Dosage sérique des vitamines B12 et B9, et cela avant tout traitement (même une transfusion peut fausser ces dosages)

2. En l'absence de diagnostic après les examens de 1ère intention, rechercher en priorité la MALADIE DE BIERMER :

- Explorations gastriques :
  - Fibroscopie Œso-Gastro-Duodénale (FOGD) avec biopsies
  - Tubage gastrique à la recherche :
    - › D'une achlorhydrie histamino-résistante
    - › D'un déficit en facteur intrinsèque dosé dans le liquide gastrique
- Recherche d'anticorps :
  - Anti-cellule pariétale gastrique
  - Anti-facteur intrinsèque
- Discuter le test de Schilling avec adjonction de facteur intrinsèque (pratiquement abandonné)

A retenir

Une carence peut en cacher une autre !

- Devant une 1ère carence, il faut systématiquement rechercher une carence associée en réalisant un bilan complet des carences :
  - Fer sérique + ferritine ou fer sérique + CTF et CSS
  - Dosage des vitamines B9, B12, C, D
  - Dosage du zinc, du cuivre
  - Calcémie
  - Albuminémie (+ ou - protidémie totale)

5.4. Traitement

5.4.1. Traitement étiologique

➲ Maladie de Biermer

- Absence de traitement étiologique de la maladie de Biermer
- Supplémentation des patients en vitamine B12

La destruction des cellules pariétales va donc continuer, ce qui augmente le risque de cancer gastrique

➲ Autres

Seules certaines causes peuvent être traitées :

- Carence d'apport : renutrition
- Malabsorption : traitement des MICI ou de la maladie cœliaque
- Remplacement des médicaments inducteurs de carence

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

5.4.2. *Supplémentation*

➲ Supplémentation en vitamine B12

Supplémentation parentérale

- Cyanocobalamine : ampoule de 1 000 µg pour injection IntraMusculaire (IM), 10 injections suffisent à la réplétion des réserves
- En cas d'absence de traitement étiologique de la carence en vitamine B12 (ce qui est le cas de la maladie de Biermer), on instaure un traitement d'entretien à vie, dont la dose habituelle est de 1 ampoule par mois (bien qu'1 ampoule tous les 3 mois suffise largement)

Supplémentation entérale

- Si elle est administrée *per* os à très forte dose, la vitamine B12 peut être absorbée même dans la maladie de Biermer ou les autres malabsorptions
- Cette méthode est moins efficace que le traitement parentéral, mais peut parfois être utile (exemple : carences profondes en B12 associées à une thrombopénie, qui contre-indique les injections IM)

A retenir

- La supplémentation en vitamine B12 provoque des urines colorées en rouge

➲ Supplémentation en vitamine B9

Acide folique

- La supplémentation *per* os à forte dose est efficace, même dans les malabsorptions : SPECIAFOLDINE® 5 mg/jour

Acide folinique

- Uniquement dans certaines indications :
  - Traitements antifoliques : ils inhibent la dihydrofolate réductase, donc la transformation de l'acide folique en acide folinique, apporter de l'acide folique ne sert donc à rien
  - Malabsorptions très importantes

A retenir

Anémie par carence vitaminique et transfusion

- La transfusion de culots érythrocytaires sur une anémie par carence vitaminique n'est pratiquement jamais nécessaire parce que :
- L'anémie est d'installation progressive, elle est donc bien tolérée
- Le traitement par supplémentation vitaminique est rapidement efficace

Il ne faut pas oublier le traitement des carences associées si elles existent.

5.4.3. *Prévention*

Carence en vitamine B9

Certaines situations justifient un traitement préventif par SPECIAFOLDINE® :

- Femme enceinte :
  - Supplémentation durant toute la grossesse en cas de multiparité rapprochée
  - Supplémentation systématique de 1 mois avant conception à 2 mois après, en prévention de malformations, en particulier les anomalies de fermeture du tube neural (de plus, une carence en folates augmente le risque de fausse couche spontanée)
- Dans les suites d'une chirurgie de résection gastrique ou d'anse grêle
- MICI et maladie cœliaque

Carence en vitamine B9

- Alimentation parentérale exclusive
- Anémie hémolytique chronique
- Cancer évolutif

- Psoriasis
- Traitements par un hydantoïne

Traitements antifoliques

- Traitement préventif systématique avec l'acide folinique *per* os (LEDERFOLINE®), de manière décalée avec le traitement antifolique (si l'administration est concomitante, le médicament antifolique perd son efficacité)

A retenir

- La gastrectomie provoque une carence en B12 et folates qu'il faudra supplémenter

5.5. Surveillance

Clinique

- Surveiller la régression du syndrome anémique et la régression des signes de carence vitaminique

NFS

- Après 6 semaines pour vérifier l'efficacité du traitement sur l'anémie
- Crise réticulocytaire au 10ème jour de la supplémentation vitaminique (augmentation brutale du nombre de réticulocytes témoignant de la reprise d'une érythropoïèse normale), mais la réalisation systématique d'une NFS au 10ème jour du traitement est inutile
- Le contrôle du dosage sérique des vitamines est également inutile

Maladie de Biermer

- FOGD avec biopsies gastriques tous les 2 ans, en raison du risque de cancer gastrique (qui n'est absolument pas diminué par la supplémentation en B12)

5.6. Zoom : la maladie de Biermer

Epidémiologie

- La maladie de Biermer atteint préférentiellement les femmes de plus de 50 ans
- Elle est souvent associée à d'autres maladies auto-immunes :
  - Dysthyroïdie
  - Diabète de type I
  - Vitiligo

Physiopathologie

- Maladie auto-immune spécifique d'organe dirigée contre les cellules pariétales gastriques
- Le rôle de ces cellules est de produire l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque
- La destruction de ces cellules va avoir 2 conséquences principales :
  - Une gastrite chronique atrophique
  - Une malabsorption de la vitamine B12. Une carence n'apparaîtra qu'en moyenne 4 ans après le début de la maladie (en raison des réserves importantes de l'organisme en vitamine B12)

Arguments cliniques du diagnostic

- Ils sont expliqués par l'atrophie des tissus qui se multiplient beaucoup et donc consomment beaucoup de vitamines pour la synthèse de l'ADN
- Syndrome anémique de début très progressif, donc peu symptomatique
- Syndrome digestif :
  - Glossite de Hunter : gêne douloureuse à l'alimentation, langue dépapillée, sèche, lisse
  - Diarrhée par atrophie de la muqueuse grêlique
  - Parfois douleurs gastriques liées à la gastrite atrophique d'origine auto-immune

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Arguments cliniques du diagnostic

- Atrophie des muqueuses urinaires et génitales
- Syndrome neurologique : sclérose combinée de la moelle = dégénérescence des cordons postérieurs et latéraux de la moelle, cette atteinte associe généralement, de manière bilatérale au niveau des membres inférieurs :
  - Un syndrome pyramidal
  - Une hypoesthésie profonde

➲ Arguments paracliniques du diagnostic

- NFS et myélogramme montrent un tableau typique d'anémie mégaloblastique
- Le dosage sérique de la vitamine B12 est effondré
- Explorations gastriques :
  - FOGD retrouvant une gastrite atrophique macro et microscopique
  - Tubage retrouvant :
    - › Une achlorhydrie histamino-résistante
    - › Une absence de facteur intrinsèque dosé dans le liquide gastrique
- Recherche d'anticorps :
  - Anti-cellule pariétale gastrique (peu spécifique)
  - Anti-facteur intrinsèque (très spécifique, mais sa présence est inconstante), cet anticorps bloque soit la liaison facteur intrinsèque-vitamine B12, soit la liaison facteur intrinsèque-récepteur iléal
- Test de Schilling montrant une absorption spontanée de la vitamine B12 effondrée, corrigeable avec adjonction de facteur intrinsèque

➲ Complications

- Tumeur gastrique (par destruction des cellules pariétales)
- Sclérose combinée de la moelle définitive
- Récidive (en cas d'arrêt de la supplémentation)

➲ Remarque

- Devant une maladie de Biermer, il ne faut pas oublier de faire un bilan au moins clinique à la recherche d'une pathologie auto-immune associée

➲ Traitement

- Il n'existe pas de traitement étiologique de la maladie de Biermer
- On se contente de supplémenter les patients en vitamine B12 :
  - Traitement d'attaque : cyanocobalamine : 1 ampoule de 1 000 µg pour injection IntraMusculaire (IM), 10 injections suffisent à la réplétion des réserves
  - Traitement d'entretien à vie : habituellement 1 ampoule par mois (bien qu'1 ampoule tous les 3 mois suffise largement)

6. ANEMIES HEMOLYTIQUES PAR HEMOGLOBINOPATHIE

6.1. Généralités

➲ La molécule d'hémoglobine

Elle est constituée de 4 chaînes de globine, contenant chacune 1 molécule d'hème.

Chaque molécule d'hème contient un atome de fer, c'est à ce niveau qu'est portée la molécule d'oxygène.

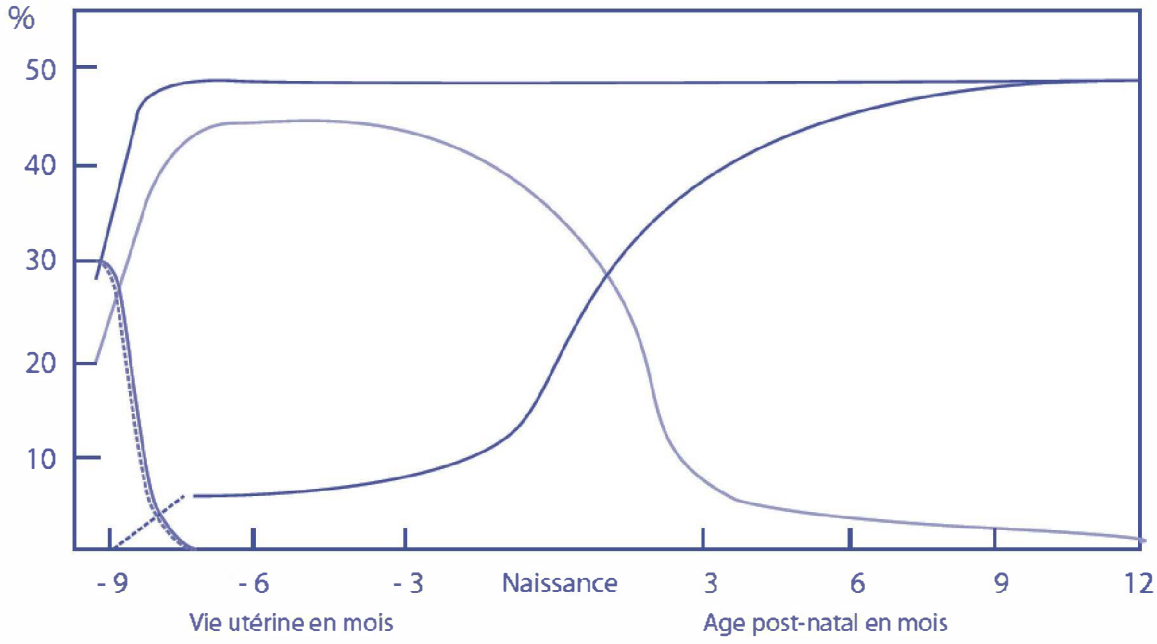
- Il existe différentes chaînes de globine :
  - Chaîne α : chaîne apparaissant vers 1 mois de vie, elle est ensuite constamment présente
  - Chaîne β : chaîne uniquement synthétisée après la naissance
  - Chaîne γ : chaîne fœtale

- Chaînes ε et ζ : chaînes embryonnaires
- Chaîne δ : chaîne minoritaire

➲ La molécule d'hémoglobine

- Ces chaînes de globine s'agencent 2 à 2 pour former différentes molécules d'hémoglobine, qui ont toutes en commun 2 chaînes α :
  - Hémoglobine A, c'est l'hémoglobine majoritaire de l'adulte normal (99% de son hémoglobine) : $\alpha_2\beta_2$
  - Hémoglobine A_2, c'est une hémoglobine minoritaire chez l'adulte normal (1% de son hémoglobine) : $\alpha_2\delta_2$
  - Hémoglobine F, c'est l'hémoglobine fœtale (il en persiste quelques traces chez l'adulte) : $\alpha_2\gamma_{2a}$

Evolution de la synthèse des chaînes de globine en fonction de l'âge



➲ Epidémiologie

- La drépanocytose homozygote et la thalassémie homozygote (transmission autosomique récessive) sont les 2 anomalies constitutionnelles de l'hémoglobine cliniquement significatives les plus fréquentes
- Les anomalies constitutionnelles de l'hémoglobine, qui sont majoritairement présentes à l'état hétérozygote, confèrent une résistance au paludisme : les hématies parasitées par une espèce de *Plasmodium* éclatent avant la maturation des trophozoïtes en schizontes parce qu'elles sont fragilisées par l'anomalie de l'hémoglobine
- Cela explique leur grande fréquence chez les patients issus de régions impaludées : pourtour méditerranéen, Afrique et Asie

Remarque : le raisonnement est le même pour le déficit en G6PD et l'elliptocytose.

➲ Les anomalies constitutionnelles de l'hémoglobine

- Elles sont quantitatives ou qualitatives :
  - Quantitatives : la synthèse d'une des chaînes de l'hémoglobine est diminuée ou absente : ce sont les thalassémies
  - Qualitatives : les chaînes de l'hémoglobine sont synthétisées en nombre normal, mais elles sont qualitativement anormales, elles peuvent :
    - › Polymériser dans certaines conditions : c'est la drépanocytose
    - › Etre instables
    - › Etre hyper- ou hypo-affines pour l'oxygène

Ces 2 types d'anomalies peuvent s'associer.

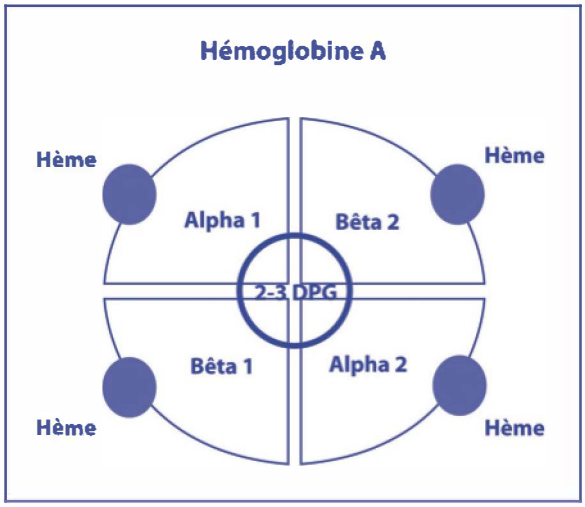
● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Les anomalies acquises de l'hémoglobine

- L'hémoglobine peut être modifiée par un agent extérieur, après une synthèse normale
- Dans d'autres situations, les érythroblastes peuvent acquérir des anomalies au cours de la vie et se mettre à synthétiser une hémoglobine anormale

➲ Anémie et hémoglobinopathies

- Lorsqu'elles sont responsables d'anémies, les hémoglobinopathies le sont par l'intermédiaire d'un mécanisme d'hyperhémolyse



6.2. Diagnostic positif

- Différentes circonstances doivent faire évoquer une hémoglobinopathie
- On peut les classer selon l'examen à réaliser pour poser le diagnostic :
  - Une électrophorèse de l'hémoglobine
  - Une étude de la stabilité de l'hémoglobine
  - Une étude de l'affinité de l'hémoglobine
  - Un spectre d'absorption de l'hémoglobine

➲ Electrophorèse de l'hémoglobine

On la réalisera devant :

- Une microcytose avec un fer sérique normal (avec ou sans anémie)
- Une anémie hémolytique pour laquelle le frottis sanguin apporte des arguments pour une hémoglobinopathie : drépanocytes, corps de Heinz, anisopoïkilocytose ou hématies en cibles
- Une anémie hémolytique très hypochrome

Pour comprendre

Physiopathologie de la microcytose dans les hémoglobinopathies

- A cause de l'hémoglobinopathie, la synthèse de l'hémoglobine ralentit. En revanche, la synthèse de l'ADN et les mitoses continuent à un rythme normal
- Dans la lignée érythroblastique, les mitoses s'arrêtent lorsque la concentration en Hb du cytoplasme atteint 32%
- Avec un taux d'Hb diminué, ce taux est atteint pour un nombre de mitoses au-delà de la norme (> 4)
- La conséquence sera une microcytose (plus de mitoses érythroblastiques avec un même volume de cytoplasme = plus petits globules rouges, puis une anémie

➲ Etude de la stabilité de l'hémoglobine

- On la réalisera devant une anémie hémolytique avec test de Coombs direct érythrocytaire négatif et aucune anomalie morphologique des hématies sur le frottis sanguin

➲ Etude de l'affinité de l'hémoglobine

- On la réalisera devant une polyglobulie, lorsque les autres causes (bien plus fréquentes) sont éliminées

➲ Spectre d'absorption de l'hémoglobine

- On le réalisera devant une cyanose

6.3. La drépanocytose

➲ Epidémiologie

- La drépanocytose affecte principalement les populations d'Afrique sub-saharienne, des Antilles et d'Afrique du Nord

➲ Définition

- La drépanocytose est une anomalie constitutionnelle qualitative de l'hémoglobine
- Elle est de transmission autosomique récessive, par mutation du gène de la chaîne β de l'hémoglobine
- Cette mutation induit la synthèse d'une hémoglobine anormale l'HbS

➲ Physiopathologie

- Lorsqu'elle est désoxygénée, l'HbS est très peu soluble et polymérise dans l'hématie, lui donnant un aspect de faucille, c'est le drépanocyte
- Cette déformation a 2 conséquences :
  - Une obstruction des petits vaisseaux, avec ischémie d'aval (qui accentue la falciformation, puisqu'elle diminue la pression en oxygène)
  - Une hyperhémolyse

➲ Les différentes formes

- Les différentes formes de drépanocytose dépendent du nombre d'allèles du gène de la chaîne β de l'hémoglobine atteint (par la mutation générant de l'HbS ou une autre mutation) :
  - 2 allèles atteints : syndrome drépanocytaire majeur
  - 1 seul allèle atteint : drépanocytose hétérozygote
- Les sujets hétérozygotes, porteurs d'un trait drépanocytaire, sont en règle générale asymptomatiques
- Ils doivent être dépistés pour leur donner accès à une information génétique
- Les syndromes drépanocytaires majeurs regroupent 2 formes génétiques principales :
  - Homozygotie S/S
  - Hétérozygotie composites : S/C (l'hémoglobinose C est une autre hémoglobinopathie qualitative constitutionnelle), S/B° ou S/B⁺ thalassémies
- Les formes les plus sévères sont les homozygoties S/S et les S/B° thalassémies

➲ Signes évocateurs

- Les syndromes drépanocytaires majeurs ont 2 types de manifestations :
  - Symptomatologie liée aux crises vaso-occlusives
  - Hémolyse chronique avec anémie de degré variable

➲ Diagnostic positif

- **Clinique :**
  - Terrain suspect (origine africaine, antécédents familiaux)
  - Signes dès la petite enfance
  - Signe d'hémolyse : splénomégalie, ictère
  - Complications aiguës et chroniques (crises vaso-occlusives)
- **Paraclinique :**
  - NFS, réticulocytes : anémie normochrome, normocytaire, régénérative
  - Signes d'hémolyse
  - Frottis sanguin : hématies falciformes
  - Electrophorèse de l'hémoglobine à distance des transfusions : absence d'HbA, présence d'HbS > 50%, augmentation des HbF (> 5%)

➲ Complications aiguës

- Crises vaso-occlusives :
  - **Facteur déclenchant :** diminution de la pression partielle en oxygène, qui va favoriser la falciformation des hématies
  - **Facteurs de risque à rechercher** (= circonstances de diminution de la pression partielle en oxygène) :
  - Froid
  - Infections
  - Voyage en avion
  - Déshydratation

    La déshydratation favorise également les complications aiguës, par augmentation de la viscosité sanguine
  - **Symptomatologie :**
    - › Apparition soudaine de douleurs très intenses, dépassant les capacités d'endurance des patients et les possibilités thérapeutiques disponibles en ville
  - **Différentes atteintes :**
    - › Atteintes ostéo-articulaires (« syndrome pieds-mains »)
    - › Syndrome thoracique aigu
    - › AVC
    - › Priapisme
    - › Atteintes abdominales
- Déglobulisation aiguë :
  - Origine périphérique par hyperhémolyse ou séquestration
  - Origine centrale *(Parvovirus* B19)
- Infections :
  - Germes encapsulés liés à l'asplénisme (voir « Asplénisme »)
  - Cholécystite aiguë sur lithiase biliaire (calculs liés à l'hémolyse)

➲ Complications chroniques

- Organiques :
  - Elles doivent être dépistées régulièrement :
  - Retard staturopondéral
  - Atteinte ostéo-articulaire : nécrose ischémique de la tête fémorale
  - Ulcères cutanés
  - Infarctus splénique (voir « Mesures associées à l'asplénie »
  - Atteinte rénale : néphropathie glomérulaire
  - Atteintes pulmonaires restrictives
  - Atteinte hépatique (sur lithiase pigmentaire)
  - Complications ORL et ophtalmologiques
- Sociales :
  - Séquelles psychologiques
  - Isolement

➲ Traitement

- Prise en charge nécessairement multidisciplinaire (pédiatre, hématologue, psychologue)
- **Traitement préventif :**
  - Des crises vaso-occlusives : éviction des facteurs déclenchants, saignée-transfusion
  - Prise en charge de l'asplénisme (vaccination, Oracilline®)
  - Prise en charge psychologique
- **Traitement de fond (non au programme) :** saignée-transfusion, hydroxyurée
- **Traitement de la crise vaso-occlusive :**
  - Hospitalisation des patients adultes drépanocytaires
  - Eviction du froid
  - Repos
  - Oxygénothérapie
  - Hydratation

- Antalgiques avec passage rapide vers un palier III
- Saignée-transfusion
- Recherche et traitement du facteur déclenchant (dont un potentiel point d'appel infectieux)

• **Dépistage :**
- Echographie abdominale (lithiase), fond d'œil, protéinurie

Pour les futurs hématologues

Le syndrome thoracique aigu

• C'est une complication très grave des syndromes drépanocytaires majeurs
• Le syndrome thoracique aigu est défini par l'association d'un infiltrat pulmonaire radiologique nouveau
• Cet infiltrat peut apparaître 24 à 48 heures après 1 ou plusieurs des symptômes suivants :
- Toux
- Fièvre
- Dyspnée aiguë
- Expectoration
- Douleur thoracique
- Anomalies auscultatoires :
  › Râles crépitants
  › Souffle tubaire
  › Diminution de murmure vésiculaire

L'existence de tout symptôme respiratoire doit faire évoquer le diagnostic de syndrome thoracique aigu et rend nécessaire une hospitalisation immédiate, qui ne doit pas être retardée par la réalisation d'examens complémentaires.



Drépanocytose

6.4. Les thalassémies

6.4.1. Généralités

➲ Définition

• Ce sont des anomalies constitutionnelles et quantitatives de l'hémoglobine, où la synthèse d'une des chaînes de l'hémoglobine est diminuée ou absente

➲ Les différentes thalassémies

• β-thalassémie si c'est la chaîne β qui est déficitaire
• α-thalassémie si c'est la chaîne α qui est déficitaire
• δ-thalassémie si c'est la chaîne δ qui est déficitaire
• δβ-thalassémie si ce sont les chaînes δ et β qui sont déficitaires

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Physiopathologie générale

- 2 phénomènes expliquent le tableau clinico-biologique dans les thalassémies :
  - Un excès de la chaîne homologue à la chaîne déficitaire, qui sera libre dans le cytoplasme de l'érythroblaste. La chaîne homologue en excès va donc précipiter et entraîner une lyse de l'érythroblaste. Si l'érythroblaste a survécu à cette précipitation, les hématies auxquelles il va donner naissance auront une durée de vie limitée
  - Un ralentissement de la synthèse de l'hémoglobine, qui explique la microcytose

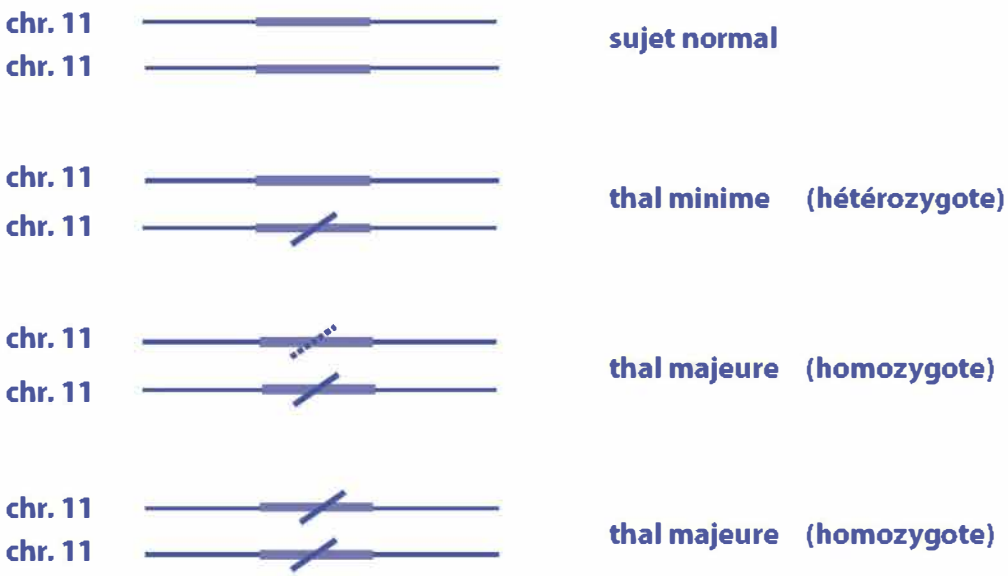
6.4.2. Les bêta-thalassémies

➲ Généralités

- Elles s'observent surtout autour du bassin méditerranéen
- Il existe 2 types de déficits des gènes, mais qui n'influent pas sur le tableau clinique :
  - La β^{o}-thalassémie : absence totale de synthèse de la chaîne β
  - La β^{+}-thalassémie : absence partielle de synthèse de la chaîne β
- Les β-thalassémies sont associées à un risque thrombotique plus élevé que celui de la population générale

➲ Physiopathologie

- Il existe 2 allèles qui synthétisent la chaîne β (présents sur le chromosome 11)
- Selon le nombre d'allèles atteints, on observera 2 tableaux complètement différents :
  - 2 gènes mutés : β-thalassémie majeure = β-thalassémie homozygote = maladie de Cooley
  - La β-thalassémie mineure = β-thalassémie hétérozygote



Pour compenser le défaut de chaîne β, l'organisme augmente la synthèse des autres chaînes non α : δ et γ

On voit donc une augmentation de l'hémoglobine A_2 ($\alpha_2\delta_2$) et F ($\alpha_2\gamma_2$), mais qui n'est pas suffisante pour compenser l'excès de chaîne α

➲ β-thalassémie mineure, hétérozygote = 1 seul gène muté

MICROCYTOSE SANS ANÉMIE

Asymptomatique.

- **Interrogatoire :**
  - Antécédents familiaux
  - Origine ethnique
- **Signes biologiques :**
  - Microcytose avec une pseudo-polyglobulie (la moelle compense la petitesse des hématies par l'augmentation de leur nombre)
  - Absence d'anémie

- **Diagnostic par l'anomalie de l'électrophorèse de l'hémoglobine :**
  - Elévation de HbA_2
  - Pas de symptomatologie clinique, en dehors du risque thrombotique un peu augmenté

Les β-thalassémies mineures, ainsi que les autres thalassémies mineures, doivent être dépistées pour donner accès aux patients à une information génétique

Aucun traitement n'est nécessaire.

➲ La β-thalassémie majeure, monozygote = 2 gènes mutés

Anémie microcytaire hémolytique

ANEMIE HEMOLYTIQUE IMPORTANTE DES LES 1ers MOIS DE VIE.

- **Physiopathologie :**
  - L'absence de chaines β va provoquer un excès de chaînes α qui vont précipiter dans l'érythroblaste et provoquer sa destruction intramédullaire
  - Les rares Hb circulantes (HbF) ont une durée de vie diminuée et sont détruites dans la rate
- **Signes cliniques évocateurs :**
  - Splénomégalie : liée à l'hémolyse chronique
  - Signes de déformation osseuse liée à l'hyperactivation permanente de la lignée érythroblastique
- **Signes paracliniques :**
  - Anémie microcytaire, hypochrome et légèrement régénérative
  - Fer sérique normal ou augmenté
  - Le diagnostic est posé par l'électrophorèse de l'hémoglobine, montrant :
    - › Hémoglobine A diminuée (β^+-thalassémie) ou absente (β^o-thalassémie)
    - › Hémoglobine F élevée
    - › Hémoglobine A_2 élevée
- **Traitement :**
  - Transfusions itératives
  - Gestion des ses effets secondaires (allo-immunisation, surcharge en fer, hépatite B)

Le pronostic est sombre (décès fréquent avant l'âge de 25 ans), c'est pourquoi l'allogreffe de moelle peut être proposée.

♦ Attention piège

Attention à la carence masquée !

- L'anémie par carence martiale fausse les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine en diminuant la synthèse des HbA_2. Il faudra donc prévoir une réplétion préalable

6.4.3. Les alpha-thalassémies

➲ Généralités

- Elles s'observent surtout en Afrique noire et en Asie du Sud-Est
- Il existe une absence totale ou partielle de synthèse de la chaîne α
- **Contrairement aux β-thalassémies, l'organisme n'a aucune possibilité pour compenser le défaut de chaîne α**

➲ Physiopathologie

- Il existe 2 gènes qui synthétisent la chaîne α (présents sur le chromosome 16) et donc 4 allèles
- Selon le nombre d'allèles atteints, on observera 4 tableaux complètement différents (voir tableau ci-dessous)

➲ Diagnostic positif

- Il est posé grâce à la biologie moléculaire, qui étudie les 4 allèles des 2 gènes codants pour la chaîne α
- Présence d'HbH (β4) si α-thalassémie majeure

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ 1 gène délété = α-thalassémie silencieuse/2 gènes délétés = α-thalassémie minime

- Pas de symptomatologie clinique
- Microcytose sans anémie, voire NFS normale

➲ 3 gènes délétés = α-thalassémie majeure ou hémoglobinose H

- Tableau clinique de β-thalassémie majeure : ictère, splénomégalie, déformations osseuses
- Physiopathologie : les sous-unités β remplacent les sous-unités α => HbH = β4 à l'électrophorèse
- Paraclinique :
  - Anémie hémolytique chronique modérée, peu régénérative
  - Corps de Heinz au frottis sanguin (précipitation des β4)

➲ 4 gènes délétés

- Non viable : *hydrops fœtalis* incompatible avec la vie
- α-thalassémie avec anasarque fœto-placentaire
- Anémie profonde pendant la vie fœtale

6.4.4. Les autres thalassémies

➲ δ-thalassémie

- Il existe une absence totale ou partielle de synthèse de la chaîne δ

➲ δβ-thalassémie

- Il existe une absence totale ou partielle de synthèse des chaînes α et β

➲ Hémoglobine Lepore

- Fusion des gènes codants pour les chaînes δ et β

Ces thalassémies donnent des tableaux allant du patient asymptomatique au tableau de maladie de Cooley.

A retenir

α-thalassémie	
• 1 ou 2 gènes délétés	• Pas de symptomatologie clinique, diagnostic par biologie moléculaire
• 3 ou 4 gènes délétés	• Tableau clinique typique, hémolyse

β-thalassémie	
• Forme hétérozygote	• Pas de symptomatologie clinique, diagnostic par électrophorèse de l'Hb
• Forme homozygote	• Tableau clinique typique, hémolyse

7. ANEMIES HEMOLYTIQUES PAR ANOMALIE DE LA MEMBRANE

7.1. Généralités

- Elles peuvent être constitutionnelles ou acquises
- Après un bref rappel des principales étiologies, nous aborderons les 2 à connaître pour l'ECN :
  - La sphérocytose héréditaire
  - L'hémoglobinurie paroxystique nocturne

➲ Constitutionnelles = héréditaires

Elles sont nombreuses, mais rares :

- La maladie de Minkowski-Chauffard = sphérocytose héréditaire
- La stomatocytose héréditaire
- L'elliptocytose familiale
- L'acanthocytose constitutionnelle

➲ Acquises

- L'hémoglobinurie paroxystique nocturne = maladie de Marchiafava-Micheli
- L'acanthocytose acquise : on la voit principalement au cours des cirrhoses hépatiques

7.2. La sphérocytose héréditaire

- La maladie de Minkowski-Chauffard, ou sphérocytose héréditaire, est la moins rare des anémies hémolytiques par anomalies membranaires constitutionnelles

➲ Physiopathologie

- Cette maladie est due à une anomalie d'une protéine membranaire des hématies
- Il existe différentes anomalies, sur différentes protéines, qui donnent ce tableau de sphérocytose héréditaire
- La transmission est le plus souvent autosomique dominante
- Ces anomalies ont toutes pour conséquence des pertes progressives de membrane. Le globule rouge passe donc de sa forme biconvexe normale à une forme ronde, dite de microsphérocyte
- Ces hématies anormales, par leur forme et donc leur manque de flexibilité, vont stagner dans les capillaires les plus fins, notamment ceux de la rate. Elles seront alors phagocytées par des macrophages, ce qui explique l'anémie

➲ Signes évocateurs

- Tableau d'anémie hémolytique chronique avec splénomégalie et poussées hémolytiques paroxystiques, qui expliquent des épisodes d'ictère à répétition

➲ Diagnostic positif

- Histoire familiale (arbre généalogique +++)
- Signes cliniques et biologiques d'anémie hémolytique régénérative
- Confirmation au frottis sanguin : sphérocytes
- L'autohémolyse *in vitro* est augmentée

➲ Complications

- Décompensation hyperhémolytique consécutive à un agent infectieux, une grossesse
- Lithiase vésiculaire pigmentaire
- Erythroblastopénie auto-immune (*Parvovirus* B19)
- Retard de croissance dans l'enfance

➲ Traitement « étiologique »

- Comme l'hémolyse est presque exclusivement splénique, la splénectomie est très efficace sur l'anémie
- Elle ne doit être réalisée que chez les patients symptomatiques en raison du risque infectieux (voir chapitre « Splénomégalie » encadré « Les + »)

7.3. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne

➲ Physiopathologie

Maladie acquise et clonale

- Un progéniteur médullaire va acquérir une mutation de la protéine PigA et ce clone envahit le tissu hématopoïétique normal
- Cette mutation aura pour conséquence d'empêcher la fixation de différentes protéines sur la membrane des cellules sanguines, et notamment des hématies
- Parmi ces protéines, certaines ont le rôle d'inactiver le complément
- Les hématies deviennent donc anormalement sensibles à l'action du complément, ce qui provoque une hémolyse intravasculaire

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Signes évocateurs

- Tableau d'anémie hémolytique chronique
- Parfois tableau d'aplasie médullaire

➲ Diagnostic positif

- Histoire familiale
- **Signes cliniques :**
  - Hémoglobinuries paroxystiques nocturnes : en effet, le pH sanguin baisse la nuit, ce qui favorise un peu plus l'activation du complément. Le patient se plaint donc d'une hémoglobinurie macroscopique présente seulement le matin
  - Crises douloureuses abdominales
  - Ictère
- **Signes biologiques :**
  - Hyperhémolyse
  - Parfois pancytopénie
  - Anomalies membranaires spécifiques de la maladie en cytométrie en flux
- **Facteurs déclenchants à rechercher :**
  - Infections
  - Stress...

➲ Complications

- Risque thrombotique accru

➲ Traitement étiologique

- Traitement par un anticorps monoclonal dirigé contre une fraction du complément

Ce traitement est très efficace, mais nécessite une prévention des risques infectieux, notamment contre les germes encapsulés (qui sont normalement détruits par le complément)

8. LES ANEMIES HEMOLYTIQUES PAR DEFICIT ENZYMATIQUE

- Les déficits enzymatiques impliqués dans les anémies hémolytiques sont nombreux, nous détaillerons les 2 plus fréquents :
  - Le déficit en G6PD : de loin le plus fréquent (à peu près 100 millions de porteurs dans le monde)
  - Le déficit en pyruvate-kinase

8.1. Déficit en G6PD

➲ Transmission

- Transmission récessive, liée à l'X
- Le gène codant pour la G6PD étant situé sur le chromosome X, les déficits symptomatiques sont essentiellement retrouvés chez les hommes

Cependant, les filles homozygotes pour la mutation ne sont pas exceptionnelles.

➲ Signes évocateurs

Il existe 2 tableaux principaux :

- Anémies hémolytiques aiguës (cas le plus fréquent) :
  - 48 heures après un stress oxydant
  - Suivi d'une période de résistance de 1 à 2 mois (la régénération médullaire apporte des hématies jeunes, qui sont plus riches en G6PD active)
- Anémie hémolytique chronique constitutionnelle (rare), tableau souvent plus grave, avec présence d'une splénomégalie

➲ Diagnostic positif

- Signes cliniques :
  - Terrain : originaires du pourtour méditerranéen, de l'Afrique et de l'Asie
  - Syndrome anémique
- Signes biologiques :
  - Anémie hémolytique
  - Frottis sanguin : corps d'Heinz
  - Déficit en G6PD

➲ Traitement étiologique

- Contre-indication de tous les médicaments apportant une oxydation importante, ainsi que sur l'éviction du pollen des fèves
- Education rigoureuse des patients
- Remettre une liste des médicaments contre-indiqués

Attention piège

- Les réticulocytes sont de manière générale plus riches en G6PD fonctionnelle (ils sont plus jeunes, donc avec des enzymes plus jeunes elles aussi). Cela est aussi vrai pour les patients atteints de déficit en G6PD
- Cela implique :
  - Le dosage en G6PD chez un patient non déficitaire en G6PD en période de régénération intense est élevé
  - Chez les patients déficitaires en phase d'hémolyse aiguë, la production accrue de réticulocytes est responsable d'un dosage enzymatique en G6PD anormalement normal

Pour comprendre

Physiopathologie du déficit en G6PD

- La glucose-6 phosphate déshydrogénase (G6PD) est une enzyme indispensable au bon fonctionnement du globule rouge
- Cette enzyme produit du NADPH à partir de NADP
- Le NADPH est un coenzyme essentiel à la glutathion réductase
- La glutathion réductase produit normalement du glutathion réduit, utilisé par la glutathion peroxydase pour éliminer les radicaux peroxydes
- Cela aura pour conséquence une oxydation anormale de l'hémoglobine qui va précipiter dans l'hématie sous forme de corps de Heinz. Elle sera alors plus facilement phagocytée

Une hémolyse significative apparaît principalement dans 2 cas :

- Déficit majeur en G6PD (rare), donc hémolyse chronique
- Déficit modéré en G6PD, son activité résiduelle restant suffisante en situation normale, pour éliminer les radicaux peroxydes. Cependant, si un stress oxydatif survient, l'activité G6PD résiduelle est dépassée, ce qui provoque une hémolyse aiguë. Ce stress oxydatif peut être apporté par :
  - Certains médicaments :
    - › Les sulfamides
    - › Les sulfones
    - › Les quinolones
    - › Les nitrofuranes
  - Le contact avec des pollens de fève (d'où l'autre nom des déficits en G6PD : le favisme)
  - Des maladies infectieuses, et surtout les hépatites virales

Pour les futurs hématologues

- La prévalence particulièrement importante dans les régions citées ci-dessus s'explique par une résistance au paludisme conférée par le déficit en G6PD
- Les patients déficitaires en G6PD sont donc favorisés dans ces zones très impaludées (les hématies parasitées par une espèce de *Plasmodium* éclatent avant la maturation des trophozoïtes en schizontes). Il repose sur le dosage de l'enzyme G6PD, à distance de tout épisode aigu

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

8.2. Déficit en pyruvate-kinase

➲ Physiopathologie

- Le déficit en pyruvate-kinase entraîne une carence en ATP
- Cette carence perturbe le fonctionnement de la pompe à sodium et la répartition des lipides membranaires, ce qui fragilise de manière chronique le globule rouge

➲ Transmission

- Autosomale récessive

➲ Signes évocateurs

- Tableau d'hémolyse chronique avec quelques poussées aiguës

➲ Diagnostic positif

- Signes cliniques :
  - Absence de terrain particulier
  - Signes d'anémie
- Signes biologiques :
  - Anémie hémolytique
  - Déficit en pyruvate-kinase (dosage à distance de tout épisode aigu)

➲ Traitement étiologique

- Une splénectomie peut être proposée si la destruction des hématies est principalement splénique (déterminé par l'étude de la durée de vie des globules rouges = marquage isotopique des hématies, permet de mesurer leur durée de vie et de déterminer le ou les sites de destruction privilégiés)

9. ANEMIES HEMOLYTIQUES IMMUNOLOGIQUES

- L'origine immunologique est affirmée par la positivité du test de Coombs érythrocytaire (explications en 2.3.2)

9.1. Anémies hémolytiques allo-immunes

➲ Allo-immunisation post-transfusionnelle

- Lors des transfusions, les antigènes étrangers au patient, présents sur les globules rouges du donneur, sont reconnus comme tels et l'immunité du patient développe des anticorps dirigés contre ces antigènes
- Lors d'une transfusion suivante, ces anticorps se fixent sur les hématies transfusées présentant cet antigène étranger
- Elles sont ensuite détruites par hémolyse intratissulaire ou intravasculaire

Exemple : on transfuse un patient e/e (antigène du système Rhésus) avec des hématies E/e. Il s'immunise alors contre l'antigène E. Si on le transfuse à nouveau avec des hématies E/e (ou E/E), ces hématies seront reconnues par des allo-anticorps, puis détruites.

Ces accidents transfusionnels sont en grande partie évités par la réalisation systématique de RAI (Recherche d'Agglutinines Irrégulières) et la transfusion de culots érythrocytaires phénotypés (voir le chapitre « Transfusion sanguine et produits dérivés du sang »)

➲ Allo-immunisation matemo-fœtale

- C'est l'allo-immunisation de la mère contre un antigène érythrocytaire du fœtus

Des hématies du fœtus peuvent traverser la barrière placentaire vers la circulation sanguine maternelle, surtout lors des dernières semaines et de l'accouchement

- Si ces hématies portent un (des) antigène(s) inconnu(s) de la mère, celle-ci va développer des anticorps spécifiques dirigés contre ces antigènes
- Lors d'une grossesse suivante, ces anticorps passent activement la barrière placentaire et entraînent une hémolyse chez le fœtus

A retenir

L'allo-immunisation contre l'antigène D

Diagnostic :

- Il est évoqué devant un tableau d'anémie hémolytique néonatale allant jusqu'à l'anasarque fœtale
- Il est posé par :
  - Le groupage érythrocytaire étendu de la mère et de l'enfant
  - Le test de Coombs sur le sang de l'enfant, ou sur le sang du cordon pour les fœtus

Traitement :

- Essentiellement préventif, avec l'injection systématique d'immunoglobulines dirigées spécifiquement contre l'antigène D du système Rhésus, dans les 72 heures suivant une situation à risque d'allo-immunisation materno-fœtale anti-D : femme enceinte Rhésus négatif (= antigène D négatif) et :
  - Grossesse extra-utérine
  - Fausse couche spontanée
  - Interruption volontaire de grossesse
  - Amniocentèse
  - Accouchement
- Cette injection empêche la mère de développer des anticorps contre l'antigène D

9.2. Anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI)

- Ce sont les anémies hémolytiques acquises les plus fréquentes

9.2.1. Diagnostic

Physiopathologie

- L'auto-immunisation anti-érythrocytaire peut être retrouvée dans divers contextes :
  - Les infections virales :
    - CMV
    - EBV
    - Virus des rhinopharyngites
  - Les infections bactériennes :
    - Mycoplasme
    - Syphilis
  - Les hémopathies malignes lymphoïdes chroniques :
    - Leucémie lymphoïde chronique
    - Lymphomes non hodgkiniens
    - La maladie de Waldenström
    - La maladie de Hodgkin
  - Les maladies auto-immunes :
    - Lupus érythémateux disséminé
    - La sclérodermie
    - La rectocolite hémorragique
  - Les tumeurs ovariennes (rares) : kystes ovariens, tumeur maligne
  - La prise de certains médicaments :
    - L'α-méthyldopa
    - La lévodopa
- Cependant, il n'existe fréquemment aucun contexte particulier, on parle alors d'anémie hémolytique auto-immune idiopathique, elle peut être :
  - Aiguë (fréquemment secondaire à une infection virale passée inaperçue)
  - Chronique

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Signes évocateurs

- Anémie hémolytique aiguë ou chronique, le plus souvent intratissulaire
- On peut parfois observer une agglutination spontanée des hématies sur le frottis sanguin

➲ Diagnostic positif

- **Signes cliniques :**
  - Syndrome anémique
  - Ictère et splénomégalie
  - Douleurs abdominales et hémoglobinurie (urines foncées) si aiguë
  - Absence d'hémorragie aiguë
- **Signes paracliniques :**
  - Anémie normo ou macrocytaire
  - Régénérative
  - Signes d'hémolyse
  - Test de Coombs érythrocytaire direct positif
  - Les spécificités de l'Ac (IgG, IgM, IgA ou complément/anti-Rh, anti-I.../auto-Ac chaud, froid ou mixte) peuvent donner des arguments pour une étiologie (par exemple une IgG anti-Rhésus est très évocatrice de l'AHAI secondaire à la prise d'α-méthyldopa)

La spécificité de l'anticorps permet de conclure à ses propriétés auto-immunes.

A retenir :

La maladie des agglutinines froides

- C'est une AHAI provoquée par des anticorps anti-érythrocytaires qui ne sont actifs qu'au froid
- Elles sont le plus souvent idiopathiques, mais sont parfois associées à une hémopathie lymphoïde chronique
- La symptomatologie est évocatrice, avec essentiellement des poussées d'hémolyse déclenchées par le froid. On peut aussi observer des changements de couleur des extrémités au froid
- Le traitement le plus efficace est l'éviction du froid

9.2.2. Etiologies

AHAI	ETIOLOGIES	TRAITEMENT
AHAI à Ac chauds	• Idiopathique • Secondaires : - Hémopathies lymphoïdes (LLXC, LNH, LH) - Médicaments - Maladies auto-immunes - Tumeur ovarienne	• CTC • Splénectomie/Immunosuppresseurs si nécessaire
AHAI à Ac froids	• Agglutines froides : - Maladie des agglutines froides - Post-infectieux • Anticorps biphasique : - Chronique idiopathique - Post-infectieux : VZV, EBV	• Eviction du froid • CT/Splénectomie si nécessaire

Les examens utiles au diagnostic étiologique d'une AHAI à auto-anticorps « froids » sont :

Maladie recherchée	Examen recommandé	Examen à discuter (en fonction du contexte)
• Hémopathie lymphoïde	• Électrophorèse des protéines sériques, Immunoélectrophorèse des protéines sériques, • Scanner thoraco-abdomino-pelvien • Immunophénotypage des lymphocytes B circulants (en l'absence de contexte infectieux évident)	• Biopsie ostéomédullaire • Biopsie gagnglionnaire
• Infections		• Sérologie mycoplasme • Sérologies VIH, VHC, EBV, CMV PCR EBV, CMV : sang, urines...

Examens utiles au diagnostic étiologique d'une AHAI à auto-anticorps « chauds » :

Maladie recherchée	Examen recommandé	Examen à discuter (en fonction du contexte)
• Maladie auto-immune (LES, SAPL)	• Anticorps antinucléaires (AAN) et si AAN + reherche d'anti-antigènes nucléaires solubles ou anti-ECT, d'anti-ADN natifs, dosage du complément, recherche d'anticoagulant circulant de type lupique, anticorps anti-cardiolipides	• Fractions du complément C3, C4 et CH50
• Hémopathie lymphoïde	• Électrophorèse des protéines sériques, Immuno-électrophorèse des protéines sériques (= immunofixation).	• Immunophénotypage des lymphocytes circulants • Biopsie ostéo-medullaire, biopsie ganglionnaire
• Tumeurs solides	• Scanner thoraco-abdomino-pelvien	
• Déficit immunitaire	• Dosage pondéral des Ig (IgG, IgA, IgM)	• Immunoélectrophorèse des protéines sériques • Phénotypage des lymphocytes circulants • Autres test spécialisés en cas de suspicion de déficit immunitaire rare chez l'enfant
• Infection virale	• Sérologies VHC, HIV, HBV (pré-thérapeutique car risque de réactivation)	• CMV, EBV, (si syndrome mononucléosique et/ou contexte évocateur) • Parvovirus B19 (si taux de réticuloocytes bas).

9.2.3. Traitement

➲ Traitement étiologique

- Certaines AHAI régressent après disparition de la cause :
  - Les AHAI secondaires aux infections virales ou bactériennes, après guérison de l'infection
  - Les AHAI secondaires à la prise d'α-méthyldopa ou de lévodopa, après l'arrêt du traitement
  - Les AHAI secondaires aux tumeurs de l'ovaire, après traitement de celles-ci
- Pour les autres AHAI (auto-Ac chauds), le traitement de 1ère ligne est :
  - Corticothérapie à forte dose (1,5 mg/kg/jour) pour une durée de 4 semaines suivie d'une décroissance très progressive
  - Splénectomie en cas d'échec ou de cortico-dépendance mal tolérée
  - Echanges plasmatiques lors des poussées aiguës
  - Traitement immunosuppresseur si la splénectomie n'est pas efficace

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

Dans le cas particulier des AHAI secondaires à une hémopathie lymphoïde chronique, le traitement de l'hémopathie causale peut être efficace sur l'AHAI, mais pas toujours.

Attention piège

Les transfusions dans les AHAI

- Elles sont à éviter pour 3 raisons :
  - Les hématies transfusées, comme celles du patient, portent des antigènes reconnus par les auto-anticorps, elles sont donc détruites de la même manière, ce qui rend la transfusion peu efficace
  - L'apport massif d'antigènes érythrocytaires par la transfusion pourrait activer encore plus le processus auto-immun et donc aggraver l'AHAI
  - Les malades atteints d'AHAI développent facilement des agglutinines irrégulières
- Mais, dans les AHAI où l'anémie est mal tolérée ou compliquée, elles restent indispensables

9.3. Anémies hémolytiques immuno-allergiques

- Elles sont liées à la présence d'un médicament, sans ce médicament, il n'y a pas d'hémolyse
- Elles passent toutes par une prise médicamenteuse de sensibilisation (qui induit la production d'anticorps), puis par une prise déclenchante (les anticorps sont déjà présents et vont détruire les hématies), comme dans les réactions allergiques
- Il existe 2 types d'anémies hémolytiques immuno-allergiques :
  - Celles liées aux β-lactamines (pénicillines et céphalosporines)
  - Celles liées aux quinines, aux sulfamides, à la rifampicine, à l'isoniazide...

9.3.1. *β-lactamines*

Physiopathologie

- Le médicament se comporte comme un haptène : il va se fixer sur la membrane des hématies et, une fois sur cette membrane, il va induire la formation d'anticorps. L'anticorps reconnaît le couple : membrane du globule rouge + médicament
- L'hémolyse est chronique et essentiellement intratissulaire

Diagnostic

- Plus la dose est importante, plus l'hémolyse est importante
- Le test de Coombs direct est positif de type complément

Traitement étiologique

- Arrêt de tout médicament récemment introduit ou non indispensable
- Contre-indication absolue et à vie de tout médicament récemment introduit
- Proscrire toute automédication

9.3.2. *Quinine, sulfamide, rifampicine, isoniazide*

Physiopathologie

- Le médicament se lie à une protéine plasmatique puis va induire la formation d'anticorps. L'anticorps reconnaît le couple : protéine plasmatique + médicament. L'immun complexe « anticorps + protéine plasmatique + médicament » va se déposer non spécifiquement sur la membrane des hématies et déclencher l'activation du complément
- L'hémolyse est aiguë et essentiellement intravasculaire

Diagnostic

- L'hémolyse est non liée à la dose du médicament
- Le test de Coombs direct est positif à IgG
- Le test de Coombs indirect retrouve un anticorps plasmatique actif seulement en présence du médicament

➲ Traitement étiologique

- Arrêt de tout médicament récemment introduit ou non indispensable
- Contre-indication absolue et à vie de tout médicament récemment introduit
- Proscrire toute automédication

10. ANEMIES HEMOLYTIQUES MECANIQUES, TOXIQUES ET INFECTIEUSES

10.1. Anémies hémolytiques mécaniques

➲ Physiopathologie

- Les hématies éclatent sous l'effet de déformations trop fortes dans le secteur vasculaire. Ces déformations sont dues à :
  - Des turbulences anormales
  - Un passage dans des vaisseaux dont la paroi est très altérée

➲ Diagnostic positif

- Anémie hémolytique intravasculaire avec présence de schizocytes sur le frottis sanguin
- Les schizocytes sont des fragments d'hématies irréguliers issus de la fracture mécanique de ces hématies

➲ Diagnostic étiologique

- Turbulences anormales, ce sont les hémolyses cardiaques, elles sont chroniques :
  - Prothèses vasculaires
  - Rétrécissement aortique serré
- Passage dans des vaisseaux dont la paroi est très altérée, ce sont des hémolyses aiguës :
  - Micro-angiopathies thrombotiques, correspondent à différents tableaux :
    - › SHU : syndrome hémolytique et urémique, primitifs ou secondaires (à des médicaments)
    - › PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique
    - › HTA maligne
    - › Cancer solide métastasé
    - › CIVD
    - › Eclampsie

10.2. Anémies hémolytiques toxiques

10.2.1. Anémies hémolytiques toxiniques et infectieuses

➲ Physiopathologie

- Différentes toxines perturbent profondément le métabolisme du globule rouge ou agressent directement sa membrane

➲ Diagnostic positif

- Anémie hémolytique aiguë intravasculaire
- Le contexte clinique est souvent très évocateur

➲ Diagnostic étiologique

- Toxines issues de :
  - Végétaux : champignons vénéneux
  - Animaux : venins de serpents
  - Insectes : morsures d'araignées, piqûres de guêpe
  - Parasites : paludisme
  - Bactéries : bactériémie

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

10.2.2. Anémies hémolytiques toxiques

Elles sont devenues rares et sont souvent modérées.

➲ Physiopathologie

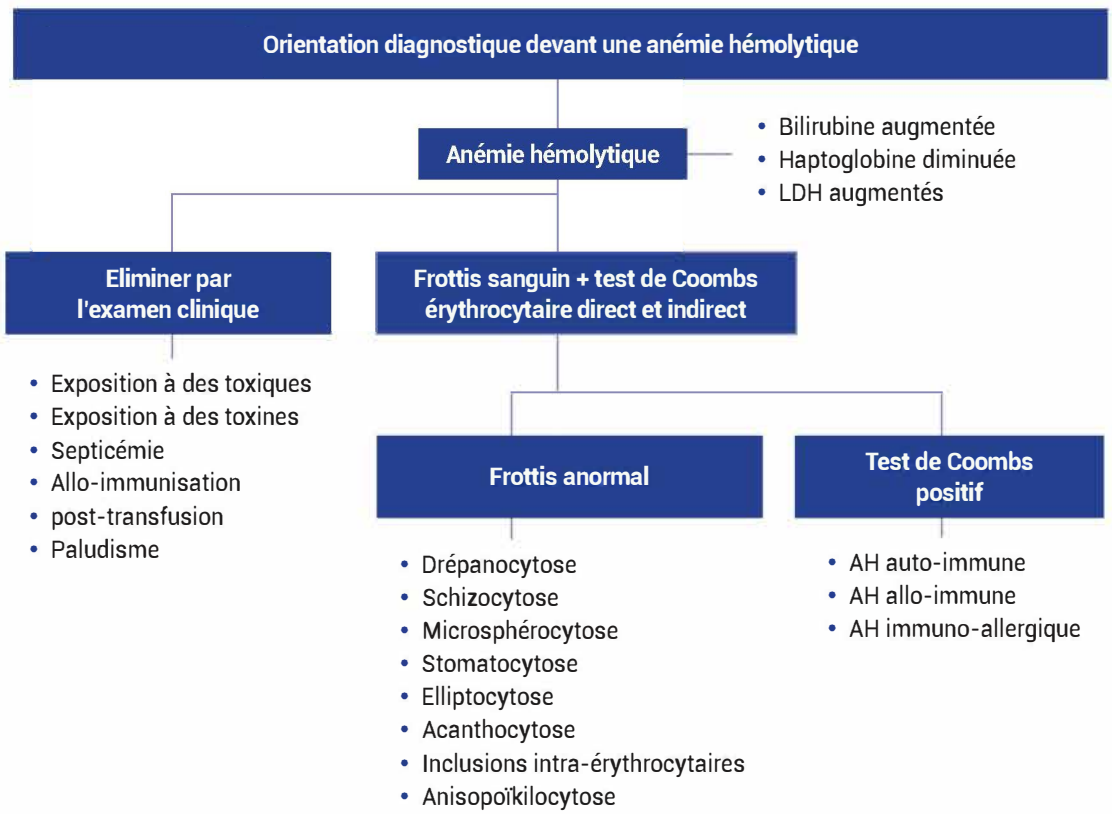
- Différents toxiques perturbent profondément le métabolisme du globule rouge ou agressent directement sa membrane

➲ Diagnostic positif

- Anémie hémolytique aiguë intravasculaire
- Le contexte clinique est souvent très évocateur

➲ Diagnostic étiologique

- Saturnisme : plombémie et plomburie
- Médicaments :
  - DISULONE®
  - Ribavirine
  - Sulfamides
  - Eau pure (« eau ppi » : pour préparation injectable), hémolyse sur le choc hypotonique
- Toxiques professionnels ou accidentels :
  - Hydrogène arsénié
  - Chlorate
  - Aniline
  - Nitrobenzène
  - Naphtalène
  - Paradichlorobenzène
  - Sulfate de cuivre



ANNALES INTERNAT, ECN		
Année, dossier	**Enoncé**	**Questions**
1998	Anémie chez une patiente de 27 ans	Décrire l'anémie Indications des dosages vitaminiques Mécanisme de l'anémie
2001	Maladie de Biermer	Examens complémentaires
2004	**Dossier 5 :** LLC compliquée d'une AHAI puis d'une érythroblastopénie auto-immune	Diagnostic et bilan étiologique d'une anémie hémolytique Suspecter et confirmer le diagnostic d'érythroblastopénie auto-immune
2006	**Dossier 2 :** Maladie coeliaque avec anémie carentielle mixte	Eléments du syndrome anémique Diagnostic d'une anémie par carence mixte fer/folates Traitement
2006	**Dossier 8 :** Lupus avec SAPL compliqué d'une AHAI	Diagnostiquer et traiter l'AHAI
2007	**Dossier 2 :** Carcinome oesophagien compliqué d'une anémie ferriprive	Reconnaître le syndrome anémique Diagnostiquer la carence martiale Bilan étiologique clinique et paraclinique de la carence martiale
2009	**Dossier 8 :** Anémie ferriprive chez une patiente présentant une β-thalassémie mineure	Diagnostic d'anémie ferriprive Mener l'interrogatoire pour en trouver l'étiologie Traitement de la carence en fer En connaître les effets indésirables Diagnostic de β-thalassémie mineure
2010	**Dossier 3 :** Prééclampsie avec anémie arégénérative	Mécanismes possibles de l'anémie Prescrire les examens complémentaires
2010	**Dossier 7 :** Endocardite infectieuse et cancer digestif compliqués d'une anémie mixte inflammatoire et ferriprive	Prise en charge diagnostic de l'anémie : interrogatoire et examen clinique Prescrire les examens complémentaires non biologiques à visée étiologique
2012	**Dossier 2 :** Anémie hémorragique subaiguë	Interpréter les résultats du bilan d'anémie

REFERENCES

HAS

- Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent : PNDS Protocole National de Diagnostic et de Soins : Guide ALD – janvier 2010

RMO

- Hématologie en pratique courante. Carence martiale, 2003

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

FICHE FLASH

ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE ANEMIE ITEM N°209

Définition

- **Hémoglobine sanguine** :
  - < 13 g/dL chez l'homme
  - < 12 g/dL chez la femme et l'enfant
  - < 10,5 g/dL chez la femme enceinte

Diagnostic positif

- **Le syndrome anémique** :
  - Pâleur cutanéo-muqueuse
  - Signes d'adaptation de l'organisme :
    - › Dyspnée d'effort, puis de repos
    - › Polypnée
    - › Tachycardie
  - Signes d'hypoxie :
    - › Cardiaque = angor, souffle fonctionnel
    - › Neurologique = asthénie, ralentissement, lipothymie, vertige, céphalées
- **La NFS** :
  - Hb < 12 (femme)-13 (homme) g/dL

Bilan

- Bilan d'orientation :
  - NFS (avec VGM et CCMH)
  - Réticulocytes
  - Fer sérique (FS) + ferritinémie ou FS + coefficient de saturation de la sidérophiline (CSS)
  - Récepteur soluble de la transferrine
  - VS-CRP
  - Electrophorèse
  - Frottis sanguin
  - Myélogramme
  - Bilan d'hémolyse : bilirubine, haptoglobine, LDH

Orientation diagnostique

- **Anémies microcytaires hypochromes** : bilan = FS + CSS ou FS + ferritine
  - Fer sérique bas Þ anémies hyposidérémiques :
    - › CSS bas : anémie par **carence martiale**
    - › CSS élevé : **anémie inflammatoire**
  - Fer sérique normal Þ anémies non hyposidérémiques : EPP
    - › EPP anormale : **thalassémies**
    - › EPP normale : **anémie sidéroblastique** (confirmation par myélogramme)
- **Anémies normo/macrocytaires régénératives** : anémie périphérique
  - **Hémorragie aiguë** (extériorisée ou non) : TP-TCA, Fg, plaquettes

- **Hémolyse :** haptoglobine, bilirubine, LDH, frottis sanguin, Coombs
  - › Corpusculaire :
    - Hémoglobinopathies : thalassémie, drépanocytose
    - Anomalies de la membrane : constitutionnelles (sphérocytose, acanthocytose, elliptocytose…) ou non constitutionnelles (HPN)
    - Anomalies enzymatiques : déficit en PK, déficit en G6PD
  - › Extra-corpusculaire :
    - Toxique : médicament, plomb
    - Infectieuse : *C. perfringens*, paludisme
    - Immunologique : allergie, auto-immunisation, allo-immunisation
    - Mécanique : valve, PTT, SHU
- **Régénération médullaire** : suite à une anémie centrale ou hémorragique en cours de correction

• **Anémies normo/macrocytaires arégénératives** : anémie centrale
- Causes évidentes :
  - › **Alcoolisme** : bilan hépatique
  - › **Insuffisance rénale chronique** : créatinine
  - › **Cirrhose** : bilan hépatique
  - › **Hypothyroïdie** : TSH
  - › **Syndrome inflammatoire débutant** : VS, CRP
- Causes hématologiques : myélogramme
  - › Erythroblastopénie : AI, virale, toxique, congénitale, idiopathique
  - › **Anémie mégaloblastique** : carence en B9 ou B12
  - › Moelle riche :
    - **Envahissement médullaire** par les cellules d'une tumeur solide ou d'une hémopathie
    - Myélodysplasie

➲ Diagnostic différentiel

• Les fausses anémies par hémodilution :
- La grossesse à partir du 2ème trimestre
- Les splénomégalies volumineuses
- Les grandes hyperprotidémies : pic d'Ig monoclonale
- La iatrogénie : remplissage vasculaire
- L'insuffisance cardiaque

FICHE FLASH

ANEMIES MACROCYTAIRES HYPOCHROMES AREGENERATIVES ITEM N°209

Définition

- VGM < 82 μ^3
- CCMH < 32%

Bilan

- Fer sérique + ferritinémie ou fer sérique + coefficient de saturation de la sidérophiline
- VS-CRP
- EPP
- Myélogramme avec coloration de Perls

Etiologies

- **Anémies hyposidérémiques** :
  - Anémie par carence martiale
  - Anémie inflammatoire
- **Anémies non hyposidérémiques** :
  - Thalassémies
  - Anémie sidéroblastique

Anémie inflammatoire

- **Circonstances diagnostiques** :
  - Découverte fortuite lors d'un bilan
  - Syndrome anémique
  - Syndrome inflammatoire (clinique : fièvre, AEG ; et biologique) ou pathologie inflammatoire
- **Diagnostic positif** : **arguments biologiques** :
  - Anémie arégénérative, normocytaire normochrome, puis microcytaire hypochrome
  - Syndrome inflammatoire biologique :
    - › CRP, Fg et α2 globulines, VS accélérée
  - Anomalies du bilan martial :
    - › Ferritine, fer sérique ¯, CSS normal
  - Autre anomalie de la NFS :
    - › Thrombocytose, neutrophilie
- **Etiologies** :
  - Toutes les pathologies inflammatoires, en particulier :
    - › Maladies infectieuses
    - › Cancer : attention aux cancers digestifs et gynécologiques avec possible anémie mixte inflammatoire et par carence martiale
    - › Maladie de système
- **Traitement** :
  - Traitement étiologique
  - +/- Transfusion si mauvaise tolérance de l'anémie

➲ Thalassémies

- **Définition** :
  - Anomalies constitutionnelles et quantitatives de l'Hb : la synthèse d'une des chaînes de l'hémoglobine est diminuée ou absente
- **Physiopathologie** :
  - Une chaîne d'Hb est déficitaire
  - L'autre chaîne est donc présente en excès, précipite et provoque la lyse des érythroblastes, expliquant le tableau d'anémie hémolytique
  - Pour compenser, l'organisme augmente la synthèse des autres types d'hémoglobine
- **Circonstances diagnostiques** :
  - Contexte ethnique
  - Asymptomatique ou tableau d'anémie hémolytique
  - NFS normale, ou microcytose, ou anémie
- **Diagnostic positif** :
  - Electrophorèse de l'hémoglobine
  - Biologie moléculaire
- **β-thalassémie** :
  - **Définition :** anomalie de la chaîne β, dont il existe 2 allèles sur le chromosome 11
  - **β-thalassémie mineure** : 1 gène muté :
    - › Asymptomatique
    - › Microcytose sans anémie
    - › HbA_2 sur l'électrophorèse de l'Hb
  - **β-thalassémie majeure** : 2 gènes mutés :
    - › Symptomatique dès les 1ers mois de vie
    - › Ictère, SMG et déformations osseuses
    - › Anémie microcytaire hypochrome non hyposidérémique
    - › **Electrophorèse :** HbA ou absente, HbA_2 et HbF
    - › Mauvais pronostic
    - › Transfusion et prévention des complications transfusionnelles
- **α-thalassémie** :
  - **Définition :** absence totale ou partielle de synthèse de la chaîne α, dont il existe 4 allèles présents sur le chromosome 16
  - **α-thalassémie silencieuse** : 1 gène délété :
    - › Asymptomatique, NFS normale ou microcytose
  - **α-thalassémie minime** : 2 gènes délétés :
    - › Asymptomatique, microcytose
  - **α-thalassémie majeure ou hémoglobinose H** : 3 gènes délétés :
    - › Clinique de thalassémie majeure : ictère, SMG, déformations osseuses
    - › Anémie hémolytique chronique peu régénérative
    - › Electrophorèse : HbH (β4)
  - **Hydrops fœtalis :** 4 gènes délétés :
    - › Non viable, tableau d'anasarque fœto-placentaire

➲ Anémie sidéroblastique

- **Définition** :
  - Anémies arégénératives, présentant > 15% de sidéroblastes en couronne au myélogramme avec la coloration de Perls
- **Circonstances diagnostiques** :
  - Syndrome anémique
  - Découverte fortuite sur un bilan

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- **Etiologies** :
  - Anémies sidéroblastiques **héréditaires** : **souvent liées à l'X**
  - Anémies sidéroblastiques acquises :
    - › Idiopathique : fait partie des myélodysplasies
    - › Secondaires : à l'alcool, un médicament, une hypothermie, une intoxication au plomb

➲ Anémie par carence martiale

Voir Fiche flash suivante

FICHE FLASH

ANEMIE PAR CARENCE MARTIALE
ITEM N°209

Définition

- 1ère cause d'anémie : la carence en fer empêche la synthèse de l'hème (molécule constitutive de l'hémoglobine), donc de l'Hb provoquant une anémie microcytaire, normo ou hypochrome

Métabolisme du fer

- Apports : lentilles, viande, abats, foie, cacao, crustacés, légumes et fruits secs
- Besoins : » 10 mg/jour
- Pertes : plus importante chez la femme du fait du cycle menstruel, donc carences plus fréquentes
- Absorption : au niveau du duodénum, limitée à 5 à 10 mg/jour maximum
- Protéine de transport : transferrine
- Réserves en fer : au niveau des macrophages de la moelle, du foie et de la rate : sous forme de ferritine (réserve rapidement disponible) ou d'hémosidérine (lentement disponible)

Physiopathologie et chronologie des anomalies

- Baisse des réserves en fer : ferritine
- Augmentation du transporteur : transferrine
- Diminution du fer sérique : coefficient de saturation de la transferrine
- Anomalies de synthèse de l'Hb et des GR :
  - VGM = microcytose
  - CCMH = hypochromie
- Anémie : taux Hb

Bilan

- **Bilan diagnostique** :
  - NFS
  - Bilan de la carence martiale suspectée :
    - › Ferritine + CRP
    - › Ou fer sérique + coefficient de saturation de la transferrine
  - Réticulocytes et myélogramme inutiles d'après les RMO !
- **Bilan étiologique** :
  - Femme :
    - › Bilan gynécologique : clinique avec frottis cervico-vaginal + échographie pelvienne et endo-vaginale
    - › Puis bilan digestif : clinique (avec TR) + FOGD (avec biopsies) et coloscopie
  - Homme : bilan digestif clinique et paraclinique
- **Toujours rechercher un facteur favorisant** : **antiagrégant ou anticoagulant**

Diagnostic positif

- **Clinique** :
  - Syndrome anémique +/- important selon la vitesse d'installation
  - Syndrome de carence en fer :
    - › Fragilité de la peau et des phanères (ongles et cheveux fragiles)
    - › Atrophie des muqueuses digestives (fissure labiale, glossite, gastrite)
    - › Attirance alimentaire pour la terre, le plâtre

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- **Paraclinique** :
  - NFS :
    - › Anémie microcytaire normo/hypochrome
    - › Thrombocytose **réactionnelle**
    - › +/- Leuconeutropénie
  - Bilan martial :
    - › Ferritine
    - › CSS ¯ donc CTF
    - › Fer sérique

➲ Diagnostic différentiel

- Anémie inflammatoire
- Thalassémies et autres hémoglobinopathies microcytaires
- Anémies sidéroblastiques

➲ Diagnostic étiologique

- Augmentation des pertes :
  - Perte digestive :
    - › Œ**sophage (tumeur,** œsophagite, varices)
    - › Estomac/duodénum (UGD, gastrite, tumeur, hernie hiatale)
    - › Intestin grêle (tumeur, MICI, maladie cœliaque, diverticule)
    - › Côlon/rectum (tumeur, MICI, diverticule, angiodysplasie)
    - › Hémorroïde interne (diagnostic d'élimination)
  - Perte gynécologique :
    - › Tumeur utérine bénigne ou maligne, endométriose
    - › Stérilet, ménométrorragies fonctionnelles
  - Autres : hématuries ou épistaxis répétées, dons du sang répétés, Lasthénie de Ferjol…
- Diminution des apports :
  - Malabsorption :
    - › Résection digestive gastrique ou duodéno-jéjunale
    - › MICI, maladie cœliaque
  - Carence d'apport : allaitement maternel exclusif du nourrisson, dénutrition, régime végétarien strict
- **Augmentation des besoins** : croissance, grossesse

➲ Complications

- **Ischémie cardiaque** : de l'angor à l'infarcissement : **donc ECG +/-** troponine
- **Ischémie du SNC** : asthénie, ralentissement, malaise
- **Ischémie rénale** : insuffisance rénale

➲ Traitement

- **Traitement étiologique**
- **Supplémentation** :
  - *PO* en 1ère intention :
    - › Par sels de fer (exemple : Tardyferon®) 100 à 200 mg de fer ferreux/jour +/- associé à de la vitamine C pour faciliter l'absorption
    - › Au moins 3 mois et jusqu'à normalisation de la ferritine
    - › Après information sur les EI : coloration des selles, troubles du transit
  - Parentérale (IV) : si l'apport *PO* est mal toléré, insuffisant, impossible
- **Traitement préventif** :
  - En cas de grossesses rapprochées, chez le nourrisson et l'adolescent
- **Surveillance** :
  - NFS + ferritinémie à 3 mois et jusqu'à normalisation

FICHE FLASH

ANEMIES NORMO/MACROCYTAIRES AREGENERATIVES ITEM N°209

Définition

- Anémie arégénérative donc centrale
- VGM > 82 μ^3
- Réticulocytes < 120 000

Bilan

- NFS, réticulocytes
- Bilan hépatique, fonction rénale, TSH
- Myélogramme
- Dosage B9 et B12

Etiologies

- **Les causes évidentes** :
  - Alcoolisme
  - Cirrhose
  - Insuffisance rénale
  - Hypothyroïdie
  - Syndrome inflammatoire débutant
- **Les causes hématologiques** :
  - **Erythroblastopénie : AI, virale, toxique, congénitale ou idiopathique**
  - Anémie mégaloblastique : carence en B0 ou en B12
  - Moelle pauvre :
    - › Aplasie médullaire
    - › Myélofibrose
  - Moelle riche :
    - › Envahissement médullaire (tumeur solide ou hémopathie)
    - › Myélodysplasie

Anémie par carence en folates/vitamine B12

- **Définition** :
  - Anémie macrocytaire arégénérative, secondaire à une carence vitaminique en B9 ou en B12
- **Métabolisme de la B12** :
  - Sources : foie, viande, poisson
  - Besoins : 2 µg/jour
  - Réserves : hépatiques, pour 4 ans
  - Absorption : au niveau de l'iléon, grâce au Facteur Intrinsèque produit par l'estomac
- **Métabolisme de la B9 (acide folique)** :
  - Sources : légumes verts, fruits, foie
  - Besoins : 50 µg/jour, mais les carences sont fréquentes
  - Réserves de l'organisme : pour 2 mois environ
  - Absorption : au niveau jéjunal

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- **Circonstances diagnostiques :**
  - Syndrome anémique
  - Symptômes d'atrophie épithéliale majeure : xérostomie, glossite atrophique, dysphagie
  - Découverte fortuite lors d'un bilan
  - + Pour la carence en B12 :
    - › Syndrome de sclérose combinée de la moelle =
    - › Syndromes pyramidal et cordonnal postérieur bilatéraux
- **Diagnostic positif** :
  - Anémie macrocytaire normochrome arégénérative
  - +/- Neutropénie, thrombopénie :
    - › Myélogramme : moelle riche avec mégaloblastose
    - › Dosages vitaminiques : carence en B9 ou en B12
  - Bilan d'hémolyse : positif : LDH, haptoglobine¯, bilirubine
- **Etiologies** :
  - **Diminution des apports** :
    - › En B9 : dénutrition (précarité, personnes âgées, alcoolisme) et alimentation parentérale sans supplémentation en B9
    - › En B12 : régime végétarien strict prolongé
  - **Malabsorption** :
    - › De la B9 :
      - · Résection chirurgicale jéjunale ou gastrique
      - · Inflammation jéjunale : MICI, maladie cœliaque
    - › De la B12 :
      - · Maladie de Biermer : par déficit en FI
      - · Atteinte digestive : résection chirurgicale iléale ou gastrique ou inflammation iléale (MICI, maladie cœliaque)
      - · Consommation de la B12 : prolifération bactérienne sur anse borgne, bothriocéphale
  - **Augmentation des besoins en B9 et B12 :**
    - › Grossesse
    - › Hémolyse chronique
    - › Cancer
    - › Psoriasis
  - **Médicaments** :
    - › Antifoliques : méthotrexate, triméthoprime, imipenème… (=> supplémentation en acide **FOLINIQUE)**
    - › Anticonvulsivants
- **Traitement** :
  - **Traitement étiologique**
  - **Traitement de la carence** :
    - › En B12 : 1 injection IM de 1 000 µg/mois, A VIE si la cause persiste
    - › En B9 :
      - · Supplémentation *PO* en acide folique : SPECIAFOLDINE® 5 mg/jour
      - · Si traitement antifolique : supplémentation en acide folinique : **LEDERFOLINE®**
  - **Traitement préventif de la carence en folates** :
    - › Grossesse : 1 mois avant le début jusqu'à 2 mois après
    - › Résection chirurgicale gastrique ou jéjunale
    - › MICI et maladie cœliaque
    - › Alimentation parentérale exclusive
    - › Anémie hémolytique chronique
    - › Cancer
    - › Psoriasis
    - › Traitement antiépileptique
  - **Surveillance** : **NFS à 6 semaines**

FICHE FLASH

ANEMIES NORMO/MACROCYTAIRES REGENERATIVES ITEM N°209

Définition

- Anémie régénérative donc périphérique
- VGM > 82 μ^3
- Réticulocytes > 150 000/mm^3

Etiologies

- **Anémies hémolytiques**
- **Hémorragie aiguë**
- **Régénération médullaire** : correction d'une anémie centrale ou hémorragique

Bilan

- **NFS, réticulocytes**
- **Recherche d'une hémorragie clinique**
- **Bilan d'hémolyse** : LDH, bilirubine, haptoglobine
- **Frottis sanguin avec recherche de schizocytes**
- **Electrophorèse de l'Hb**
- **Test de Coombs érythrocytaire direct** : en 3 temps

Anémie aiguë hémorragique

- **Circonstances diagnostiques** :
  - Syndrome anémique marqué car d'installation brutale
  - Saignement extériorisé
  - Saignement profond, mais symptomatique
- **Diagnostic positif** :
  - **Clinique** :
    - › Saignement extériorisé : épistaxis, hématémèse, hémoptysie...
    - › Hémorragie profonde : hématome du psoas, hémopéritoine, hémorragie digestive non extériorisée, hémothorax
  - **Paraclinique** :
    - › NFS : anémie normocytaire arégénérative, puis macrocytaire régénérative +/- hyperleucocytose, thrombocytose
    - › Bilan d'hémolyse (LDH, bilirubine, haptoglobine) : négatif
- **Bilan** :
  - **Bilan pré-transfusionnel** : Gpe ABO-Rhésus, RAI
  - **Bilan de coagulation** : TP-TCA, Fg, plaquettes
  - **Bilan du retentissement** : cardiaque (ECG +/- troponine), neurologique (examen clinique), rénal (iono, urée, créatinine)
  - **Bilan étiologique**

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Anémies hémolytiques

- **Définition** :
  - Anémie normo/macrocytaire régénérative, d'origine périphérique, par hyperhémolyse c'est-à-dire réduction de la durée de vie des hématies par rapport à la normale (120 jours)
- **Diagnostic positif d'hémolyse** :
  - **Clinique** :
    - › Syndrome anémique
    - › Signes d'hémolyse : ictère cutanéo-muqueux, SMG
  - **Paraclinique** : bilan d'hémolyse positif :
    - › LDH ↑
    - › Hb libre plasmatique et urinaire ↑
    - › Bilirubine libre ↑
    - › Haptoglobine ↓
    - › (Durée de vie des GR marqués au chrome 51 : ↓)
  - **Arguments pour une hémolyse constitutionnelle** :
    - › Lésions osseuses : ostéoporose, vertèbre de poisson, crâne en poils de brosse
    - › Erythropoïèse ectopique : splénique ou médiastinale
    - › Lithiases biliaires pigmentaires noires
- **Etiologies** : **anémies hémolytiques corpusculaires** :

Anomalies de l'hémoglobine :

- a/β-thalassémie homozygote
- b/α-thalassémie majeure
- c/drépanocytose :
  - › Anomalie constitutionnelle qualitative de l'Hb : synthèse d'une Hb anormale, l'HbS qui déforme les GR en faucille
  - › Transmission autosomique récessive
  - › Terrain : populations africaine et antillaise
    - 2 formes cliniques :
    - Syndrome drépanocytaire majeur = 2 allèles atteints (drépanocytose homozygote S/S ou hétérozygote composite)
    - Manifestations = crises vaso-occlusives et hémolyse chronique
    - Trait drépanocytaire = 1 allèle atteint (drépanocytose hétérozygote)
    - En général asymptomatique
    - Paraclinique :
    - Frottis sanguin : hématies falciformes
    - Electrophorèse de l'Hb : HbA absente
    - HbS > 50%
    - HbF augmentée > 5%

Anomalies de la membrane :

- a/constitutionnelle : exemple : sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard (autosomique dominant)
- b/acquise : exemple : HPN ou maladie de Marchiafava-Micheli :
  - › Hémoglobinurie et douleurs abdominales nocturnes
  - › Confirmation diagnostique par la cytométrie de flux

Anomalies enzymatiques :

- a/déficit en G6PD :
  - › Terrain : pourtour méditerranéen, Afrique, Asie
  - › Transmission : récessive liée à l'X
  - › Clinique : anémie hémolytique aiguë après un stress oxydant
  - › Traitement : contre-indication des médicaments oxydants et des fèves
- b/déficit en PK (autosomique récessif)

- **Etiologies** : **anémies hémolytiques extra-corpusculaires** :

Anomalies de l'hémoglobine :

- a/β-thalassémie homozygote :
  - › Anomalie constitutionnelle qualitative de l'Hb : synthèse d'une Hb
    - · 2 formes cliniques :
  - ○ Syndrome drépanocytaire majeur = 2 allèles atteints :

Immunologiques : => test de Coombs érythrocytaire

- a/AH allo-immunes :
  - › Allo-immunisation post-transfusionnelle
  - › Allo-immunisation materno-fœtale
- b/AHAI : **pas de transfusion !**
  - › Infection : virale (CMV, EBV, *Rhinovirus)*
    - · Bactérienne (mycoplasme, syphilis)
  - › Hémopathies malignes lymphoïdes : LLC, LNH, Waldenström,
    - · Hodgkin
  - › Maladies auto-immunes : LED, sclérodermie, RCH
  - › Tumeurs ovariennes
  - › Médicaments : alpha-méthyldopa, lévodopa
  - › AHAI idiopathique
- c/AH immuno-allergiques : médicamenteuses (β-lactamines en particulier)
- **Toxiniques** : champignon vénéneux, venin de serpent, piqûre d'insecte
- **Toxiques** : plomb, médicament, toxique professionnel ou accidentel
- **Mécaniques** : présence de schizocytes au frottis :
  - › Prothèse valvulaire et rétrécissement aortique serré
  - › Micro-angiopathies thrombotiques

- **Traitement** :
  - Hémolyse chronique :
    - › Traitement étiologique
    - › Supplémentation en acide folique
  - Hémolyse aiguë :
    - › Traitement étiologique
    - › Transfusion selon la tolérance (sauf AHAI)
    - › Hydratation

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

THROMBOPENIE
CHEZ L'ADULTE ET L'ENFANT

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents

Syndrome hémorragique | Thrombopénie centrale/périphérique | Myélogramme | PTI | Fausse thrombopénie à l'EDTA | Education

1. GENERALITES

1.1. Les plaquettes

- Les plaquettes, éléments anucléés, sont des fragments de cytoplasme des mégacaryocytes
- Elles ont une durée de vie de 7 à 10 jours
- Elles participent à l'hémostase primaire
- Leur nombre normal est de 150 000 à 450 000 plaquettes/mm^3

1.2. Thrombopénie

- On parle de thrombopénie (= thrombocytopénie) lorsque le taux de plaquettes est ≤ 150 000 plaquettes/mm^3

1.3. Risque hémorragique

- Une thrombopénie provoque donc une perturbation grave de l'hémostase primaire, les plaquettes étant les principales actrices de cette phase de la coagulation
- Plus la thrombopénie est profonde, plus le risque hémorragique augmente :
  - Au-dessus de 80 000 plaquettes/mm^3 il n'y a pas de syndrome hémorragique
  - Entre 50 000 et 80 000 plaquettes/mm^3 il y a un syndrome hémorragique peu intense, mais aucun risque de saignement grave
  - Entre 20 000 et 50 000 plaquettes/mm^3 il y a un syndrome hémorragique modéré, avec un faible risque de saignement grave
  - En dessous de 20 000 plaquettes/mm^3 il y a un syndrome hémorragique sévère, avec un risque important de saignement grave
- Le risque hémorragique est à évaluer en tenant compte des traitements antiagrégants et/ou anticoagulants pris par le patient.

2. DIAGNOSTIC POSITIF

2.1. Circonstances de découverte cliniques

- Syndrome hémorragique évoquant un trouble de l'hémostase primaire :
  - Hémorragies cutanéo-muqueuses :
    - Epistaxis
    - Gingivorragies
    - Bulles hémorragiques intrabuccales
    - Purpura dit thrombopénique (voir le chapitre « Purpura »), non infiltré et disséminé
    - Ecchymoses
    - Ménorragies et métrorragies
    - Hémorragie sous-conjonctivale
  - Saignements longs aux coupures

- Syndrome hémorragique pouvant être observé aussi bien dans un trouble de l'hémostase primaire que dans un trouble de la coagulation plasmatique :
  - Hémorragies provoquées par :
    - Un traumatisme, même minime
    - Une intervention chirurgicale
    - Une extraction dentaire
    - Une chute d'escarre
  - Hémorragies intracrâniennes : ce sont les complications principales des thrombopénies, à cause de leur gravité
  - Autres hémorragies extériorisées :
    - Hématémèse
    - Rectorragie
    - Hémoptysie

2.2. Confirmation

- C'est la NFS qui pose le diagnostic avec un taux de plaquettes ≤ 150 000 plaquettes/mm^3

2.3. Diagnostic différentiel

- Fausse thrombopénie sur EDTA
- Purpura vasculaire
- Thrombopathie

Attention piège : Fausse thrombopénie sur EDTA

Il existe de fausses thrombopénies sur la NFS :

- Les plaquettes s'agglutinent au contact de l'EDTA présent dans le tube de NFS. Seules les plaquettes non agglutinées sont comptées par l'automate : on parle donc de « fausse thrombopénie sur EDTA »
- **Cela peut être dû à une agglutination des plaquettes entre elles ou à une agglutination des plaquettes autour des PNN (on parle alors de satellitisme plaquettaire péri-nucléaire)**
- On peut facilement identifier cet artéfact grâce à un frottis sanguin en observant des amas de plaquettes
- Dans cette situation, pour connaître le taux de plaquettes circulantes, on le mesure sur un autre prélèvement, citraté ou capillaire

A retenir : CAT devant une thrombopénie ≤ 50 000/mm^3

Lorsque le taux de plaquettes est ≤ 50 000/mm^3, et surtout lorsqu'il est ≤ 20 000/mm^3, le risque est un syndrome hémorragique grave

Recherche de signes de gravité :

- Fièvre
- Syndrome hémorragique grave :
  - Purpura extensif et/ou ecchymotique
  - Bulles hémorragiques
  - Saignement extériorisé
- Syndrome méningé, déficit neurologique

Il faut donc réaliser le bilan suivant en urgence :

- Confirmation sur citrate
- Bilan de coagulation :
  - TP
  - TCA
  - Fibrinogène
  - Eléments complémentaires à la recherche d'une CIVD :
    - Monomères de fibrine
    - D-dimères
    - Facteur V
    - Facteur VIII

- Bilan pré-transfusionnel :
  - RAI
  - 2 déterminations de groupe sanguin (ABO + Rhésus + phénotype étendu)
- Bilan des complications :
  - Fond d'œil
  - Scanner cérébral si nécessaire

3. ETIOLOGIES

3.1. Thrombopénie centrale

3.1.1. *Acquises*

➲ Envahissement médullaire par des cellules anormales ou étrangères

- Le diagnostic est fait grâce à la nature de ces cellules anormales ou étrangères, les diagnostics les plus fréquents étant :
  - Le myélome multiple
  - Les leucémies aiguës
  - Les métastases de cancers solides
  - Les lymphomes malins non hodgkiniens
  - Les autres hémopathies lymphoïdes chroniques

➲ Causes toxiques et médicamenteuses

- Voir ci-dessous

➲ Syndromes myélodysplasiques

- Sauf les syndromes 5q- et les ARSI-t (anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique avec thrombocytose) qui sont des étiologies de thrombocytose

➲ Infections virales

- VIH
- Rubéole
- Rougeole
- Oreillons
- Varicelle

➲ Carences vitaminiques

- Carence en folates
- Carence en vitamine B12
- Elles peuvent entrer dans le cadre de pancytopénies

➲ Hémoglobinurie paroxystique nocturne

➲ Aplasie médullaire (étiologies acquises)

- Origine médicamenteuse
- Origine toxique
- Origine infectieuse
- Aplasie médullaire idiopathique

➲ Myélofibrose

- Myélofibrose primitive
- Myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocythémie essentielle
- Myélofibrose auto-immune

- Myélofibrose secondaire à une leucémie à tricholeucocytes
- Myélofibrose secondaire à une LAM 7
- Myélofibrose idiopathique

➲ Autres étiologies

- Syndrome d'activation macrophagique
- Tuberculose hématopoïétique

3.1.2. Constitutionnelles

➲ Thrombopénie isolée

- Syndrome de Bernard-Soulier et variants
- Amégacaryocytose congénitale
- Maladie de May-Hegglin
- Syndrome de Wiskott-Aldrich

➲ Aplasie médullaire congénitale

- Maladie de Fanconi
- Dyskératose congénitale
- Syndrome de Schwachman

3.2. A part, le purpura thrombopénique immunologique

➲ Définition

- Le purpura thrombopénique immunologique = PTI (anciennement appelé « purpura thrombopénique idiopathique » ou « purpura thrombopénique auto-immun » = PTAI) est défini par :
  - La présence d'une thrombopénie
  - Due à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes
  - Sans étiologie retrouvée

➲ Physiopathologie

- La thrombopénie dans les PTI est d'origine mixte
- En effet, les auto-anticorps entraînent la destruction des plaquettes par :
  - Phagocytose, principalement dans la rate : mécanisme périphérique
  - Défaut de production médullaire d'origine immunologique : les anticorps détruisent les mégacaryocytes, c'est donc un mécanisme central
    - Cependant, les mégacaryocytes réagissent à cette agression et on les trouve en nombre normal ou augmenté sur le myélogramme

➲ Epidémiologie

- L'incidence chez l'adulte est estimée à 1,6/100 000/an
- Il existe une prédominance féminine modérée avec un sex-ratio voisin de 1,3
- Le PTI peut survenir à tout âge avec une prédominance chez l'adulte jeune

➲ Diagnostic positif

- Le PTI est un diagnostic d'élimination
- NFS + frottis : thrombopénie vraie isolée
- Elimination des autres causes de thrombopénie :
  - Absence d'anomalie clinique
  - Pas de médicaments (héparine...)
  - Absence d'anomalie paraclinique
    - Bilan de coagulation normal (pas de CIVD)

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

  - Pas de MAT
  - Sérologies virales (VIH, VHC, VHB, CMV, Parvovirus B19) normales
  - Bilan infectieux normal
  - Bilan dysimmunitaire normal
  - Recherche d'auto-anticorps non nécessaire
- Résultats du myélogramme s'il est réalisé :
  - Moelle normale
  - Avec ou sans hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire

A retenir : Indications du myélogramme dans les suspicions de PTI

- Chez l'enfant :
  - Syndrome tumoral : adénopathies et surtout splénomégalie et/ou hépatomégalie
  - Douleurs osseuses
  - Altération de l'état général
  - Anomalies des autres lignées sur la NFS (dont anomalies de la formule sanguine)
  - Avant corticothérapie
  - PTI réfractaire aux thérapeutiques usuelles (immunoglobulines polyvalentes ou corticoïdes)
  - Avant un traitement de 2nde ligne
- Chez l'adulte :
  - Age > 60 ans
  - Anomalie des autres lignées sur la NFS (dont anomalies de la formule sanguine)
  - Syndrome tumoral : adénopathies et surtout splénomégalie et/ou hépatomégalie
  - Absence de réponse à un traitement de 1ère ligne
  - Avant un traitement de 2nde ligne

Dans les 2 cas, le myélogramme est surtout utile pour éliminer les diagnostics différentiels du PTI

Evolution

- On peut identifier 3 périodes dans l'histoire naturelle de la maladie :
  - Le PTI nouvellement diagnostiqué : depuis moins de 3 mois
  - Le PTI persistant : qui couvre une période comprise entre 3 et 12 mois après le diagnostic et pendant laquelle une rémission spontanée peut survenir, mais où il est impossible de se prononcer sur l'évolution à long terme de la maladie
  - Le PTI chronique : ayant plus de 12 mois d'évolution où la probabilité de rémission ou de guérison spontanée est alors très faible

Pronostic

- Le pronostic du PTI est principalement conditionné par l'importance du syndrome hémorragique et non par la numération plaquettaire

Traitement

- En cas de thrombopénie modérée, plaquettes ≥ 30 000/mm^3, et asymptomatique : abstention thérapeutique et surveillance
- Dans les autres cas, on distingue 3 types de traitements :
  - Traitement de 1ère ligne : il a pour but de faire remonter rapidement le nombre des plaquettes en cas de thrombopénie < 30 000/mm^3. Ce traitement a un effet limité dans le temps et il n'a pas d'influence sur l'histoire naturelle du PTI :
    - Corticoïdes 1 mg/kg/jour *PO* le matin pendant 3 semaines avec une décroissance sur quelques jours
    - Immunoglobulines polyvalentes IV
  - Traitement d'urgence : il vise à faire remonter rapidement les plaquettes en cas de saignement important ou en préparation d'une chirurgie (pour placer le patient au-dessus du seuil nécessaire à l'opération) :
    - Corticoïdes à forte dose IV et immunoglobulines polyvalentes IV
    - Transfusion de plaquettes : elles ne sont justifiées que dans les cas les plus sévères avec mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel, combinées à une corticothérapie IV et à une perfusion d' immunoglobulines polyvalentes IV
  - Traitement de 2nde ligne : son but est de maintenir un nombre de plaquettes > 30 000/mm^3 en cas de traitements antiagrégants et/ou anticoagulants concomitants et chez le sujet âgé, en particulier en cas de comorbidité associée :

- Splénectomie
- Rituximab
- Immunosuppresseur : cyclophosphamide, ciclosporine, azathioprine
- Agonistes de la thrombopoïétine (TPO) = N-Plate®

➲ Surveillance

- La fréquence de réalisation de l'hémogramme est conditionnée par le terrain, l'importance de la thrombopénie et l'existence de signes hémorragiques, et peut aller :
  - D'une surveillance très rapprochée (1 à 2 fois par semaine en période instable pour surveiller l'efficacité d'un traitement nouvellement institué chez un patient ayant une thrombopénie profonde symptomatique)
  - Jusqu'à une numération tous les 6 mois pour les patients non symptomatiques ayant un nombre de plaquettes stable
- Dans tous les cas, le patient doit être averti de la nécessité de réaliser une NFS en cas de saignement ou avant chaque manœuvre invasive (acte endoscopique, intervention chirurgicale, soins dentaires avec extraction, injection intramusculaire)

3.3. Thrombopénie périphérique

3.3.1. Généralités

➲ Mécanismes

- Hyperdestruction :
  - Les plaquettes sont détruites directement par des anticorps ou des agents infectieux
- Hyperconsommation :
  - Les plaquettes sont utilisées par l'hémostase qui est activée de manière anormalement importante
- Troubles de répartition :
  - Liés à un hypersplénisme, la rate séquestre les plaquettes, qui ne sont donc plus présentes dans le sang circulant périphérique
- Pertes de plaquettes :
  - Les plaquettes sont perdues parce qu'elles sortent du secteur vasculaire

3.3.2. Hyper-destruction

➲ Thrombopénies auto-immunes secondaires

- Une thrombopénie d'origine auto-immune est appelée PTI lorsqu'on ne retrouve aucune cause à la production d'auto-anticorps
- Lorsque l'on retrouve une cause, on parle de thrombopénie auto-immune secondaire
- Les causes de thrombopénies auto-immunes secondaires sont :
  - Les maladies auto-immunes :
    - Lupus érythémateux disséminé
    - Syndrome des anticorps antiphospholipides
    - Thyroïdite auto-immune
  - Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :
    - LLC
    - Lymphome
    - Maladie de Waldenström
  - Infections, surtout virales (surtout le VHC)
  - Les déficits immunitaires
- Si la thrombopénie auto-immune est associée à une anémie hémolytique auto-immune, on parle de syndrome d'Evans :
  - Les causes de syndrome d'Evans sont les mêmes que celles des thrombopénies auto-immunes
  - Ce syndrome peut donc être primitif (rare) ou secondaire

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Thrombopénies immuno-allergiques

- Les thrombopénies immuno-allergiques sont secondaires à l'administration d'un médicament
- La physiopathologie se passe en 2 temps :
  - Administration médicamenteuse de sensibilisation, qui induit la production d'anticorps anti-plaquettes (ceux-ci ne sont effectifs qu'en présence du médicament)
  - Puis administration déclenchante : les anticorps sont déjà présents et vont détruire les plaquettes en présence du médicament
- La plus fréquente des thrombopénies immuno-allergiques est la TIH : thrombopénie induite par l'héparine, voir chapitre « Prescription et surveillance des antithrombotiques »

➲ Thrombopénies allo-immunes

- Purpura post-transfusionnel :
  - La physiopathologie est mal comprise :
    - Le patient développe des allo-anticorps contre un antigène plaquettaire qui lui est inconnu (le plus souvent HPA-1 = PLA1)
    - Il a rencontré cet antigène sur des plaquettes qu'on lui a transfusées
  - On observe une thrombopénie périphérique 1 à 2 semaines après la transfusion de plaquettes
- Allo-immunisation fœto-maternelle contre un des antigènes plaquettaires du fœtus inconnus de la mère (le plus souvent HPA-1 = PLA1) :
  - On observe une thrombopénie à la naissance

➲ Infections

- Certains agents infectieux peuvent être directement toxiques sur les plaquettes (voir ci-dessous)

3.3.3. Hyperconsommation

➲ CIVD

- Par coagulopathie de consommation (voir le chapitre « Syndrome hémorragique d'origine hématologique ») :
  - Les acteurs de coagulation, dont font partie les plaquettes, sont consommés et ne peuvent donc plus être utilisés là où l'on a besoin d'eux

➲ Micro-Angiopathie Thrombotique (MAT)

- SHU : syndrome hémolytique et urémique, primitif ou secondaire (à des médicaments)
- PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique
- HTA maligne
- Cancer solide métastasé
- Eclampsie

➲ Autres

- CIVL = coagulation intravasculaire localisée, par coagulopathie de consommation :
  - Syndrome de Kasabach et Merritt
  - Hémangiome géant
- Prothèse valvulaire, surtout si elle est mécanique
- Infections : paludisme

A retenir : Les MAT = micro-angiopathies thrombotiques

- Il s'agit d'un ensemble de pathologies hétérogènes, mais ayant des points communs clinico-biologiques et physiopathologiques
- La lésion initiale touche l'endothélium vasculaire, provoquant la formation de microthrombi disséminés dans l'organisme
- Ces microthrombi entraînent d'une part une thrombopénie périphérique par hyperconsommation, mais également une anémie hémolytique mécanique (présence de schizocytes au frottis sanguin) par fragmentation des hématies contre ces thrombi
- Il existe différentes MAT :
  - **PTT = purpura thrombotique thrombocytopénique = syndrome de Moschowitz :**
    - Patient d'âge mûr, possible également en *post-partum*
    - Tableau clinique dominé par une atteinte neurologique (allant de la confusion au coma, en passant par une possible comitialité), de la fièvre, une HTA, un syndrome hémorragique
    - Dû à l'effondrement d'une métalloprotéinase, l'ADMTS13, soit par déficit congénital (rarissime), soit par présence d'auto-anticorps anti-ADAMTS13 (PTT acquis)
    - Le diagnostic repose, en plus de la mise en évidence d'une thrombopénie et d'une anémie hémolytique mécanique, sur le dosage de l'ADAMTS13 et la recherche d'anticorps anti-ADAMTS13
    - Le traitement, à débuter en urgence à la moindre suspicion (risque de syndrome hémorragique mortel) et sans attendre les résultats du dosage de l'ADAMTS13, repose sur la corticothérapie à forte dose et les échanges plasmatiques en urgence
  - **SHU = syndrome hémolytique et urémique :**
    - Observé surtout chez l'enfant dans la forme typique
    - Tableau dominé par une atteinte digestive prodromique à type de diarrhées et par une atteinte rénale aiguë nécessitant le recours à l'hémodialyse
    - Souvent lié à une toxine produite par *E. coli* (vérotoxine) de la souche O157 :H7 à rechercher dans les selles
  - **HELLP syndrome = Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets :**
    - Femme enceinte (3e trimestre de grossesse)
    - Complication possible de la prééclampsie
    - Comme l'indique son nom : hémolyse mécanique, élévation des transaminases, thrombopénie
    - Le traitement repose sur l'accouchement et la délivrance en urgence
  - **Autres MAT (liste non exhaustive) :**
    - MAT paranéoplasiques
    - MAT iatrogènes (gemcitabine, ciclosporine)
    - MAT post-allogreffe de moelle osseuse
    - HTA maligne

3.3.4. Autre

Troubles de répartition

- Liés à un hypersplénisme, la rate séquestre les plaquettes, qui ne sont donc plus présentes dans le sang circulant périphérique (voir le chapitre « Splénomégalie »)
- Il n'existe qu'exceptionnellement un syndrome hémorragique

Pertes de plaquettes

- Les plaquettes sont perdues parce qu'elles sortent du secteur vasculaire :
  - Saignement abondant
  - Exsanguino-transfusion = saignée associée à une transfusion de culots érythrocytaires
  - Circulation extracorporelle

Pour les futurs hématologues : Différents mécanismes peuvent être à l'origine des thrombopénies liées à des toxiques ou des médicaments :

- Toxicité médullaire uniquement sur la mégacaryopoïèse : thrombopénie centrale acquise
- Toxicité sur l'ensemble des lignées médullaires : thrombopénie centrale acquise entrant dans le cadre d'une aplasie médullaire secondaire à la prise d'un toxique ou d'un médicament

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Toxicité sur les plaquettes elles-mêmes : thrombopénie périphérique de mécanisme immuno-allergique (cause de loin la plus fréquente)

➲ **Ces mécanismes sont souvent associés entre eux**

➲ **De très nombreux médicaments peuvent provoquer une thrombopénie, les plus fréquemment incriminés sont :**

- Toutes les chimiothérapies
- Toutes les héparines
- BACTRIM®
- Acide valproïque

Pour les futurs hématologues : Différents mécanismes peuvent également être à l'origine des thrombopénies liées à des infections :

- Toxicité médullaire uniquement sur la mégacaryopoïèse : thrombopénie centrale acquise
- Toxicité sur l'ensemble des lignées médullaires : thrombopénie centrale acquise entrant dans le cadre d'une aplasie médullaire secondaire à une infection
- Toxicité sur les plaquettes elles-mêmes : thrombopénie périphérique par augmentation directe de la destruction des plaquettes
- Augmentation de la consommation des plaquettes par une activation massive de l'hémostase : CIVD

➲ **Ces mécanismes sont souvent associés entre eux**

➲ **De très nombreux agents infectieux peuvent provoquer une thrombopénie, les plus fréquemment incriminés sont :**

- **Virus, thrombopénies aiguës et transitoires** (sauf pour le VIH et le VHC assez fréquemment des thrombopénies chroniques) :
  - VIH, rubéole, rougeole
- **Bactéries :**
  - Toute bactériémie
  - Syphilis
  - Tuberculose médullaire
- **Parasites :**
  - Paludisme
  - Toxoplasmose
- **Champignons**

4. BILAN DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE THROMBOPENIE

4.1. Degré d'urgence

➲ NFS et clinique

- Syndrome hémorragique grave : hospitalisation en urgence pour bilan et prise en charge thérapeutique en urgence
- Pas de syndrome hémorragique notable, mais thrombopénie ≤ 20 000/mm³ : hospitalisation en urgence pour bilan et prise en charge thérapeutique en urgence
- Thrombopénie comprise entre 20 000 et 50 000/mm³ : avis hématologique en urgence car il existe un risque hémorragique
- Thrombopénie comprise entre 50 000 et 80 000/mm³ : avis hématologique sans urgence
- Thrombopénie ≥ 80 000 plaquettes/mm³ : démarche étiologique classique

A retenir : Thrombopénie et geste invasif

➲ **Toute chirurgie et tout geste invasif (PL, ponction pleurale, ponction péricardique) sont contre-indiqués en cas de thrombopénie ≤ 20 000/mm³ ou de syndrome hémorragique grave**

4.2. Première orientation sur la clinique

➲ Anamnèse

- Terrain
- Ancienneté de la thrombopénie
- Evolution de la thrombopénie
- Antécédents hémorragiques personnels et familiaux
- Historique précis de toutes les prises médicamenteuses
- Rechercher une intoxication alcoolique

➲ Examen clinique

- Rechercher les autres composantes du syndrome hémorragique, donc des signes évoquant un trouble de la coagulation plasmatique :
  - Hématomes profonds (avec en particulier l'hématome du psoas)
  - Hématurie
  - Hémarthrose
- Recherche de signes en faveur d'une étiologie :
  - Signes de pancytopénie :
    - Syndrome anémique
    - Syndrome infectieux
    - Syndrome tumoral
  - Signes de maladie auto-immune :
    - Eruption cutanée autre qu'un purpura
    - Phénomène de Raynaud
    - Atteintes articulaires ou musculaires
    - Signes digestifs dont les douleurs abdominales
    - Polyneuropathie
    - BU : hématurie microscopique, protéinurie

➲ Mettre

- Rechercher les autres composantes du syndrome hémorragique, donc des signes évoquant un trouble de la coagulation plasmatique :
  - Hématomes profonds (avec en particulier l'hématome du psoas)
  - Hématurie
  - Hémarthrose

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

4.3. Démarche diagnostique paraclinique devant une thrombopénie isolée sur la NFS

1°/	• Eliminer une fausse thrombopénie sur EDTA, surtout s'il n'existe pas de syndrome hémorragique
2°/	• En cas de thrombopénie ≤ 50 000/mm³ : - Rechercher les signes de gravité - Bilan complémentaire (voir encadré en début de chapitre)
3°/	• On recherche ensuite un contexte qui permet de poser un diagnostic sans faire plus d'examens paracliniques : - Alcoolisme aigu : thrombopénie centrale par toxicité directe de l'alcool sur la moelle : · Contrôle de la NFS après l'arrêt de l'intoxication alcoolique aiguë · Si la thrombopénie persiste, on passe à l'étape 4°/ - Alcoolisme chronique : thrombopénie périphérique par trouble de la répartition (hypersplénisme) : · S'il existe un syndrome hémorragique ou que l'on a des arguments pour une autre étiologie, on passe à l'étape 4°/ - Autres causes d'hypersplénisme : thrombopénie périphérique par trouble de la répartition : · S'il existe un syndrome hémorragique ou que l'on a des arguments pour une autre étiologie, on passe à l'étape 4°/ - Syndrome infectieux et/ou CIVD, c'est une urgence : thrombopénie périphérique par hyperconsommation : · On traite l'infection (paludisme…) et/ou la CIVD · Contrôle de la NFS après leur résolution · Si la thrombopénie persiste, on passe à l'étape 4°/ - Lupus - LLC • Si on suspecte un PTI, c'est-à-dire devant une thrombopénie isolée sur la NFS et avec un examen clinique normal ou ne retrouvant qu'un syndrome hémorragique isolé, on passe à l'étape 6°/
4°/	• On réalise un myélogramme (quel que soit le nombre de plaquettes), celui-ci permet de faire la différence entre : - Une thrombopénie centrale : · Nombre diminué de mégacaryocytes sur le myélogramme · La thrombopénie est liée à un déficit de production médullaire - Une thrombopénie périphérique : · Nombre normal ou augmenté de mégacaryocytes sur le myélogramme · La thrombopénie est liée à une perte excessive de plaquettes, alors que la production médullaire est normale
5°/ En cas de thrombopénie centrale	• Le myélogramme apporte parfois le diagnostic étiologique : - Envahissement médullaire - Syndromes myélodysplasiques • Sinon on complète le bilan avec : - Sérologies virales orientées par l'examen clinique (dont VIH, VHB, VHC, EBV et CMV systématiquement) - Dosage des vitamines B9 et B12 - Recherche d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne - Si le myélogramme était pauvre ou dilué, on réalise une biopsie ostéo-médullaire (après transfusion de plaquettes si celles-ci sont inférieures à 50 000/mm³)

6°/ En cas de thrombopénie périphérique	• L'examen clinique suffit souvent à s'orienter sur l'étiologie, mais pour ne pas méconnaître une étiologie, il faut systématiquement réaliser : - Bilan infectieux orienté par l'examen clinique : · Sérologies virales (dont VIH, VHB, VHC, EBV et CMV systématiquement) · Hémocultures · Myélocultures · Goutte épaisse · TPHA/VDRL · Sérologie toxoplasmose - Formule sanguine à la recherche d'une hémopathie lymphoïde chronique se compliquant d'une thrombopénie auto-immune secondaire - Bilan de coagulation : · TP · TCA · Fibrinogène · Eléments complémentaires à la recherche d'une CIVD : › Monomères de fibrine › D-dimères › Facteur V › Facteur VIII - Ionogramme, urée, créatinine - VS, CRP - Bilan hépatique - Electrophorèse des protéines sériques - Bilan dysimmunitaire : · Recherche d'anticorps antinucléaires (= facteur antinucléaire), on peut ensuite préciser par la recherche : › D'anticorps anti-ADN natif › D'anticorps anti-antigène nucléaire soluble · Recherche d'un anticoagulant circulant · Facteur rhumatoïde · Test de Coombs · Recherche d'une cryoglobulinémie · Dosage des protéines du complément : C3, C4, CH50 · Recherche d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (= ANCA) - Recherche d'auto-anticorps anti-plaquettes par la technique MAIPA (Monoclonal Antibody Immobilization of Platelet Antigens) : · Test très peu sensible et très peu spécifique

4.4. Démarche diagnostique paraclinique devant une thrombopénie non isolée sur la NFS

➲ Thrombopénie + anémie ou pancytopénie (thrombopénie + anémie + neutropénie)

- Il faut raisonner sur l'anémie (voir l'item 209 « Anémie »)

➲ Thrombopénie + neutropénie

- S'il n'existe pas d'hypersplénisme, il faut réaliser un myélogramme (voir le chapitre « Hémogramme »)

5. EDUCATION D'UN PATIENT ATTEINT D'UNE THROMBOPENIE

➲ Information

- Sur le risque hémorragique
- Sur les signes annonciateurs d'une hémorragie grave, dont l'existence nécessite un avis spécialisé en urgence :
  - Purpura important et extensif

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

  - Saignements de nez répétés, surtout si les 2 narines saignent
  - Saignements spontanés des gencives ou dans la bouche
  - Sang dans les selles ou dans les urines
  - Mal de tête inhabituel par son intensité ou sa durée
  - Règles anormalement abondantes, surtout si présence de caillots
  - Hématomes importants pour des traumatismes minimes
- Sur la conduite à tenir en cas d'hémorragie

➲ Règles hygiéno-diététiques

- Brossage des dents avec une brosse extra-souple
- Pas de rasage avec lame
- Eviter les activités à risque traumatique

➲ Prévention de la iatrogénie

- Contre-indication de :
  - Tous les antiagrégants plaquettaires
  - Tous les anticoagulants
  - Toute injection intramusculaire, toute chirurgie ou tout geste invasif (voir « Risque hémorragique » en début de chapitre)
- Vaccination contre l'hépatite B, chez ces patients qui :
  - Sont souvent transfusés lors d'épisodes hémorragiques

et/ou

  - Reçoivent de nombreux concentrés de facteurs de la coagulation, chaque concentré étant issu d'un nombre important de donneurs (plus le nombre de donneurs augmente, plus le risque qu'il y en ait un porteur de l'hépatite B augmente)

➲ Autre

- Le patient doit informer son médecin traitant, ainsi que tout soignant le prenant en charge, qu'il est thrombopénique
- On propose parfois une contraception orale dans le but de bloquer les cycles menstruels et donc les règles

➲ Recommandations du nombre de plaquettes nécessaires pour les actes de chirurgie

- Détartrage dentaire ≥ 20-30 000 plaquettes/mm^3
- Extractions dentaires ≥ 30 000 plaquettes/mm^3
- Anesthésie dentaire régionale ≥ 30 000 plaquettes/mm^3
- Chirurgie mineure ≥ 50 000 plaquettes/mm^3
- Chirurgie majeure ≥ 80 000 plaquettes/mm^3
- Neurochirurgie majeure ≥ 100 000 plaquettes/mm^3

6. TRAITEMENT

➲ Etiologique

- Indispensable lorsqu'il est possible

➲ Symptomatique

- Le seul réel traitement symptomatique est la transfusion de concentrés plaquettaires
- Indications transfusionnelles :
  - Thrombopénie d'origine centrale
  - Hémorragie menaçante quelle que soit l'origine de la thrombopénie :
    - Lorsque les plaquettes sont < 20 000/mm^3
    - Voire < 10 000/mm^3 dans certains centres

A retenir : Transfusion et thrombopénie

- Indiquée dans les thrombopénies d'origine centrale
- Inefficace dans les thrombopénies d'origine périphérique car les plaquettes transfusées vont elles aussi devenir cible.

FICHE FLASH

THROMBOPENIE ITEM N°210

Définition

=> Plaquettes < 150 000/mm^3

Diagnostic positif

- **Clinique :**
  - Trouble de l'hémostase primaire : **hémorragies** cutanéo-muqueuses (dont purpura thrombopénique), saignement long aux coupures
  - Signes communs aux troubles de l'hémostase et de coagulation : **hémorragie par traumatismes minimes, hémorragies** intracrâniennes, hémorragies extériorisées
- **Paraclinique : NFS avec plaquettes < 150 000/mm^3**

Bilan

- **NFS-plaquettes**
- **Frottis sanguin :** à la recherche d'amas plaquettaires
- **Bilan d'urgence** si thrombopénie profonde (coagulation, bilan pré-transfusionnel, FO +/- TDM cérébrale)
- **Myélogramme** (+/- BOM si moelle pauvre)
- **Bilan d'une thrombopénie centrale :**
  - Sérologies virales
  - Dosage B9-B12
  - Bilan d'hémolyse
- **Bilan d'une thrombopénie périphérique :**
  - Bilan infectieux (sérologies virales, hémocultures, myélocultures, frottis-goutte épaisse, TPHA-VDRL, sérologie toxo)
  - Bilan de coagulation (TP-TCA, Fg, bilan de CIVD)
  - VS-CRP, ionogramme, fonction rénale, BH, EPP
  - Bilan dysimmunitaire (AAN, ACC, FR, Coombs, cryoglobulinémie, complément, ANCA, et auto-anticorps anti-plaquettes)

Orientation diagnostique

- Eliminer une fausse thrombopénie à l'EDTA
- **Myélogramme :**
  - Thrombopénie centrale : **mégacaryocytes diminués :**
    - Envahissement médullaire (hémopathie, métastase de cancer)
    - Syndrome myélodysplasique
    - Aplasie toxique (OH) ou iatrogène
    - Infection : virale (VIH, rougeole, oreillons…) ou bactérienne (BK)
    - Mégaloblastose : **carence en B9 ou B12**
    - Hémolyse chronique : HPN
    - Syndrome d'activation macrophagique
    - Myélofibrose (moelle pauvre)
    - Thrombopénie centrale constitutionnelle (amégacaryocytose congénitale, syndrome de Wiskott-Aldrich, maladie de Fanconi)
  - Thrombopénie périphérique : **mégacaryocytes normaux :**
    - Par hyper-destruction :
      - › Thrombopénie auto-immune : secondaire (MAI, hémopathie…) ou primitive (PTI)

N.B. : thrombopénie auto-immune + AHAI = syndrome d'Evans

  - › Thrombopénie immuno-allergique : médicamenteuse (ex = TIH)
  - › Thrombopénie allo-immune : transfusion, immunisation fœto-maternelle
  - › Infection
  - › Par hyperconsommation : CIVD, MAT, prothèse valvulaire, palu
  - › Par trouble de répartition : hypersplénisme
  - › Par perte de plaquettes : syndrome hémorragique, CEC
- Diagnostic d'élimination : le PTI

➲ PTI Purpura Thrombopénique Immunologique

- **Définition :** thrombopénie secondaire à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes, sans étiologie retrouvée
- **Diagnostic d'élimination :**
  - Bilan clinique et paraclinique normal
  - Thrombopénie vraie sur la NFS
  - Myélogramme (non indispensable) = normal
- **Traitement :**
  - Si asymptomatique et plaquettes > 30 000 : abstention-surveillance
  - Sinon : corticoïdes ou Ig polyvalentes en 1ère intention
  - En 2ème intention : splénectomie, traitement immunosuppresseur
  - +/- Traitement d'urgence si risque vital : transfusion de plaquettes

➲ Diagnostic différentiel

- Fausse thrombopénie à l'EDTA : par agglutination des plaquettes
- Purpura vasculaire
- Thrombopathie

➲ Pronostic et complications

- **Complications : syndrome hémorragique = purpura, épistaxis, gingivorragies, rectorragies, hématurie, hémorragie méningée, hématome profond :**
  - **Plus la thrombopénie est profonde, plus le risque hémorragique augmente**
- **Pronostic :** corrélé à l'importance du syndrome hémorragique et variable en fonction de l'étiologie

➲ CAT devant une thrombopénie < 50 000/mm³

- **Recherche de signes de gravité :**
  - Clinique : purpura extensif, bulles hémorragiques, saignement digestif, hémorragie méningée
  - Paraclinique : **FO +/- TDM cérébrale à la recherche d'un saignement**
- **Bilan à réaliser en urgence :**
  - Bilan de coagulation : TP-TCA, Fg, bilan de CIVD (D-dimères, PDF, F. V, F. VIII)
  - Bilan pré-transfusionnel : Gpe ABO-Rhésus 2 déterminations, RAI
- **Mesures préventives :** contre-indication des médicaments à risque (AVK, héparine, aspirine) et des gestes invasifs

➲ Traitement

- **Etiologique :** indispensable
- **Symptomatique :** transfusion de concentré plaquettaire (CPA ou CPS) : si thrombopénie centrale ou hémorragie menaçante (plaquettes < 20 000)
- **Education :**
  - Information sur le risque hémorragique : signes d'alerte et CAT en cas d'urgence
  - RHD : brosse à dent souple, pas de rasage, pas d'activité traumatique
  - Prévention de la iatrogénie : contre-indications (anticoagulant, injection IM), vaccination contre l'hépatite B

PURPURAS
CHEZ L'ADULTE ET L'ENFANT

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents

Purpura thrombopénique | Purpura vasculaire | *Purpura fulminans*

1. DIAGNOSTIC POSITIF

1.1. Reconnaître un purpura

➲ Définition

- Le purpura est une éruption cutanée correspondant à l'extravasation de sang dans le derme

➲ Clinique

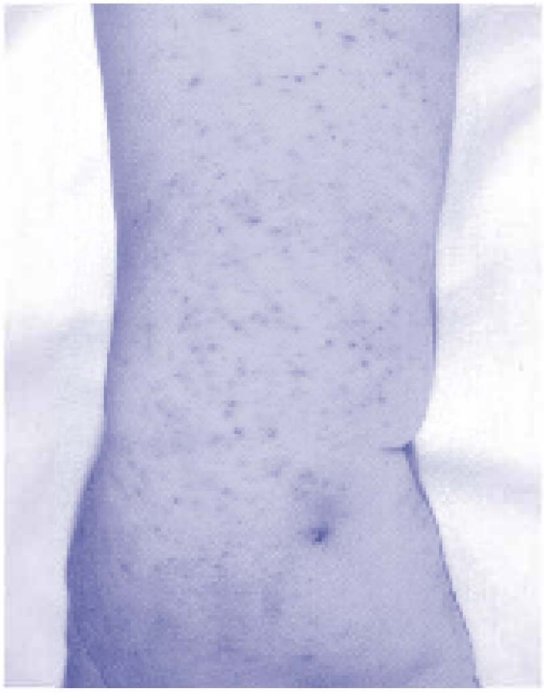
- Lésion pourpre ne s'effaçant pas à la vitro-pression :
  - Les hématies sont sorties du vaisseau, la pression ne permet donc pas de les chasser du derme
- Selon la forme que prend cette éruption, on dira que le purpura est :
  - Pétéchial, c'est-à-dire ponctiforme
  - Ecchymotique, c'est-à-dire en larges nappes
  - En vibices, c'est-à-dire en traînées linéaires
  - Nodulaire = infiltré
  - Nécrotique
- Le purpura apparaît souvent par poussées

➲ Evolution

- Le purpura disparaît sans séquelles, en passant par toutes les teintes de la bilirubinogenèse

➲ Diagnostic différentiel

- Erythème : cette éruption est due à une vasodilatation des capillaires du derme :
  - Les hématies contenues dans ces capillaires dilatés sont donc plus nombreuses que la normale, ce qui colore le derme en rouge
  - Il n'y a pas d'extravasation, la pression peut donc chasser les hématies de ces capillaires, ce qui rend à la peau sa couleur normale
- Angiomes et télangiectasies : ce sont des malformations vasculaires remplies de sang :
  - Les hématies contenues dans ces malformations colorent le derme en rouge
  - Il n'y a pas d'extravasation, la pression peut donc chasser les hématies de ces capillaires, ce qui rend à la peau sa couleur normale



Purpura pétéchial et ecchymotique

1.2. Eléments d'orientation devant un purpura

➲ Signes de gravité à rechercher en urgence devant un purpura d'apparition récente

- Signes de gravité du purpura lui-même :
  - Purpura ecchymotique
  - Purpura extensif
  - Purpura nécrotique
- Syndrome infectieux :
  - Eliminer la méningite :
    - › Signes neurologiques : syndrome méningé, syndrome confusionnel, trouble de conscience, signe de focalisation
  - Signes de complications infectieuses :
    - › Fièvre ou altération d'une autre constante vitale : TA, FC, saturation, FR, dextro, diurèse
    - › Signes de vasoconstriction périphérique : marbrures, froideur et cyanose des extrémités
  - Rechercher un point d'appel infectieux
- Syndrome hémorragique, surtout celui potentiellement lié à un trouble de l'hémostase primaire (comme le purpura) :
  - Autres signes hémorragiques cutanéo-muqueux :
    - › Epistaxis
    - › Gingivorragies
    - › Bulles hémorragiques intrabuccales
    - › Ecchymoses
    - › Ménorragies et métrorragies
    - › Hémorragie sous-conjonctivale
  - Saignements longs aux coupures
- Autres signes associés :
  - Signes cardiaques : souffle auscultatoire, insuffisance cardiaque
  - Syndrome abdominal aigu

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

Pour comprendre

- Un purpura fébrile est une urgence extrême parce qu'il évoque 2 diagnostics graves et nécessitant une prise en charge en urgence :
  - *Purpura fulminans* méningococcique ou pneumococcique
  - Purpura dans le cadre d'un sepsis responsable de CIVD (étant non lié au méningocoque ou au pneumocoque, on ne parle donc pas de « *purpura fulminans* » même si cela reste néanmoins un signe de gravité)

Dans ces 2 diagnostics, le purpura est nécrotique, ecchymotique et rapidement extensif.

- Selon la circulaire du 15/07/2002 de la Direction Générale de la Santé, tout purpura fébrile comportant :
  - Au moins 1 élément nécrotique
  - Au moins 1 élément ecchymotique de diamètre ≥ 3 mm
- Doit immédiatement (même avant l'arrivée à l'hôpital) recevoir une 1ère dose d'un antibiotique efficace sur le méningocoque, par voie IV (à défaut par voie IM), quel que soit l'état hémodynamique du patient :
  - Rocéphine®, ceftriaxone 50 à 100 mg/kg
  - Claforan®, céfotaxime 50 à 100 mg/kg

Le patient doit ensuite être transféré en Soins intensifs ou en Réanimation par SAMU ou SMUR.

➲ Dans un 2nd temps

- Il faut alors faire la différence entre :
  - Un purpura hématologique thrombopénique : c'est-à-dire lié à un déficit plaquettaire (quantitatif ou qualitatif), le purpura est alors :
    - › Maculeux
    - › Disséminé
    - › Fréquemment associé à d'autres signes hémorragiques cutanéo-muqueux
    - › Absence de lésions cutanées inflammatoires
  - Un purpura vasculaire : c'est-à-dire lié à une agression de la paroi vasculaire, le purpura est alors :
    - › Papuleux
    - › Déclive = sur les zones bas situées (chevilles si patient debout, lombes si patient alité)
    - › Les poussées sont favorisées par l'orthostatisme
    - › Fréquemment associé à des lésions cutanées inflammatoires
    - › Absence de signes hémorragiques cutanéo-muqueux
- Il faut bien sûr faire un examen clinique complet à la recherche de signes en faveur d'une étiologie :
  - Compléter l'examen dermatologique
  - Compléter l'examen hématologique
  - Rechercher des signes pour une maladie auto-immune :
    - › Phénomène de Raynaud
    - › Atteintes articulaires ou musculaires
    - › Signes digestifs dont les douleurs abdominales
    - › Polyneuropathie
    - › BU : hématurie microscopique, protéinurie
  - Historique précis de toutes les prises médicamenteuses

2. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Il est rapidement orienté par l'examen clinique (qui différencie purpura hématologique et vasculaire) et par les résultats d'une NFS :

- Thrombopénie : purpura hématologique
- Numération plaquettaire normale :
  - *A priori,* il s'agit d'un purpura vasculaire
  - Cependant, dans quelques cas rares, il s'agit d'un purpura hématologique lié à une thrombopathie :
    - › Donc, si la numération plaquettaire est normale et que le purpura correspond cliniquement à un purpura hématologique, il faut réaliser un temps d'occlusion plaquettaire (= PFA) pour rechercher une thrombopathie

A retenir : Certains purpuras peuvent être à la fois d'origine vasculaire et hématologique :

- CIVD et purpura infectieux : thrombopénie de consommation et lésions vasculaires
- Purpuras médicamenteux : thrombopénie toxique ou immuno-allergique et lésions vasculaires secondaires à une vascularite médicamenteuse

2.1. Etiologies de purpura hématologique

Thrombopénies

- Elles peuvent être :
  - Périphériques
  - Centrales
- L'examen clef de l'orientation diagnostique est le myélogramme
- Voir l'item 210 « Thrombopénie »

Thrombopathies

- Elles peuvent être :
  - Acquises
  - Constitutionnelles
- Voir l'item 212 « Syndrome hémorragique d'origine hématologique »

A retenir : Dans ce cas, le risque est un syndrome hémorragique grave, il faut donc réaliser le bilan suivant en urgence :

- Bilan de coagulation :
  - TP
  - TCA
  - Fibrinogène
  - Eléments complémentaires à la recherche d'une CIVD :
    - Monomères de fibrine
    - D-dimères
    - Facteur V
    - Facteur VIII
- Bilan pré-transfusionnel :
  - RAI
  - 2 déterminations de groupe sanguin (ABO + Rhésus + phénotype étendu)
- Au moindre doute sur une hémorragie intracrânienne :
  - Scanner cérébral
  - Fond d'œil

2.2. Etiologies de purpura vasculaire

2.2.1. *Atteinte vasculaire liée à une anomalie du contenu du vaisseau*

- C'est le contenu du vaisseau qui lèse la paroi vasculaire
- Les atteintes vasculaires liées à un agent infectieux sont aussi appelées « vascularites infectieuses »

Bactériémies

- Purpura fulminans méningococcique ou pneumococcique
- Purpura dans un sepsis compliqué de CIVD (mais non lié au méningocoque ou au pneumocoque : on ne parle donc pas de « purpura fulminans ») :
  - Streptocoque
  - Staphylocoque

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Gonocoque
- *Hæmophilus influenzæ*

- Endocardite infectieuse bactérienne

➲ Purpura lié à une thrombose du vaisseau

- CIVD
- Emboles de cristaux de cholestérol
- Embolies graisseuses
- Cardiopathie emboligène (emboles fibrino-cruoriques)
- Syndrome des anticorps antiphospholipides et autres thrombophilies

➲ Autre

- Formes graves d'infections virales :
  - EBV
  - CMV
  - VIH
  - Hépatites virales
  - Dengue
  - Infections à Parvovirus B19
  - Varicelle
  - Rougeole
- Paludisme
- Syndrome d'activation macrophagique

2.2.2. *Atteinte directe de la paroi du vaisseau*

➲ Fragilité vasculaire

- **Constitutionnelle :**
  - Maladie de Rendu-Osler = télangiectasie hémorragique familiale :
    - › Maladie héréditaire autosomique dominante
    - › Elle est caractérisée par une prolifération exagérée des capillaires, qui les rend fragiles
    - › Le diagnostic est clinique :
      - Syndrome hémorragique : épistaxis spontanées et répétées, hémorragies digestives
      - Télangiectasies cutanéo-muqueuses : lèvre inférieure, extrémités des doigts, muqueuse digestive)
      - Fistules artério-veineuses hépatiques, pulmonaires et du système nerveux central
  - Fragilité capillaire bénigne :
    - › Manifestations hémorragiques mineures, à type d'ecchymoses, parfois de pétéchies
    - › Essentiellement chez la femme
  - Maladies héréditaires du tissu conjonctif :
    - › Maladie d'Ehler-Danlos
    - › Syndrome de Marfan
- **Acquise :**
  - Hypercorticisme
  - Carence en vitamine C = scorbut
  - Diabète
  - Insuffisance rénale chronique
  - Cirrhose
  - Amylose
  - Dermite ocre, fragilité capillaire liée à une insuffisance veineuse chronique
  - Purpura sénile de Bateman, fragilité capillaire liée à une exposition cumulée au rayonnement solaire trop importante

➲ Vascularites

- **Des vaisseaux de moyen calibre :**
  - Périartérite noueuse
  - Maladie de Kawasaki
- **Des petits vaisseaux :**
  - Vascularites pauci-immunes associées aux ANCA :
    - › Granulomatose de Wegener
    - › Syndrome de Churg et Strauss
    - › Micropolyangéite
  - Vascularite à anticorps anti-membrane basale :
    - › Syndrome de Goodpasture
  - Vascularites à complexes immuns :
    - › Purpura rhumatoïde
    - › Cryoglobulinémie (voir chapitre « Immunoglobuline monoclonale »)
    - › Vascularites des connectivites :
      - Lupus érythémateux disséminé
      - Syndrome de Gougerot-Sjögren
      - Polyarthrite rhumatoïde
      - Maladie sérique
    - › Vascularites des cancers :
      - Hémopathies malignes
      - Cancers solides
    - › Vascularites médicamenteuses :
      - Sulfamides
      - β-lactamines
      - Tétracyclines
      - Diurétiques thiazidiques
      - Allopurinol
      - AINS
      - Kétoconazole
      - Kinine
      - Sels d'or
      - Hydantoïne
    - › Vascularites infectieuses (voir ci-dessus)

FICHE FLASH

PURPURA ITEM N°211

Définition

- Eruption cutanée pourpre, secondaire à l'extravasation de sang dans le derme, ne disparaissant donc pas à la vitro-pression

Diagnostic positif

- Purpura thrombopénique :
  - Maculeux (pétéchial, ecchymotique)
  - Diffus sur tout le corps
  - Signes associés : manifestations, hémorragiques cutanéo-muqueuses
- Purpura vasculaire :
  - Papuleux (nodulaire)
  - Déclive, favorisé par l'orthostatisme
  - Signes associés : lésions cutanées inflammatoires

Signes de gravité

- Caractéristiques du purpura : caractère extensif,
- Purpura ecchymotique ou nécrotique
- Syndrome infectieux (méningite, signes de choc)
- Syndrome hémorragique

Bilan

- NFS-plaquettes
- Purpura thrombopénique :
  - Bilan de coagulation
  - Bilan pré-transfusionnel,
  - +/- TDM et FO
- Purpura vasculaire :
  - Biopsie cutanée
  - NFS et bilan de coagulation
  - CRP, ionogramme, fonction rénale, BH, EPP
  - BU-ECBU, protéinurie des 24 heures
  - Hémocultures et sérologies virales
  - Echo coeur
  - Bilan dysimmunitaire

Etiologies

- Purpura hématologique :
  - Thrombopénie périphérique ou centrale
  - Thrombopathie acquise ou constitutionnelle

- Purpura vasculaire :
  - Atteinte du contenu du vaisseau :
    - › Bactériémie: purpura fulminans, sepsis avec CIVD, endocardite
    - › Thrombose : CIVD, emboles de cholestérol, embolie graisseuse, cardiopathie emboligène, SAPL, thrombophilie
    - › Infection virale grave ou parasitaire (paludisme)
    - › SAM
- Atteinte de la paroi du vaisseau :
  - Fragilité capillaire :
    - › Constitutionnelle : maladie de Rendu-Osler, pathologie du tissu conjonctif (Marfan, Ehler-Danlos)
    - › Acquise : hypercorticisme, scorbut, diabète, cirrhose, insuffisance rénale chronique, amylose, insuffisance veineuse
  - Vascularite :
    - › Des vaisseaux de moyen calibre : PAN, Kawasaki
    - › Des vaisseaux de petit calibre : vascularite à ANCA, vascularite des connectivites, vascularite des cancers, vascularite **médicamenteuse**
    - › Des vaisseaux de tout calibre : Behcet, Buerger, PM, DPM, déficit en complément, déficit en alpha1 antitrypsine

➲ Diagnostic différentiel

- **Erythème :** disparaissant à la vitro-pression
- **Angiomes et télangiectasies :** malformations vasculaires

➲ CAT en urgence à domicile en cas de purpura ecchymotique ou nécrotique

- 1ère dose immédiate, à domicile, en IV, d'antibiotique actif sur le méningocoque : Rocéphine ceftriaxone ou Claforan céfotaxime
- Puis transfert médicalisé (SAMU ou SMUR) en Soins intensifs ou en Réanimation

SYNDROME HEMORRAGIQUE D'ORIGINE HEMATOLOGIQUE

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Diagnostiquer un syndrome hémorragique d'origine hématologique | Interprétation les examens courants d'hémostase.

Taux de Prothrombine | Temps de Céphaline Activée | Temps de Saignement | Facteurs vitaminoK dépendants | Hypovitaminose K | IHC | Hémophilie | Maladie de Willebrand | CIVD, Fibrinolyse

1. PHYSIOLOGIE ET EXPLORATION DE L'HEMOSTASE ET DE LA COAGULATION

1.1. Généralités

➲ Rôle

- L'hémostase et la coagulation regroupent un ensemble de voies biochimiques dont le but est d'empêcher la sorti e du sang du secteur vasculaire si celui-ci présente une brèche

➲ Description des grandes étapes de l'hémostase générale

- Une brèche est faite dans la barrière vasculaire, dont la couche la plus interne est constituée de cellules endothéliales
- Cette brèche expose des substances qui vont activer l'hémostase
- Deux phénomènes apparaissent en même temps :
  - Les plaquettes se fixent à ces substances sous-endothéliales puis s'activent, c'est l'hémostase primaire
  - Des réactions biochimiques complexes aboutissent à la formation d'un réseau de fibrine autour des plaquettes, c'est la coagulation plasmatique
- Ces deux phénomènes aboutissent à la formation d'un caillot qui bouche la brèche vasculaire
  - Hémostase primaire et coagulation plasmatique sont deux phénomènes complémentaires qui ont le même but : fabriquer un caillot
- Pour éviter que ce caillot ne s'étende inutilement, l'hémostase primaire et la coagulation plasmatique sont inhibées par de nombreux facteurs
- Dans un second temps, après la cicatrisation de la brèche vasculaire par les fibroblastes et les cellules endothéliales, le caillot est détruit par fibrinolyse

1.2. Hémostase primaire

➲ Acteurs

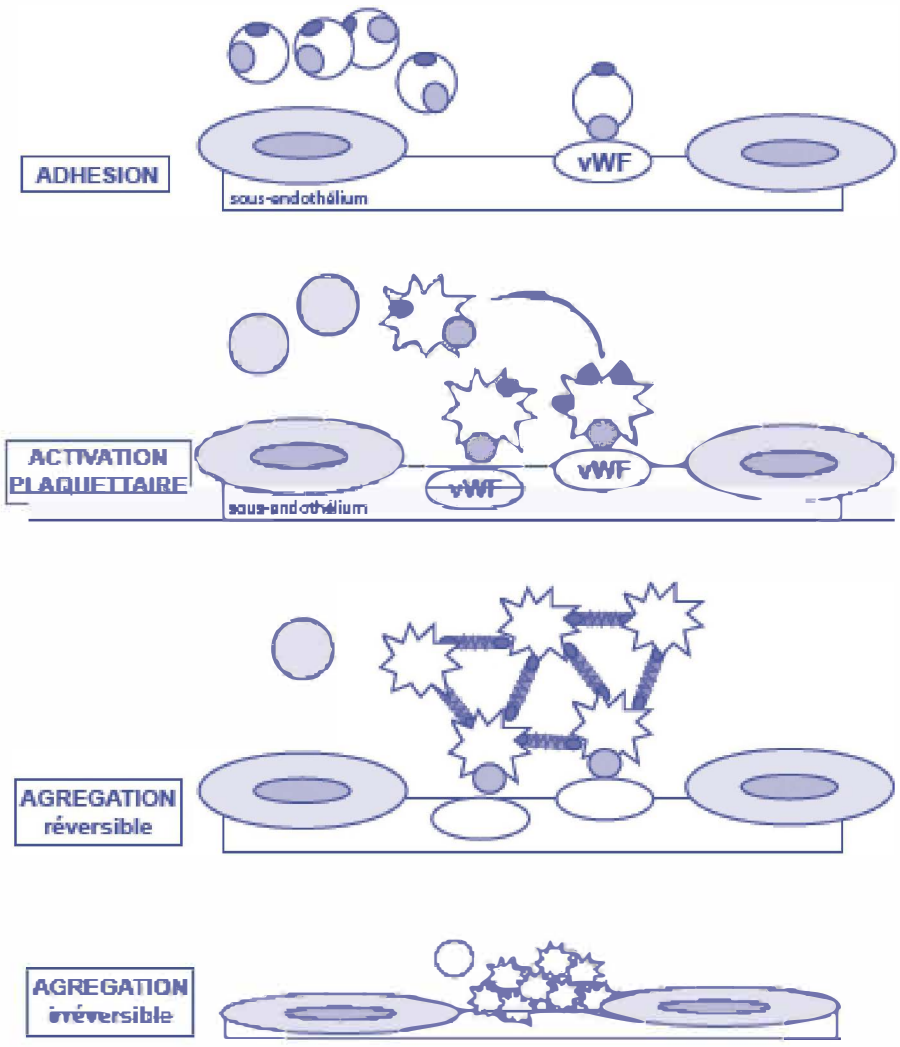
- Sous-endothélium
- Plaquettes

➲ Objectif

- Agrégation plaquettaire

➲ Description des grandes étapes de l'hémostase primaire

- Lors d'une lésion vasculaire, ce sont d'abord les plaquettes qui vont colmater la brèche.
- Elles se lient au sous endothélium par l'intermédiaire du facteur Willebrand (FW) et des GP Ib/IX.



- Cette ligation active la plaquette, ce qui aura pour conséquence :
  - La création du clou plaquettaire : les plaquettes se lient entre elles par l'intermédiaire du fibrinogène et des GP IIb/IIIa
  - La facilitation des réactions de la coagulation plasmatique (activation du facteur V), grâce aux phospholipides pro-coagulants qui sont exposés à l'extérieur de la plaquette

➲ Exploration de l'hémostase primaire

- Numération plaquettaire
- Temps de saignement
- Temps d'occlusion plaquettaire par la technique PFA

POUR COMPRENDRE

Facteur Willebrand et plaquettes

Le facteur de Wb, se trouvant dans le sous endothélium, a une conformation lui permettant de se fixer au récepteur GPIb des plaquettes. Cela n'est pas le cas pour les facteurs de Wb se trouvant dans le sang circulant

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

1.3. Coagulation plasmatique

Acteurs

- Adventice
- Facteurs de la coagulation

Objectif

- Formation d'un réseau de fibrine autour des plaquettes

Généralités

- La plupart des facteurs de la coagulation ont deux formes : l'une inactive et l'autre active
- Le fibrinogène est le substrat final des réactions de la coagulation plasmatique

Facteurs explorés par le TP

- Ce sont les facteurs de la voie extrinsèque
  - Facteur VII

Facteurs explorés par le TCA

- Ce sont les facteurs de la voie intrinsèque
  - Facteur XII
  - Facteur XI
  - Facteur IX
  - Facteur VIII

Facteurs explorés par le TP et le TCA

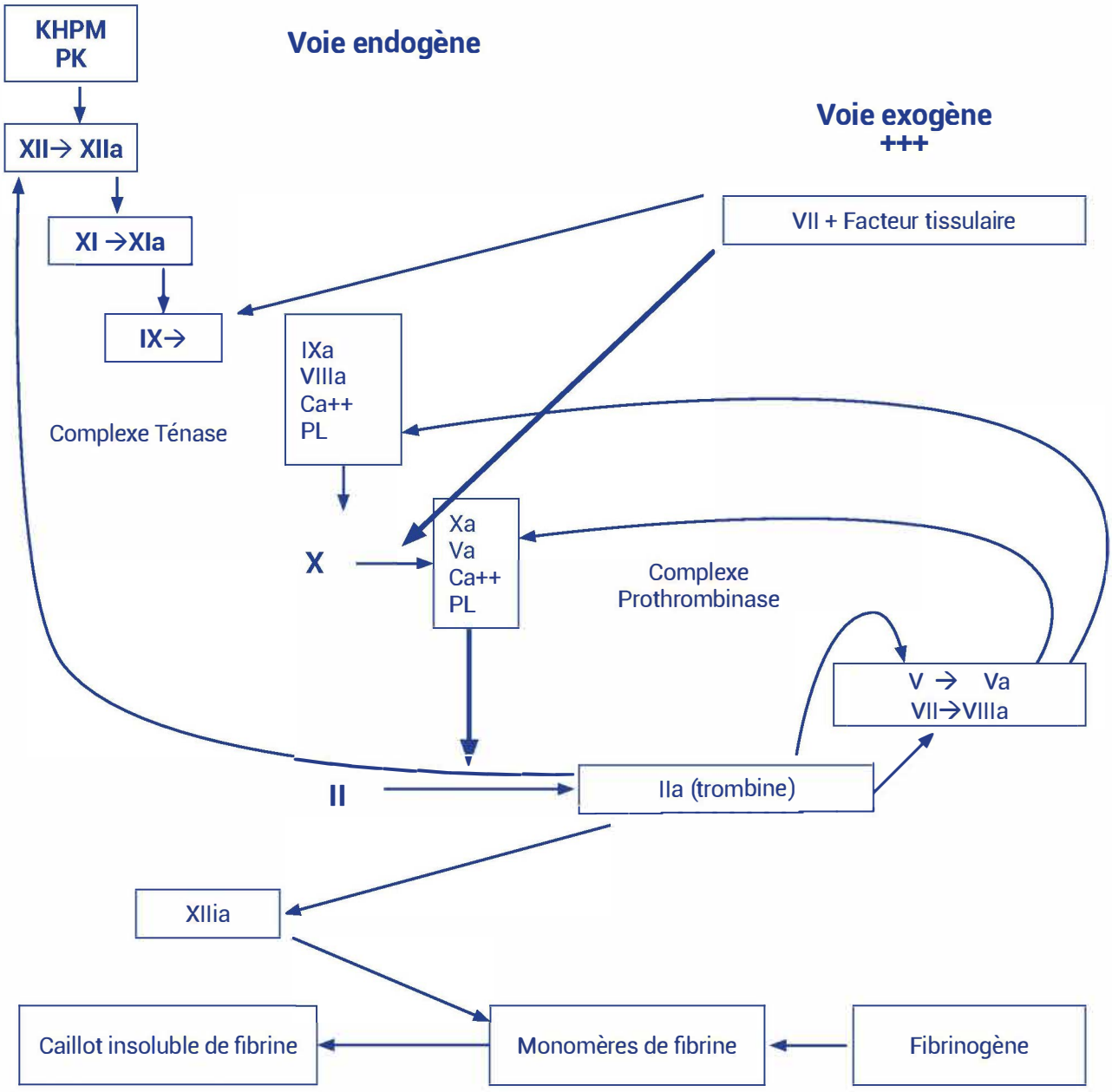
- Ce sont les facteurs de la voie commune
  - Facteur X
  - Facteur V
  - Facteur II = prothrombine
  - Facteur I = fibrinogène
  - Facteur XIII

La synthèse des protéines de la coagulation

- Elle est presque exclusivement hépatique
- Certains facteurs nécessitent de la vitamine K pour que le foie puisse les synthétiser, on les appelle « facteurs vitamine K dépendants » :
  - Facteur II
  - Facteur VII
  - Facteur IX
  - Facteur X

Autres temps de la coagulation plasmatique

- Temps de thrombine = TT, il explore la fibrinoformation *in vitro*, il dépend :
  - De la quantité de fibrinogène
  - De la qualité du fibrinogène
  - De la présence d'un éventuel inhibiteur de la fibrinoformation (comme l'héparine)
- Temps de reptilase, il explore uniquement la fibrinoformation et il n'est pas perturbé par la présence d'héparine, il dépend :
  - De la quantité de fibrinogène
  - De la qualité du fibrinogène



1.4. Inhibition physiologique de l'hémostase et de la coagulation

➲ Inhibition de l'hémostase primaire

- Il existe de nombreux inhibiteurs physiologiques de l'agrégation et de l'activation des plaquettes, ils sont tous synthétisés par la cellule endothéliale :
  - La prostacycline
  - Le monoxyde d'azote
  - Des ADPases, qui retirent un phosphate à l'ADP, le transformant en AMP

➲ Inhibition de la coagulation plasmatique

- L'antithrombine III (ATIII) :
  - L'ATIII est une protéine circulante synthétisée par le foie
  - Lorsque l'ATIII se lie aux héparane-sulfates présents sur la paroi vasculaire, il change de conformation, ce qui lui permet d'inhiber :
    - › Le facteur IIa
    - › Le facteur IXa

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

  - › Le facteur **Xa**
  - › Le facteur **XIa**
  - › Le facteur **XIIa**
- Le système protéine C/protéine S :
  - Les protéines C et S sont des protéines circulantes synthétisées par le foie
  - Leur synthèse est dépendante de la vitamine K
  - Une fois la protéine C activée par les cellules endothéliales, elle forme avec la protéine S un complexe qui inhibe :
    - › Le facteur **Va**
    - › Le facteur **VIIIa**
- L'ATIII, les protéines C et S sont synthétisées par le foie

1.5. Fibrinolyse

➲ Généralités

- Une fois le saignement stoppé et la paroi vasculaire cicatrisée, le caillot de fibrine doit être progressivement lysé pour permettre une reprise du flux sanguin

➲ Fibrinolyse

- C'est la plasmine qui va transformer la fibrine insoluble en produits de dégradation solubles
- La plasmine est issue de l'activation du plasminogène, une protéine circulante synthétisée par le foie

➲ Régulation de la fibrinolyse

- La fibrinolyse est inhibée par différentes protéines :
  - Le PAI-1
  - Le PAI-2 (synthétisé par le placenta)
  - L'α2-anti plasmine
  - Le TAFI (*thrombine activatable fibrinolysis inhibitor*)

2. ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DEVANT UN TROUBLE DE L'HEMOSTASE

2.1. Allongement isolé du TQ (ou abaissement isolé du TP)

- On considère les valeurs de TP < 70 % comme pathologiques. (TQ témoin voisin de 12 secondes)
- Il s'agit d'une atteinte isolée de la voie exogène de la coagulation plasmatique : F. **VII**

♦ ATTENTION PIEGE

Action de l'héparine sur le temps de quick (TQ)

- L'héparine ne modifie pas le TQ, bien qu'elle touche la voie commune.
- En effet, le test pratiqué pour obtenir le temps de Quick est réalisé en présence d'un inhibiteur de l'héparine (polybrène)

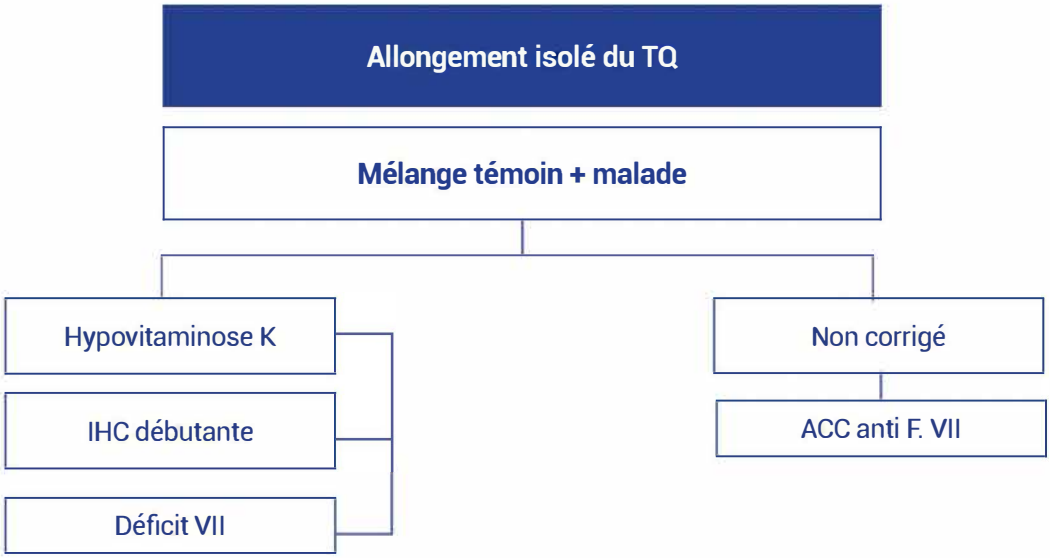
Orientations diagnostiques

- Traitement par AVK
- Hypovitaminose K (carence)
- Insuffisance hépatocellulaire débutante (le facteur **VII** a la demi-vie la plus courte, il est donc diminué en premier)
- Déficit constitutionnel en facteur **VII** (exceptionnel)
- ACC anti facteur **VII**

Conduite diagnostique

Mélange sérum témoin + sérum malade

- TP corrigé :
  - Déficit en vitamine K (AVK, carence)
  - Déficit constitutionnel en facteur **VII**
  - Insuffisance hépato-cellulaire débutante
- TP non corrigé :
  - ACC anti facteur **VII**



2.2. Allongement isolé du TCA

- On considère le TCA allongé lorsqu'il dépasse de 6 à 8 secondes le TCA du témoin mais la frontière n'est pas stricte. (TCA moyen entre 30 et 40 secondes selon les réactifs)
- Il s'agit d'une atteinte isolée de la voie endogène de la coagulation plasmatique : F. VIII, F. IX, F. XI, F. XII, prékallikréine (PK), Kinine de haut poids moléculaire (KHPM)
- PS : Les déficits de facteurs de la phase de contact (F. XII, PK, KHPM) n'entraînent jamais d'accidents hémorragiques même lorsqu'ils sont sévères.

➲ Orientations diagnostiques

- Présence d'héparine
  - Héparinothérapie
  - Contamination *ex vivo*
- Anticoagulant circulant (ACC) = Anticorps inhibiteur d'un facteur de la coagulation :
  - Anticorps anti phospholipides de type lupique
  - Anticorps anti F. VIII ou anti F. IX
  - Anticorps anti F. XI ou anti F. XII (plus rare)
- Déficit isolé d'un facteur de la coagulation :
  - Déficit en F. VIII => Hémophilie A ou Willebrand (vWF protège le F. VIII de la dégradation)
  - Déficit en F. IX => Hémophilie B
  - Déficit en F. XI => maladie de Rosenthal
  - Déficit en facteur de la phase contact : XII, PK (Fletcher), KHPM (Flaugeac)

➲ Conduite diagnostique

- Dosage Temps de thrombine (TT)
  - TT allongé (et temps de reptilase normal) => présence d'héparine
  - TT normal => absence d'héparine (2)
- Mélange témoin + malade
  - Non corrigé : Présence d'un anti coagulant circulant, chercher alors son site d'action et son titre.
    - › Anticorps anti phospholipides (SAPL)
    - › Anticorps anti F. VIII
    - › Anticorps anti F. IX
    - › Anticorps anti F. XI
    - › Anticorps anti F. XII, PK, KHPM
  - Corrigé : Doser le F. VIII, le IX puis les autres si VIII et IX normaux
    - › F. VIII abaissé :

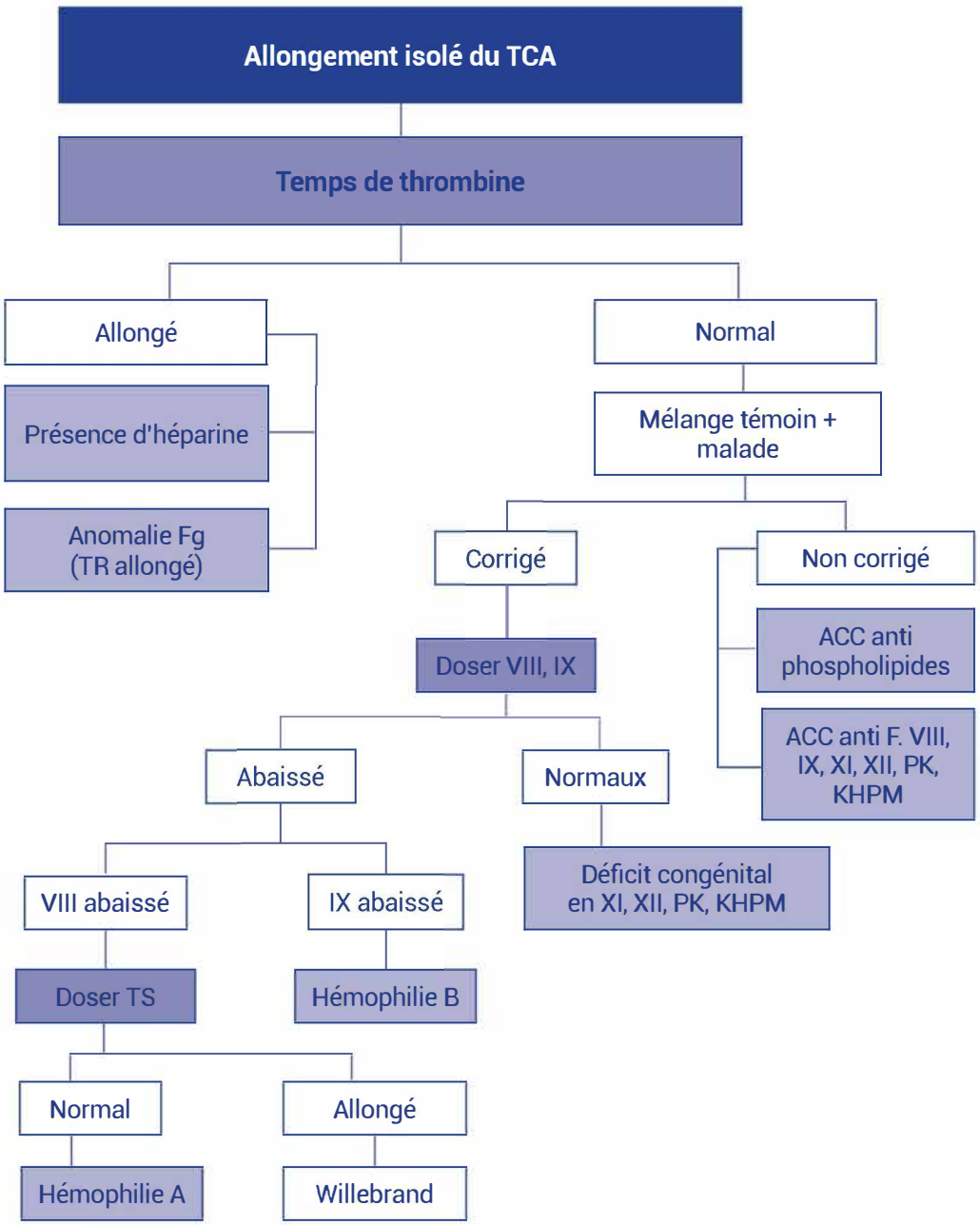
● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- TS normal => Hémophilie A
- TS allongé => Willebrand
  - › F. IX abaissé => Hémophilie B
  - › F. XI, XII, PK (Fletcher), KHPM (Flaugeac) abaissés : déficits congénitaux

A RETENIR

Temps de reptilase

- Protéine de venin
- Rôle : transforme le fibrinogène en thrombine
- Caractéristique : insensible à l'héparine
- Principe du test : permet d'identifier les allongements du temps de thrombine dus à la présence d'héparine dans le prélèvement



2.3. Allongement associé du TCA et du TQ

Il s'agit d'une atteinte de la voie commune de la coagulation plasmatique : F.X, F.V, F.II, F.I (fibrinogène)

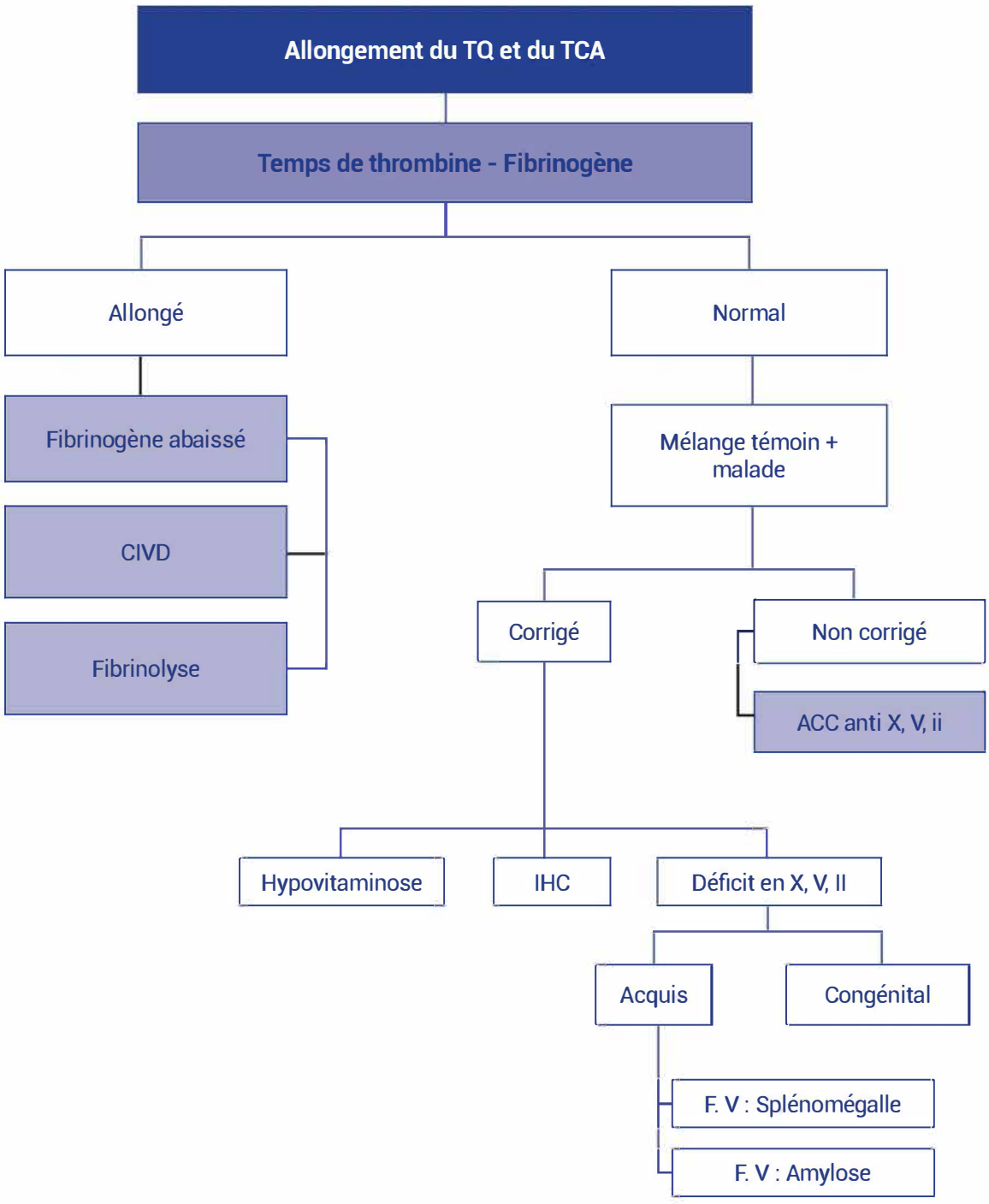
➲ Orientations diagnostiques

- Anomalie du Fibrinogène (F. I)
- Quantitative
  - CIVD
  - Fibrinolyse
  - Hypofibrinogénémie congénitale
  - Syndrome inflammatoire majeur (action antithrombine du fibrinogène)
- Qualitative
  - Dysfibrinogénémie
- Anomalie des facteurs X, V, II
- Hypovitaminose K
- IHC
- Déficit en X, V, II
  - Acquis
    - › F. V : Splénomégalie
    - › F. X : Amylose
  - Congénital
- ACC anti X, V, II

➲ Conduite diagnostique

- Eliminer les causes évidentes d'allongement du TQ et du TCA :
  - Traitement par AVK
  - CIVD
  - Insuffisance hépato-cellulaire
- Dosage du Temps de thrombine et du Fibrinogène
  - TT allongé et Fibrinogène abaissé (Fg < 0,7 g/L) :
    - › CIVD
    - › Fibrinolyse
    - › Hypofibrinogénémie congénitale
  - TT allongé et Fg normal : Anomalie de fonction = Dysfibrinogénémie
  - TT allongé et Fg augmenté (Fg > 7 g/L) : Syndrome inflammatoire majeur (action antithrombine du fibrinogène)
  - TT normal : Pas d'anomalie du fibrinogène => mélange témoin + malade
- Mélange témoin + malade
  - Corrigé
    - › Hypovitaminose K (F.V normal)
    - › IHC (F.V diminué)
    - › Déficit en X, V, II
      - Acquis
        - F. V : Splénomégalie
        - F. X : Amylose
      - Congénital
  - Non corrigé
    - › ACC anti X, V, II

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO



2.4. Allongement du temps de saignement (TS)

- On considère le TS allongé s'il est supérieur à 10 minutes.
- Il s'agit d'une atteinte plaquettaire quantitative ou qualitative, d'un déficit en facteur von Willebrand ou d'une atteinte de la paroi vasculaire.

A RETENIR

Temps d'occlusion plaquettaire (TOP)

- Il s'agit d'une exploration de la fonction plaquettaire *in vitro*, de façon simple et rapide (le TS se pratique *in vivo* selon la méthode d'Ivy-incision). Ce test très sensible tend à remplacer complètement le TS.
- L'orientation diagnostique devant un TOP allongé est la même que celle devant un TS allongé à une exception près : Les anomalies de la paroi vasculaire (TS allongé, TOP normal).
- Le TOP est inutilisable en cas de thrombopénie.

A RETENIR

Effets de l'anémie sur le TS et le TOP

- Toute anémie importante (hémoglobine inférieure à 8,5 g/dL), entraîne un allongement du TS et du TOP
- Cet allongement est corrigé par la correction de l'anémie

➲ Orientation diagnostique

Anomalie de la fonction plaquettaire :

- Quantitatif : Thrombopénie
  - Numération des plaquettes < 80.109/L
- Qualitatif : Thrombopathie
  - Acquise :
    - › Iatrogène : Aspirine, clopidogrel (Plavix®), autre antiagrégant (Ticlid®), Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), Pénicilline ou céphalosporine à forte dose
    - › Toxique : Intoxication OH aiguë
    - › Insuffisance rénale chronique
    - › Hépatopathies : cirrhose éthylique
    - › Dysglobulinémies : Myélome et Waldenström
    - › Syndromes myéloprolifératifs ou myélodysplasiques
  - Constitutionnelle :
    - › Maladie de Bernard-Soulier : Anomalie de l'adhésion plaquettaire, autosomique récessif
    - › Thrombasthénie de Glanzmann : Anomalie de l'agrégation, autosomique récessif
    - › Maladie du *pool* vide : Anomalie de sécrétion des granules intra-plaquettaires

Anomalie de la coagulation plasmatique :

- Maladie de Willebrand (TCA allongé)
- Afibrinogénémie (exceptionnelle)

Anomalie de la paroi vasculaire :

- TS allongé avec temps d'occlusion plaquettaire normal

➲ Conduite diagnostique

Numération des plaquettes

- Thrombopénie : cause ?
- Normale : état du TCA, TQ ?

Rechercher une anomalie du TCA et/ou TQ :

- TCA allongé et TQ normal : Maladie de Willebrand en dehors du type 2N où le TS est normal.
- TCA allongé et TQ allongé :
  - CIVD
  - Fibrinolyse
  - Afibrinogénémie congénitale

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- TCA et TQ normaux :
  - Rechercher cause évidente :
    - › Iatrogène : Aspirine, clopidogrel (Plavix®), autre antiaggrégant (Ticlid®), Antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS), Pénicilline ou céphalosporine à forte dose
    - › Toxique : Intoxication OH aiguë
    - › Insuffisance rénale chronique
    - › Hépatopathies : cirrhose éthylique
    - › Dysglobulinémies : Myélome et Waldenström
    - › Syndromes myéloprolifératifs ou myélodysplasiques
  - Autres causes congénitales :
    - › Maladie de Bernard et Soulier
    - › *Thrombasthénie de Glanzmann*
    - › Maladie du pool vide

3. SYNDROMES HEMORRAGIQUES DUS A UNE ANOMALIE DE L'HEMOSTASE

3.1. La maladie de Willebrand

➲ Généralités

- Maladie de Willebrand = maladie de von Willebrand
- C'est la plus fréquente des maladies hémorragiques constitutionnelles, avec une prévalence de 1% en moyenne dans la population générale
- Elle est due à un déficit qualitatif ou quantitatif en facteur Willebrand (FW)
- La transmission est autosomique (le gène du FW est situé sur le chromosome 12), le plus souvent dominante

POUR COMPRENDRE

- Le FW est une protéine multimérique circulante, synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes
- A l'état normal, il a deux fonctions :
  - Lors d'une effraction vasculaire, il permet aux plaquettes de se fixer au sous endothélium par l'intermédiaire des GP Ib/IX
  - Il transporte et stabilise le facteur VIII (en le protégeant des protéases)
- Selon le type de déficit, il existe 3 types de maladie de Willebrand :
  - Type 1 : déficit quantitatif parti el : il existe du FW normal mais en quantité diminuée
  - Type 2 : déficit qualitatif : le FW fonctionne mal mais il est en quantité normale dans le plasma
  - Type 3 : déficit quantitatif complet (forme sévère sur le plan hémorragique) : absence totale de FW, ce qui provoque un déficit en facteur VIII puisqu'il n'a plus son transporteur

➲ Clinique

- Il existe des antécédents familiaux de maladies hémorragiques
- On retrouve essentiellement des signes évocateurs d'un trouble de l'hémostase primaire :
  - Hémorragies cutanéo-muqueuses :
    - › Epistaxis
    - › Gingivorragies
    - › Bulles hémorragiques intra buccales
    - › Purpura dit thrombopénique : non infiltré, déclive, provoqué par un orthostatisme brutal ou par des frottements
    - › Ecchymoses
    - › Ménorragies et métrorragies
    - › Hémorragie sous conjonctivale
  - Saignements longs aux coupures

- Mais aussi des signes communs aux troubles de l'hémostase primaire et de la coagulation plasmatique :
  - Hémorragies provoquées par :
    - › Un traumatisme, même minime
    - › Une intervention chirurgicale
    - › Une extraction dentaire
    - › Une chute d'escarre
  - Hémorragies intra-crâniennes
  - Autres hémorragies extériorisées :
    - › Hématémèse
    - › Rectorragie
    - › Hémoptysie
- Dans les maladies de Willebrand de type 3, on observe également des manifestations hémorragiques liées à un déficit de la coagulation plasmatique, puisque le facteur VIII est déficitaire :
  - Hématomes profonds
  - Hématurie
  - Hémarthrose

➲ Diagnostic positif

- Il repose sur différents examens biologiques :
  - Temps de saignement (TS) ou temps d'occlusion plaquettaire
  - Numération plaquettaire
  - TCA
  - Dosage du facteur VIII
  - Dosage du FW antigène = vWF ag (*von Willebrand antigen*)
    - › Ce test détermine le taux de FW dans le plasma, sans juger de son activité biologique
  - Mesure de l'activité du cofacteur de la ristocétine = vW RCo (*von Willebrand ristocetine cofactor*)
    - › La ristocétine est un antibiotique qui change la conformation du FW, ce qui lui permet d'interagir avec les GP Ib/IX
    - › Ce test permet de mesurer l'activité biologique du FW dans le plasma
  - La recherche d'ACC (elle est négative dans tous les types de maladie de Willebrand)
- Ces tests permettent de poser le diagnostic de maladie de Willebrand et de déterminer son type :
  - Type 1 : déficit quantitatif partiel en FW :
    - › Transmission autosomique dominante
    - › TS ou temps d'occlusion plaquettaire allongé
    - › Taux de plaquettes normal
    - › Facteur VIII normal ou légèrement diminué
    - › vWF ag diminué
    - › vW RCo diminué (il y a moins de FW dans le plasma, donc son activité biologique est diminuée)
  - Type 2A : diminution de l'affinité du FW pour les plaquettes :
    - › Transmission autosomique dominante
    - › TS ou temps d'occlusion plaquettaire allongé
    - › Taux de plaquettes normal
    - › Facteur VIII diminué
    - › vWF ag normal ou légèrement diminué (le taux plasmatique de FW est normal, c'est son activité biologique qui est diminuée)
    - › vW RCo diminué
  - Type 2B : augmentation de l'affinité du FW pour les plaquettes, certains multimères de FW se fixent aux plaquettes circulantes et provoquent une thrombopénie :
    - › Transmission autosomique dominante
    - › TS ou temps d'occlusion plaquettaire allongé
    - › Thrombopénie
    - › Facteur VIII diminué
    - › vWF ag normal ou légèrement diminué (le taux plasmatique de FW est normal, c'est son activité biologique qui est anormale)
    - › vW RCo diminué

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Type 2N (type Normandie) : diminution de l'affinité du FW pour le facteur VIII, l'activité de fixation des plaquettes au sous endothélium est normale :
  - › Transmission autosomique récessive
  - › TS ou temps d'occlusion plaquettaire normal
  - › Taux de plaquettes normal
  - › Facteur VIII très diminué
  - › vWF ag normal
  - › vW RCo normal
- Type 3 : déficit quantitatif complet en FW :
  - › Transmission autosomique récessive
  - › TS ou temps d'occlusion plaquettaire très allongé
  - › Taux de plaquettes normal
  - › Facteur VIII très diminué
  - › vWF ag très diminué
  - › vW RCo très diminué (il n'y a pas de FW dans le plasma, donc son activité biologique est nulle)

➲ Diagnostic différentiel

- ACC spécifique du FW (anticorps anti-FW)
- Hémophilie

➲ Complications

- Choc hémorragique
- Anémie hémorragique
- Complications des transfusions itératives issues de nombreux donneurs :
  - Infection par le VIH
  - Infection par le VHB
  - Infection par le VHC
- Apparition d'un ACC dirigé spécifiquement contre le FW, il s'agit alors d'un allo-anticorps

Type	1	2A	2B	2N	3
Déficit	Quantitatif partiel en vWF	Qualitatif diminution affinité vWF - Pq	Qualitatif augmentation affinité vWF - Pq	Qualitatif diminution affinité vWF – F. VIII	Quantitatif complet en vWF
TS	↑	↑	↑	N	↑↑
Pq	N	N	↓	N	N
TCA	N ou ↑	N ou ↑	N ou ↑	↑↑	↑↑↑
F. VIII	N ou ↓	↓	↓	↓↓	↓↓
vWF Ag	↓	N	N	N	↓↓
vWF RCo	a	↓	↓	N	↓↓

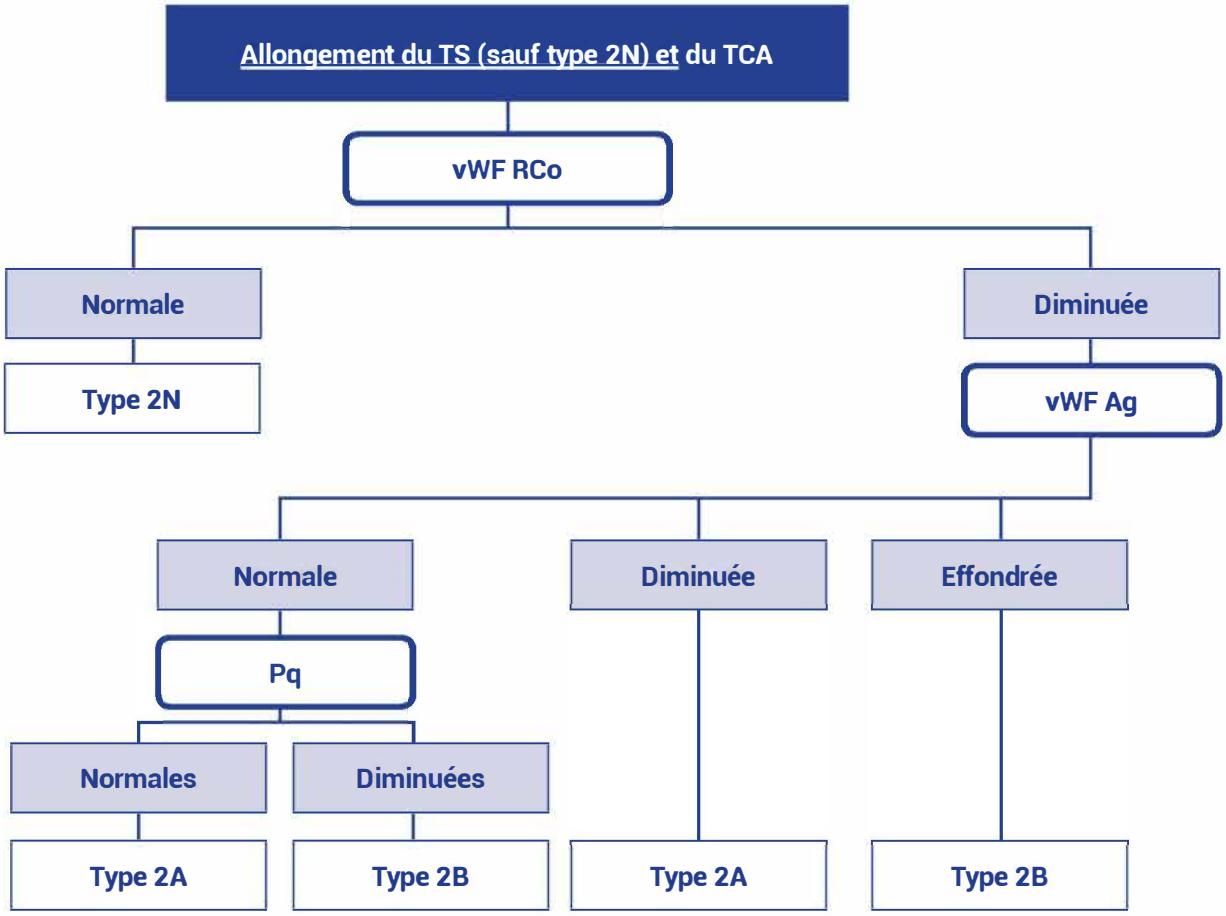
➲ Traitement

- Devant une hémorragie : voir le paragraphe « Conduite à tenir devant une hémorragie révélée en urgence »
  - L'hémostase générale est faite grâce à la desmopressine ou à la transfusion de concentrés de FW (voir ci-dessous)
- Traitement étiologique, il en existe deux possibles :
  - Desmopressine = DDAVP = analogue synthétique de la vasopressine = MINIRIN® :
    - › Induit la libération du FW et du facteur VIII à partir des compartiments cellulaires :

- Il est donc contre-indiqué dans les types 2B
  - › La réponse est rapide mais transitoire
  - › Ce traitement aboutit rapidement à un épuisement des réserves
  - › Ce traitement ne fonctionne que si le patient synthétise un peu de FW qualitativement normal :
- Il est donc inefficace dans les types 2 et les types 3
  - › Son efficacité est inconstante dans les types 1, il faut donc étudier la réponse à ce traitement avant de l'utiliser

- Concentrés de FW :
  - › Issus de donneurs sains : FW plasmatique purifié, traité par solvant-détergeant
  - › Ce traitement est efficace dans tous les types de maladie de Willebrand
  - › Réservé aux patients chez qui la desmopressine est inefficace ou contre-indiquée
  - › Certains concentrés comprennent du facteur VIII en plus de FW (indiqués lorsque le déficit en facteur VIII doit être compensé rapidement)

- Ces deux agents peuvent aussi bien être utilisés en traitement de fond, qu'en traitement d'une hémorragie aiguë (hémostase générale)



3.2. Hémophilie

➲ Généralités

- L'hémophilie est due à un déficit qualitatif ou quantitatif en :
  - Facteur VIII : hémophilie A (1 enfant atteint pour 5.000 naissances)
  - Facteur IX : hémophilie B (1 enfant atteint pour 30.000 naissances)
- Ce déficit est lié à une mutation sur le gène du facteur correspondant
- La transmission est récessive liée à l'X (le gène des facteurs VIII et IX sont situés sur le chromosome X) :
  - Atteinte exclusive des hommes
  - Les hommes sont atteints si le gène de leur seul chromosome X est muté
  - Les femmes sont conductrices de la mutation, par le gène de l'un de leurs deux chromosomes X, mais ne sont pas symptomatiques puisque l'autre gène est fonctionnel

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

POUR COMPRENDRE

Facteurs VIII et IX

- Les facteurs **VIII** et **IX** sont essentiels au fonctionnement du complexe ténase
- Ils sont impliqués dans la voie endogène de la coagulation plasmatique
- Il en résulte une hypocoagulabilité et une modification du TCA avec un TQ et TS normaux.

Clinique

- Il existe des antécédents familiaux de maladies hémorragiques
- On retrouve essentiellement des signes évocateurs d'un trouble de la coagulation plasmatique :
  - Hémarthrose :
    - C'est l'accident hémorragique le plus fréquent dans les hémophilies
    - Une hémarthrose se présente comme un gonflement articulaire douloureux, avec impotence fonctionnelle du membre
    - On observe des signes inflammatoires locaux
    - Dans l'hémophilie, les hémarthroses sont récidivantes
    - Les articulations atteintes sont, par ordre décroissant de fréquence :
      - Genou
      - Coude
      - Cheville
      - Poignet
      - Epaule
      - Hanche
  - Hématomes profonds :
    - Ils sont post-traumatiques, parfois pour des traumatismes infimes (non perceptibles)
    - La symptomatologie d'un hématome du psoas peut porter à confusion (voir ci-dessus)
  - Hématurie
- Mais aussi des signes communs aux troubles de l'hémostase primaire et de la coagulation plasmatique :
  - Hémorragies provoquées par :
    - Un traumatisme, même minime
    - Une intervention chirurgicale
    - Une extraction dentaire
    - Une chute d'escarre
  - Hémorragies intra-crâniennes
  - Autres hémorragies extériorisées :
    - Hématémèse
    - Rectorragie
    - Hémoptysie
- Le syndrome hémorragique dépend de la sévérité du déficit en facteur **VIII** ou en facteur **IX**

Diagnostic positif

- Il repose sur différents examens biologiques :
  - Temps de saignement (TS) ou TOP : normal
  - Numération plaquettaire : normale
  - TCA : allongé
  - TQ : normal
  - Dosage spécifique du facteur **VIII** ou du facteur **IX** : diminué
  - Recherche d'ACC : négative
- On classe les hémophilies selon la sévérité du déficit :
  - Hémophilie sévère : facteur **VIII** ou facteur **IX** < 1%
    - Le syndrome hémorragique est grave, il apparaît vers l'âge d'un an
  - Hémophilie modérée : 1% < facteur **VIII** ou facteur **IX** < 5%
    - Le syndrome hémorragique est beaucoup moins invalidant

- Hémophilie mineure : 5% < facteur VIII ou facteur IX < 50%
  - › Le syndrome hémorragique est uniquement provoqué par un traumatisme important ou une intervention chirurgicale, même minime (comme une avulsion dentaire)
  - › La gravité de ces formes vient donc de leur méconnaissance

➲ Diagnostic différentiel

- ACC spécifique du facteur VIII ou du facteur IX (anticorps anti-VIII ou anti-IX)
- Maladie de Willebrand

➲ Complications

- Arthropathie hémophilique :
  - Elle est due à des hémarthroses répétées
  - Raideur articulaire et diminution des amplitudes articulaires
- Compression par un hématome profond :
  - D'un nerf
  - D'un gros vaisseau
  - Des voies aériennes supérieures : c'est le cas dans le classique hématome du plancher buccal
- Choc hémorragique
- Anémie hémorragique
- Complications des transfusions itératives issues de nombreux donneurs :
  - Infection par le VIH
  - Infection par le VHB
  - Infection par le VHC
- Apparition d'un ACC dirigé spécifiquement contre le facteur VIII ou le facteur IX, il s'agit alors d'un allo-anticorps :
  - Cette complication est fréquente chez les hémophiles sévères
  - Elle est suspectée devant l'apparition d'une inefficacité de la transfusion du facteur déficitaire (VIII pour l'hémophilie A, IX pour l'hémophilie B)
  - Elle doit être recherchée régulièrement

➲ Traitement

- Devant une hémorragie : voir le paragraphe « Conduite à tenir devant une hémorragie révélée en urgence »
  - L'hémostase générale est faite grâce à la transfusion de concentrés du facteur déficitaire
- Selon la fréquence et la gravité des manifestations hémorragiques, on peut proposer un traitement substitutif par des transfusions de concentré purifié du facteur déficitaire :
  - Hémophilie A : transfusion de concentré de facteur VIII purifié
  - Hémophilie B : transfusion de concentré de facteur IX purifié

POUR LES FUTURS HEMATOLOGUES

Autres déficits constitutionnels de la coagulation plasmatique

- Les autres déficits constitutionnels de la coagulation plasmatique sont nombreux et variés mais rarissimes
- Les déficits, mêmes complets, du facteur XII, de la prékallicréine ou du KHPM ne sont pas symptomatiques
  - Ces protéines de la voie endogène ne sont pas indispensables (voir ci-dessus)
- Les différents déficits de fonction peuvent être dus à des anomalies quantitatives ou qualitatives des facteurs de la coagulation
- En voici une liste non exhaustive :
  - Déficit en fibrinogène
  - Déficit en facteur II
  - Déficit en facteur V
  - Déficit en facteur VII
  - Déficit en facteur X
  - Déficit en facteur XI
  - Déficit en facteur XIII

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO



3.3. Insuffisance hépatocellulaire

➲ Diagnostic

- Le foie synthétise la grande majorité des protéines de la coagulation (pro et anti-coagulantes)
- La synthèse de toutes ces protéines est diminuée en cas d'insuffisance hépatocellulaire, mais le déficit prédomine sur les protéines pro-coagulantes, on observe donc :
  - Un allongement du temps de Quick (sensible)
  - Un allongement du TCA
  - Une diminution du dosage de tous les facteurs de la coagulation, sauf le facteur VIII qui est normal (sa synthèse n'est pas exclusivement hépatique)
  - Dans les insuffisances hépatocellulaires sévères, le taux de fibrinogène circulant baisse, ce qui s'accompagne d'un allongement du temps de thrombine
- Le facteur V est utilisé pour quantifier l'insuffisance hépatocellulaire :
  - Il est indépendant de la vitamine K, l'insuffisance hépatocellulaire n'est donc pas surestimée par une éventuelle hypovitaminose K
  - Il a une valeur pronostique dans l'insuffisance hépatocellulaire aiguë
- Par ailleurs, on peut observer :
  - Thrombopénie par hypersplénisme secondaire à l'hypertension portale
  - Thrombopathie (toxicité médicamenteuse ou de l'alcool)

➲ Traitement

- Traitement étiologique :
  - Traitement de l'hépatopathie provoquant l'insuffisance hépatocellulaire (elle n'est pas toujours réversible)
- Traitement symptomatique :
  - Transfusion de plasma frais congelé
    - › Le déficit de synthèse est global, il faut donc apporter l'ensemble des protéines intervenant dans la coagulation
    - › La transfusion d'un facteur purifié est donc contre-indiquée, puisqu'elle ferait pencher la balance d'un côté ou d'un autre (pro-coagulant ou anti -coagulant)

3.4. Hypovitaminose K

A RETENIR

Facteurs dépendants de la vitamine K

- Facteur II
- Facteur VII
- Facteur IX
- Facteur X
- Protéine C
- Protéine S

POUR COMPRENDRE

Vitamine K : RAPPEL

1. Sources de vitamine K :

- Apports exogènes (vitamine K1), ce sont les apports de l'alimentation :
  - Légumes verts : chou, brocoli, épinard, salade
  - Foie
  - Jaune d'œuf
- Apports endogènes (vitamine K2)
  - Synthétisée par les bactéries de la flore intestinale

2. Métabolisme de la vitamine K :

- La vitamine K est liposoluble
- Elle doit être complexée aux sels biliaires pour pouvoir être absorbée par les hépatocytes
- Elle est ensuite stockée au niveau des hépatocytes

3. Rôle de la vitamine K :

- Les facteurs de la coagulation vitamine K – dépendants sont synthétisés par les hépatocytes sous forme non fonctionnelle (inactivée)
- Par un processus de gamma-carboxylation post transcriptionnelle, la vitamine K permet l'activation des facteurs VK – dépendants, ce qui les rend fonctionnels
- L'hypovitaminose K est donc responsable d'hypocoagulabilité, voire de syndrome hémorragique

Diagnostic positif

- Il repose sur différents examens biologiques :
  - Temps de saignement (TS) ou TOP : normal
  - Numération plaquettaire : normale
  - TCA : allongé
  - TQ : allongé
  - Dosages spécifiques des facteurs II, VII, IX et X, et des protéines C et S : diminués
  - Dosage du facteur V : normal
  - Recherche d'ACC : négative

Etiologies chez l'adulte

- Malabsorption :
  - Spécifique : diminution du taux de sels biliaires dans la lumière intestinale :
    - Cholestase
    - Chélation des sels biliaires (par l'absorption de cholestyramine, de paraffine)
  - Globale :
    - Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)
    - Maladie cœliaque
    - Résections grêliques étendues
- Carence d'apport :
  - Exogène :
    - Dénutrition
    - Nutrition parentérale prolongée
  - Endogène :
    - Destruction de la flore bactérienne intestinale par une antibiothérapie large spectre

La maladie hémorragique du nourrisson

- Ce syndrome est dû à une carence en vitamine K, alors que les hépatocytes du nourrisson sont encore immatures (cette immaturité est normale)
- Le tableau clinique typique associe :
  - Allaitement maternel exclusif sans supplémentation en vitamine K (le lait de mère est pauvre en vitamine K)
  - Syndrome hémorragique non spécifique après un intervalle libre de 48 heures

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- On peut identifier des facteurs favorisants :
  - Prématurité
  - Grossesse multiple
  - Antibiothérapie large spectre périnatale

➲ Traitement

- Il est d'abord préventif : supplémentation intraveineuse ou intramusculaire en vitamine K systématiquement chez :
  - Les patients présentant un syndrome de malabsorption
  - Les patients recevant une nutrition parentérale prolongée
  - Les patients recevant une antibiothérapie large spectre prolongée
  - Tous les nouveaux nés
- Il est également curatif :
  - Traitement étiologique : correction de la cause du déficit
  - Supplémentation :
    - › En vitamine K (IV lente), ce qui corrige les déficits en 12 heures
    - › En facteurs de la coagulation, ce qui corrige les déficits instantanément : plasma frais congelé

➲ Action des AVK

- Les anti-vitamines K (AVK) induisent rapidement une carence en vitamine K, ce qui empêche la synthèse des facteurs II, VII, IX et X ainsi que des protéines C et S
  - L'effet global de la carence en vitamine K est un effet anticoagulant
  - Cependant, les demi-vies des protéines C et S sont les plus courtes des facteurs vitamine K dépendants, ce sont donc ces deux facteurs qui sont déficitaires en premier
    - › Dans les premiers jours d'un traitement par AVK, l'effet est donc procoagulant
- C'est pourquoi le traitement par AVK doit être commencé alors qu'un autre traitement anticoagulant est administré, ce traitement peut ensuite être arrêté

3.5. Coagulation intravasculaire disséminée = CIVD

➲ Définition

- C'est l'activation non contrôlée et diffuse de la coagulation, par libération massive de substances procoagulantes dans la circulation sanguine
- On observe une extension du phénomène de coagulation en dehors des zones où elle a été initiée
- En parallèle, se développe une coagulopathie de consommation : les acteurs de coagulation sont consommés et ne peuvent donc plus être utilisés là où l'on a besoin d'eux
- Deux phénomènes s'associent dans la CIVD, et l'un ou l'autre pouvant prédominer :
  - La fibrinoformation
  - La fibrinolyse
- Les capacités de contrôle du processus de coagulation se retrouvent dépassées

🧠 A RETENIR

Principales causes de la CIVD :

- Le plus souvent, c'est la libération brusque dans la circulation d'une grande quantité de facteur tissulaire qui déclenche une CIVD :
  - Lésions tissulaires étendues (par exemple, la prostate et le placenta sont riches en facteur tissulaire) :
    - › Polytraumatisme
    - › Chirurgie lourde
    - › Brûlures (cardiaque, pulmonaire, CEC)
    - › Pathologies obstétricales :
      - Hématome rétro-placentaire
      - Placenta prævia
      - Mort in utero
      - Embolie amniotique

        - Pré-éclampsie et éclampsie
        - Massage prostatique
    - Expression pathologique du facteur tissulaire par les cellules circulantes ou les cellules endothéliales déclenchée par :
        - Toxines infectieuses :
            - Bactériémie
            - Infections virales sévères
            - Paludisme à plasmodium falciparum
        - Cytokines :
            - Hémopathies malignes (la CIVD est constante dans la LAM 3)
            - Cancers solides
            - Syndrome d'hyperthermie maligne
            - Hémolyse
            - Accident transfusionnel
- Une CIVD peut aussi être déclenchée par la libération d'enzymes protéolytiques dans la circulation :
    - Venins
    - Trypsine lors de pancréatites aiguës

➲ Tableau Clinique

- Le tableau clinique de CIVD associe :
    - Des manifestations thrombotiques :
        - Thromboses atteignant d'abord les microcirculations distales et terminales
    - Des manifestations hémorragiques :
        - Elles sont diffuses et souvent provoquées (par un traumatisme, un prélèvement, etc.)
- Dans les formes aiguës de CIVD, le tableau est celui d'un choc :
    - Il est lié à une hypovolémie efficace par augmentation de la perméabilité vasculaire

➲ Diagnostic biologique

Anomalies biologiques à rechercher :

- Les acteurs de la coagulation sont consommés :
    - Thrombopénie
    - Hypofibrinogénémie
    - Allongement de tous les temps de la coagulation
    - Diminution du dosage de tous les facteurs de la coagulation
- Les produits d'activation et de dégradation de ceux-ci augmentent :
    - Augmentation des monomères de fibrine et des complexes solubles (reflet de la fibrinoformation)
    - Augmentation des D-dimères (reflet de la fibrinolyse)

Définition de la CIVD biologique (Consensus de médecine d'urgence et réanimation, 2002)

- Présence d'un taux de D-Dimère > 500 µg/L associé à
- 1 critère majeur ou
- 2 critères mineurs

Paramètres	Majeur	Mineur
Pq (G/L)	≤ 50	50 à 100 G/L
TP (%) < 50		50 à 65 %
Fibrinogène (g/L)	-	≤ 1

➲ CIVD clinique :

- Signes thrombotiques
- Signes hémorragiques

➲ Diagnostic différentiel

- Fibrinolyse primitive (cf. ci-dessous)

➲ Traitement

- Le traitement étiologique est toujours indispensable
- Pour casser l'extension du processus de coagulation, un traitement anticoagulant est toujours nécessaire :
  - Antithrombine
  - Protéine C activée
- Le traitement substitutif en facteurs de la coagulation n'est indiqué qu'en cas de syndrome hémorragique important. En effet, le fait d'apporter des facteurs de la coagulation entretient le processus de CIVD :
  - Plasma frais congelé
  - Transfusion plaquettaire
  - Il faut éviter le PPSB qui augmente le risque thrombogène, il n'apporte que des facteurs procoagulants alors que le plasma frais congelé apporte tous les facteurs

♦ ATTENTION PIEGE

A quoi sert le facteur VIII ?

Le dosage du facteur VIII peut permettre de faire la différence entre une CIVD et une insuffisance hépatocellulaire :

- Il est abaissé dans les CIVD
- Il est normal dans les insuffisances hépatocellulaires

3.6. Fibrinolyse primitive

➲ Physiopathologie

- Fibrinolyse systémique massive et non contrôlée
- Elle est souvent due à une libération importante de t-PA dans la circulation

➲ Diagnostic

- Clinique : syndrome hémorragique sévère
- Paraclinique :
  - Hypofibrinogénémie
  - Dosage des autres facteurs de la coagulation normal
  - Temps de lyse des euglobulines très raccourci
  - Taux de plaquettes normal

Tableau récapitulatif des différents troubles de l'hémostase secondaire :

	CIVD	Fibrinolyse primitive	Insuffisance hépatocellulaire	Hypovitaminose K
Taux de Plaquettes	Abaissé	Normal	Normal (sauf hypersplénisme)	Normal
TQ	Allongé	Allongé	Allongé	Allongé
TCA	Allongé	Allongé	Allongé	Allongé
TT	Allongé	Allongé	Allongé	Normal
Fg (I)	Abaissé	Abaissé	Abaissé	Normal
F. II, VII, IX, X	Abaissé	Abaissé	Abaissé	Abaissé
F. V	Abaissé	Abaissé	Abaissé	Normal
F. VIII	Abaissé	Abaissé	Normal	Normal
D-Dimères	Elevés	Elevés	Normaux	Normaux
PDF	Elevés	Elevés	Normaux	Normaux
Complexes Solubles	Elevés	Absents	Absents	Absents
Tps lyse des euglobulines	Normal ou raccourci	Très raccourci	Normal ou raccourci	Normal ou raccourci

3.7. Anticoagulants circulants pathologiques

➲ Différents types d'ACC

- Les ACC sont des Anticorps dirigés contre des acteurs de la coagulation
- Il existe deux types d'ACC :
  - Anticorps dirigé contre un des facteurs de la coagulation :
    - › L'anticorps anti-facteur VIII est le plus fréquent
  - Anticorps dirigé contre un phospholipide :
    - › Anticoagulant circulant de type lupique : révélé par allongement isolé du TCA
- Leurs conséquences cliniques s'opposent :
  - Anticorps dirigé contre un des facteurs de la coagulation :
    - › On retrouve des manifestations hémorragiques
  - Anticorps dirigé contre un phospholipide :
    - › On retrouve des manifestations thrombotiques

➲ Diagnostic positif

- Recherche d'un anticoagulant circulant (voir ci-dessus)
- Identification de cet Anticorps :
  - Recherche d'un Anticorps dirigé contre un des facteurs de la coagulation
    - › S'il existe un Anticorps dirigé contre un des facteurs de la coagulation, ce facteur sera en quanti té diminuée
    - › On va donc doser spécifiquement les facteurs de la coagulation
  - Recherche d'un anticorps dirigé contre un phospholipide = anticoagulant de type lupique :
    - › Anticorps anti-cardiolipine
- Anticorps anti -β2GPI

➲ Diagnostic étiologique

- Anticorps dirigé contre un des facteurs de la coagulation, il faut rechercher plusieurs causes potentielles :
  - Cancer solide
  - Hémopathie maligne
  - Maladie auto-immune
  - Immunoglobuline monoclonale
  - Certaines infections virales
- Anticorps dirigé contre un phospholipide :
  - Voir l'item 224, partie thrombophilie : syndrome des anticorps anti-phospholipides

POUR LES FUTURS HEMATOLOGUES

Les ACC dirigés contre un des facteurs de la coagulation :

- Auto-anticorps : voir les étiologies ci-dessus
- Allo-anticorps : chez les patients atteints d'un déficit constitutionnel en un facteur de la coagulation, les transfusions itératives en facteur déficitaire aboutissent à une alloimmunisation contre ce facteur
  - Exemple : Anticorps anti -facteur VIII chez un hémophile A sévère

4. CONDUITE A TENIR DEVANT UN SYNDROME HEMORRAGIQUE AIGU

4.1. Bilan clinique

➲ Signes cliniques de complications

- Evaluation clinique de l'état hémodynamique :
  - Tension artérielle
  - Fréquence cardiaque
  - Saturation en O_2
  - Marbrures, etc.

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Recherche de souffrance cardiaque
  - Douleur thoracique (angor fonctionnel)
  - ECG
- Recherche de souffrance neurologique
  - Examen clinique neurologique
- Recherche de souffrance rénale :
  - Diurèse (anurie ?)
  - BU

➲ Signes évoquant une cause locale au saignement

- La cause locale peut être la seule étiologie du saignement, sans troubles de l'hémostase primaire ou de la coagulation plasmatique
- Les causes locales sont nombreuses et variées (la liste suivante reprend certaines causes triées par type d'hémorragie mais n'est absolument pas exhaustive, pour plus de détails voir les items correspondant) :
  - Hémorragie extériorisée :
    - › Epistaxis : traumatisme, malformation vasculaire
    - › Hématémèse : varices œsophagiennes, ulcères gastro-duodénaux
    - › Hémoptysie : cancer bronchique, aspergillose pulmonaire, DDB
    - › Rectorragie : cancer colorectal, hémorroïdes internes
    - › Méléna : varices œsophagiennes, ulcères gastro-duodénaux, cancer colique
    - › Hématurie : cancer de vessie, hématuries néphrologiques
    - › Hémorragies gynécologiques : GEU, hématome rétro placentaire, *placenta previa*, cancer de l'endomètre
  - Hémorragie profonde :
    - › Hémopéritoine, hématome splénique, hépatique ou rénal : traumatisme
  - Hémothorax : traumatisme, rupture de gros vaisseaux médiastinaux

➲ Signes de trouble de l'hémostase primaire

- Hémorragies cutanéo-muqueuses :
  - Epistaxis
  - Gingivorragies
  - Bulles hémorragiques intra buccales
  - Purpura dit thrombopénique : non infiltré, déclive, provoqué par un orthostatisme brutal ou par des frottements
  - Ecchymoses
  - Ménorragies et métrorragies
  - Hémorragie sous conjonctivale
- Saignements longs aux coupures

➲ Signes de trouble de la coagulation plasmatique

- Hématomes profonds (avec en parti culier l'hématome du psoas)
- Hématurie
- Hémarthrose

➲ Signes pouvant être rencontrés dans les deux cas

- Hémorragies provoquées par :
  - Un traumatisme, même minime
  - Une intervention chirurgicale
  - Une extraction dentaire
  - Une chute d'escarre
- Hémorragies intra-crâniennes
- Autres hémorragies extériorisées :
  - Hématémèse
  - Rectorragie
  - Hémoptysie

ATTENTION PIEGE

Reconnaître un hématome du psoas :

- Arguments à l'interrogatoire pour une circonstance favorisante :
  - Présence d'un traitement anticoagulant avec : augmentation récente des doses, absence de surveillance biologique, surdosage récent, interaction avec un autre médicament récemment introduit ou dont la dose aurait été récemment modifiée, modification récente du régime alimentaire
  - Pathologie héréditaire de la coagulation (le plus souvent de la coagulation plasmatique) : hémophilie
- Signes fonctionnels d'hématome du psoas :
  - Absence d'antécédent de lombalgie ou de radiculalgie
  - Cruralgie sans lombalgie associée, de début aigu, très intense
- Signes physiques d'hématome du psoas :
  - Psoïtis : contracture douloureuse, permanente et invincible du psoas à l'origine d'une flexion irréductible de la hanche
  - Impotence fonctionnelle totale du membre inférieur concerné
  - Douleur de la fosse iliaque profonde, à la palpation
  - Déficit sensitif : hypoesthésie superficielle à la face antérieure de la cuisse
  - Déficit moteur : parésie ou paralysie du quadriceps

4.2. Bilan paraclinique

Bilan étiologique

- Le bilan de première intention comporte :
  - NFS
  - TP
  - TCA
  - Fibrinogène
- Le TS et TOP ne sont réalisés que devant l'association :
  - De signes de trouble de l'hémostase primaire
  - D'un taux de plaquettes normal
  - De l'absence de prise de médicament antiagrégant

Bilan prétransfusionnel

- 2 déterminations de groupe sanguin (ABO + Rhésus + phénotype étendu)
- Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)

Bilan des complications

- Cardiaques :
  - ECG
  - Enzymes cardiaques : Troponine, CPK
- Rénales :
  - Créatinine
  - Urée
  - Ionogramme sanguin

4.3. Prise en charge thérapeutique

Hémostase locale

- Elle doit toujours être envisagée, mais n'est pas toujours possible
- Elle dépend du type d'hémorragie :
  - Hémorragie extériorisée :
    - Epistaxis : méchage antérieur et/ou postérieur
    - Hématémèse : fibroscopie œsogastroduodénale
    - Hémoptysie : fibroscopie bronchique, radiologie interventionnelle
    - Rectorragie : coloscopie ou rectosigmoïdoscopie

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

  - › Méléna : fibroscopie œsogastroduodénale en priorité
  - › Hématurie : cystoscopie
  - › Hémorragies gynécologiques : hystéroscopie
- Hémorragie profonde :
  - › Hématomes du psoas : pas d'hémostase locale possible
  - › Hémopéritoine, hématome splénique, hépatique ou rénal : cœlioscopie ou laparotomie
  - › Hémothorax : éventuellement thoracotomie

➲ Hémostase générale

- Elle dépend de l'étiologie du saignement :
  - Cause purement locale : généralement pas d'hémostase générale, parfois EXACYL®
  - Déficit connu en un facteur de la coagulation : transfusion du facteur déficitaire en urgence
  - Thrombopénie : transfusion de concentrés plaquettaires en urgence

➲ Traitement symptomatique des pertes sanguines

- Le but est de reconstituer une masse sanguine normale, selon l'importance du saignement :
  - Remplissage vasculaire par des colloïdes ou des cristalloïdes
  - Transfusion de culots érythrocytaires
  - Transfusion de concentrés plaquettaires
  - Transfusion de plasma frais congelé
- Si les pertes sont faibles, aucune supplémentation des pertes sanguines n'est nécessaire

5. EDUCATION D'UN PATIENT ATTEINT D'UN TROUBLE DE L'HEMOSTASE

➲ Information

- Sur le risque hémorragique
- Sur la conduite à tenir en cas d'hémorragie
- Information génétique sur les risques de transmission à leur descendance pour les troubles congénitaux

➲ Règles hygiénodiététiques

- Brossage des dents avec une brosse extra-souple
- Pas de rasage avec lame
- Eviter les activités à risque traumatique

➲ Prévention de la iatrogénie

- Contre-indication de :
  - Tous les antiagrégants plaquetaires
  - Tous les anticoagulants
  - Toute injection intramusculaire
- Vaccination contre l'hépatite B, chez ces patients qui :
  - Sont souvent transfusés lors d'épisodes hémorragiques

et/ou

  - Reçoivent de nombreux concentrés de facteurs de la coagulation, chaque concentré étant issu d'un nombre important de donneurs (plus le nombre de donneurs augmente, plus le risque qu'il y en ait un porteur de l'hépatite B augmente)

➲ Autre

- Remise au patient d'une carte indiquant qu'il est hémophile, qu'il a une maladie de Willebrand, qu'il prend des AVK, etc.

A RETENIR

Réflexe chez un patient porteur de trouble de l'hémostase

➲ **Devant toute symptomatologie inhabituelle et aiguë (douleur, syndrome confusionnel, etc.) et avant même de rechercher son étiologie :**

➲ **Transfuser l'acteur de la coagulation déficitaire le plus rapidement possible**

- Thrombopénie : transfusion d'un concentré plaquettaire
- Maladie de Willebrand : transfusion de concentré de FW purifié
- Hémophilie A : transfusion de concentré de facteur VIII purifié
- Hémophilie B : transfusion de concentré de facteur IX purifié

6. THROMBOPHILIES

6.1. Généralités

➲ Définition

- La thrombophilie est l'état d'un patient qui présente des prédispositions aux thromboses vasculaires Triade de Virchow
- L'augmentation du risque thrombotique est classiquement modélisée par la triade de Virchow :
  - Facteurs provoquant une stase veineuse :
    - › Alitement prolongé
    - › Insuffisance cardiaque
    - › Insuffisance veineuse
    - › Immobilisation plâtrée
    - › Grossesse
    - › Obésité
    - › Compression veineuse extrinsèque
  - Lésion pariétale vasculaire secondaire à une inflammation de celle-ci :
    - › Vascularite
    - › Infection
    - › Cancer
    - › Traumatisme
    - › Chirurgie
  - Trouble du système de la coagulation = les thrombophilies :
    - › Ce sont ces facteurs qui sont détaillés ci-dessous

6.2. Circonstances évocatrices de thrombophilie

➲ Thrombose artérielle

- Sujet de moins de 50 ans
- Absence d'athérome
- Thromboses artérielles récidivantes, et cela malgré une prise en charge bien conduite

➲ Thrombose veineuse profonde

- Sujet de moins de 50 ans
- Thromboses veineuses récidivantes, et cela malgré une prise en charge bien conduite
- Localisation inhabituelle de la thrombose :
  - Membre supérieur
  - Système veineux sus-hépatique = syndrome de Budd-Chiari
  - Système veineux mésentérique
  - Système veineux porte
  - Sinus veineux cérébraux

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Nécrose cutanée à l'introduction d'un traitement par AVK
- Association d'une thrombose veineuse (même non récidivante et de localisation habituelle) et d'avortements à répétition
- Thrombose veineuse (même non récidivante et de localisation habituelle) chez un patient ayant un membre de sa famille au premier degré porteur d'une thrombophilie ou ayant des circonstances évocatrices de thrombophilie (citées ci-dessus)

6.3. Bilan biologique de première intention

➲ Généralités

- Bilan identique à celui réalisé ci-dessus chez un patient présentant des circonstances évocatrices de thrombophilie

➲ Bilan à la recherche d'une thrombophilie constitutionnelle

- Mesure de l'activité de l'ATIII
- Mesure de l'activité de la protéine C
- Mesure de l'activité de la protéine S
- Recherche de résistance à la protéine C activée
- Recherche de la mutation du facteur V Leiden (mutation R506Q)
- Recherche de la mutation G20210A du facteur II

➲ Bilan à la recherche d'une thrombophilie acquise

- NFS
- Bilan inflammatoire
- Recherche d'un ACC
- Recherche immunologique d'un anticorps dirigé contre un phospholipide = anticoagulant de type lupique :
  - TQ, TCA
  - TPHA VDRL
  - Anticorps anti-prothrombinase
  - Anticorps anti-cardiolipine
  - Anticorps anti-β2GPI
- Recherche d'un déficit acquis en inhibiteurs de la coagulation :
  - Arguments pour une insuffisance hépatocellulaire
  - Arguments pour un syndrome néphrotique
  - Traitement œstroprogestatif
  - Début du traitement par AVK

6.4. Les différentes thrombophilies

6.4.1. Constitutionnelles

➲ Mutation du facteur V Leiden

- Fréquence :
  - Population générale : 2 à 5 %
  - Population avec thrombophilie : 15 à 30 %
- C'est une mutation du facteur V (arginine changée en glutamine en position 506 = R506Q) :
  - Elle rend le facteur V insensible à l'inactivation par la protéine C activée
  - Elle peut être hétérozygote (risque thrombotique multiplié par 3 à 8) ou homozygote (risque thrombotique multiplié par 80)
- Elle est aussi appelée : résistance à la protéine C activée
- Le diagnostic est porté grâce à un test fonctionnel :
  - Allongement anormalement faible du temps de coagulation du plasma du patient en présence de protéine C activée
- On peut ensuite séquencer le gène du facteur V pour savoir si le patient est hétéro ou homozygote

➲ Transition G20210A du gène du facteur II

- Fréquence :
  - Population générale : 1 à 3 %
  - Population avec thrombophilie : 6 à 16 %
- C'est un polymorphisme dans la région 3' non transcrite du gène de la prothrombine
- Elle est associée à un risque thrombotique veineux multi plié par 3 à 5
- Le diagnostic est porté grâce au séquençage du gène du facteur II

➲ Déficit en ATIII, en protéine C et en protéine S

- Fréquence :
  - Population générale : 1 à 2 %
  - Population avec thrombophilie : 5 à 15 %
- On retrouve un déficit de fonction d'un de ces trois inhibiteurs de la coagulation
- Que ce déficit soit quantitatif ou qualitatif, il est dû à une mutation sur le gène de l'inhibiteur concerné
- Diagnostic :
  - On peut mesurer la fonction de chacun de ces trois inhibiteurs dans le plasma
  - Chacun d'eux peut également être dosé quantitativement
- Diagnostic différentiel :
  - Avant de conclure à un défi citconstitutionnel, il faudra toujours éliminer les causes de déficit acquis (voir ci-dessous)

6.4.2. Acquises

➲ Etiologies

- Syndrome inflammatoire
- Hyperviscosité sanguine :
  - Elévation de l'hématocrite
  - Elévation de la protidémie
- SAPL : anticorps dirigé contre un phospholipide = anticoagulant de type lupique :
  - Allongement du TCA isolé (paradoxalement)
    - › Non corrigé par l'adjonction de plasma témoin
    - › Corrigé par une forte concentration de phospholipides (dépendant des phospholipides)
  - Sérologie syhillis
    - › VDRL +
    - › TPHA -
  - Anticorps anti prothrombinase
  - Anticorps anti-cardiolipine
  - Anticorps anti-β2GPI
- Déficit acquis en inhibiteurs de la coagulation :
  - Insuffisance hépatocellulaire
  - Syndrome néphrotique
  - Traitement œstroprogestatif
  - Début du traitement par AVK

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

ANNALES INTERNAT, ECN		
Année, dossier	**Enoncé**	**Questions**
2004 **Dossier 4**	Embolie pulmonaire et thrombophilie	**Question 5 :** Indications du bilan de thrombophilie Moment idéal pour le planifier Liste des thrombophilies à rechercher
2005 **Dossier 5**	Anévrysme aortique	**Question 2 :** Evoquer une thrombophilie et lister les éléments de l'énoncé en faveur de ce diagnostic
2006 **Dossier 8**	Lupus avec syndrome des Anticorps anti-phospholipide	**Question 3 :** Diagnostic étiologique d'un allongement isolé du TCA **Question 4 :** Poser le diagnostic de syndrome des Anticorps anti - Phospholipide

FICHE FLASH

SYNDROME HEMORRAGIQUE D'ORIGINE HEMATOLOGIQUE ITEM N° 212

➲ Abaissement isolé du TP

- Seuil pathologique : < 70%
- Voie de coagulation atteinte : la voie exogène (F. VII)
- Orientation diagnostique : mélange du sérum patient + sérum témoin
  - TP corrigé :
    - › déficit en vitamine K (AVK ou carence)
    - › Insuffisance hépatocellulaire débutante
    - › Défi citconstitutionnel en facteur VII
  - TP non corrigé : ACC anti-facteur VII

➲ Allongement isolé du TCA

- Seuil pathologique : TCA patient allongé de 6 à 8 sec par rapport au témoin
- Voie de coagulation atteinte : la voie endogène (F. VIII, IX, XI, XII)
- Orientation diagnostique :
  - Temps de Thrombine : TT allongé = héparinothérapie
  - si TT normal : alors Mélange témoin + patient :
    - › TCA corrigé : déficit d'un facteur : dosage F. VIII et IX
      - Déficit F.VIII = Hémophilie A (TS normal) ou Willebrand (TS allongé)
      - Déficit F.XI = Hémophilie B
    - › TCA non corrigé : présence d'un ACC : APL, anti -facteur VIII, IX, XI ou XII

➲ Allongement associé du TCA et du TQ

- Voie de coagulation atteinte : la voie commune (F. X, V, II, I)
- Orientation diagnostique :
  - Temps de thrombine (TT) :
    - › TT allongé : dosage du fibrinogène (Fg)
      - Fg^- : CIVD, fibrinolyse, hypofibrinogénémie congénitale
      - Fg : syndrome inflammatoire
      - Fg normal : dysfibrinogénémie
    - › TT normal : mélange patient + témoin :
      - TCA et TQ corrigés = déficit en facteur : déficit acquis ou congénital d'un facteur, hypovitaminose K ($^-$F. X et II), IHC ($^-$F. X,V, II)
      - TCA et TQ non corrigés = ACC anti V ou X ou II

➲ Allongement du TS ou du TOP

- Seuil pathologique : TS > 10 minutes
- Voie atteinte : l'hémostase primaire (plaquettes, vWF, paroi vasculaire)

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Orientation diagnostique : numération des plaquettes, TCA et TQ
  - anomalie plaquettaire :
    - › quantitative = thrombopénie : NFSp anormale
    - › qualitative = thrombopathie : NFSp, TCA et TQ normaux
      - acquise : iatrogène, toxique, Ins. Rénale, hépatopathie, hémopathie
      - constitutionnelle
  - anomalie de coagulation plasmatique : Maladie de Willebrand (TCA TQ normal)
  - anomalie de la paroi vasculaire : alors TS allongé mais TOP normal
- Diagnostic différentiel : anémie < 8,5 g/dL

➲ CAT devant un syndrome hémorragique aigu

- Bilan clinique :
  - rechercher une cause locale au saignement
  - rechercher des signes de troubles de l'hémostase primaire
  - rechercher des signes de troubles de coagulation plasmatique
  - rechercher des signes communs aux troubles d'hémostase et de coagulation
  - rechercher des complications (choc)
- Bilan paraclinique :
  - NFS, TP-TCA, Fg,
  - bilan prétransfusionnel : Gpe ABO-Rh 2 déterminations, RAI
  - bilan des complications : ECG, tropo, iono, fonction rénale
- Prise en charge thérapeutique :
  - hémostase locale si possible
  - hémostase générale : transfusion (plaquettes, F. de coagulation déficient)
  - supplémentation des pertes sanguines : remplissage, CGR, PFC, plaquettes

➲ Education du patient

- Information : CAT en cas d'hémorragie, prévention du risque hémorragique
- RHD : brosse à dent souple, pas de rasage avec lame, pas d'activité traumatique
- Traitements contre-indiqués : antiagrégant, anticoagulant, injection IM
- Vaccination : contre l'hépatite B
- Carte indiquant la pathologie

➲ Maladie de Willebrand (type 1, 2, 3)

- Définition : la plus fréquente des maladies hémorragiques constitutionnelles, due à un déficit qualitatif ou quantitatif en FW, de transmission AD le + souvent
- Clinique :
  - antécédents familiaux
  - signes de troubles de l'hémostase primaire : hémorragies cutanéomuqueuses et saignement prolongé lors des coupures
  - signes communs (troubles de l'hémostase et de coagulation) : manifestations hémorragiques (lors d'un traumatisme minime, d'une extraction dentaire...)
- Diagnostic positif : TS allongé, dosage du FW anti gène (pour rechercher un déficit quantitatif), dosage de l'activité du vW RCo (pour un déficit qualitatif), dosage du F.VIII (normal ou diminué)
- Diagnostic différentiel : hémophilie
- Complications : choc hémorragique, anémie, complications transfusionnelles, ACC

➲ Hémophilie

- Définition : pathologie récessive liée à l'X caractérisée par un déficit qualitatif ou quantitatif en F.VII (hémophilie A) ou en F.IX (hémophilie B)

- Clinique :
  - antécédents familiaux
  - troubles de coagulation plasmatique = hémorragies profondes (hémarthrose++)
  - signes communs (troubles de l'hémostase et de coagulation) : manifestations hémorragiques (traumatisme minime, extraction dentaire...)
- Diagnostic positif : TS normal, TCA , TQ normal, dosage F.VIII et IX (déficit)
- Diagnostic différentiel : Willebrand
- Complications : arthropathie hémophilique, hématome compressif, choc hémorragique, anémie, complications transfusionnelles, ACC anti f.VIII ou IX

➲ IHC

- Définition : déficit de synthèse des protéines hépatiques, prédominant sur les facteurs procoagulants, à l'origine de troubles de coagulation
- Diagnostic positif : TCA, TQ, ¯ de tous les facteurs de coagulation (dont le V)

➲ Carence en vitamine K

- Vitamine K :
  - sources : exogène alimentaire (légumes verts, foie, jaune d'œuf) et endogène (flore intestinale)
  - absorption et stockage : par les hépatocytes, quand elle est complexée aux sels biliaires
  - rôle : synthèse des facteurs vitaminoK dépendants procoagulants (F. II, VII, IX, X) et anti coagulants (protéines C et S)
- Diagnostic positif : TCA et TQ , déficit des F. vitaminoK dépendants, F.V normal
- Etiologies :
  - carence d'apport : endogène (anti biothérapie) ou exogène (dénutrition)
  - malabsorption : globale (MICI, maladie cœliaque, résection grêle) ou spécifiques des sels biliaires (cholestase, Questran)

➲ CIVD

- Définition : activation non contrôlée et diffuse de la coagulation avec coagulopathie de consommation
- Etiologies :
  - lésions tissulaires étendues : polytraumatisme, chirurgie, brûlure, pathologies obstétricales
  - expression pathologique du facteur tissulaire liée à :
    - › une toxine infectieuse : bactériémie, infection virale grave, paludisme
    - › des cytokines : hémopathie, cancer, hémolyse, accident transfusionnel
  - libération d'enzymes protéolytiques : venins, pancréatite aiguë
- Clinique : association de manifestations thrombotiques et hémorragiques
- Diagnostic positif : plqt, Fg, TP-TCA, Ddimères, PDF
  - taux de Ddimères > 500 µg/L
  - associé à :
    - › 1 critère majeur : plqt < 50G/L ou TP < 50%
    - › ou 2 critères mineurs plqt entre 50 et 100 G/L, TP entre 50 et 65%, Fg < 1 g/L

➲ Fibrinolyse primitive

- Définition : fibrinolyse systémique secondaire à une libération massive de t-PA
- Clinique : syndrome hémorragique sévère
- Diagnostic positif : ¯ Fg, facteurs de coagulation normaux, plaquettes normales, temps de lyse des euglobulines

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Thrombophilies

- Définition : prédisposition aux thromboses vasculaires
- Clinique :
  - thrombose artérielle récidivante chez un sujet jeune non athéromateux
  - thrombose veineuse récidivante +/- de localisation inhabituelle
  - avortements à répétition
  - antécédents familiaux
- Etiologies
  - thrombophilies constitutionnelles :
    - › déficit en ATIII, ProtC, ProtS,
    - › résistance à la protC activée = mutation du F.V Leiden,
    - › mutation du F.II
  - thrombophilies acquises :
    - › syndrome inflammatoire, hyperviscosité sanguine, SAPL
    - › déficit acquis en inhibiteurs de coagulation : IHC, syndrome néphrotique, œstroprogestatif

SYNDROME MONONUCLEOSIQUE

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents

Grands lymphocytes hyperbasophiles | Cellules mononucléées > 50% | EBV, CMV, VIH | Toxoplasmose-Angine

1. DIAGNOSTIC POSITIF

1.1. Généralités

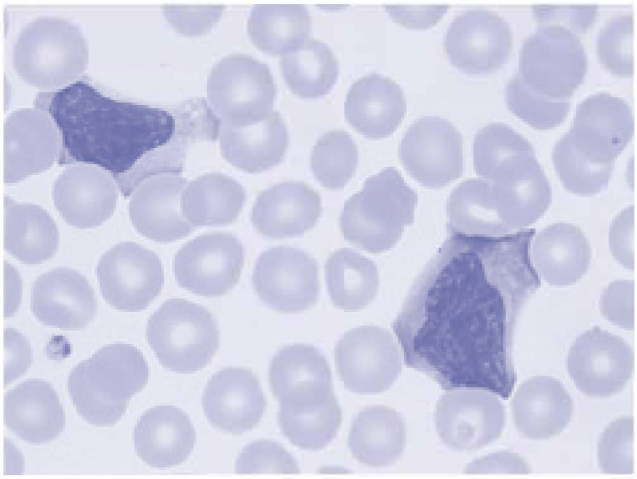
- Le syndrome mononucléosique est défini par la présence dans le sang d'un nombre anormalement élevé de lymphocytes atypiques, appelés « grands lymphocytes hyperbasophiles », « lymphocytes activés » ou encore « cellules immuno-stimulées »
- Il est défini par 2 critères :
  - Présence de plus de 50% de lymphocytes sur la formule leucocytaire
  - Présence de plus de 10% de grands hyperbasophiles polymorphes CD8+
- Le diagnostic positif repose sur l'hémogramme et le frottis sanguin
- Le patient est le plus souvent asymptomatique
- Les 3 principales étiologies de syndrome mononucléosique sont, par ordre de fréquence décroissante, les primo-infections à EBV (mononucléose infectieuse = MNI), à CMV et à *Toxoplasma gondii*
- D'autres étiologies moins fréquentes doivent également être gardées à l'esprit, notamment une primo-infection par le VIH ou une hépatite virale aiguë
- Ce syndrome est dû à une réaction excessive des lymphocytes cytotoxiques CD3+ CD8+ secondaire à la primo-infection de lymphocytes B par ces agents infectieux
- L'évolution est dans la très grande majorité des cas favorable en l'absence de traitement, en dehors des complications potentielles (cf. partie « Complications ») et en dehors des terrains d'immunodépression

1.2. Hémogramme

- Hyperleucocytose
- Hyperlymphocytose (mais pas systématique)
- Plus de 10% de grands lymphocytes hyperbasophiles
- Le reste de l'hémogramme est normal dans la forme la plus classique, à savoir la MNI

1.3. Frottis sanguin

- Permet de confirmer le diagnostic de syndrome mononucléosique
- Présence de plus de **10% de lymphocytes hyperbasophiles**
- Ces lymphocytes sont caractérisés par leur **grande taille**, leur **cytoplasme bleuté** et abondant, ainsi qu'une chromatine dense
- L'aspect morphologique de ces lymphocytes est très **polymorphe**, ce qui est une caractéristique essentielle au diagnostic positif



Syndrome mononucléosique

2. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

2.1. MNI = primo-infection à EBV

2.1.1. *Circonstances de survenue*

- Adolescent ou adulte jeune
- Transmission le plus souvent par voie salivaire (maladie du baiser)

2.1.2. *Anomalies cliniques*

- Fièvre
- Angine érythémateuse, érythémato-pultacée, voire ulcéro-nécrotique
- Pétéchies du voile du palais
- Adénopathies cervicales
- Splénomégalie, parfois hépatomégalie
- Rash maculo-papuleux, notamment après la prise d'ampicilline
- Syndrome pseudo-grippal

2.1.3. *Anomalies biologiques*

- Syndrome mononucléosique sur l'hémogramme et le frottis sanguin
- Cytolyse hépatique modérée

2.1.4. *Diagnostic positif*

- Le MNI-test et la réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn ne sont plus utilisés en routine en raison de la possibilité de faux positifs
- Le diagnostic positif repose sur la sérologie EBV : positivité des IgM anti-VCA ou ascension du taux d'IgG anti-VCA sur 2 examens successifs, les anticorps anti-EBNA se positivant plus tardivement et signant une infection ancienne

A retenir

Il ne faut pas confonde « syndrome mononucléosique » et « mononucléose infectieuse » (MNI). Le 2ème terme désigne en effet l'une des étiologies du syndrome mononucélosique et correspond à la primo-infection à EBV (Epstein-Barr Virus).

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

2.2. Primo-infection à CMV

2.2.1. *Circonstances de survenue*

- Adolescent ou adulte jeune
- Les modes de transmission sont multiples (salive, transfusion, transplantation d'organe, urine, sperme, lait maternel, trans-placentaire, accouchement, contact cutané direct)

2.2.2. *Anomalies cliniques*

- Fièvre depuis plus de 2 semaines
- Ictère cutanéo-muqueux
- Splénomégalie
- Pneumopathie interstitielle, choriorétinite, encéphalite chez le patient immunodéprimé
- Gravité des atteintes fœtales

2.2.3. *Anomalies biologiques*

- Syndrome mononucléosique sur l'hémogramme et le frottis sanguin
- Cytolyse hépatique modérée, souvent plus importante que dans la MNI
- Pancytopénie souvent plus importante que dans la MNI

2.2.4. *Diagnostic positif*

- Sérologie CMV : positivité des IgM anti-CMV ou ascension du taux d'IgG anti-CMV sur 2 examens successifs
- PCR CMV (sur sang, mais aussi urines) : surtout utile chez le patient immunodéprimé

2.3. Primo-infection toxoplasmique

2.3.1. *Circonstances de survenue*

- Proximité avec les chats
- Consommation de viande crue ou peu cuite
- Consommation de lait non pasteurisé
- Transfusion sanguine/transplantation d'organe
- Transmission par voie trans-placentaire

2.3.2. *Anomalies cliniques*

- Fièvre
- Adénopathies cervicales postérieures
- Le tableau peut être sévère chez les patients immunodéprimés (avec notamment des atteintes cérébrales, rétiniennes, hépatiques, pulmonaires), les femmes enceintes et les fœtus

2.3.3. *Anomalies biologiques*

- Syndrome mononucléosique sur l'hémogramme et le frottis sanguin
- Cytolyse hépatique modérée
- Hyperéosinophilie

2.3.4. *Diagnostic positif*

- Sérologie *Toxoplasma gondii :* positivité des IgM anti-toxoplasmique ou ascension du taux d'IgG anti-toxoplasmique sur 2 examens successifs

2.4. Autres étiologies

2.4.1. *Infectieuses*

- Virales :
  - Primo-infection par le VIH
  - VHA, VHB, VHC
  - Rubéole
  - Adénovirus
- Bactériennes :
  - Syphilis secondaire
  - Brucellose
  - Rickettsiose
  - Fièvre typhoïde
  - Listériose
- Parasitaires : paludisme

2.4.2. *Médicamenteuses*

- Sulfamides
- Benzodiazépines
- Phénylbutazone
- Hydantoïne

2.4.3. *Hématologiques*

- Syndrome d'activation macrophagique
- Régénération médullaire post-agranulocytose
- GVH (maladie du greffon contre l'hôte)
- Maladie sérique
- Certains lymphomes

3. COMPLICATIONS

Les complications du syndrome mononucléosique sont rares et se retrouvent essentiellement chez les adultes jeunes.

3.1. Rupture splénique

- Elle doit être suspectée devant toute splénomégalie volumineuse associée à une douleur de l'hypochondre gauche, brutale, irradiant en bretelle dans l'épaule gauche
- La rupture s'effectue en 2 temps : rupture de la rate avec hématome sous-capsulaire splénique, puis rupture de la capsule de la rate avec hémopéritoine massif et choc hémorragique
- Devant toute suspicion de rupture splénique, il faut réaliser une échographie abdominale en urgence afin de rechercher un hématome sous-capsulaire de la rate, et surveiller la tension artérielle et le taux d'hémoglobine du patient

3.2. Hépatite cytolytique

- Elle est rarement sévère, voire fulminante
- On observe souvent une élévation des transaminases dans le syndrome mononucléosique
- L'atteinte hépatique est la plus importante lorsque le CMV est en cause

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

3.3. Anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

- Elle doit être évoquée devant une anémie normochrome normo ou macrocytaire régénérative, avec un bilan d'hémolyse positif (élévation des LDH, de la bilirubine libre, effondrement de l'haptoglobine) à test de Coombs érythrocytaire direct positif
- Il peut s'agir d'une AHAI secondaire à la présence d'agglutinines froides

3.4. Purpura thrombopénique immun

- Il s'agit alors d'une thrombopénie auto-immune
- Elle peut s'inscrire dans le cadre d'un syndrome d'Evans (AHAI + PTI)

3.5. Complications neurologiques

- Elles peuvent être centrales : encéphalite, méningo-encéphalite
- Elles peuvent être périphériques : syndrome de Guillain-Barré (polyradiculonévrite aiguë inflammatoire), neuropathie périphérique

3.6. Asthénie persistante

- Elle est fréquente et peut perdurer plusieurs mois quelle que soit l'étiologie du syndrome mononucléosique
- Son mécanisme physiopathologique reste mal compris
- Il n'existe pas de traitement spécifique

FICHE FLASH

SYNDROME MONONUCLEOSIQUE
ITEM N°213

Diagnostic positif

- Le diagnostic positif repose sur l'hémogramme et le frottis sanguin
- Présence de plus de 50% de lymphocytes sur la formule leucocytaire
- Présence de plus de 10% de grands lymphocytes hyperbasophiles polymorphes

Clinique

- Le patient est le plus souvent asymptomatique
- Fièvre, syndrome pseudo-grippal
- Adénopathies, splénomégalie
- Angine
- Rash cutané
- Ictère

Formes graves

- Atteintes cérébrales, oculaires, hépatiques, pulmonaires, disséminées chez les patients immunodéprimés
- Atteintes des femmes enceintes ou fœtales

Complications

- Rupture splénique
- Hépatite cytolytique
- AHAI
- PTI
- Encéphalite
- Syndrome de Guillain-Barré
- Asthénie persistante

Etiologies

- MNI (primo-infection à EBV)
- Primo-infection à CMV
- Primo-infection toxoplasmique
- Autres : VIH, hépatites, rubéole, paludisme, syphilis secondaire, brucellose, rickettsiose, fièvre typhoïde, hydantoïne, syndrome d'activation macrophagique

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

HYPEREOSINOPHILIE

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant une hyperéosinophilie et demander les 1ers examens complémentaires les plus pertinents

Parasitoses | Allergies | Iatrogénie | EPS 3 jours de suite | Tests allergiques | Liste des médicaments

1. GENERALITES

1.1. Définition

- On parle d'éosinophilie (= hyperéosinophilie) lorsque le taux de polynucléaires éosinophiles (PNE) est ≥ 500/mm³

1.2. Genèse des PNE

- Les PNE sont issus du précurseur commun aux granuleux et aux monocytes, la CFU-GM, lui-même issu des cellules souches hématopoïétiques (CSH)
- L'IL-5, produite par les lymphocytes Th2, stimule leur production
- Après maturation, les PNE passent dans le sang, puis dans les tissus, particulièrement ceux en contact avec l'environnement :
  - Muqueuse digestive
  - Muqueuse uro-génitale
  - Muqueuse respiratoire

1.3. Physiologie des PNE

- Les PNE jouent un rôle central dans l'immunité antiparasitaire
- Ils exercent ce rôle en libérant des granules intra-cytoplasmiques riches en enzymes protéolytiques
- Ces enzymes sont également toxiques sur les cellules de l'organisme, ce qui explique les possibles atteintes d'organes sévères observées au cours des syndromes d'hyperéosinophilie essentielle (cœur, poumon, tube digestif...)
- Les PNE jouent également un rôle dans l'allergie en libérant des cytokines et des chemokines contenues également dans leurs granules

1.4. Physiopathologie générale

- 3 mécanismes peuvent conduire à une hyperéosinophilie :
  - Un processus réactionnel :
    - › C'est-à-dire que dans un contexte inflammatoire (parasitose, atopie, iatrogénie, maladie de système), la production d'IL-5 est augmentée, ce qui provoque une hyperéosinophilie
    - › Ce mécanisme est de loin le plus fréquent
  - Une prolifération clonale myéloïde :
    - › Une anomalie génétique se produit dans un progéniteur des éosinophiles
    - › Cette anomalie aboutit à une prolifération en excès de ce progéniteur, ce qui provoque une hyperéosinophilie
  - Une prolifération clonale lymphoïde :
    - › Il existe une anomalie génétique dans un progéniteur lymphoïde
    - › Cette anomalie aboutit à une prolifération en excès de ce progéniteur lymphoïde
    - › Ce progéniteur va stimuler, notamment *via* la production d'IL-5, la prolifération des PNE

A retenir

- L'hyperéosinophilie peut être le 1er signe d'une pathologie grave (voir les différentes étiologies ci-dessous)
- Toute hyperéosinophilie chronique (> 6 mois) est susceptible d'induire des atteintes d'organes (cardiaque, pulmonaire, neurologique) potentiellement sévères, liées à l'action des enzymes protéolytiques

2. DIAGNOSTIC

2.1. Diagnostic positif

- Il repose entièrement sur la NFS, qui montre un taux de polynucléaires éosinophiles ≥ 500/mm^3

2.2. Diagnostic différentiel

- Les PNE sont particulièrement faciles à reconnaître, il n'y a donc pas de diagnostic différentiel
  - Les étiologies les plus fréquentes sont la iatrogénie, les parasitoses et les allergies
  - Néanmoins, il ne faut pas méconnaître les étiologies moins fréquentes et potentiellement graves. Ainsi, une hyperéosinophilie peut être le mode de découverte d'un lymphome de Hodgkin ou d'une leucémie myéloïde chronique

3. 3 - ETIOLOGIES

-

3.1. Parasitoses

3.1.1. Généralités

- Les helminthiases sont les parasitoses le plus fréquemment en cause
- On distingue :
  - Les helminthiases cosmopolites
  - Les helminthiases tropicales
- L'hyperéosinophilie est maximale lorsque le parasite est intra-tissulaire, de façon temporaire au cours de sa migration ou de manière définitive
- Elle est modérée ou absente lorsque le parasite est situé dans un organe creux, comme le tube digestif le plus souvent

3.1.2. Helminthiases cosmopolites

- Oxyurose
- Ascaridiose
- Tæniasis à *Tænia saginata*
- Trichinellose
- Distomatoses, dont la distomatose hépatique
- Echinococcoses, dont l'hydatidose
- *Larva migrans* viscérale = toxocarose
- *Larva migrans* cutanée = ankylostome du chien ou du chat

3.1.3. Helminthiases tropicales

- Bilharziose
- Anguillulose
- Ankylostomose
- Filariose
- Tæniasis à *Tænia solium*, avec la cysticercose lorsque l'homme devient un hôte accidentel des œufs du *Tænia solium*

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

3.2. Allergies

- L'hyperéosinophilie est liée à une réaction d'hypersensibilité dépendante des IgE
- Il existe souvent dans les antécédents un terrain atopique
- L'hyperéosinophilie liée aux allergies est souvent modérée (< 1 000/mm^3)
- Les manifestations cliniques sont celles de l'atopie :
  - Rhinite
  - Asthme
  - Eczéma
  - Urticaire

3.3. Iatrogénie

3.3.1. *Généralités*

- De nombreux traitements peuvent être à l'origine d'une hyperéosinophilie
- Cette hyperéosinophilie rentre parfois dans le cadre d'un DRESS syndrome (= *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)* :
  - Eruption cutanée
  - Fièvre
  - Hyperéosinophilie
  - Au moins une atteinte d'organe : surtout hépatique (cytolyse) ou rénale (néphropathie tubulo-interstitielle)

3.3.2. *Médicaments impliqués*

- Antibiotiques : pénicilline, céphalosporine, fluoroquinolone
- Antifongique : FUNGIZONE®
- Antiviraux : CYMEVAN®
- Inhibiteur de protéase : NORVIR®
- Aspirine et AINS
- Calciparine
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion : RENITEC®
- Hypolipémiant : ZOCOR®
- Hypo-uricémiant : allopurinol
- Antidépresseurs : ANAFRANIL®

3.4. Néoplasies

3.4.1. *Généralités*

- Le mécanisme est réactionnel, lié à l'inflammation provoquée par les cellules tumorales, et cela par l'intermédiaire de l'IL-5 ou d'un autre agent stimulant la production des PNE

3.4.2. *Néoplasies en cause*

- Cancers solides :
  - Bronchique
  - Utérin
  - Colique
  - Gastrique
- Hémopathies malignes :
  - Lymphomes, en particulier la maladie de Hodgkin, le lymphome T angio-immunoblastique, les lymphomes T cutanés épidermotropes
  - Néoplasies myéloprolifératives : leucémie myéloïde chronique, leucémie chronique à éosinophiles, mastocytose systémiques
  - Syndromes mixtes myéloprolifératifs/myélodysplasiques : leucémie myélo-monocytaire chronique
  - LAM 4 à éosinophiles (associée à une anomalie chromosomique particulière : l'inversion du chromosome 16 : inv[16])

3.5. Maladies auto-immunes

3.5.1. Généralités

- Le mécanisme est réactionnel, lié à l'inflammation provoquée par la maladie auto-immune

3.5.2. Maladies de système

- Périartérite noueuse
- Syndrome de Churg et Strauss
- Maladie de Wegener
- Fasciite à éosinophiles de Shulman
- Lupus érythémateux disséminé
- Polyarthrite rhumatoïde
- Syndrome de Gougerot-Sjögren
- Sclérodermie
- Sarcoïdose

3.5.3. Maladies auto-immunes digestives

- Maladie de Crohn
- Rectocolite hémorragique
- Maladie de Whipple

3.5.4. Dermatoses

- Pemphigoïde bulleuse
- Dermatopolymyosite

3.6. Syndrome hyperéosinophilique = syndrome d'hyperéosinophilie essentielle = SHE

3.6.1. Généralités

- Le syndrome hyperéosinophilique (SHE) est défini par :
  - Hyperéosinophilie ≥ 1 500/mm^3
  - Pendant plus de 6 mois
  - Sans qu'une étiologie décrite ci-dessus soit retrouvée
  - Avec ou sans lésions viscérales associées (voir ci-dessous le paragraphe « Complications »)
- Sex-ratio = 8/2 (prédominance masculine)
- Age de survenue : 20-50 ans
- Il existe 2 causes de SHE :
  - SHE lié à un syndrome myéloprolifératif chronique = SHE myéloïde
  - SHE lié à un syndrome lymphoprolifératif chronique = SHE lymphoïde
- Il s'agit en réalité d'une entité nosologique regroupant une multitude d'entités pathologiques

3.6.2. SHE myéloïdes

- Il existe une prolifération monoclonale de précurseurs des PNE
- Il s'agit d'un excès de prolifération et non pas d'un défaut de maturation ou de différenciation : les PNE en excès sont donc matures
- Cet excès de prolifération est dû à l'existence d'un transcrit de fusion, comme par exemple FIP1L1-PDGFRα ou FIP1L1-PDGFRβ, codant pour une protéine chimère à activité tyrosine kinase
- Des progrès thérapeutiques ont été réalisés grâce à l'arrivée récente des inhibiteurs de tyrosine kinase, tels que l'imatinib (GLIVEC®)

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

3.6.3. *SHE lymphoïdes*

- Il existe une prolifération monoclonale de lymphocytes T
- Ces lymphocytes clonaux sont responsables d'une sécrétion inappropriée d'IL-5, qui va stimuler la lignée éosinophile
- Il existe souvent une élévation des IgE totaux
- Une recherche de clonalité T doit être effectuée par biologie moléculaire, ainsi qu'un immunophénotypage lymphocytaire
- Les immunosuppresseurs (corticoïdes en 1ère intention) sont alors le traitement de choix
- L'évolution vers un lymphome est possible

3.7. Autres étiologies des hyperéosinophilies

- Une hyperéosinophilie peut aussi se voir :
  - Certains déficits immunitaires primitifs
  - Syndrome d'hyper-IgG 4
  - Maladie des emboles de cristaux de cholestérol

4. COMPLICATIONS

4.1. Généralités

- Lorsque l'hyperéosinophilie est chronique, quelle qu'en soit la cause, elle peut être responsable de lésions tissulaires
- Ce sont les enzymes protéolytiques libérées par les PNE qui en sont responsables

4.2. Atteinte cardiaque

- Elle est responsable d'une insuffisance cardiaque, de troubles de conduction ou rythmiques
- L'atteinte correspond à une myocardite à éosinophiles pouvant évoluer vers une fibrose endomyocardique
- Une atteinte valvulaire est alors fréquente

4.3. Atteinte neurologique

- Elle est le plus souvent centrale, se traduisant par une confusion, une ataxie, une comitialité ou un coma
- Elle peut aussi être périphérique avec un tableau de mono-névrite sensitive

4.4. Atteinte pulmonaire

- C'est la pneumopathie chronique à éosinophile se traduisant par :
  - Une toux
  - Une dyspnée
  - Des infiltrats interstitiels non systématisés

4.5. Atteinte cutanée

- Elle est polymorphe et aspécifique, il s'agit essentiellement de :
  - Prurit
  - Urticaire
  - Angio-œdème
  - Autres lésions papuleuses

4.6. Autres atteintes

- Digestive haute et basse
- Rénale
- Musculaire
- Rétinienne
- Articulaire

5. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

5.1. Bilan clinique

5.1.1. *Interrogatoire général*

- Age
- Antécédents personnels et familiaux :
  - D'atopie
  - De néoplasie
  - De maladie auto-immune
  - De parasitose
- Traitements :
  - Quels sont les traitements habituels ?
  - Quels sont les traitements débutés récemment ?
- Allergies
- Habitudes de vie :
  - Notion de séjour à l'étranger
  - Habitudes alimentaires
- Histoire de la maladie :
  - Date d'apparition de l'éosinophilie
  - Hémogrammes antérieurs
- L'anamnèse et l'examen clinique constituent les 2 éléments initiaux fondamentaux permettant d'aboutir au diagnostic étiologique
- On s'attachera également à la recherche de signes de complications d'une éventuelle hyperéosinophilie chronique

➲ Anamnèse

- Antécédents personnels et familiaux :
  - Atopie/allergies
  - Néoplasies solides/hémopathies malignes
  - Maladie de système/dysimmunitaire/inflammatoire chronique
- Traitements à domicile
- Mode de vie :
  - Notion de séjour à l'étranger
  - Habitudes alimentaires
  - Facteurs de risque de cancer solide
  - Exposition professionnelle
- Histoire de la maladie :
  - Date d'apparition de l'éosinophilie
  - Hémogrammes antérieurs
  - Cinétique de l'éosinophilie
  - Anomalies associées de l'hémogramme

5.1.2. *Examen physique*

- Examen général :
  - Constantes vitales, dont la température
  - Recherche d'une altération de l'état général :
    - › Perte de poids involontaire
    - › Anorexie
    - › Asthénie
    - › Score ECOG ou OMS de l'état général

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Il faut rechercher des arguments pour une parasitose :
  - Diarrhée
  - Fièvre
  - Anomalies dans les selles
  - Prurit
- Il faut rechercher des arguments pour une allergie :
  - Symptomatologie de rhinite
  - Symptomatologie d'asthme
  - Symptomatologie d'eczéma
  - Symptomatologie d'urticaire
- Examen hématologique :
  - Syndrome tumoral
  - Syndrome hémorragique
  - Syndrome anémique
  - Syndrome infectieux
- Examen à la recherche d'arguments pour une maladie de système :
  - Phénomène de Raynaud
  - Atteintes articulaires ou musculaires
  - Signes digestifs dont les douleurs abdominales
  - Polyneuropathie
  - BU : hématurie microscopique, protéinurie
- Recherche de signes de retentissement viscéral de l'éosinophilie :
  - Examen cardiovasculaire
  - Examen neurologique
  - Examen dermatologique
  - Examen pulmonaire

5.2. Bilan paraclinique

- A ce stade, on dispose des éléments suivants :
  - Données de l'interrogatoire et de l'examen clinique
  - NFS
- Les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique, ainsi que la NFS nous permettent de distinguer 3 situations :
  - Hyperéosinophilie avec éléments cliniques d'orientation
  - Hyperéosinophilie associée à d'autres anomalies sur la NFS
  - Hyperéosinophilie isolée : pas d'orientation clinique et reste de la NFS normale :
    - › Dans ce dernier cas, il peut par contre exister des signes de complications de l'hyperéosinophilie

5.2.1. *Hyperéosinophilie avec éléments cliniques d'orientation*

➲ Orientation vers une parasitose

- On cherche à mettre en évidence le parasite responsable de l'hyperéosinophilie :
  - Examen parasitologique des selles 3 jours de suite (ou 3 jours dans 1 semaine), avec enrichissement
  - Scotch test
  - Sérodiagnostic des parasitoses suspectées

➲ Orientation vers une allergie

- On recherche la cause de l'allergie :
  - Prick test
  - Patch test
  - Dosage des IgE spécifiques
  - On peut même discuter des tests de provocation :
    - › Toujours en milieu hospitalier
    - › Contre-indiqués en cas de manifestations allergiques initiales graves

➲ Orientation vers une cause iatrogène

- On confirme cette cause en mettant en évidence la régression de l'hyperéosinophilie après l'arrêt de tout médicament imputable

➲ Présence d'un syndrome tumoral

- On cherche à obtenir la preuve anatomopathologique de la présence :
  - D'un cancer solide
  - D'un lymphome

➲ Argument pour une maladie auto-immune

- On essaye de confirmer le diagnostic avec :
  - Un bilan dysimmunitaire (voir ci-dessous)
  - Diverses biopsies, selon la maladie suspectée :
    - › Biopsie des glandes salivaires accessoires
    - › Biopsie cutanée
    - › Biopsie neuromusculaire
    - › Etc.

5.2.2. Hyperéosinophilie associée à d'autres anomalies sur la NFS

➲ Blastes circulants

- Myélogramme à la recherche d'une leucémie aiguë

➲ Cellules lymphomateuses circulantes

- Biopsie d'une adénopathie superficielle

➲ Cellules de Sézary

- Suspicion de lymphome T cutané (cellules cérébriformes sur le frottis sanguin)

➲ Polynucléose neutrophile + myélémie

- Suspicion de leucémie myéloïde chronique (LMC)
- Souvent associée à une basophilie
- Rechercher une translocation t(9 ;22) = chromosome de Philadelphie sur le caryotype et un transcrit de fusion BCR-ABL en biologie moléculaire

5.2.3. Hyperéosinophilie isolée

➲ En 1ère intention

- Arrêter tout médicament imputable :
  - S'il s'agit d'une cause iatrogène, l'hyperéosinophilie régresse après cet arrêt
- Bilan complémentaire de 1ère intention :
  - Parasitologie des selles sur 3 jours
  - CRP
  - Radiographie de thorax de face

➲ Examen parasitologique des selles anormal

- Traitement et examens spécifiques

➲ Bilan normal, sans étiologie évidente = traitement antiparasitaire d'épreuve (ZENTEL®)

Guérison :

- Les parasitoses sont une cause fréquente d'hyperéosinophilie isolée cliniquement, avec une NFS normale

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

Absence de guérison :

- On réalise des examens paracliniques à la recherche de signes de retentissement viscéral de l'hyperéosinophilie :
  - ECG
  - Echographie cardiaque trans-thoracique
  - Electromyogramme
  - Radiographie pulmonaire
  - Discuter un scanner thoracique et une fibroscopie bronchique pour LBA
- Il y a alors 2 possibilités :
  - Présence de signes cliniques ou paracliniques de complications de l'hyperéosinophilie : on lance le bilan de 2nde intention sans attendre
  - Absence de signes cliniques ou paracliniques de complications de l'hyperéosinophilie : on établit une surveillance simple (NFS et examen clinique mensuels) :
    - › En cas de persistance supérieure à 6 mois de l'hyperéosinophilie ou d'apparition de complications, on lance le bilan de 2nde intention
- A la recherche d'une maladie auto-immune : bilan dysimmunitaire :
  - Recherche d'anticorps antinucléaires (= facteur antinucléaire), on peut ensuite préciser par la recherche :
    - › D'anticorps anti-ADN natif
    - › D'anticorps anti-antigène nucléaire soluble
  - Recherche d'un anticoagulant circulant
  - Facteur rhumatoïde
  - Test de Coombs
  - Recherche d'une cryoglobulinémie
  - Dosage des protéines du complément : C3, C4, CH50
  - Recherche d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (= ANCA)
  - Recherche d'anticorps anti-myéloperoxydase
- A la recherche d'un cancer solide ou d'un lymphome : scanner thoraco-abdomino-pelvien
- A la recherche d'un SHE myéloprolifératif : myélogramme, caryotype médullaire et biologie moléculaire à la recherche du transcrit de fusion FIP1L1-PDGFRα
- A la recherche d'un SHE lymphoprolifératif : immunophénotypage des lymphocytes circulants et étude de la clonalité du récepteur des lymphocytes T (TCR)
- Pour prouver que l'atteinte viscérale est liée à l'hyperéosinophilie : biopsie d'organe selon la symptomatologie

FICHE FLASH

EOSINOPHILIE ITEM N°214

Définition

- PNE > 500/mm³

EtiWologies

- **Parasitoses** : les helminthiases, surtout quand le parasite est intra-tissulaire :
  - **Helminthiases cosmopolites :** oxyure, *Ascaris, Tænia,* trichine, douve, échinocoque, *larva migrans*
  - **Helminthiases tropicales :** bilharziose, anguillulose, ankylostome, filariose, cysticercose :
    - › Coprocultures, EPS 3 jours de suite, scotch test, sérologies des parasitoses
- **Allergies** : par hypersensibilité dépendante des IgE :
  - **Atopie :** rhinite, asthme, eczéma, urticaire :
    - › Prick tests, patch tests, RAST, tests de provocation
- **Iatrogénie** : DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) :
  - Eruption, fièvre, hyperéosinophilie, atteinte d'organe (foie, rein) :
    - › Interrogatoire médicamenteux, évolution à l'arrêt du médicament
- Néoplasies :
  - Tumeurs solides et hémopathies (Hodgkin, SMP, LAM 4 à éosinophiles) :
    - › Prélèvement et anapath, myélogramme, biopsie d'ADP, recherche de t (9;22)
- Maladies auto-immunes :
  - Maladies de système (PAN, LED, PR…), MICI, dermatoses inflammatoires :
    - › Bilan dysimmunitaire, +/- biopsie
- Syndromes hyperéosinophiliques :
  - Hyperéosinophilie > 1 500/mm³ pendant > 6 mois, sans cause retrouvée
  - 2 causes : syndrome myéloprolifératif ou lymphoprolifératif chronique

Complications

- Atteintes tissulaires par libération des enzymes protéolytiques des PNE :
  - Cardiaque : myocardite à éosinophiles +/- fibrose
  - Neurologique : centrale ou périphérique
  - Pulmonaire : pneumopathie interstitielle chronique
  - Cutanée : prurit, urticaire, angio-œdème

CAT devant une hyperéosinophilie isolée

- Arrêt de tout médicament imputable
- Bilan minimal : CRP, EPS 3 jours de suite
- Traitement antiparasitaire d'épreuve : ZENTEL® albendazole 1 cp à J1 et J8

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

PATHOLOGIE DU FER CHEZ L'ADULTE ET L'ENFANT

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Diagnostiquer une carence ou une surcharge en fer | Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient

Carence martiale | Surcharge en fer | Bilan martial | Ferritinémie | Etiologie de la carence

1. METABOLISME DU FER

Voire le chapitre « Anémie par carence en fer ».

2. EXPLORATION DES PATHOLOGIES DU FER

➲ Bilan martial

- [Fer sérique] = 12-25 µmol/L
- [Transferrine] = 2-3,8 g/L
- Capacité totale de fixation de la transferrine (CTF) = 25 x [transferrine] = 55-75 µmol/L
- Coefficient de saturation de la transferrine = [Fer sérique] / [CTF] = 25-35%
- [Ferritine] = 20-200 µg/L (femme), 30-300 µg/L (homme)
- Récepteur soluble de la transferrine (RST) : 0,76-1,76 mg/L

➲ Complications

- Carence : NFS avec VGM et CCMH
- Surcharge : bilan d'hémochromatose (cf. ci-dessous)

➲ Etiologies

- Carence : FOGD, coloscopie, examen gynécologique avec frottis cervico-vaginal, échographie pelvienne et endo-vaginale
- Surcharge : bilan hépatique, sérologies virales, échographie hépatique, IRM hépatique, recherche mutation C282Y, biopsie hépatique…

3. CARENCE EN FER

A retenir

IL FAUT S'ACHARNER A TROUVER L'ETIOLOGIE.

3.1. Clinique

- Fragilité de la peau et des phanères, atrophie des muqueuses digestives
- Complications de l'anémie (pâleur, essoufflement, douleur thoracique...)
- Selon l'étiologie : méléna, rectorragies, métrorragies...

3.2. Diagnostic

- Ferritine diminuée (+ CRP négative) en priorité
- OU fer sérique diminué + CTF augmentée
- (Par ailleurs, CST effondré et RST augmenté)

3.3. Complications

- NFS (anémie, thombocytose) avec VGM (microcytose) et CCMH (hypochromie)

3.4. Etiologies

➲ Augmentation des pertes

- Digestives :
  - Œsophagiennes (varices, œsophagite, tumeur maligne)
  - Gastroduodénales (ulcère, tumeur maligne)
  - Intestinales (MICI, maladie cœliaque, tumeur maligne, angiodysplasie colique, diverticulose sigmoïdienne)
- Gynécologiques :
  - Endomètre : tumeur bénigne (fibrome) ou maligne (adénocarcinome), endométriose, stérilet
  - Grossesses rapprochées ou récentes
  - Ménométrorragies fonctionnelles (diagnostic d'élimination)
- Autres : urinaires (hématurie macroscopique chronique), ORL (épistaxis répétés : penser à la maladie de Rendu-Osler), syndrome de Lasthénie de Ferjol (personne de sexe féminin le plus souvent, médecin ou infirmière, se faisant volontairement saigner en cachette)

➲ Diminution des apports

- Malabsorption : résection digestive haute, MICI, maladie cœliaque, grands buveurs de thé
- Carence d'apport : dénutrition, régime végétalien strict et chez le nourrisson essentiellement car lait maternel pauvre en fer

➲ Augmentation des besoins

- Croissance importante (nourrisson, adolescent)
- Grossesses répétées (besoins en fer accrus, hémorragie)

3.5. Traitement

A retenir

LE TRAITEMENT EST AVANT TOUT ETIOLOGIQUE. ON NE SUPPLEMENTE PAS UNE CARENCE MARTIALE SANS EN AVOIR TROUVE L'ORIGINE !

➲ Traitement Etiologique

- Selon la cause retrouvée

➲ Transfusion

- Très rarement indiquée, seulement en cas de mauvaise tolérance de l'anémie (douleurs thoraciques, IDM...)

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Supplémentation martiale

- Orale :
  - 100 à 200 mg de fer élément par jour, pendant 4 mois au minimum
  - Effets indésirables : coloration des selles en noir, douleurs abdominales, diarrhée, constipation
- Intraveineuse : réservée à certaines situations (en postopératoire chez les patients ne pouvant recevoir d'alimentation orale, apport oral mal toléré)

➲ Surveillance

- Clinique
- Paraclinique : crise réticulocytaire au 10ème jour (mais NFS inutile), NFS à 3 mois, ferritine à 4 mois

4. SURCHARGE EN FER

🗣 Réflexe

BILAN EXHAUSTIF DES COMPLICATIONS !

C'est une maladie de surcharge, donc l'atteinte est multi-organique.

4.1. Clinique

➲ Interrogatoire

- Recherche d'antécédents familiaux d'hémochromatose
- Recherche de facteurs associés : alcool, hépatites virales, syndrome métabolique
- Les points d'appel sont nombreux et polymorphes : asthénie, mélanodermie « sale », arthralgies, perte de la libido

➲ Complications

- Souvent le mode de révélation, à partir de 40 ans
- Hépatiques : hépatomégalie dure à bord inférieur tranchant +/- cirrhose avec signes d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale +/- CHC
- Cardiaques : signes d'insuffisance cardiaque sur cardiomyopathie dilatée, troubles du rythme/ conduction avec risque de mort subite, hypertrophie ventriculaire gauche, épanchement péricardique
- Endocriniennes :
  - Pancréatique : diabète secondaire insulinodépendant
  - Hypothyroïdie
  - Insuffisance gonadotrope : aménorrhée secondaire, impuissance, stérilité
- Ostéo-articulaires :
  - Chondrocalcinose articulaire, arthralgies inflammatoires aspécifiques
  - Ostéoporose secondaire
  - Poignée de main douloureuse

4.2. Diagnostic

➲ Diagnostic positif

- Ferritine augmentée
- Attention : une ferritine normale permet d'éliminer une surcharge en fer, mais une ferritine augmentée ne permet pas d'affirmer la surcharge en fer

➲ Diagnostics différentiels

- Il faut donc éliminer avant tout les causes d'hyperferritinémie :
  - Syndrome inflammatoire +++
  - Lyse cellulaire : hémolyse chronique, cytolyse hépatique, rhabdomyolyse
  - Hépatopathies chroniques, alcool
  - Syndrome métabolique
  - Syndrome d'activation macrophagique
  - Syndrome hyperferritinémie-cataracte (très rare)

4.3. Complications

➲ Paraclinique

- Bilan hépatique complet, α-fœtoprotéine, sérologies virales, échographie hépatique, IRM hépatique (biopsie hépatique : non indispensable)
- Echographie cardiaque, ECG
- Glycémie veineuse à jeun
- Bilan hormonal : LH, FSH, testostérone/œstrogènes, TSH
- Ostéodensitométrie osseuse, radiographies articulaires

4.4. Etiologies

➲ Démarche diagnostique étiologique

- On se base sur le CST (à jeun ++) :
  - > 45% : suspicion d'hémochromatose primitive : recherche de la mutation de HFE en 1ère intention (C282Y). Si négative, recherche d'autres mutations (cf. ci-dessous)
  - < 45% : hémochromatose primitive improbable : recherche autres causes

➲ Hémochromatose primitive (ou génétique)

- Liée au gène HFE (chromosome 6) = hémochromatose de type 1 :
  - Mutation C282Y à l'état hémozygote : la + fréquente (et la seule tombable à l'ECN)
- Hémochromatose juvénile = de type 2 = atteinte précoce dans l'enfance :
  - Type 2a : mutation de l'hémo-juvénile
  - Type 2b : mutation de l'hepcidine
- Hémochromatose de type 3 : mutation d'un récepteur à la transferrine
- Hémochromatose de type 4 : mutation de la ferroportine

➲ Hémochromatose secondaire (ou acquise)

- Origine hématologique :
  - Transfusions itératives : thalassémie majeure, syndrome myélodysplasique, allogreffe de moelle osseuse...
  - Hémolyse chronique
  - Dyséry thropoïèse : anémies sidéroblastiques, thalassémie majeure
- Origine hépatique :
  - Maladie alcoolique du foie
  - Hépatite virale chronique B/C
  - Cirrhose : quelle que soit son étiologie, elle peut se compliquer d'une surcharge en fer
  - Carcinome hépatocellulaire
  - *N.B. : les anomalies du bilan martial sont fréquentes, mais ne témoignent pas forcément d'une réelle surcharge en fer*
- Hépatosidérose dysmétabolique : association d'une surcharge martiale hépatique et d'un syndrome métabolique. C'est la cause la plus fréquente de surcharge en fer en Hépatologie
- Porphyrie cutanée tardive : surcharge martiale essentiellement hépatique + signes cutanés

4.5. Traitement

Le traitement de référence de l'hémochromatose primitive de type 1 reste la saignée, en traitement d'attaque comme en traitement de fond.

- L'indication de traitement dépend du stade de la maladie
- Objectif : ferritine < 50 µg/L
- Attention : suspendre les saignées si Hb < 11 g/dL
- Le traitement des complications fait appel à chacune des spécialités concernées. Cela implique une prise en charge multidisciplinaire
- Mesures associées : arrêt de l'alcool et des hépatotoxiques, vaccination VHB, éviter les médicaments contenant du fer ou de la vitamine C
- Penser au dépistage de la famille

Pour l'hémochromatose secondaire, le traitement est avant tout étiologique.

Les patients polytransfusés ne peuvent bénéficier de saignées du fait d'un taux d'hémoglobine déjà bas. Ils doivent recevoir un traitement par chélateur du fer.

RECOMMANDATIONS HAS 2005 « HÉMOCHROMATOSE PRIMITIVE DE TYPE 1 »

<table>
<tr><th colspan="5">Evaluation initiale : interrogatoire, examen clinique, bilan martial (ferritinémie & CS-TS)</th></tr>
<tr><td></td><td>• Pas de symptôme
• CS-Tf <45 %
• Ferritinémie normale</td><td>• Pas de symptôme
• CS-Tf > 45 %
• Ferritinémie normale</td><td>• Pas de symptôme
• CS-Tf > 45 %
• Hyperferritinémie</td><td>• Phase d'expression clinique
• CS-Tf > 45 %
• Hyperferritinémie</td></tr>
<tr><td>Stades</td><td>Stade 0</td><td>Stage 1</td><td>Stade 2</td><td>Stade 3 & 4</td></tr>
<tr><td>Bilan initial complémentaire</td><td colspan="2">Pas d'examens complémentaires</td><td colspan="2">• Rechercher une atteinte :
- pancréatique ;
- glycémique ;
- hépatique (transaminases, échographie en cas de signes cliniques ou de cytolyse) ;
- cardiaque (échographie pour les stades 3 et 4) ;
- gonadique (dosage testostérone s'il s'agit d'un homme ;
- osseuse (ostéodensitométrie) en présence de cofacteurs d'ostéoporose.
• Orienter vers un spécialiste en fonction de la clinique et en cas d'anomalie du bilan (en particulier si ferritinémie > 1000 µg/l)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Traitement</td><td colspan="2" rowspan="2">Pas de traitement</td><td colspan="2">• Traitement déplétif par saignée (jusqu'à 7 ml/kg sans dépasser 550 ml)
- Phase d'induction par saignée au maximum hebdomadaire : poursuivre jusqu'à ce que la ferritinémie devienne < ou égale à 50 µg/l
- Phase d'entretien par saignée tous les 2, 3 ou 4 mois (en fonction des patients) : maintenir la ferritinémie < ou égale à 50 µg/l</td></tr>
<tr><td></td><td>Traitement des complications à adapter en fonction de la clinique</td></tr>
<tr><td>Suivi</td><td>Tous les 3 ans :
• Interrogatoire
• Examen clinique
• Ferritinémie & CS-Tf</td><td>Chaque année :
• Interrogatoire
• Examen clinique
• Ferritinémie & CS-Tf</td><td colspan="2">• À chaque saignée : interrogatoire et évaluation clinique
• En phase d'induction : en début de traitement, contrôle mensuel de la ferritinémie lors des saignées jusqu'à atteinte du seuil de 300 µg/l chez un homme et 200 µg/l chez une femme. En dessous de ces valeurs, contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées
• En phase d'entretien : contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées. Contrôle de l'hémoglobinémie dans les 8 jours qui précèdent la saignée
• Suspendre les saignées en cas d'hémoglobinémie < 11 g/dl</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>Suivi des complications à adapter en fonction de la clinique (par ex. dépistage du carcinome hépato-cellulaire en cas de cirrhose, suivi du diabète, etc.)</td></tr>
</table>

ADENOPATHIE SUPERFICIELLE DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT

LES OBJECTIFS DU CNCI :

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

ADP > 1 cm | Critères de malignité | Infection | Cancer et hémopathie | Maladie auto-immune | Biopsie-exérèse | Chat | Alcool-tabac | FdR d'IST | Schéma daté signé

1. GENERALITES

➲ Définition

- Une adénopathie est une hypertrophie pathologique d'un ganglion lymphatique, qui devient > 1 cm

➲ Physiopathologie

- Cette hypertrophie peut être liée à :
  - Une prolifération lymphocytaire bénigne :
    - › C'est la réaction immunitaire normale (immunité adaptative), avec maturation des lymphocytes naïfs
  - Une prolifération d'un agent infectieux dans le ganglion (rare)
  - Une prolifération lymphocytaire maligne :
    - › Ce sont les adénopathies qui accompagnent les hémopathies lymphoïdes (aiguës ou chroniques)
    - › Les hémopathies lymphoïdes le plus souvent responsables d'adénopathies sont les lymphomes **et la LLC**
  - Une prolifération non lymphocytaire maligne
    - › Ce sont les métastases ganglionnaires de cancers solides (sarcomes ou **carcinomes**)

2. DIAGNOSTIC

➲ Diagnostic positif

- Le diagnostic positif d'une adénopathie superficielle est clinique dans la grande majorité des cas
- Recherché par la palpation qui retrouve une masse :
  - > 10 mm
  - Oblongue, voire ronde lorsqu'elle est plus volumineuse et/ou maligne
  - De consistance variable de ferme à pierreuse (exceptionnellement molle)
  - Non pulsatile
  - Située au niveau d'une aire ganglionnaire
- Réalisation d'un schéma daté, signé
- Les adénopathies profondes ont la même signification

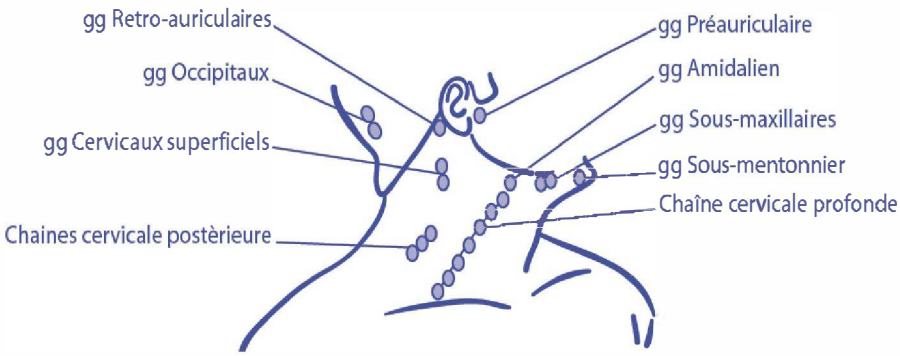
➲ Circonstances de découvertes :

- Autopalpation par le patient ou par un tiers
- Découverte lors d'un examen médical
- Syndrome compressif d'une volumineuse adénopathie

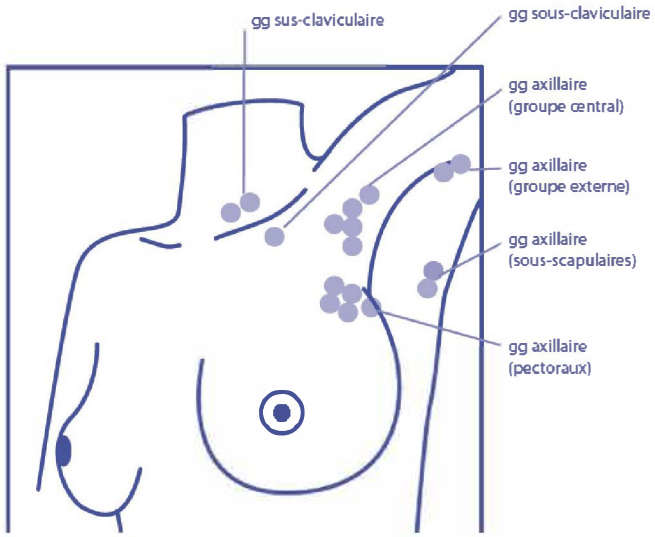
➲ Localisation

Il est très important de rechercher d'autres adénopathies dans l'ensemble des aires ganglionnaires :

- Aires cervicales :
  - Aires sous-mentales
  - Aires sous-maxillaires
  - Aires rétro-mandibulaires
  - Aires jugulo-carotidiennes
  - Aires spinales
  - Aires occipitales
  - Aires mastoïdiennes
  - Aires prétragiennes



- Aires sus-claviculaires
- Aires axillaires :
  - Aires sus-claviculaires
  - Aires sous-claviculaires
  - Aires axillaires centrales
  - Aires axillaires externes
  - Aires axillaires sous-scapulaires
  - Aires axillaires pectorales
- Aire épitrochléenne (au niveau de la trochlée, partie de l'articulation du coude)
- Aire inguinale
- Aire poplitée



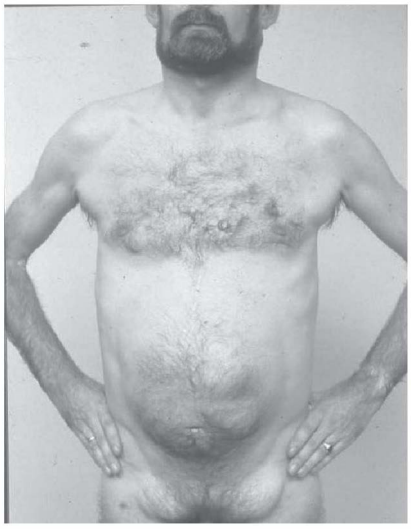
Les adénopathies épitrochléennes et poplitées sont rares

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Diagnostic différentiel

1. **Ganglion non pathologique** (< 10 mm) palpé car sujet mince
2. **Pour toutes les aires ganglionnaires :**
   - Tumeur bénigne : lipome, fibrome, neurinome
   - Tumeur liquide : kyste, abcès
   - Tumeur pulsatile (vasculaire) : anévrisme
3. **Selon l'aire ganglionnaire :**
   - Cervicale :
     - › Relief osseux (os hyoïde)
     - › Anévrisme carotidien
     - › Tumeur du glomus
     - › Thyroïde : tumeur bénigne (adénome), maligne, goitre
     - › Glandes salivaires : hypertrophie, ptose, tumeur
     - › Résidus embryonnaires : kyste branchial, tractus thyréoglosse
   - Axillaire :
     - › Hidrosadénite (infection d'un kyste sébacé)
     - › Abcès froid
     - › Tumeur costale
   - Inguinale :
     - › Hernie (impulsive à la toux)
     - › Anévrisme
     - › Kyste du cordon spermatique

Aire ganglionnaire	Territoire(s) de drainage
Cervicale	• Cuir chevelu • Sphères ORL et stomatologique • Thyroïde
Axillaire	• Membres supérieurs • Seins
Sus-claviculaire	• Médiastin, poumons • Tube digestif • Testicules
Inguinale	• Organes génitaux externes • Membres inférieurs



Patient présentant de nombreuses adénomégalies

3. ETIOLOGIES

- L'adénopathie aiguë est le plus souvent d'origine infectieuse. Cependant, elle peut être secondaire à :
  - Une leucémie aiguë lymphoblastique
  - Un lymphome agressif
- L'adénopathie chronique est le plus souvent d'origine maligne ou inflammatoire. Cependant, elle peut être secondaire à :
  - Une sinusite chronique, une otite chronique, un foyer dentaire chronique
  - Une infection à mycobactéries, une brucellose, une syphilis, une infection à VIH

➲ Infectieuses

- Bactériennes :
  - Pyogènes : staphylocoque, streptocoques (bactéries des infections dentaires, des otites, des sinusites, panaris, furoncle, etc.)
  - Mycobactéries
  - *Bartonella henselæ* = maladie des griffes du chat
  - Syphilis, maladie du chancre mou et maladie de Nicolas-Favre
  - Brucellose, pasteurellose
  - Maladie de Whipple
  - Tularémie
  - Peste
- Virales :
  - EBV
  - VIH
  - CMV
  - Rubéole
  - Adénovirus
  - Varicelle
  - *Parvovirus* B19
  - Tous les virus respiratoires (virus des rhumes)
- Parasitaires :
  - Toxoplasmose
  - Leishmaniose viscérale
  - Filarioses
  - Trypanosomiase
- Mycotiques

➲ Malignes

- Hémopathies : essentiellement les hémopathies lymphoïdes :
  - Lymphomes (agressifs ou indolents, B, T ou NK)
  - Leucémie lymphoïde chronique
  - Leucémie aiguë lymphoblastique
  - Maladie de Castelman
- Cancers solides :
  - Cancer des voies aéro-digestives supérieures
  - Tumeurs cutanées
  - Tumeurs thyroïdiennes
  - Cancer du sein
  - Cancer digestif
  - Cancer rénal
  - Cancer prostatique
  - Cancer testiculaire
  - Cancer ovarien

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Inflammatoires

- Sarcoïdose
- Lupus érythémateux disséminé
- Polyarthrite rhumatoïde
- Maladie de Gougerot-Sjögren
- Syndrome de Kawasaki
- Phlébite

➲ Médicament

- Hydantoïne

Adénopathie isolée	Adénopathies multiples
Infection du territoire de drainage : • Panaris, foyer dentaire • Maladie des griffes du chat **Cancer solide du territoire de drainage :** • VADS (cervical) • Digestif (Troisier) • Sein (axillaire) • Mélanome ++ **Lymphome :** • Maladie de Hodgkin • Lymphome non hodgkinien	**Infection systémique :** • Virale : VIH, MNI, CMV, rubéole • Parasitaire : toxoplasmose, leishmaniose • Bactérienne : brucellose, pasteurellose, syphilis secondaire **Hémopathie maligne :** • Leucémie lymphoïde chronique • Lymphome (MH, LMNH) **Maladies dysimmunitaires :** • Lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren • Sarcoïdose **Médicamenteuse :** • Hydantoïne

4. DEMARCHE DU DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

4.1. Bilan clinique

L'examen clinique doit être minutieux et très complet parce que c'est lui qui oriente la démarche diagnostique.

➲ Interrogatoire général

- Antécédents
- Traitements :
  - Quels sont les traitements habituels ?
  - Quels sont les traitements débutés récemment ?
- Allergies
- Habitudes de vie :
  - Alcool
  - Tabac
  - Toxicomanie
- Histoire de la maladie :
  - Date d'apparition de l'adénopathie = élément essentiel qui permet de faire la différence entre :
    - › Une adénopathie aiguë : présente depuis moins de 3 à 4 semaines
    - › Une adénopathie chronique : présente depuis plus de 3 à 4 semaines
  - Evolution de l'adénopathie

- Facteurs de risque infectieux :
  - Attitude à risque d'infection sexuellement transmissible
  - Déficit immunitaire
  - Précarité : tuberculose
  - Contact avec des chats et leur litière : toxoplasmose
  - Notion de griffure
  - Présence d'autres animaux dans l'entourage
  - **Vaccination récente**
  - **Voyage récent à l'étranger**

➲ Examen local de l'adénopathie

- Localisation (cervicale, axillaire, épitrochléenne, inguinale)
- Taille : plus grand diamètre
- Forme : ronde/oblongue, régulière/irrégulière
- Consistance : rénitente (élastique), ferme, voire pierreuse ?
- Caractère douloureux
- Mobilité par rapport aux plans profonds : mobile, adhérente (infiltrative)
- Schéma daté signé +++

➲ Examen des autres aires ganglionnaires

- Adénopathie isolée :
  - Infection, cancer du territoire de drainage
  - Maladie de Hodgkin
- Adénopathies multiples :
  - Infection systémique (VIH, syphilis, toxoplasmose, MNI)
  - Hémopathie maligne (LLC, lymphome)
  - Maladies dysimmunitaires (LED, sarcoïdose)

➲ Examen général

- Etat général :
  - Constantes vitales, dont la température
  - Recherche d'une altération de l'état général :
    - › Perte de poids involontaire
    - › Anorexie
    - › Asthénie
    - › Score ECOG ou OMS de l'état général
- Examen hématologique :
  - Syndrome tumoral :
    - › Il est décrit sur un schéma
    - › Il faut caractériser l'ensemble des adénopathies (voir ci-dessus)
    - › Il faut rechercher une hépatomégalie ou une splénomégalie
    - › Il faut examiner les amygdales
  - Syndrome hémorragique
  - Syndrome anémique
  - Syndrome infectieux :
    - › Il faut rechercher une cause locale dans le territoire de drainage des adénopathies observées :
      - Infectieuse
      - Tumorale
  - Syndrome d'évolutivité des lymphomes = signes B :
    - › Amaigrissement inexpliqué de plus de 10% du poids du corps en moins de 6 mois
    - › Fièvre inexpliquée > 38°C de plus de 8 jours
    - › Sueurs nocturnes profuses

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Examen ORL, à la recherche entre autres :
  - D'une dysphonie
  - D'une otalgie projetée
  - Et tous les autres signes de cancer des voies aéro-digestives supérieures
- Examen dermatologique : recherche d'une porte d'entrée
  - De signes infectieux cutanés
  - De signes de tumeurs cutanées
  - D'un prurit
- Examen gastro-entérologique, à la recherche entre autres :
  - D'une odynophagie
  - D'une dysphagie

A retenir

Critères locaux de malignité d'une adénopathie

- Chronique (> 1 mois d'évolution)
- Localisation suspecte (ganglion de Troisier par exemple)
- Taille volumineuse (> 2 cm)
- Forme irrégulière, asymétrique
- Consistance dure, ferme, au maximum pierreuse
- Caractère indolore, non inflammatoire
- Adhérente aux plans profonds

En aucun cas l'examen clinique ne peut éliminer formellement la nature maligne d'une adénopathie !!

4.2. Bilan paraclinique

- Le bilan paraclinique est orienté par la clinique :
  - Devant une adénopathie cervicale avec tumeur bourgeonnante de l'amygdale chez un alcoolo-tabagique : biopsie de la tumeur à la recherche d'un carcinome épidermoïde
  - Devant une adénopathie axillaire inflammatoire avec notion de griffure de chat : sérologie *Bartonella henselæ* à la recherche d'une maladie des griffes du chat
  - Devant des adénopathies cervicales associées à une angine chez un sujet jeune, on recherche une mononucléose infectieuse à EBV
  - Devant des sarcoïdes cutanées, une toux ou une dyspnée d'aggravation progressive, on recherche une sarcoïdose par un bilan phosphocalcique, une ECA et un examen histologique évocateur
- Lorsqu'il n'existe pas d'orientation clinique évidente, un bilan paraclinique systématique, détaillé ci-dessous, sera réalisé
- Néanmoins, pour les adénopathies aiguës (< 3-4 semaines), une NFS doit toujours être réalisée pour ne pas négliger une leucémie aiguë lymphoblastique

Bilan biologique de première intention

- NFS, plaquettes, frottis sanguin :
  - Cytopénie(s) ?
  - Blastes ?
  - Syndrome mononucléosique
  - Hyperlymphocytose
  - Polynucléose neutrophile
- CRP :
  - Syndrome inflammatoire biologique
- Sérologies :
  - VIH, syphilis (TPHA, VDRL), toxoplasmose
- Electrophorèse des protéines sériques
- Recherche de tuberculose :
  - IDR à la tuberculine, quantiféron
  - Radiographie de thorax

➲ Bilan de seconde intention : éliminer une maladie inflammatoire

- Bilan dysimmunitaire :
  - Recherche d'Ac antinucléaires (Ac anti-DNA natif, Ac anti-antigène nucléaire soluble)
  - Recherche d'un anticoagulant circulant
  - Facteur rhumatoïde, cryoglobulinémie, C3, C4, CH50
- ANCA

➲ Cytoponction ganglionnaire

- Cet examen consiste à prélever à l'aide d'une aiguille fine le suc contenu dans le ganglion hypertrophié
- Le produit de l'aspiration va faire l'objet de plusieurs analyses :
  - Cytologie : frottis sur lame, c'est l'adénogramme
  - Bactériologie
  - Mycobactériologie
- La cytoponction est d'une utilité très restreinte face à une adénopathie non infectieuse, la biopsie étant de toute façon nécessaire pour poser le diagnostic, donc :
  - Devant une adénopathie aiguë, elle permet d'orienter le diagnostic de façon efficace, puisque les causes les plus fréquentes sont infectieuses
  - Devant une adénopathie chronique, elle n'est pratiquement jamais indiquée, puisqu'elle devra toujours être complétée d'une biopsie chirurgicale (on réalise donc la biopsie directement)

➲ Biopsie ganglionnaire chirurgicale

Cet examen consiste à prélever une adénopathie dans sa totalité

- Indications :
  - Adénopathie suspecte (critères de malignité)
  - Cytoponction en faveur d'une pathologie tumorale
- Conditions de sa réalisation :
  - Au bloc opératoire
  - Après information et consentement du malade
  - Sous anesthésie locale le plus souvent
  - Exérèse en monobloc
  - Envoi en anatomopathologie **à l'état frais**
  - Eventuelles analyses complémentaires : immunohistochimie, cytogénétique, biologie moléculaire
- Quelques règles sont à respecter :
  - Prélever la plus grosse adénopathie possible :
    - › La plus grosse adénopathie est souvent la plus pathologique, donc le diagnostic anatomopathologique est plus facile
  - Prélever suffisamment de matériel pour les analyses qui seront nombreuses :
    - › Une ou plusieurs adénopathies si elles sont petites
    - › Si elles sont volumineuses, un fragment suffit
  - Prélever l'adénopathie dans l'aire ganglionnaire la plus haute possible :
    - › Il existe souvent de petites adénopathies au niveau inguinal, satellites d'infections banales (ongle incarné, fissures)
  - Différences avec un curage ganglionnaire :
    - › Le curage ganglionnaire vise à retirer tous les ganglions d'une aire ganglionnaire (mêmes normaux)
    - › La biopsie ne prend qu'1 ou 2 adénopathies (donc pathologiques = hypertrophiées)
    - › Le curage ganglionnaire est un geste thérapeutique préventif, donc une fois le diagnostic posé
    - › Il est indiqué dans certains cancers solides, il n'est jamais indiqué en Hématologie

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

Attention piège

Quand débuter le traitement ?

La biopsie doit être réalisée avant de débuter tout traitement, en particulier une corticothérapie :

- Les corticoïdes sont des cytotoxiques pour les cellules des hémopathies lymphoïdes
- Donc, si l'adénopathie est liée à une hémopathie lymphoïde, l'administration de corticoïdes va provoquer la nécrose des cellules malignes, ce qui rendra le diagnostic impossible
- Il faut alors attendre 2 à 3 semaines que l'hémopathie se développe à nouveau pour re-biopsier, ce qui retarde d'autant le diagnostic

Toute adénopathie suspecte doit faire l'objet d'une biopsie-exérèse chirurgicale !!

FICHE FLASH

ADENOPATHIE SUPERFICIELLE DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT ITEM N°216

Définition

- Hypertrophie pathologique d'un ganglion lymphatique qui devient > 1 cm

Diagnostic positif

- **Clinique :**
  - Palpation d'une ADP dont on précisera les caractéristiques :
    - Taille, forme, régularité, nombre, consistance, sensibilité, mobilité, localisation
  - Examen de toutes les aires ganglionnaires
- **Remarque : critères de malignité :** évolution chronique > 3 mois
  - Localisation suspecte
  - Taille suspecte > 2 cm
  - Forme irrégulière asymétrique
  - Consistance dure, ferme, pierreuse
  - Caractère indolore non inflammatoire
  - Adhérence au plan profond

Diagnostic différentiel

- **Ganglion non pathologique**
- **Tuméfaction :**
  - Bénigne : lipome, fibrome
  - Liquide : kyste, abcès
  - Pulsatile : anévrisme

Etiologies

- **ADP isolée :** examen du territoire de drainage
  - Infection dans le territoire de drainage :
    - Pyogènes (foyer dentaire, panaris...), griffes du chat, syphilis primaire
  - Métastase d'un cancer : ORL, digestif, sein, mélanome...
  - Hémopathie : Hodgkin, LNH
- **ADP multiples :**
  - Infection systémique :
    - Virale : VIH, MNI, CMV, rubéole
    - Parasitaire : toxoplasmose, leishmaniose, filariose, trypanosomiase
    - Bactérienne : syphilis secondaire, brucellose, pasteurellose, mycobactérie
  - Hémopathie : LLC, MH, LNH, LAL
  - MAI : LED, PR, SGS, sarcoïdose
  - Médicament : hydantoïne

Bilan

- NFS, plaquettes, frottis sanguin
- Bilan inflammatoire : VS, CRP, Fg
- Bilan infectieux : sérologies VIH, toxo, TPHA-VDRL, IDR-quantiféron
- Cytoponction ganglionnaire : surtout pour les ADP aiguës, souvent infectieuses
- Biopsie chirurgicale d'ADP : c'est-à-dire exérèse monobloc

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

AMYLOSE

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Diagnostiquer une amylose de type AA ou AL | Citer les principaux organes pouvant être impliqués dans le développement de l'amylose

Amylose AA | Amylose AL | Surcharge | Biréfringence au rouge Congo

1. GENERALITES

➲ Définition et physiopathologie

- Les amyloses sont un ensemble de maladies caractérisées par des dépôts extracellulaires de protéines organisées en feuillets plissés bêta
- Ces protéines sont très stables, insolubles et très difficilement dégradables par les macrophages
- Elles vont donc s'accumuler dans différents organes pour finalement altérer leur fonctionnement
- Les protéines pouvant être à l'origine de ces dépôts sont très nombreuses :
  - Chaîne légère d'immunoglobuline → amylose AL
  - Protéine amyloïde sérique A → amylose AA
  - Transthyrétine (mutée ou non) → amylose ATTR
  - β2 microglobuline → amylose à β2 microglobuline
  - protéine β amyloïde → maladie d'Alzheimer
- Chaque substance amyloïde se compose de 2 éléments :
  - Composant P : c'est une glycoprotéine commune à toutes les substances amyloïdes, elle représente 5 % de la substance amyloïde
  - Protéines fibrillaires : elles définissent chaque type d'amylose et représentent 95% de la substance amyloïde (par exemple : chaînes légères d'immunoglobuline dans l'amylose AL)
- Il existe de nombreux types d'amyloses :
  - Certaines sont localisées, d'autres généralisées et atteignent de nombreux organes
  - Certaines sont acquises, d'autres héréditaires
- En Hématologie, les amyloses rencontrées sont également les plus fréquentes : il s'agit de l'amylose AL. Il faut toutefois s'assurer du diagnostic différentiel avec un autre type d'amylose, le traitement n'étant pas le même

➲ Organes possiblement atteints

- Les dépôts peuvent ne toucher qu'un organe, mais le plus souvent ils en touchent plusieurs
- Les organes préférentiellement atteints dépendent du type d'amylose
- Le pronostic vital dépend bien souvent de l'atteinte cardiaque, dont le pronostic est effroyable
- Quasiment tous les organes peuvent être atteints :
  - Rein
  - Cœur
  - Foie et rate
  - Nerfs
  - Tube digestif, dont muqueuse rectale
  - Moelle osseuse (vue sur une biopsie ostéo-médullaire)
  - Ganglions
  - Glandes salivaires accessoires
  - Tissu graisseux sous-cutané
  - Peau
  - Articulations
  - Muscles

➲ Clinique

- Général : macroglossie, aspect pseudo-athlétique, AEG
- Cœur : malaises, troubles du rythme, de la conduction, signes d'insuffisance cardiaque droite et/ou gauche
- Rein : syndrome néphrotique, HTA
- Système nerveux périphérique : neuropathie périphérique avec paresthésies, abolition des ROT, déficit sensitivomoteur, amyotrophie, syndrome du canal carpien +++
- Système nerveux autonome : dysautonomie responsable d'une hypotension d'orthostatisme SANS tachycardie réactionnelle, gastroparésie
- Tube digestif : dénutrition par malabsorption, diarrhées chroniques, ascite par syndrome néphrotique/malabsorption protéique
- Organes hématopoïétiques : hépatomégalie, splénomégalie, adénopathies
- Articulations et muscles : faiblesse musculaire, poly-arthromyalgies
- Peau : purpura vasculaire, pétéchies, hématome périorbitaire en lunettes (dû à des troubles de l'hémostase en rapport avec un déficit acquis en facteur X +++)

➲ Paraclinique

- Cœur :
  - ECG : trouble du rythme, de la conduction (BAV +++), microvoltage
  - ETT : cardiomyopathie hypertrophique, infiltrative, aspect hyperéchogène
  - IRM cardiaque +++ : cardiopathie infiltrative, hypertrophique, dilatée
  - NT pro-BNP et troponines +++ : ces biomarqueurs cardiaques permettent d'établir le score pronostique de la Mayo Clinic dans l'amylose AL qui est corrélé à la survie des patients
- Rein :
  - Protéinurie de rang glomérulaire, syndrome néphrotique
  - Hypoalbuminémie
  - Insuffisance rénale à un stade avancé
  - Echographie rénale : l'amylose est l'une des étiologies d'insuffisance rénale chronique à reins de taille conservée
- Système nerveux périphérique :
  - Electroneuromyogramme montrant une neuropathie périphérique axonale
- Bilan d'hémostase :
  - Déficit en facteur X
- Electrophorèse des protides sériques et CRP :
  - A la recherche d'un argument étiologique
  - Syndrome inflammatoire biologique en faveur d'une amylose AA
  - Pic d'allure monoclonale en faveur d'une amylose AL

➲ Diagnostic positif

- Le diagnostic positif d'amylose est **histologique +++**
- Il faut privilégier la biopsie la moins invasive du site le plus accessible
- On commencera par biopsier l'un des 3 sites suivants :
  - Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) : sensibilité 80% +++
  - Biopsie de la graisse sous-cutanée péri-ombilicale : sensibilité 80%
  - Biopsie de la sous-muqueuse rectale : sensibilité 70%
- On est parfois amener à réaliser une biopsie plus invasive afin d'établir le diagnostic :
  - Biopsie neuromusculaire
  - Biopsie myocardique
  - Biopsie digestive
  - Ponction-biopsie rénale
  - Ponction-biopsie hépatique : attention au bilan d'hémostase car risque de complications hémorragiques léthales

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- L'examen anatomopathologique trouve :
  - Des dépôts extracellulaires
  - Colorés en rouge par la coloration rouge Congo
  - Avec une biréfringence jaune-vert en lumière polarisée

➲ Diagnostic étiologique

- C'est l'examen **immunohistochimique** qui permettra d'identifier la substance amyloïde en cause et donc le type d'amylose : AL, AA...

➲ Pronostic

- Il dépend du type d'amylose
- Pour l'amylose AL, le score de la Mayo Clinic utilise les valeurs de 2 biomarqueurs cardiaques, NT pro-BNP et troponines. Ce score est très bien corrélé à la survie des patients

➲ Traitement

- Il est avant tout étiologique. Le traitement dépend du type d'amylose
- Il est aussi symptomatique, selon les différentes atteintes d'organes et leur retentissement :
  - Diurétiques de l'anse
  - IEC
  - Pacemaker
  - Discuter de la transplantation rénale/cardiaque +++
  - Dialyse

2. AMYLOSE AL

C'est la plus fréquente.

Il en existe 2 types :

- L'amylose AL primitive : c'est une maladie à part entière caractérisée par une prolifération plasmocytaire médullaire et des dépôts de substance amyloïde AL. La prolifération des plasmocytes est très faible (absence d'excès de plasmocytes au myélogramme) et le pronostic de la maladie est uniquement conditionné par l'atteinte d'organe
- L'amylose AL secondaire : elle est secondaire à un syndrome lymphoprolifératif. Il existe aussi des dépôts de substance amyloïde AL. Le pronostic est conditionné par l'atteinte d'organe, mais également par la prolifération des cellules du syndrome lymphoprolifératif (par exemple des plasmocytes tumoraux dans le MM)

➲ Physiopathologie

- Prolifération plasmocytaire médullaire, mais très peu importante
- Ces plasmocytes sécrètent une immunoglobuline monoclonale dont la chaîne légère (κ ou λ) a la capacité particulière de précipiter en des dépôts insolubles au niveau de nombreux tissus de l'organisme
- Ces dépôts sont appelés substance amyloïde AL

➲ Complications

Les atteintes les plus fréquentes sont cardiaques, rénales, digestives, système nerveux périphérique, dysautonomie.

➲ Diagnostic

- Il est porté sur la mise en évidence de la substance amyloïde sur une biopsie d'un tissu atteint
- La coloration au rouge Congo montre une biréfringence typique de la substance amyloïde
- L'immunohistochimie confirme le caractère AL de cette substance amyloïde (anticorps anti-κ ou λ)

➲ Pronostic

- Il est lié au type d'organe atteint : pronostic très sombre en cas d'atteinte cardiaque, mauvais en cas d'atteinte rénale
- Utiliser la classification de la Mayo Clinic reposant sur les biomarqueurs cardiaques : NT pro-BNP et troponines
- Réaliser une ETT et une IRM cardiaque ++

➲ Traitement

- Il est basé sur celui du MM, la cible étant le plasmocyte qui secrète la chaîne légère
- En cas d'atteinte cardiaque ou rénale trop importante, la greffe d'organe doit être envisagée rapidement

3. AMYLOSE AA

➲ Physiopathologie

- La protéine amyloïde sérique A est une protéine de la réaction inflammatoire synthétisée par le foie
- Lors d'une inflammation chronique, quelle qu'en soit la cause, cette protéine est fabriquée en grande quantité et sur une longue période. Elle va alors précipiter en des dépôts insolubles au niveau de nombreux tissus de l'organisme
- Ces dépôts sont appelés substance amyloïde AA
- Toute inflammation chronique peut provoquer une amylose AA, les étiologies possibles sont donc nombreuses :
  - Maladies dysimmunitaires = auto-immunes : polyarthrite rhumatoïde +++ (1ère cause d'amylose AA en France)
  - Tuberculose
  - Ostéomyélite
  - DDB
  - Etc.

➲ Complications

- Ce sont les mêmes que pour l'amylose AL, SAUF l'atteinte du système nerveux périphérique qui est souvent absente

➲ Diagnostic

- Il est porté sur la mise en évidence de la substance amyloïde sur une biopsie d'un tissu atteint
- La coloration au rouge Congo montre une biréfringence typique de la substance amyloïde
- L'immunohistochimie confirme le caractère AA de cette substance amyloïde (anticorps anti-protéine amyloïde sérique-A)

➲ Pronostic

- Il est souvent meilleur que pour l'amylose AL
- Il est principalement lié à l'atteinte rénale

➲ Traitement

- Etiologique quand cela est possible : antibiotiques, antifongique, etc.
- Par défaut, il faut traiter l'inflammation : anti-inflammatoire, immunosuppresseur

4. AMYLOSE A TRANSTHYRETINE (ATTR)

Il en existe 2 types :

- **Forme héréditaire = amylose portugaise.** La transthyrétine est ici mutée. Les atteintes d'organes les plus fréquentes sont : cœur, rein, système nerveux périphérique
- **Forme acquise = amylose sénile.** La transthyrétine n'est pas mutée. Les atteintes d'organes les plus fréquentes sont : cœur, tissus mous, tendons

5. AMYLOSE A β2 MICROGLOBULINE

- On l'appelle également l'amylose du dialysé
- C'est une complication de l'insuffisance rénale chronique
- Le précurseur incriminé de la substance amyloïde est la β2 microglobuline
- L'atteinte est quasi exclusivement articulaire

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

ANNALES INTERNAT, ECN		
Année, dossier	**Enoncé**	**Questions**
2013	Syndrome œdémateux, ecchymoses, protéinurie, neuropathie périphérique, hépatosplénomégalie	• Diagnostic de syndrome néphrotique • Interpréter l'électrophorèse des protides sériques demander les examens complémentaires • Confirmation histologique avec description anatomopathologique • Atteinte cardiaque : décrire le type d'atteinte + interpréter l'ECG • Atteinte rénale : traitement symptomatique

SPLENOMEGALIE

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant une splénomégalie et demander les 1ers examens complémentaires les plus pertinents.

Hypersplénisme | Rupture de rate et infarctus | Infections | Hypertension portale | Hémopathies et tumeurs | Maladies de système | Maladies de surcharge | Asplénie | Corps de Jolly

1. GENERALITES

➲ Définition

- Une splénomégalie est une augmentation pathologique du volume de la rate
- Les mensurations normales de la rate sont :
  - 12 à 14 cm de hauteur
  - 4 à 8 cm de profondeur
  - 6 à 12 cm de largeur
- Garder en tête que toute rate palpable est pathologique ! (sauf chez le sujet « tropical »)

➲ Physiologie

- Les fonctions de la rate sont :
  - Rôle immunitaire : protection contre les pathogènes, en particulier les bactéries encapsulées
  - Rôle de filtre : participe à l'élimination des vieilles hématies
  - Rôle de stockage : 30% de la masse plaquettaire
  - Assure l'hématopoïèse du 3ème au 5ème mois de la vie intra-utérine

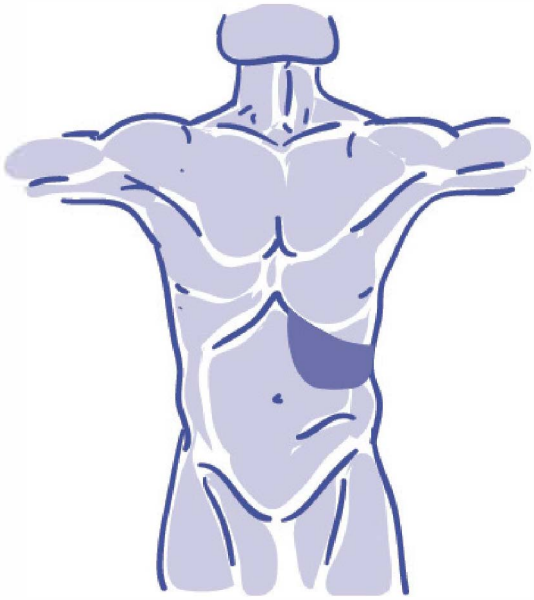
➲ Histologie

- La rate est constituée de la pulpe rouge et de la pulpe blanche :
  - La pulpe rouge, qui occupe le plus grand volume, est le lieu de passage et de filtration des cellules du sang, assurée par des manchons macrophagiques autour des capillaires
  - La pulpe blanche est constituée de cordons de tissu lymphatique composés de lymphocytes T péri-artériels et de follicules lymphoïdes B, séparés de la pulpe rouge par la zone marginale

2. DIAGNOSTIC

➲ Diagnostic positif clinique

- **Examen clinique de la rate :**
  - Patient en décubitus dorsal
  - Jambes semi-fléchies
  - L'examinateur, à droite du patient, cherche à palper la rate, en inspiration avec sa main droite
- Elle est mobile à l'inspiration
- Son bord antérieur est souvent crénelé
- Une splénomégalie se mesure en centimètre de débord costal au niveau de la ligne mamelonnaire :
  - Il faut reporter la forme complète du débord costal sur un schéma



- Toute rate palpable est une splénomégalie
- Autres signes :
  - Pesanteur de l'hypochondre gauche
  - Insuffisance cardiaque à débit élevé

  → Remarque : souvent asymptomatique ou révélé par une complication

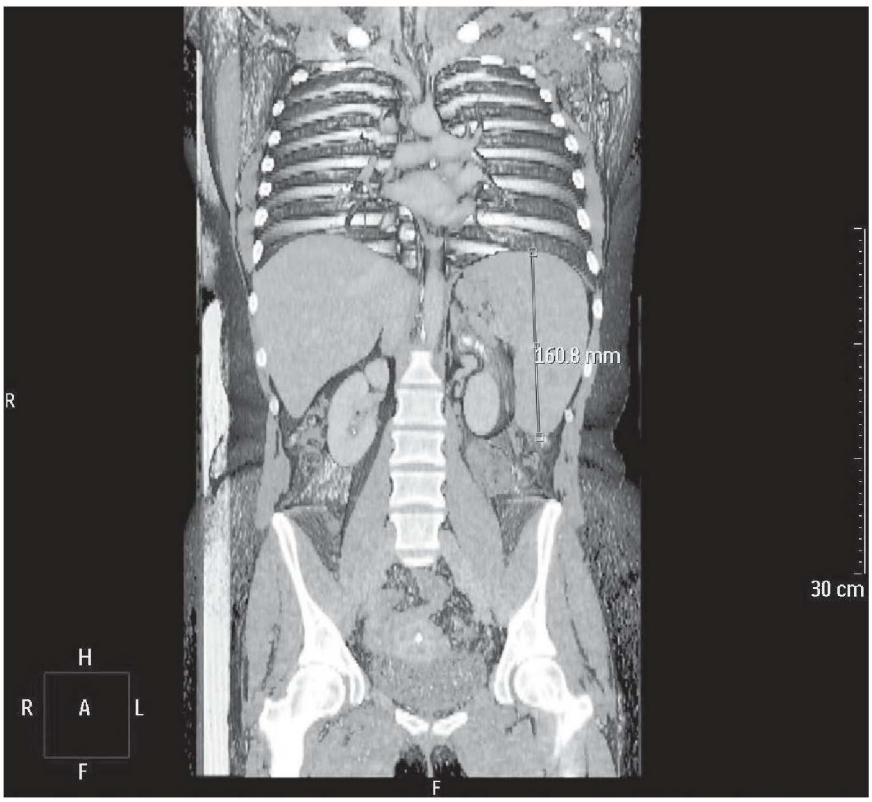
➲ Diagnostic positif paraclinique

- Pour caractériser plus précisément la splénomégalie et en cas de doute diagnostique, on peut réaliser :
  - Une échographie abdominale
    - › C'est l'examen de 1ère intention
    - › Il n'est pas irradiant, mais est largement opérateur-dépendant
  - Scanner abdominal avec injection de produit de contraste iodé (en l'absence de contre-indication) :
    - › Plus précis, mais plus lourd et plus invasif
- Ces examens permettent :
  - De mesurer la rate
  - D'analyser la structure du parenchyme splénique
  - De rechercher des anomalies associées :
    - › Hépatomégalie
    - › Adénopathies profondes
    - › Signes d'hypertension portale

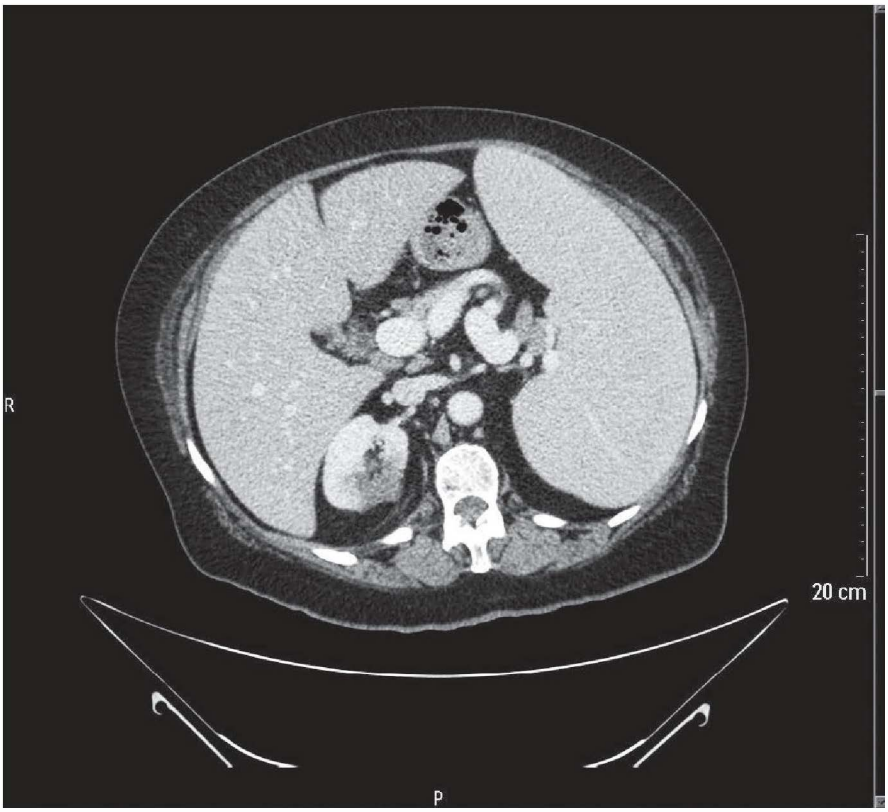
➲ Diagnostic différentiel

- Hépatomégalie
- Tumeurs abdominales :
  - Blocs d'adénopathies mésentériques
  - Tumeur hépatique
  - Tumeur rénale, rein polykystique
  - Tumeur colique
  - Tumeur gastrique
  - Tumeur pancréatique

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO



Splénomégalie (reconstruction TDM)



Splénomégalie (coupe axiale TDM)

3. COMPLICATIONS

Hypersplénisme

- L'hypersplénisme est un terme qui regroupe les anomalies de répartition des cellules sanguines liées à une splénomégalie
- On observe une pancytopénie, secondaire à :
  - La séquestration splénique anormale pour les globules rouges ou les globules blancs et excessive pour les plaquettes
  - L'hyper-destruction, avec raccourcissement de la durée de vie, des cellules sanguines
- L'anémie est normocytaire, arégénérative, d'intensité variable
- La thrombopénie et la neutropénie sont habituellement modérées

Hémodilution

- Une hémodilution proportionnelle au volume splénique apparaît lorsque la rate atteint 2% du poids corporel
- Lorsque la splénomégalie est très volumineuse, l'hémodilution peut se compliquer d'une insuffisance cardiaque à débit élevé par phénomène de « vol hémodynamique »

Rupture de rate

- C'est la rupture de la capsule splénique, avec hémorragie intrapéritonéale
- Elle se présente par un tableau de choc hémorragique, souvent précédé par des douleurs de l'hypochondre gauche correspondant à un hématome sous-capsulaire splénique

Infarctus splénique

- C'est l'infarcissement d'une partie de la rate à cause de l'occlusion d'une branche de l'artère splénique
- L'infarctus splénique se manifeste par des douleurs violentes de l'hypochondre gauche et/ou des douleurs basi-thoraciques

A retenir

CAT en cas de douleur de l'hypochondre gauche

- En cas de douleur aiguë de l'hypochondre gauche chez un patient porteur d'une splénomégalie, une imagerie abdominale doit être réalisée en urgence, au mieux un scanner abdominal sans puis avec injection de produit de contraste iodé
- Son but est de rechercher un infarctus splénique et surtout un hématome sous-capsulaire pouvant se compliquer d'une rupture de rate

Autre

- Hypertension portale d'apport :
  - La splénomégalie s'accompagne d'une augmentation du débit sanguin veineux splénique
  - L'hypertension portale est surtout une cause de splénomégalie
- Diminution du facteur V, qui est séquestré dans la rate

4. ETIOLOGIES

Infectieuses

- Les splénomégalies d'étiologie infectieuse sont rarement isolées cliniquement, mais les causes infectieuses sont à évoquer en priorité en raison de l'urgence thérapeutique
- Bactériennes :
  - Septicémie à pyogène : staphylocoque, streptocoques...
  - Endocardite infectieuse
  - Fièvre typhoïde
  - Syphilis secondaire
  - Brucellose
  - Tuberculose des organes hématopoïétiques (rare)

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Virales :
  - EBV
  - VIH
  - CMV
  - Hépatites virales
  - Rubéole
  - Entérovirus
- Parasitaires :
  - Paludisme (cause mondiale la plus fréquente de splénomégalie)
  - Toxoplasmose
  - Leishmaniose viscérale
  - Trypanosomiase
  - Bilharziose
  - Hydatidose
- Mycotiques :
  - *Candida*

Hypertension porte

- Bloc sus-hépatique :
  - Syndrome de Budd-Chiari
  - Insuffisance cardiaque congestive
- Bloc intrahépatique :
  - Cirrhose
  - Bilharziose
  - Sarcoïdose
  - Maladie de Wilson
  - Maladie veino-occlusive
- Bloc sous-hépatique, la splénomégalie n'est pas accompagnée d'hépatomégalie :
  - Thrombose porte
  - Compression de la veine porte :
    - Tumeur maligne
    - Tumeur bénigne : kyste pancréatique

Hémopathies malignes

- Syndromes myéloprolifératifs :
  - Polyglobulie de Vaquez
  - Thrombocytémie essentielle
  - Leucémie myéloïde chronique
  - Myélofibrose primitive
- Leucémie myélo-monocytaire chronique (mixte entre syndrome myélodysplasique et myéloprolifératif)
- Syndromes lymphoprolifératifs chroniques :
  - Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens
  - Leucémie lymphoïde chronique
  - Leucémie à tricholeucocyte
- Leucémies aiguës, surtout les lymphoblastiques

Hémopathies bénignes

- Une splénomégalie est fréquente dans les hémolyses chroniques (surtout dans la maladie de Minkowski-Chauffard)
- Elle est liée à l'augmentation de la destruction des globules rouges dans la rate

Maladies inflammatoires systémiques

- Lupus érythémateux disséminé
- Polyarthrite rhumatoïde

- Maladie de Still
- Sarcoïdose
- Syndrome de Felty

➲ Tumeurs bénignes

- Primitives : angiosarcome, fibrosarcome (rare)
- Secondaire : métastase splénique de cancer solide (rare)

➲ Maladies de surcharge

- Sphingolipidoses : maladies de Gaucher, Niemann-Pick, Tay-Sachs, Fabry
- Amylose (voir le chapitre « Amylose »)
- Histiocytoses
- Hémochromatose
- Maladie de Wilson

5. DEMARCHE DU DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

5.1. Bilan clinique

- L'interrogatoire et l'examen clinique sont les éléments fondamentaux permettant d'aboutir au diagnostic étiologique. Ils doivent être les plus exhaustifs possibles
- Ils permettent d'orienter les 1ers examens complémentaires qui viendront conforter vos hypothèses cliniques

➲ Interrogatoire

- Antécédents personnels et familiaux, médicaux et chirurgicaux
- Traitements
- Allergies
- Mode de vie :
  - Voyage récent
  - Profession, loisirs
  - Contact avec des animaux
  - Alcoolisme, toxicomanie
  - Conduites sexuelles à risque
- Histoire de la maladie : cinétique d'apparition de la splénomégalie
- Signes fonctionnels

➲ Examen clinique

- Examen général :
  - Constantes vitales, dont la température
  - Recherche d'une altération de l'état général :
    - › Perte de poids involontaire
    - › Anorexie
    - › Asthénie
    - › Score OMS
- Examen hématologique :
  - Syndrome tumoral (sur un schéma daté et signé) :
    - › Adénopathies
    - › Hépatomégalie
    - › Amygdales

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Syndrome d'insuffisance médullaire :
  - › Syndrome hémorragique
  - › Syndrome anémique
  - › Syndrome infectieux
- Signes d'évolutivité B :
  - › Amaigrissement inexpliqué de plus de 10% du poids du corps en moins de 6 mois
  - › Fièvre inexpliquée > 38°C de plus de 8 jours
  - › Sueurs nocturnes profuses

- Examen gastro-entérologique : recherche de signes d'HTP
- Examen dermatologique : purpura, érythème, xérose, vespertilio, ictère ++
- Examen rhumatologique : arthralgie, arthrite, ankylose
- Examen cardio-respiratoire : rechercher des signes d'insuffisance cardiaque droite

5.2. Bilan paraclinique

A retenir

→ Lorsqu'il existe une orientation clinique, le bilan paraclinique est orienté, par exemple :

- Devant une splénomégalie avec multiples adénopathies axillaires et signes B :
  - Biopsie chirurgicale de la plus grosse adénopathie à la recherche d'un lymphome
- Devant une splénomégalie subfébrile avec un souffle cardiaque d'apparition récente :
  - Echographie cardiaque (ETT + ETO)
  - Hémocultures répétées à la recherche d'une endocardite infectieuse

Examens de 1ère intention

- NFS
- Numération des réticulocytes (demande spécifique du clinicien +++)
- Frottis sanguin
- Bilan inflammatoire : CRP, fibrinogène
- Bilan hépatique complet
- Ionogramme sanguin, urée, créatininémie, calcémie, phosphorémie
- Bilan d'hémolyse : LDH, bilirubine libre, haptoglobine (si positif : test de Coombs érythrocytaire direct)
- Bilan infectieux :
  - Hémocultures
  - Sérologie toxoplasmose
  - Sérologie VIH, VHB, VHC
  - Sérologie EBV, CMV
- Electrophorèse des protéines sériques
- Echographie abdominale

Examens selon le contexte

- TPHA et VDRL
- Quantiféron
- Goutte épaisse
- Bilan dysimmunitaire (si suspicion d'une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique) :
  - Recherche d'anticorps antinucléaires, on peut ensuite préciser par la recherche :
    - › D'anticorps anti-ADN natif
    - › D'anticorps anti-antigène nucléaire soluble
  - Recherche d'un anticoagulant circulant
  - Facteur rhumatoïde
  - Recherche d'une cryoglobulinémie

  - Dosage des protéines du complément : C3, C4, CH50
  - Recherche d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (= ANCA)
- Biopsie chirurgicale d'une adénopathie (si suspicion de lymphoma)
- Echographie cardiaque (ETT + ETO si suspicion d'endocardite infectieuse)
- Fibroscopie œso-gastro-duodénale (recherche de varices œsophagiennes si suspicion d'HTP)
- Radiographie de thorax
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien (recherche de tumeur solide, d'hémopathie maligne)
- Examen de la moelle osseuse : myélogramme et BOM
- Ponction-Biopsie Hépatique (PBH), à la recherche d'une maladie de surcharge, d'une amylose

➲ En dernier recours

- La splénectomie à visée diagnostique si et seulement si un impact pronostique et thérapeutique en est attendu (les biopsies spléniques ne se pratiquent jamais compte tenu du risque hémorragique)

A retenir

L'asplénisme

- Définition : caractère non fonctionnel de la rate
- Etiologies :
  - Splénectomie
  - Asplénie congénitale (absence de rate de manière congénitale)
  - Drépanocytose (par infarctus spléniques à répétition)
  - Autres : maladie cœliaque, lupus, amylose
- Signes biologiques :
  - Présence de corps de Howell-Jolly dans les hématies au frottis sanguin (= fragments d'ADN correspondant à un chromosome perdu par le noyau au cours d'une mitose)
  - Thrombocytose
  - Hyperlymphocytose
- Risque : infections potentiellement sévères, notamment à germes encapsulés (pneumocoque, *Hæmophilus influenzæ)* et à méningocoque
- Mesures de prévention des infections sévères :
  - Vaccination antipneumocoque, antiméningocoque et anti-*Hæmophilus*
  - Antibioprophylaxie par pénicilline V (Oracilline® pendant 2 ans si adulte, jusqu'à l'adolescence si enfant)
  - Education du patient : consulter en urgence en cas de fièvre
  - Carte d'asplénique
  - En cas de fièvre chez un patient asplénique, débuter en urgence une antibiothérapie par céphalosporine de 3ème génération afin de couvrir les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline

FICHE FLASH

SPLENOMEGALIE ITEM N°272

Définition

- Augmentation pathologique de volume de la rate qui devient palpable

Diagnostic positif

- **Le diagnostic est avant tout CLINIQUE** :
  - Toute rate palpable est pathologique
- **L'échographie peut être une aide en cas de doute**

Palpation de la rate

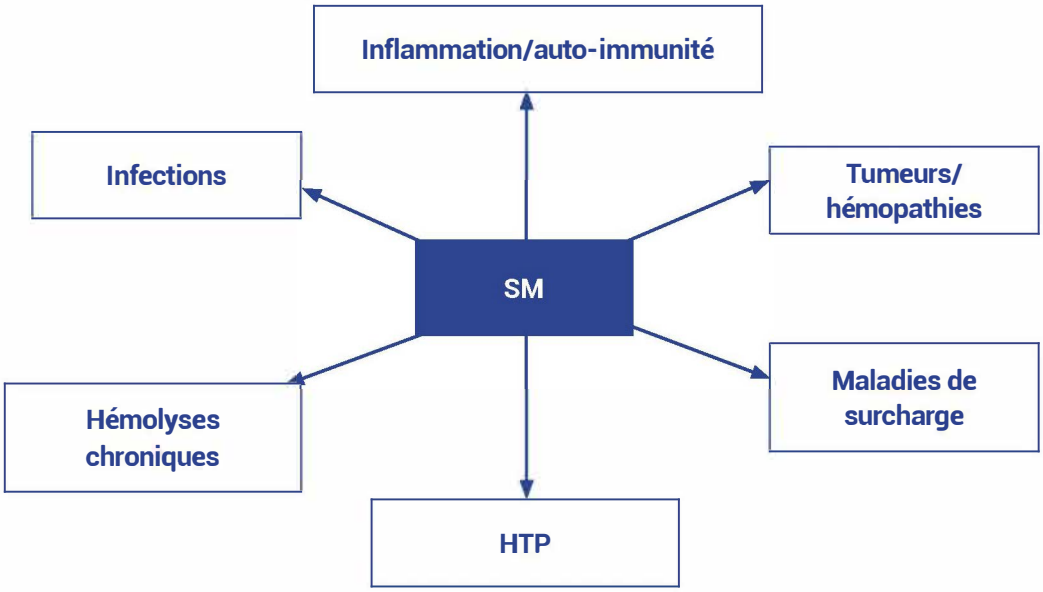
- 2 méthodes à connaître par cœur !!

Etiologies

- **Causes infectieuses** :
  - **Bactériennes :** pyogènes, endocardite, typhoïde, syphilis, brucellose, BK
  - **Virales :** EBV, CMV, VIH, hépatites, rubéole, entérovirus
  - **Parasitaires :** paludisme, toxoplasmose, leishmaniose, trypanosomiose, bilharziose...
  - **Mycotiques :** candidose disséminée chronique :
    - › *CRP-Fg, hémocultures, sérologies, TPHA-VDRL, quantiféron, frottis-GE*
- **Hypertension portale** :
  - **Bloc sus-hépatique :** Budd-Chiari, insuffisance cardiaque congestive
  - **Bloc intrahépatique :** cirrhose, syndrome d'occlusion sinusoïdal
  - **Bloc sous-hépatique :** thrombose porte ou compression par une tumeur :
    - › *BH, écho, TDM, FOGD, ETT*
- **Hémopathies malignes** : **SMP, LMMC, LA, LLC, tricho, LNH, Hodgkin** :
  - *NFS, EPP, biopsie d'ADP, myélogramme, BOM*
- **Hémolyses chroniques** :
  - Bilan d'hémolyse, frottis sanguin, test de Coombs
- **Maladies auto-immunes/inflammatoires** : LED, PR, Still, sarcoïdose, syndrome de Felty :
  - *Bilan dysimmunitaire* : *AAN, FR, cryo, complément, ANCA, ACC*
- **Tumeurs** :
  - **Bénignes :** lymphangiome, hémangiome...
  - **Malignes :** primitive (angiosarcome), secondaire (métastase splénique) :
    - › *Echo, TDM*
- **Maladies de surcharge** : sphingolipidoses, amylose, hémochromatose, Wilson :
  - *PBH*

Complications

- **Hypersplénisme** : pancytopénie par séquestration splénique et hyper-destruction
- **Hémodilution** : avec risque d'insuffisance cardiaque à débit élevé par vol hémodynamique
- **Rupture de rate** : douleur de l'hypochondre gauche (par hématome sous-capsulaire), puis hémorragie intrapéritonéale et choc hémorragique
- **Infarctus splénique**


Inflammation/auto-immunité
Infections
Tumeurs/
hémopathies
SM
Maladies de
surcharge
Hémolyses
chroniques
HTP

AGRANULOCYTOSE MEDICAMENTEUSE

CONDUITE A TENIR

LES OBJECTIFS DU CNCI :

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

Complications infectieuses | Hospitalisation et isolement | Antibiothérapie probabiliste | Critères d'imputabilité | Pharmacovigilance | Arrêt du médicament | Contre-indication à vie

1. GENERALITES

➲ Définition

- On parle de neutropénie quand polynucléaires neutrophiles (PNN) < 1 800/mm^3
- On parle d'agranulocytose quand PNN < 500/mm^3
- Nous exposons dans ce chapitre les agranulocytoses et les neutropénies profondes, médicamenteuses, c'est-à-dire celles qui sont dues à la prise d'un médicament

➲ Origines

Même si toutes les agranulocytoses médicamenteuses ont le même traitement symptomatique et les mêmes risques, elles ont globalement 2 origines totalement différentes :

- Agranulocytose isolée : étiologie immuno-allergique = AAM = agranulocytose aiguë médicamenteuse
- Agranulocytose entrant dans le cadre d'une aplasie (diminution des 3 lignées myéloïdes) : aplasie toxique = secondaire à un cytotoxique direct (comme la chimiothérapie)

➲ Etiologie immuno-allergique

- Lorsqu'elle est d'origine immuno-allergique, on l'appelle « agranulocytose aiguë médicamenteuse » (AAM)
- L'effet neutropéniant n'est pas dose-dépendant : une petite quantité de médicament suffit pour que les anticorps synthétisés pendant la phase de sensibilisation détruisent la plupart des PNN
- La neutropénie est d'apparition brutale
- La neutropénie est isolée et profonde, les autres lignées sanguines ne sont pas atteintes puisque l'anticorps est spécifique des PNN

Pour les futurs hématologues

Il existe 3 mécanismes possibles pour les AAM. Ils passent tous par une prise médicamenteuse de sensibilisation (qui induit la production d'anticorps), puis par une prise déclenchante (les anticorps sont déjà présents et vont détruire les PNN), comme dans les réactions allergiques :

- Le médicament se comporte comme un haptène : il va se fixer sur la membrane du PNN et, une fois sur cette membrane, il va induire la formation d'anticorps. L'anticorps reconnaît le couple : membrane du PNN + médicament
- Le médicament se lie à une protéine plasmatique, puis va induire la formation d'anticorps. L'anticorps reconnaît le couple : protéine plasmatique + médicament. L'immun complexe « anticorps + protéine plasmatique + médicament » va s'absorber non spécifiquement sur la membrane des PNN et déclencher l'activation du complément, ce qui va détruire le PNN
- Le médicament modifie une protéine membranaire des PNN, celle-ci va alors induire la formation d'anticorps. L'anticorps reconnaît la protéine membranaire du PNN modifiée par le médicament

Aplasie toxique

- Ce sont principalement les agranulocytoses post-chimiothérapie
- Les chimiothérapies sont toxiques pour les cellules qui se divisent beaucoup (avec en 1er lieu les cellules cancéreuses), elles sont donc toxiques pour la lignée granuleuse normale, qui produit des millions de PNN par jour
- L'effet neutropéniant est dose-dépendant : plus on donne de chimiothérapie, plus la neutropénie est profonde et durable
- La neutropénie suivant les chimiothérapies est progressive
- Le moment où le taux de PNN est le plus bas est appelé le « nadir »
- Les chimiothérapies sont souvent toxiques sur l'ensemble de la moelle, la neutropénie est donc accompagnée d'une thrombopénie et d'une anémie normocytaire (ou légèrement macrocytaire) arégénérative

Pour les futurs hématologues

Aplasie médullaire médicamenteuse « accidentelle »

- Elles sont exceptionnelles
- Les aplasies médullaires sont des maladies à part entière correspondant à une insuffisance médullaire quantitative, secondaire à la disparition complète ou partielle des cellules souches médullaires pluripotentes. Cette disparition est dans la majorité des cas de nature auto-immune. Mais, dans un petit nombre de cas, un médicament peut en être la cause
- Très rarement, on peut donc trouver dans ce cadre des agranulocytoses liées à une prise médicamenteuse
- Pour plus de détails sur les aplasies médullaires, voir le chapitre « Aplasie médullaire »

A retenir

- **L'« agranulocytose aiguë médicamenteuse » est de loin la cause la plus fréquente d'agranulocytose médicamenteuse. C'est l'accident hématologique d'origine médicamenteuse le plus fréquent et le plus grave, puisque l'agranulocytose est brutale et inattendue**
- **Elle peut survenir lors d'une sensibilisation antérieure ou lors d'un traitement prolongé**

Dans tous les cas, le retour à la normale du nombre de PNN circulants est précédé d'une discrète myélémie.

2. DIAGNOSTIC POSITIF

Il s'agit de :

- Confirmer le diagnostic positif de neutropénie ou d'agranulocytose
- Chercher les complications infectieuses et leur retentissement
- Trouver le mécanisme à l'origine de l'agranulocytose

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Circonstance de survenue

- Syndrome infectieux le plus souvent
- Asymptomatique, diagnostic biologique

➲ Interrogatoire

- Notion d'une administration médicamenteuse inhabituelle ou récemment introduite
- Chronologie de toutes les prises médicamenteuses récentes, avec date de début et date de fin
- Automédication

➲ Examen clinique

PATIENT DEVETU

EXAMEN APPAREIL APRES APPAREIL

Il existe des signes généraux importants :

- Fièvre +++
- Syndrome pseudo-grippal : asthénie, frissons, sensation de froid, céphalées, myalgies, arthralgies

Les symptômes sont très modifiés par la neutropénie :

- Pas ou peu d'inflammation
- Pas de pus
- Points d'appels infectieux tardifs et abâtardis
- **Recherche de la tolérance de l'épisode infectieux** :
  - Constantes vitales : TA, FC, saturation, FR, dextro
  - Vasoconstriction périphérique : marbrures, froideur et cyanose des extrémités dans le cadre d'un choc septique
- **Recherche d'un facteur de gravité** : **le purpura** :
  - *Purpura fulminans* méningococcique ou pneumococcique
  - Purpura dans un sepsis responsable de CIVD, mais non lié au méningocoque ou au pneumocoque. Dans ce cas, on ne parle donc pas de « *purpura fulminans* »
- **Recherche d'un point d'appel infectieux** :
  - **Urinaire** : signes fonctionnels urinaires (brûlures mictionnelles, dysurie…), BU, douleur lombaire spontanée et/ou à la percussion
  - **ORL** : douleur pharyngée ou sinusienne, odynophagie, rhinorrhée, pharynx érythémateux, écoulement purulent auriculaire
  - **Pneumologique** : toux, expectoration, douleur thoracique, foyer auscultatoire
  - **Digestif** : douleur abdominale, diarrhée, vomissements, douleur à la palpation abdominale, syndrome d'irritation péritonéale
  - **Cutané**
  - Marge anale

➲ Examen clinique

- **Les foyers infectieux les plus fréquents sont** :
  - Angine ulcéro-nécrotique
  - Pneumopathie
  - Cellulite
  - Infections digestives : entérocolite neutropénique, on l'appelle typhlite si elle atteint le cæcum

DIFFUSION RAPIDE DES INFECTIONS : ÉVOLUTION RAPIDEMENT NÉCROTIQUE

➲ Examen paraclinique de 1ère intention

NFS	• Elle montre une neutropénie profonde = moins de 500 PNN/mm³
Myélogramme	• Agranulocytose aiguë médicamenteuse : richesse normale • Toxique : moelle pauvre • Absence d'envahissement • Voir mécanisme (dans diagnostic étiologique)
Hémocultures	• Aérobies et anaérobies • Sur l'éventuelle voie centrale (PAC ou cathéter longue durée) et en périphérie • Répétées (2 à 3 séries de 2 hémocultures sur 12 heures) • Au mieux lors des pics fébriles et des frissons
BU et ECBU	• Infections urinaires
Coproculture	• Infections digestives
Radiographie de thorax	• Pneumopathie infectieuse
Prélèvement de gorge	

➲ Examen paraclinique de 2nde intention

- Hémocultures mycologiques
- TDM thoracique sans injection (voir paragraphe « Traitement »)
- Antigénémie *candida*
- Antigénémie *Aspergillus*
- β-D-glucane

Pour comprendre

- Les infections sont essentiellement bactériennes (cocci Gram positif et bacille Gram négatif), aiguës et engageant rapidement le pronostic vital
- Plus la neutropénie est profonde, plus le risque infectieux est important. Il commence en dessous de 500 PNN/mm³ et devient majeur en dessous de 200 PNN/mm³
- Après 8 à 10 jours de neutropénie, il existe un risque important d'infection fungique

3. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE : QUEL MECANISME ?

A retenir

Afin de déterminer si un événement est dû à un médicament donné, on va utiliser 2 types de critères (les mêmes que pour la toxidermie) :

- **Critères d'imputabilité intrinsèque** :
  - Les critères chronologiques :
    - › Le délai entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable
    - › L'évolution de la réaction à l'arrêt du traitement
    - › Les conséquences de la ré-administration du médicament incriminé (quelle soit fortuite ou volontaire sous surveillance)

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Les critères sémiologiques :
  - › Les signes cliniques et paracliniques
  - › La recherche d'autres causes
  - › La réalisation d'examens complémentaires spécifiques en faveur du rôle causal du médicament, type recherche d'anticorps anti-médicament
- L'association des critères chronologiques et sémiologiques permet de déterminer le score d'imputabilité intrinsèque, allant de « imputabilité vraisemblable » à « imputabilité incompatible »

• **Critères d'imputabilité extrinsèque** : il faut réaliser une cotation systématisée de la bibliographie. On recherche si l'événement est décrit dans au moins 1 des références habituelles (VIDAL®, MARTINDALE, Meyler's side effects of drugs...). 4 degrés d'imputabilité extrinsèque sont ainsi déterminés, allant de « effet notoire décrit dans au moins 1 des références habituelles » à « effet semblant tout à fait nouveau et n'ayant jamais été publié »

On recherche des arguments pour 1 des 2 causes d'agranulocytose médicamenteuse.

3.1. Agranulocytose aiguë médicamenteuse

➲ Critères d'imputabilité intrinsèque

- Les critères chronologiques :
  - Délai entre prise du médicament et AAM : 5 à 7 jours lorsqu'il s'agit d'une prise déclenchante
  - A l'arrêt du traitement, les PNN sortent en 7 à 12 jours
  - Une ré-administration accidentelle provoque une nouvelle AAM en 1 à 2 jours (on ne fait jamais de ré-administration volontaire, en raison du risque de complications infectieuses graves)
- Les critères sémiologiques :
  - Neutropénie profonde = moins de 200 PNN/mm^3
  - Neutropénie isolée, c'est-à-dire avec une NFS normale par ailleurs :
    - › Pas d'anémie, pas d'anomalies morphologiques des globules rouges
    - › Pas de thrombopénie (sauf en cas de CIVD liée au sepsis)
    - › Pas de cellules circulantes jeunes ou anormales
  - Neutropénie indépendante de la dose du médicament administrée
  - Pas d'arguments pour une autre cause retrouvée
  - Myélogramme

Myélogramme

- Moelle de richesse normale
- Il existe 2 possibilités pour la lignée granuleuse, qui donnent une indication pronostique :
  - Soit : absence totale de lignée granuleuse. Il faudra au moins 10 à 15 jours pour que le taux de PNN remonte
  - Soit : aspect de pseudo-blocage de maturation de la lignée granuleuse, seuls les éléments les plus immatures de la lignée granuleuse sont présents : myéloblastes et promyélocytes. La reconstitution granuleuse est plus rapide, en 5 à 8 jours
- Lignée mégacaryocytaire normale
- Lignée érythroblastique normale
- On peut observer une augmentation relative du pourcentage d'érythroblaste, de lymphocytes ou de plasmocytes
- Il a une valeur pronostique puisqu'il permet d'évaluer la durée de la neutropénie

  - Anticorps leuco-agglutinants dans le sérum
  - Inhibition *in vitro* de la granulopoïèse par le sérum

➲ Critères d'imputabilité extrinsèque

Certains médicaments donnent fréquemment des AAM (à titre indicatif, ils sont listés dans le tableau ci-après)

Pour les futurs hématologues

Physiopathologie des observations au myélogramme dans les AAM

- Rappel : les différents stades de maturation de la lignée granuleuse sont, du plus immature au plus mature : myéloblaste, promyélocyte, myélocyte, métamyélocyte, PNN
- Dans les AAM, un anticorps détruit un précurseur précis de la lignée granulocytaire :
  - S'il détruit les myéloblastes, on retrouve une absence totale de lignée granuleuse au myélogramme
  - S'il détruit les promyélocytes, on ne retrouve que des myéloblastes, il y a donc un aspect de pseudo-blocage au stade de myéloblaste
  - S'il détruit les myélocytes, on ne retrouve que des myéloblastes et des promyélocytes, il y a donc un aspect de pseudo-blocage au stade de promyélocyte
  - Etc.
- Mais il n'y a pas de réel « blocage » de maturation. En effet, les cellules sont en train de se différencier. Une fois le médicament causant l'AAM arrêté, si on répétait le myélogramme après quelques jours, on verrait que les cellules ont évolué vers les formes plus matures

3.2. Aplasie toxique

Notion d'une prise médicamenteuse nouvelle. Il faut faire une chronologie de toutes les prises médicamenteuses récentes, avec date de début et date de fin.

On peut individualiser 2 situations :

- Aplasie toxique après un traitement très cytotoxique = une chimiothérapie : cette aplasie est attendue et ne pose pas de problème diagnostique (on ne fait donc pas le myélogramme)
- Aplasie toxique après un médicament qui n'est pas une chimiothérapie : on ne s'attend pas à cette aplasie, c'est un effet indésirable rare du médicament, un problème diagnostique se pose

➲ Critères d'imputabilité intrinsèque

- Les critères chronologiques :
  - Délai entre prise du médicament et aplasie toxique : 7 à 10 jours lorsqu'il s'agit d'une chimiothérapie, souvent plus de 2 à 3 semaines lorsqu'il s'agit d'un médicament qui n'est pas une chimiothérapie
  - A l'arrêt du traitement, les PNN sortent en 15 jours
  - Une ré-administration provoque une nouvelle aplasie toxique dans les mêmes délais
- Les critères sémiologiques :
  - Neutropénie dépendante de la dose du médicament administrée
  - Neutropénie souvent accompagnée d'autres anomalies à la NFS :
    - › Anémie, avec anomalies morphologiques des globules rouges (anisocytose, poïkylocytose)
    - › Thrombopénie
    - › Mais pas de cellules circulantes jeunes ou anormales
  - Pas d'arguments pour une autre cause retrouvée
  - Myélogramme (voir ci-dessous)

Myélogramme

- La moelle est pauvre en cellules, avec raréfaction des 3 lignées myéloïdes
- On ne retrouve pas d'arguments pour un autre diagnostic
- On réalisera une biopsie ostéo-médullaire seulement si l'aplasie dure plus longtemps qu'attendu (maximum 15 jours), à la recherche d'une aplasie médullaire

➲ Critères d'imputabilité extrinsèque

Certains médicaments donnent fréquemment des aplasies toxiques (à titre indicatif, ils sont listés dans le tableau ci-après)

Le myélogramme est indispensable pour poser le diagnostic étiologique, sauf dans certains cas d'aplasie toxique, où il est évident (exemple : après une chimiothérapie intensive).

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

3.3. Médicaments en causes

➲ AAM

- **Antalgiques** : noramidopyrine ; amidopyrine
- **Anticonvulsivants** : phénytoïne, primidone, barbituriques, carbamazépine
- **Médicaments cardiovasculaires** : disopyramide, propanolol, quinidine, captopril, ticlopidine
- **Antibiotiques** : pénicillines, céphalosporines, sulfamides, chloramphénicol
- **Anti-inflammatoires** : phénylbutazone
- **Antithyroïdiens** : carbimazole, chlorpropamide
- Tout médicament nouveau est *a priori* suspect

➲ Aplasies toxiques

- **Chimiothérapies (mais à des degrés divers)**
- **Immunosuppresseurs**
- **IPP**
- Tout médicament nouveau est *a priori* suspect

4. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Ce sont les autres causes de neutropénies aiguës

4.1. Neutropénies infectieuses

➲ Virales

Toute infection virale peut provoquer une neutropénie transitoire.

Certains virus en donnent plus souvent :

- EBV
- CMV
- VIH
- Virus des hépatites
- Virus de la rubéole
- Virus de la rougeole
- Virus de la grippe
- Virus des oreillons

➲ Bactériennes

Tout sepsis sévère d'origine bactérienne peut provoquer une neutropénie transitoire.

Certaines bactéries en donnent plus souvent :

- *Salmonella typhi*
- *Brucella*
- *Mycobacterium tuberculosis*

➲ Parasitaires

Certaines parasitoses peuvent donner des neutropénies transitoires :

- Paludisme
- Leishmaniose viscérale

4.2. Autres

➲ Envahissement médullaire

Par des cellules cancéreuses :

- Le myélome multiple
- Les leucémies aiguës, dont la LAM3 qui peut porter à confusion (voir ci-dessous)
- Les métastases de cancers solides
- Lymphomes malins non hodgkiniens
- Autres hémopathies lymphoïdes chroniques

➲ Intoxication alcoolique aiguë

- Cette intoxication peut provoquer une neutropénie, souvent associée à une thrombopénie
- L'anémie est plus tardive

➲ Neutropénie auto-immune

Elle peut être isolée ou s'intégrer dans une maladie de système :

- Lupus érythémateux disséminé
- Polyarthrite rhumatoïde

♦ Attention piège

Les tableaux d'AAM et de LAM3 peuvent être similaires :

- Une LAM3 peut se présenter avec une neutropénie (si elle n'est pas isolée, elle peut très bien être prédominante)
- Le myélogramme montre un aspect de blocage (vrai) de maturation au stade de promyélocyte
- La différence peut cependant facilement être faite, dans la LAM3 :
  - CIVD constante
  - Présence d'anomalies morphologiques des progéniteurs (promyélocytes anormaux, très riches en granulations et comportant souvent des corps d'Auer en fagots)
  - Les autres lignées sont anormales, envahies par les promyélocytes anormaux

5. TRAITEMENT

- Il s'agit d'une urgence thérapeutique !!

5.1. Etiologique

- Il est toujours indiqué

➲ Agranulocytose aiguë médicamenteuse

- Arrêt de tout médicament récemment introduit ou non indispensable
- Contre-indication absolue et à vie de tout médicament récemment introduit
- Déclaration à la pharmacovigilance
- Proscrire toute automédication
- On peut éventuellement mettre en place des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF), qui peuvent réduire la durée de la neutropénie

➲ Aplasie toxique

- Arrêt du médicament incriminé
- Pour les chimiothérapies, si la neutropénie est trop profonde ou mal tolérée, on peut espacer les cures ou réduire les doses
- On peut éventuellement mettre en place des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF), qui peuvent réduire la durée de la neutropénie

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

5.2. Mesures symptomatiques

- Ces mesures sont communes à toutes les neutropénies (médicamenteuses ou non)

A retenir

L'antibiothérapie doit être :

- **Large et probabiliste :** au moment où on la débute, on ne connaît pas la bactérie traitée et on n'a souvent aucun point d'appel, et cela pour 2 raisons :
  - On débute l'antibiothérapie le plus rapidement possible après le début de la fièvre
  - L'absence de PNN abâtardit complètement le tableau clinique
- **Rapidement efficace :**
  - En urgence
  - Bactéricide
  - IV
  - Débutée le plus rapidement possible après le début de la fièvre
  - Sans attendre les prélèvements nécessaires : hémoculture, ECBU, radio de thorax...
- **En pratique :**
  - Bêtalactamines de large spectre associées à un aminoside ou une fluoroquinolone en cas d'insuffisance rénale
  - Association à anti-staphylococcique en cas de porte d'entrée cutanée
  - Association à anti-anaérobie en cas de cellulite
  - Réévaluation toutes les 48 heures
  - Jusqu'à PNN > 500/mm3 et retour de l'apyrexie

Il existe 3 situations :

- Le patient est fébrile (température ≥ 38,5°C 1 fois ou ≥ 38°C à 2 reprises à 1 heure d'intervalle) avec une bonne tolérance du sepsis (hémodynamique et respiratoire)
- Le patient est fébrile (température ≥ 38,5°C 1 fois ou ≥ 38°C à 2 reprises à 1 heure d'intervalle) avec une mauvaise tolérance du sepsis (hémodynamique ou respiratoire)
- Le patient n'est pas fébrile (température < 38°C)

5.2.1. Patient fébrile et bonne tolérance du sepsis

Hospitalisation

- En urgence
- En Hématologie ou dans un service de Médecine spécialisée

Mise en condition

- Monitorage des constantes vitales
- Pose d'au moins 1 voie veineuse périphérique de bon calibre, et si possible de 2
- Isolement protecteur

Hydratation

- Avec du SSI, en prévention du sepsis sévère
- Exemple : 2 L de sérum salé isotonique/jour en base

Antibiothérapie

- Large spectre
- Probabiliste
- Active sur les bacilles Gram négatifs (BGN) et les CG+ (cocci Gram positif)
- Bactéricide
- IV
- Immédiatement après les prélèvements bactériologiques

- A réévaluer après 48 heures et/ou après réception des résultats bactériologiques, exemple : CLAFORAN® ou CLAVENTIN®
- Sans documentation microbiologique, on élargit le spectre à 48 heures, exemple : TAZOCILLINE® ou AXEPIM®

➲ Traitement de la porte d'entrée

➲ Surveillance

- Clinique et paraclinique :
  - Disparition des signes d'infections
  - Augmentation des PNN
- Son but est de détecter précocement une dégradation de la tolérance du sepsis

5.2.2. *Patient fébrile et mauvaise tolérance du sepsis*

➲ Hospitalisation

- Urgence thérapeutique
- En Soins intensifs, voire en Réanimation selon son état hémodynamique et respiratoire

➲ Mise en condition

- Monitorage des constantes vitales
- Pose de 2 voies veineuses périphériques de bon calibre et d'1 voie veineuse centrale
- Isolement protecteur
- Oxygénothérapie adaptée à la saturation

➲ Expansion volémique = remplissage

- Par des colloïdes ou des cristalloïdes
- Exemple : 500 mL de sérum salé isotonique sur 15 à 20 minutes dans un 1er temps, à renouveler selon l'évolution

➲ Antibiothérapie

- Double
- Large spectre
- Probabiliste
- Active sur les bacilles Gram négatifs (BGN) et les CG+ (cocci Gram positif)
- Bactéricide
- IV
- Immédiatement après les prélèvements bactériologiques
- A réévaluer après 48 heures et/ou après réception des résultats bactériologiques, exemple : CLAFORAN® ou CLAVENTIN® + gentamicine
- Sans documentation microbiologique, on élargit le spectre à 48 heures, exemple : TAZOCILLINE® ou AXEPIM® + AMIKLIN®

➲ Traitement de la porte d'entrée

➲ Mesures de réanimation

Elles dépendent de l'état du patient :

- Intubation et ventilation mécanique
- Amines vasopressives : dans les chocs septiques, elles sont indiquées lorsque 2 phases de remplissage vasculaire n'ont pas suffi à améliorer de manière significative l'état hémodynamique du patient
- Cathéter de Swan-Ganz

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Surveillance

- Clinique et paraclinique :
  - Disparition des signes d'infections et de leurs complications
  - Augmentation des PNN
- Elle est très rapprochée, le patient pouvant rapidement se dégrader

5.2.3. Patient apyrétique

➲ Hospitalisation

- Le plus souvent réalisée en hospitalisation
- Cependant, si la neutropénie est prévue (cycles de chimiothérapie) ou devient chronique, on peut la gérer à domicile avec des consignes strictes

➲ Lors de l'hospitalisation

- Hydratation avec du SSI, en prévention du sepsis sévère (exemple : 2 L de sérum salé isotonique/jour en base)
- Surveillance étroite de la température
- Prescription anticipée d'un protocole en cas de fièvre, celui-ci doit préciser le déroulement des prélèvements microbiologiques et les modalités de l'antibiothérapie

➲ A domicile

- Bonne hydratation *per* os
- Surveillance étroite de la température : au moins 2 fois par jour
- Education du patient :
  - Proscrire tous les médicaments antipyrétiques : paracétamol, acide acétylsalicylique, AINS, corticoïdes
  - Conduite à tenir en cas de fièvre = si température ≥ 38,5°C 1 fois ou ≥ 38°C à 2 reprises à 1 heure d'intervalle :
    - › Appel du médecin traitant pour évaluation clinique
    - › Puis appel du service référent pour organiser l'hospitalisation en urgence

5.3. Autre

➲ Mesures réglementaires

- Déclaration de l'effet indésirable à la pharmacovigilance (inutile pour les aplasies toxiques suivant la chimiothérapie)

➲ Durée de l'antibiothérapie

On peut arrêter l'antibiothérapie lorsque :

- Le patient est apyrétique depuis au moins 48 heures
- Les PNN sont remontés au-dessus de 500/mm^3

En cas de bactériémie, l'antibiothérapie doit être poursuivie pour au moins 10 jours

➲ Infections fongiques

- Le risque d'infection fongique devient important après 8 à 10 jours de neutropénie profonde
- Si le patient est fébrile après 8 à 10 jours de neutropénie profonde, même s'il n'est fébrile que depuis quelques heures, il faut :
  - Réaliser un scanner pulmonaire sans injection à la recherche d'arguments pour une aspergillose pulmonaire (infection fongique la plus fréquente chez les patients présentant une neutropénie profonde et prolongée)
  - Selon le tableau clinique, radiologique et biologique, on discutera un lavage broncho-alvéolaire (LBA)
  - Ajouter une anti-fongithérapie probabiliste et large spectre à l'antibiothérapie décrite ci-dessus

ANNALES INTERNAT, ECN		
Année, dossier	**Enoncé**	**Questions**
1999 Nord	angine ulcéro-nécrotique	• Eléments diagnostiques • Conduite à tenir en urgence • Mesures préventives
2000 Nord		• Eléments diagnostiques • Conduite à tenir en urgence • Myélogramme • Suspicion de pneumopathie lors de la régénération granuleuse

FICHE FLASH

AGRANULOCYTOSE MEDICAMENTEUSE
ITEM N°293

Définition

- Neutropénie : PNN < 1 800/mm^3
- Agranulocytose : PNN < 500/mm^3

Diagnostic positif

- **Clinique** :
  - Asymptomatique
  - Ou complications infectieuses :
    - Fièvre et signes généraux
    - +/- Un point d'appel : ORL, pulmonaire, cutané, digestif ou urinaire
  - Signes de gravité : signes de choc, *purpura fulminans*
  - **Notion d'une prise médicamenteuse récente !**
- **Paraclinique** :
  - NFS : neutropénie < 500 PNN/mm^3
- **Critères d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque**

Bilan

- NFS
- Myélogramme indispensable (sauf cause évidente, exemple : chimiothérapie)
- Chronologie des prises médicamenteuses
- Bilan infectieux : HAA sur PAC et en périphérie, BU/ECBU, coprocultures, RT, prélèvement de gorge

Etiologies

- **2 mécanismes principaux** :
  - **Agranulocytose aiguë médicamenteuse : immuno-allergique :**
    - Neutropénie profonde (< 200) **isolée** (agranulocytose)
    - Indépendante de la dose du médicament
    - Myélogramme : richesse normale, anomalie de la lignée granuleuse
  - **Aplasie toxique : par effet cytotoxique prévisible (chimiothérapie) ou non :**
    - Neutropénie dose-dépendante
    - Anomalies de la NFS associées (anémie, thrombopénie) (= aplasie)
    - Myélogramme : moelle pauvre, avec atteinte des 3 lignées

Diagnostic différentiel

- **Neutropénies infectieuses** :
  - Virale : EBV, CMV, VIH, hépatite, rougeole, oreillons, rubéole, grippe
  - Bactérienne : dans les sepsis **sévères (salmonellose, brucellose, BK)**
  - Parasitaire : paludisme, leishmaniose
- **Envahissement médullaire** : hémopathie ou métastase de tumeur solide
- **Intoxication alcoolique aiguë**
- **Neutropénie auto-immune** : **isolée ou dans le cadre d'une maladie de système**

➲ Complications

- **Risque infectieux** :
  - **A partir de 500 PNN, majeur en dessous de 200 PNN**
  - Principalement des infections bactériennes (CG+ et BGN)
  - Mais après 8 à 10 jours de neutropénie : risque d'infection fungique

➲ Traitement

- **Urgence thérapeutique**
- **Traitement étiologique** :
  - En urgence : arrêt de tout médicament non indispensable
  - Puis contre-indication à vie du médicament incriminé
- **Traitement symptomatique de la neutropénie fébrile quelle qu'en soit la cause :**
  - Hospitalisation, isolement protecteur, monitorage, hydratation
  - +/- Prise en charge du choc : remplissage, O2 +/- intubation, amines...
  - Antibiothérapie :
    - › Large probabiliste bactéricide IV, débutée en urgence après les prélèvements sans en attendre les résultats
    - › Bêtalactamines large spectre + aminoside ou FQ
    - › Arrêt : après sortie d'aplasie et 48 heures sans fièvre en l'absence de foyer documenté, ou après 10 jours d'antibiothérapie en cas de bactériémie
  - En cas de persistance de la fièvre sous antibiotiques : discuter l'ajout d'un antifongique
  - Traitement de la porte d'entrée
  - **Eviter les antipyrétiques pour permettre la surveillance de la fièvre**
- **Surveillance**
- **Mesure réglementaire :** déclaration de pharmacovigilance (sauf chimiothérapie)
- **Education-information** : contre-indication à vie

LEUCEMIES AIGUES

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Diagnostiquer une leucémie aiguë (hors classification)

Prolifération de cellules immatures | Blastes > 20% au myélogramme | Bilan complet : bilan des complications, bilan pré-thérapeutique | Consultation CECOS | Mauvais pronostic | Urgence | Insuffisance médullaire et pancytopénie | CIVD | Leucostase | Syndrome de lyse tumorale | Compression

1. INTRODUCTION

➲ Multiplication de cellules immatures

- La maladie correspond à une prolifération monoclonale de cellules immatures, les blastes = cellules bloquées à un stade très précoce de leur maturation
- Ces blastes sont initialement des cellules normales de l'hématopoïèse ou de la lymphopoïèse, mais celles-ci se bloquent dans leur différenciation (= maturation) et se multiplient sans contrôle
- Les différents types de leucémies aiguës (LA) dépendent du moment et de la lignée cellulaire où a lieu le blocage (cf. schéma) :
  - Blocage sur une lignée myéloïde = leucémie aiguë myéloïde (LAM)
  - Blocage sur une lignée lymphoïde = leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)
- Comme ces cellules sont bloquées à un stade précoce de leur différenciation, elles ont encore un fort potentiel de multiplication, ce qui explique que la maladie soit d'évolution spontanément rapide

➲ Déficit en cellules matures

- L'envahissement médullaire par les cellules immatures induit un déficit de cellules matures = insuffisance médullaire
- Les signes cliniques révélateurs sont en rapport avec :
  - L'insuffisance médullaire
  - La masse tumorale
  - Les complications : CIVD, leucostase
- Les leucémies aiguës sont toujours des URGENCES :
  - Diagnostiques
  - Et thérapeutiques

💧 Attention piège : Présence de blastes = leucémie ? NON

- Le terme « **blaste** » désigne un type de cellule en cytologie :
  - Cellule très immature
  - Chromatine fine et nucléolée
  - Rapport nucléo-cytoplasmique élevé (= gros noyau)
- Cette cellule n'est pas forcément pathologique. En effet, les cellules souches pluripotentes, les cellules souches myéloïdes et lymphoïdes sont saines et ont l'aspect de blastes. D'ailleurs, un myélogramme normal peut contenir jusqu'à 3% de blastes
- Les blastes des LA peuvent être différenciés des blastes normaux par :
  - Un aspect cytologique pathologique
  - Un immunophénotype aberrant
  - Des anomalies au caryotype ou à la biologie moléculaire
  - Leur nombre trop important (> ou = à 20%)

➲ Conséquences

- **Insuffisance médullaire** (anémie, thrombopénie et/ou neutropénie) : par envahissement médullaire des blastes
- **CIVD** : par action d'enzymes interférant avec la coagulation
- **Syndrome de leucostase** : par adhésion à la paroi vasculaire (grosses cellules)
- **Syndrome de lyse tumorale** : par multiplication très anarchique entraînant une lyse massive
- **Syndrome tumoral ± compressif** : par envahissement de certains tissus extra-médullaires

A retenir : Les 5 urgences à rechercher devant une leucémie aiguë :

- L'insuffisance médullaire aiguë (en particulier le risque d'infection sévère)
- La CIVD
- Le syndrome de leucostase
- Le syndrome de lyse tumorale
- Les compressions par le syndrome tumoral

➲ **Il s'agit d'une véritable urgence diagnostique et thérapeutique (chimiothérapie)**

2. GENERALITES

2.1. Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM)

➲ Epidémiologie

- Les LAM représentent environ 80% des LA de l'adulte
- Elles peuvent survenir à tout âge, mais leur fréquence augmente avec l'âge (surtout après 40 ans)
- Pas de différence de fréquence selon le sexe : sex-ratio = 1
- Elles sont plus fréquentes chez les sujets atteints de trisomie 21

➲ Etiologies

- Elles peuvent survenir sans circonstance favorisante particulière, on les appelle alors *« de novo »*
- Elles sont plus rarement dites « secondaires » :
  - Exposition au benzène
  - Chimiothérapies : agents alkylants, nitroso-urées, anthracyclines, inhibiteurs de topo-isomérase
  - Radiations ionisantes, dont la radiothérapie
- Elles peuvent également compliquer l'évolution d'une hémopathie :
  - Syndromes myéloprolifératifs chroniques = néoplasies myéloprolifératives
  - Syndromes myélodysplasiques
  - Anémie de Fanconi
  - Dyskératose congénitale
  - Hémoglobinurie paroxystique nocturne

2.2. Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL)

➲ Epidémiologie

- Les LAL représentent environ 80% des LA de l'enfant
- 3 à 5 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants
- Il existe un pic de fréquence vers l'âge de 4 ans
- Pas de différence de fréquence selon le sexe : sex-ratio = 1

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Etiologies

- Il existe peu de facteurs favorisants connus :
  - Trisomie 21
  - Formes liées à HTLV-1
  - Infection par le EBV (pour certaines LAL de type Burkitt)

3. DIAGNOSTIC

3.1. Circonstances du diagnostic

➲ Eléments cliniques d'orientation

- Recherche de l'étiologie
- **Syndrome d'insuffisance médullaire :**
  - Syndrome infectieux
  - Syndrome anémique
  - Syndrome hémorragique
- Signes de **thrombose** artérielle ou veineuse (argument en faveur d'une CIVD)
- **Syndrome de leucostase (explications ci-dessous)**
- **Syndrome tumoral** (fréquent dans les LAL, LAM 4 et 5) :
  - Adénopathies superficielles, mobiles, fermes, indolores, non inflammatoires, bilatérales et symétriques
  - Hépatomégalie et splénomégalie
  - Envahissement du système nerveux central : syndrome méningé, atteinte des nerfs crâniens, avec typiquement **l'anesthésie de la houppe mentonnière signe de Vincent (atteinte du V3)**
  - Atteinte testiculaire avec orchidomégalie
  - Syndrome de compression médiastinale, dont le **syndrome cave supérieur**
  - Parfois des douleurs osseuses migratrices
- Altération de l'état général :
  - Asthénie
  - Amaigrissement
  - Anorexie

En faveur d'une LAM	En faveur d'une LAL
Atteinte cutanée	Atteinte méningée
Hypertrophie gingivale	Atteinte testiculaire
Signes de leucostase	Syndrome de compression médiastinale
Syndrome hémorragique majeur	Adénopathies ou splénomégalie

➲ NFS

- Présence de **cytopénies :**
  - Le plus souvent une pancytopénie
  - Parfois une bicytopénie
  - Plus rarement une anémie, une thrombopénie ou une neutropénie isolée
- Présence de **blastes circulants**

Remarque : rarement, il n'existe pas de blastes circulants, mais simplement des cytopénies

3.2. Bilan paraclinique

➲ NFS Frottis sanguin

- Analyse cytologique et cytochimique
- Immunophénotypage des blastes circulants

- Caryotype sanguin
- Biologie moléculaire

➲ Myélogramme

Buts :

- Affirmer le diagnostic et son type (cytologie, cytochimie, immunophénotypage)
- Précise le pronostic pour adapter les thérapeutiques (cytogénétique, biologie moléculaire)

Réalisation :

- Ponction sternale (ou crête iliaque si contre-indiquée)
- Non contre-indiquée par les troubles de l'hémostase ou les thrombopénies même extrêmes
- Contre-indications : antécédent de sternotomie, d'irradiation thoracique et chez les enfants

Résultats :

- Cytologie (frottis médullaire) :
  - Le diagnostic de LA n'est affirmé que devant la présence de plus de 20% de blastes sur le frottis médullaire
  - Présence de granulations cytoplasmiques, de corps d'Auer (corps d'Auer dits « en fagot » dans les LAM 3)
- Cytochimie (activité biochimique) :
  - Positivité des myélo-peroxydases (MPO) dans les LAM
  - Positivité des estérases (surtout dans LAM 4 et 5)
- Immunophénotypage des blastes médullaires :
  - Classes de différenciation (CD)
  - Immunoglobulines (Ig) de surface
- **Cytogénétique (caryotype médullaire) et biologie moléculaire :**
  - Anomalies chromosomiques
  - Réarrangement des gènes
  - Mutations de gènes jouant un rôle dans la transduction du signal, de facteurs de transcription, dans l'épigénétique, dans la réparation de l'ADN
- Prélèvement médullaire pour cryoconservation en tumorothèque :
  - A visée médicale
  - A visée scientifique

	LAM	LAL
Granulations cytoplasmiques	+	-
Corps d'Auer	+	-
MPO	+	-
Estérases	+	-
Classes de différenciation	CD 11, 13, 33	Pré B : CD 10, 19, 20 Pré T : CD 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8 Burkitt : CD 19, 22, Ig de surface +

Pour comprendre : Analyse cytologique et cytochimique du myélogramme

- Ces 2 techniques sont réalisées sur un **frottis médullaire** = étalement manuel d'une goutte de moelle sur une lame en verre
- **Analyse cytologique :** coloration de la lame au MGG (May-Grünwald-Giemsa), ce qui permet de caractériser chaque cellule observée au microscope. Les résultats sont exprimés en pourcentage de chaque type cellulaire
- **Analyse cytochimique :** par cette technique, on révèle la présence ou non de myélo-peroxydase (MPO) et/ou d'estérase dans les blastes observés au microscope
- Exemples de comptes rendus de myélogrammes à la fin de ce chapitre

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

→ Pour plus de détails sur ces examens diagnostiques, voir le chapitre « Examens complémentaires en Hématologie »

Pour les futurs hématologues : Ponction lombaire en bilan d'extension d'une LA ?

- S'il s'agit d'une LAL, la PL est toujours indiquée dès lors qu'il n'existe plus de blastes circulants dans le sang. En effet, le risque est de permettre aux blastes de passer la barrière hémato-encéphalique, s'ils ne l'avaient pas déjà fait
- Elle est également indiquée quel que soit le type de leucémie en cas d'anomalies à l'examen neurologique
- Dans les LAM, la PL est indiquée dans les formes hyperleucocytaires (> 100 G/L) et dans les LAM 4/5

3.3. Complications

3.3.1. *Envahissement médullaire (le plus souvent rapide et explosif)*

Anémie	• Avec ses conséquences cardiovasculaires
Thrombopénie	• Avec ses conséquences hémorragiques
Neutropénie et immunodépression globale	• Le système immunitaire est complètement désorganisé par l'envahissement blastique : risque d'infections opportunistes • Cependant, c'est la neutropénie qui est la plus parlante initialement

3.3.2. *CIVD*

➲ Définition

- Coagulation IntraVasculaire Disséminée : activation non contrôlée et diffuse de la coagulation, par libération massive de substances procoagulantes dans la circulation sanguine
- En parallèle, se développe une coagulopathie de consommation : les facteurs de coagulation sont consommés et ne peuvent donc plus être utilisés là où l'on a besoin d'eux
- 2 phénomènes s'associent dans la CIVD, et l'un ou l'autre peuvent prédominer :
  - La thrombose = fibrino-formation
  - La fibrinolyse

➲ Epidémiologie

- Présente essentiellement dans les LAM 3, mais aussi dans les LAM 4 et 5 hyper-leucocytaires
- Rarement dans les LAL

➲ Clinique

- Association de manifestations thrombotiques à un syndrome hémorragique
- Les thromboses atteignent d'abord les microcirculations distales et terminales

➲ Paraclinique

- Les facteurs de la coagulation sont consommés :
  - Thrombopénie
  - Hypofibrinogénémie
  - Diminution du TP
  - Allongement du TCA
  - Diminution du facteur V
- Les produits d'activation et de dégradation de ceux-ci augmentent :
  - Augmentation des PDF
  - Augmentation des D-dimères et
  - Augmentation des monomères de fibrine

3.3.3. *Syndrome de leucostase*

➲ Définition

- Accumulation au niveau des capillaires pulmonaires et cérébraux des blastes de certains types de LA, entraînant une hyperviscosité. Ces blastes s'accumulent dans les capillaires parce qu'ils ont :
  - Une augmentation de leur capacité d'adhérence à la paroi vasculaire
  - Une faible déformabilité
  - Une grande taille

➲ Epidémiologie

- Concerne les LAM 4 et 5 essentiellement, mais aussi LAM 1 et 2
- Association très fréquente avec un syndrome de lyse tumorale

➲ Clinique

- Signes respiratoires :
  - Détresse respiratoire avec hypoxémie (l'hypoxémie est souvent surestimée par la consommation *in vitro* d'oxygène par les blastes)
  - D'apparition et d'aggravation rapides
- Signes neurologiques :
  - Troubles de la vigilance, allant du ralentissement psychomoteur au coma
  - Convulsions
  - Baisse de l'acuité visuelle avec signes d'hyperviscosité au fond d'œil : exsudats rétiniens et œdème papillaire

➲ Paraclinique

- Le risque de syndrome de leucostase augmente avec le nombre de blastes circulants, mais une leucostase peut survenir à partir de 10 000 GB/mm^3
- La radiographie de thorax peut montrer des opacités floconneuses « pommelées »

3.3.4. *Syndrome de lyse tumorale*

➲ Définition

- Syndrome métabolique induit par la libération massive et brutale de composants cellulaires après lyse de cellules malignes
- Il pose surtout problème pour les hémopathies à forte masse tumorale : lymphomes et LAL de Burkitt, LAL en général, mais surtout si elles sont hyper-leucocytaires, plus rarement pour les LAM hyper-leucocytaires
- Il peut être :
  - Rarement spontané : les cellules tumorales lysent seules par manque de nutriments, apoptose, etc.
  - Secondaire à une corticothérapie, essentiellement dans les LAL
  - Secondaire à une chimiothérapie : celle-ci a justement pour but de détruire les cellules tumorales, de plus, ces hémopathies sont le plus souvent très chimio-sensibles, un grand nombre de cellules est détruit en un court laps de temps

➲ Clinique

- Le diagnostic est purement biologique

➲ Paraclinique

- Le diagnostic repose sur l'association :
  - Hyperuricémie
  - Hyperkaliémie
  - Hyperphosphorémie
  - Hypocalcémie
  - Insuffisance rénale aiguë
  - Elévation des LDH

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Le syndrome de lyse tumorale se complique souvent d'une insuffisance rénale par cristallisation d'acide urique et de phosphate de calcium dans le parenchyme rénal

3.3.5. Compressions

➲ Clinique

- Dépend de ce qui est comprimé :
  - Nerfs : déficit moteur, sensitif, sensoriel ou sympathique dans le territoire du nerf touché (exemple le plus fréquent : nerf alvéolaire inférieur : anesthésie de la houppe mentonnière)
  - Moelle épinière : syndrome rachidien, lésionnel et sous-lésionnel correspondant au niveau de compression
  - Veines : signes en amont correspondant à la difficulté de drainage veineux (exemple le plus fréquent : syndrome cave supérieur)

➲ Paraclinique

- La masse compressive peut être mise en évidence en imagerie : scanner, échographie, IRM
- Des signes de la compression peuvent aussi être mis en évidence par :
  - Nerfs et moelle épinière : EMG
  - Veines : échographie Doppler

4. CLASSIFICATIONS (HORS PROGRAMME)

La connaissance des classifications des leucémies aiguës n'est plus exigible à l'iECN.

4.1. Leucémies aiguës myéloïdes

4.1.1. Classification OMS

➲ Les LAM associées à des anomalies génétiques récurrentes

- LAM avec translocation (8;21), inversion 16 ou translocation (16;16)
- LAM avec translocation (15;17) = LAM avec un gène de fusion PML/RARa :
  - Ce sont les LAM 3 (cf. ci-dessous)
- LAM avec un remaniement en 11q23 = LAM avec remaniement du gène MLL :
  - Elles sont globalement de moins bon pronostic

➲ Les LAM associées à des signes cytologiques de myélodysplasie

- Avec ou sans antécédents de SMD (Syndrome MyéloDysplasique)
- Elles se présentent souvent avec des cytopénies profondes
- Leur évolution est plus lente que celle des autres LA

➲ Les LAM dites « secondaires »

- Elles sont consécutives à une exposition à des éléments mutagènes :
  - Benzène
  - Certaines chimiothérapies : agents alkylants, nitroso-urées, anthracyclines, inhibiteurs de topo-isomérase
  - Radiations ionisantes, dont la radiothérapie

4.1.2. Classification FAB

Les LAM qui ne rentrent pas dans les catégories citées ci-dessus sont classées selon la classification FAB. Celle-ci est basée sur l'aspect cytologique des blastes, ce qui la rend facile à retenir une fois replacée sur le schéma de l'hématopoïèse (cf. ci-dessus). Nous allons la décrire rapidement, en détaillant les 3 types de LA les plus facilement tombables à l'ECN : la LAM 3 et les LAM 4 et 5.

➲ LAM 0

- LA myéloïde indifférenciée

➲ LAM 1

- LA myéloïde peu différenciée (= myéloblastique sans maturation)

➲ LAM 2

- LA myéloïde bien différenciée (= myéloblastique avec maturation)

➲ LAM 3

LA promyélocytaire (souvent appelée LAP) :

- Infiltration médullaire par des promyélocytes anormaux
- Ces cellules sont très riches en granulations et comportent souvent des corps d'Auer en fagots. Les corps d'Auer ne sont en fait que des agglomérats de granulations
- Ces granulations contiennent des substances pro-inflammatoires et pro-coagulantes

Remarque : elles sont aussi présentes dans les promyélocytes normaux

- Il existe constamment une CIVD (Coagulation IntraVasculaire Disséminée) au diagnostic. En effet, les promyélocytes anormaux sont très nombreux et lysent spontanément. Ils libèrent donc le contenu de leurs granules, ce qui provoque une CIVD. Celle-ci est souvent aggravée par la chimiothérapie initiale, qui va détruire les promyélocytes anormaux et donc libérer encore plus substances pro-coagulantes dans la circulation sanguine
- Le caryotype permet d'identifier une translocation (15 ;17) et la biologie moléculaire met en évidence un gène de fusion PML/RARa
- Il existe un traitement ciblé de cette LA : l'ATRA (acide tout transrétinoïque) qui agit comme un agent différenciant. Celui-ci permet d'obtenir une survie à 5 ans supérieure à 80%

➲ LAM 4 et LAM 5

LA myélomonocytaire (LAM 4) et LA monoblastique (LAM 5) :

- Les blastes de ces 2 LAM sont de très grosses cellules, riches en estérase
- Le syndrome tumoral est très fréquent avec :
  - Hypertrophie gingivale
  - Localisations cutanées
  - Atteinte neuro-méningée
  - Splénomégalie, hépatomégalie, rares adénopathies
- Dans la LAM 4, l'infiltration médullaire est composée de myéloblastes et de monocytes, alors que dans la LAM 5, elle est composée de monoblastes et de promonocytes. L'immunophénotypage montre des marqueurs monocytaires dans les 2 cas, mais de façon plus importante dans les LAM 5
- Les blastes sont de grande taille et ont une forte capacité d'adhésion à l'endothélium vasculaire, ce qui explique la fréquence du syndrome de leucostase. Il est moins fréquemment retrouvé dans les LAM 4
- Il existe souvent une hypokaliémie évocatrice, par tubulopathie proximale due au lysosyme libéré par les blastes

➲ LAM 6

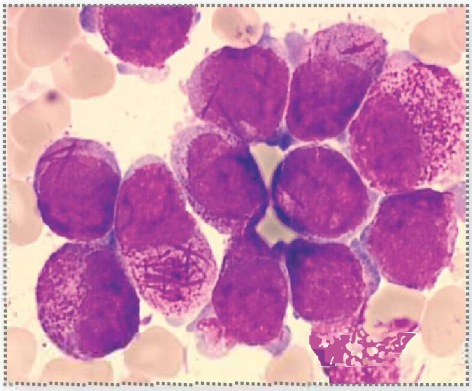
- LA érythroblastique (= érythroleucémie)

➲ LAM 7

- LA mégacaryoblastique

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

4.2. Leucémies aiguës lymphoblastiques



4.2.1. Classification OMS

Comme pour les LAM, nous allons voir les grands axes de la classification OMS 2008.

➲ Les LAL associées à des anomalies génétiques récurrentes

- LAL avec translocation (9;22) = LAL avec gène de fusion BCR-ABL **= LAL à chromosome de Philadelphie :**
  - Elles sont de mauvais pronostic
  - Elles peuvent être secondaires à une LMC ou non (cf. « Pour aller plus loin » ci-dessus)
- LAL avec un remaniement en 11q23 = LAL avec remaniement du gène MLL :
  - Elles sont souvent de moins bon pronostic

Pour les LAL sans anomalies génétiques récurrentes, c'est l'immunophénotypage (et non la cytologie comme dans les LAM) qui permet le mieux de distinguer les différentes LAL :

- Il fera d'abord la différence entre LAL B et T
- Puis établira le stade de maturation de la LAL

Les LAL sont ainsi classées selon la classification EGIL (*European Group for the Immunological characterization of Leukemias*).

4.2.2. Classification EGIL des LAL B

➲ B-I = LAL pro B

- Rares
- On ne retrouve ni immunoglobuline ni CD10 (phénotype extrêmement immature)

➲ B-II = LAL commune

- 50% des LAL de l'adulte
- Elles sont de relatif bon pronostic s'il n'existe pas de translocation (4 ; 11) ou (9 ; 22)
- On ne retrouve pas d'immunoglobuline, mais le CD10 est présent (phénotype très immature)

➲ B-III = LAL pré B

- 20% des LAL de l'adulte
- On retrouve une chaîne lourde μ d'immunoglobuline en intra-cytoplasmique (phénotype immature)

➲ B-IV = LAL B mature = LAL de Burkitt

- 4% des LAL de l'adulte
- Il existe une immunoglobuline de surface (phénotype mature)
- C'est la seule qui soit facilement reconnaissable en cytologie : les blastes sont de grande taille, avec un cytoplasme très basophile et on observe la présence de volumineuses vacuoles
- Dans la plupart des cas, on retrouve un réarrangement en 8q24 = remaniement du gène c-MYC. Le cas le plus fréquent est la translocation (8 ; 14), où c-MYC fusionne avec le gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines en 14q32
- La LAL de Burkitt peut être considérée comme la forme avec envahissement myélo-sanguin du lymphome de Burkitt
- La **masse tumorale est souvent très importante** et les blastes ont un temps de doublement court. L'hyperleucocytose est donc importante et le taux de LDH très élevé. Le risque de **syndrome de lyse** est donc très important, spontanément, mais surtout à l'initiation de la chimiothérapie. Il doit impérativement être traité de manière préventive
- Il existe souvent un **syndrome tumoral** symptomatique :
  - Adénopathies et masses abdominales
  - Envahissement du système nerveux central (SNC) avec typiquement l'atteinte du nerf alvéolaire inférieur, branche du V3 : anesthésie de la houppe mentonnière

Toutes les LAL B ont au moins 2 des 3 antigènes suivants : CD19, CD22 (en surface ou intra-cytoplasmique), CD79a intra-cytoplasmique.

4.2.3. Classification EGIL des LAL T

T-I = LAL pro T	
T-II = LAL pré T	• 26% des LAL de l'adulte • Il existe souvent une volumineuse tumeur médiastinale et une atteinte du SNC
T-III = LAL T corticale	
T-IV = LAL T mature	

Toutes les LAL T expriment le CD3 en intra-cytoplasmique

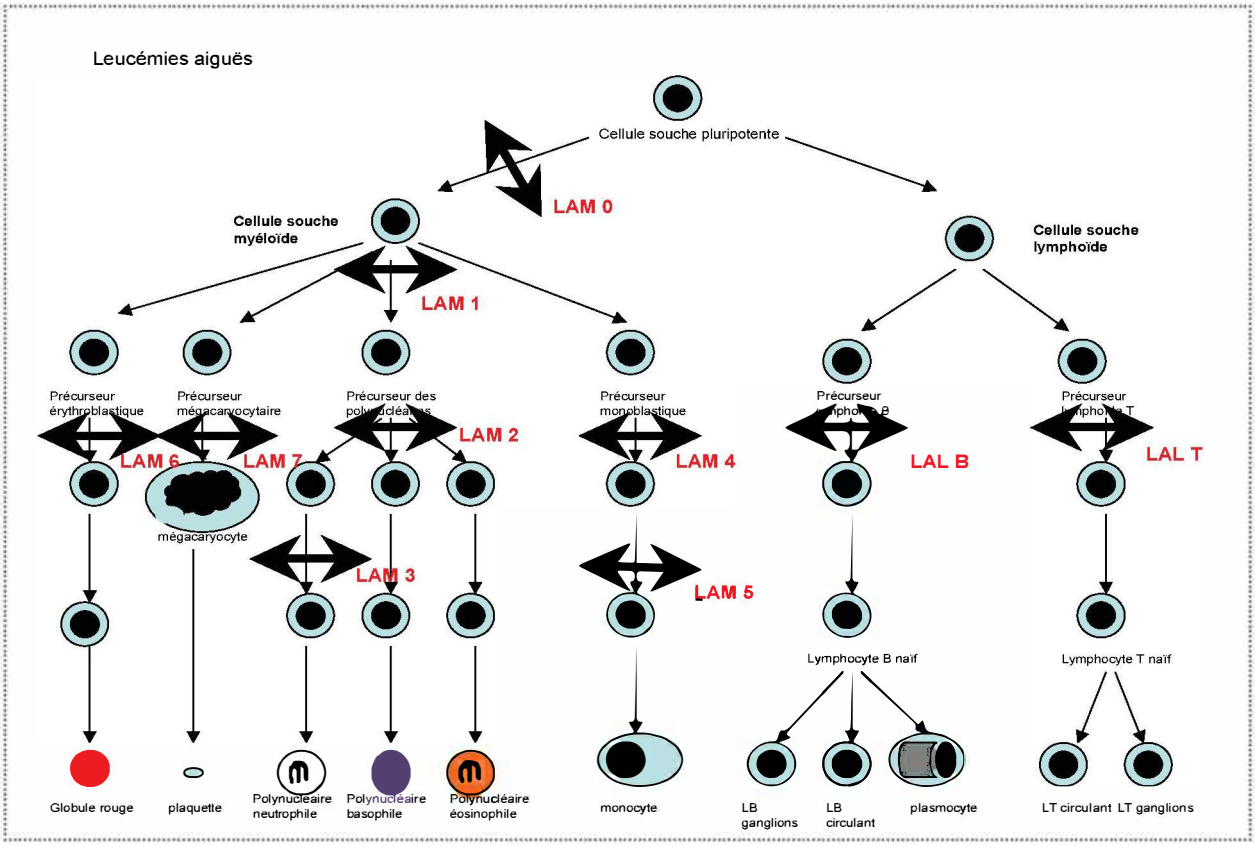
4.3. LA de lignée ambiguë

➲ LA totalement indifférenciée

- Très rares, elles sont issues d'une cellule souche pluripotente qui n'est encore engagée ni dans la différenciation myéloïde, ni dans la différenciation lymphoïde

➲ LA biphénotypique

- Les blastes expriment à la fois des marqueurs myéloïdes et lymphoïdes
- Elles sont de mauvais pronostic



5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le problème du diagnostic différentiel ne se pose en général que pour le biologiste qui lit les frottis sanguins et médullaires. Il doit avoir une bonne expérience en cytologie pour poser un diagnostic précis de LA et ne pas confondre par exemple une LAL avec une LAM 0, etc. Il faut donc toujours faire relire les frottis anormaux faits « en ville ».

Les diagnostics différentiels les plus fréquents devant une suspicion de LAM :

- **Myélémie,** avec leurs différentes causes (cf. « Les + »)
- Formes frontières avec les myélodysplasies (syndrome myélodysplasique avec présence de blastes médullaires autour de 20%)

A retenir

Les myélémies

- Passage dans le sang de cellules immatures de la lignée granulocytaire (du myéloblaste au métamyélocyte). Elle est non significative si elle est inférieure à 2%
- Causes de myélémies sans polynucléose majeure :
  - Phase initiale de récupération d'une agranulocytose ou d'une aplasie médullaire, quelle que soit son étiologie :
    - Agranulocytose aiguë médicamenteuse
    - Aplasie post-chimiothérapie
  - Tuberculose médullaire
  - Diminution de l'espace médullaire disponible pour les précurseurs granuleux = envahissement médullaire par :
    - Des cellules métastatiques de cancer solide
    - Des cellules d'une hémopathie aiguë
  - Myélofibrose primitive ou secondaire
- Causes de myélémies avec polynucléose majeure :
  - Syndromes myéloprolifératifs chroniques
  - Leucémies myélo-monocytaires chroniques
  - Régénération médullaire brutale après :
    - Hémorragie aiguë
    - Stimulation par facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF)
    - Hémolyse aiguë
  - Hyperproduction granulocytaire importante (sepsis sévère) et/ou durable (foyer infectieux chronique)

Les diagnostics différentiels les plus fréquents devant une suspicion de LAL :

- Syndrome mononucléosique : un cytologiste expérimenté redressera le diagnostic, en cas de doute persistant, un myélogramme peut être nécessaire
- Lymphome non hodgkinien avec envahissement myélo-sanguin
- Envahissement médullaire par les cellules métastatiques d'un neuroblastome ou d'un cancer bronchique à petites cellules : si la différence est difficile à faire en cytologie (ce qui est rare), l'immunophénotypage redressera le diagnostic

6. PRONOSTIC

- Le pronostic des LA est globalement très mauvais. Tous types confondus, la survie est de 30 à 40% à 5 ans chez l'adulte (chez l'enfant elle atteint 70 à 80%)
- Mais, selon les types, le pronostic varie de plus de 90% de survie à 5 ans (LAM 3) à moins de 5% (LAM avec monosomie 7 par exemple)
- On peut établir le pronostic d'une LA et donc adapter le traitement, avec différents éléments

➲ Cytogénétique et biologie moléculaire

Ce sont les 2 éléments clefs

- Cytogénétique :
  - Comprend essentiellement le caryotype médullaire
  - Les résultats sont disponibles en 48-72 heures
  - IMPORTANT : les résultats sont classés en :
    - **Bon pronostic :** t(15;17), t(8;21) et inv(16)
    - **Pronostic intermédiaire :** caryotype normal
    - **Mauvais pronostic :** caryotypes complexes et anomalies des chromosomes 5 et 7
- Biologie moléculaire :
  - Les résultats sont disponibles en 3 à 4 semaines
  - Confirme les anomalies du caryotype, en mettant en évidence les remaniements à l'échelle moléculaire
  - Affine le pronostic dans les cas où le caryotype est normal. On recherche alors une batterie d'anomalies non visibles au caryotype. Ces anomalies peuvent toucher des gènes jouant un rôle dans la transduction du signal, de facteurs de transcription, dans l'épigénétique et dans la réparation de l'ADN

➲ Immunophénotypage et analyse cytologique

- Ils permettent de différencier les différents types de LA sur le plan phénotypique :
  - Bon pronostic : LAM 3, LAM 4 avec éosinophiles
  - Mauvais pronostic : hypodiploïdie, LAM 0, LAM 6, LAM 7, LAL pré-T, LA biphénotypique
- D'autre part, le fait que la LA soit hyperleucocytaire est de mauvais pronostic (cf. « à savoir »)

➲ Age

- Quel que soit le type de LA, un âge élevé est de moins bon pronostic
- Pour les LAL, l'âge est encore plus déterminant :
  - Bon pronostic si le patient est jeune
  - Mauvais pronostic s'il est âgé

➲ Clinique

- L'atteinte initiale du SNC est de mauvais pronostic
- De même, une forte masse tumorale avec un syndrome tumoral bruyant est de mauvais pronostic L'hyperleucocytose est donc aussi de mauvais pronostic

➲ Réponse au traitement

- Une mauvaise réponse au traitement et une faible durée de 1ère rémission sont de mauvais pronostic

➲ Caractère secondaire de la LA

- De mauvais pronostic, que la LA soit secondaire à une hémopathie préexistante ou à un élément mutagène (benzène, irradiation ou chimiothérapie)

➲ Ajouter à la fin du tableau une nouvelle ligne appelée Maladie résiduelle

- Il s'agit de la détection à l'échelle moléculaire ou immunophénotypique de la maladie alors qu'elle n'est plus détectable au myélogramme
- Elle permet de prédire un plus grand risque de rechute
- Elle est réalisée après la chimiothérapie d'induction et de consolidation
- Elle est surtout indiquée dans les LAL

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

Attention piège : Qu'est-ce qu'une leucémie aiguë hyperleucocytaire ?

- Pour la LAM 3 : plus de 10 000 GB/mm^3
- Pour les LAL : plus de 30 000 GB/mm^3
- Pour les LAM 4/5 : plus de 50 000 GB/mm^3
- Pour les autres LAM : plus de 100 000 GB/mm^3

Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)	Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)
Facteurs de mauvais pronostic initiaux	
• Age > 60 ans	• Age > 60 ans
• Cytogénétique défavorable et certaines anomalies moléculaires	• Cytogénétique défavorable
• Evolution depuis un syndrome myélodysplasique ou une néoplasie myéloproliférative • Secondaire à une chimiothérapie antérieure	• Atteinte méningée
• Score ECOG ou OMS de l'état général > 2	• Score ECOG ou OMS de l'état général > 2
• Comorbidités préexistantes : diabète, maladie coronarienne, BPCO	• Comorbidités préexistantes : diabète, maladie coronarienne, BPCO
• Hyperleucocytose initiale	• Hyperleucocytose initiale (pour les LAL B)
Facteurs de mauvais pronostic liés à la réponse aux traitements	
	• Cortico-résistance
	• Chimiorésistance
• Absence d'obtention de la rémission complète en une cure	• Absence d'obtention de la rémission complète en une cure
• Maladie résiduelle persistante en biologie moléculaire dans certaines formes	• Maladie résiduelle persistante en biologie moléculaire dans certaines formes

7. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

- Le parcours personnalisé de soins est déterminé durant une réunion de concertation pluridisciplinaire
- La plupart des patients sont inclus dans des protocoles de traitements nationaux, ce qui permet une uniformisation et une amélioration des pratiques

7.1. De la leucémie aiguë (hors programme)

7.1.1. LAM du patient de moins de 60 ans

Principes

Il repose sur la chimiothérapie intensive, après élimination des contre-indications. Ce traitement intensif comporte :

- Une cure d'induction : elle a pour but de mettre le patient en rémission
- Des cures de consolidation : elles ont pour but de diminuer le risque de rechute

Ces chimiothérapies sont très aplasiantes et nécessitent une hospitalisation en secteur protégé d'Hématologie.

Modalités

Cure d'induction comprenant :

- Anthracyclines pendant 3 jours
- Cytarabine = ARACYTINE® pendant 7 jours

Cures de consolidation :

- Cytarabine = ARACYTINE® à forte dose dans les cas de bon pronostic :
  - LAM du groupe CBF = avec translocations t(8 ;21), t(16 ;16) ou inv(16)
  - Caryotype normal avec mutation isolée de NPM1 ou de C/EBPa
- Allogreffe dans les cas de mauvais pronostic

7.1.2. LAM du patient de plus de 60 ans

➲ Bon pronostic de la LAM et peu de comorbidités

- Chimiothérapie intensive, suivie d'une allogreffe à conditionnement atténué si possible

➲ Autres cas

Seront discuté en RCP :

- Agents déméthylants, ce sont des chimiothérapies non intensives qui n'ont pas pour but de mettre le patient en rémission. Elles fonctionnent par d'autres mécanismes que la cytotoxicité. La molécule la plus utilisée est la 5-azacytidine = VIDAZA®
- Cytarabine = ARACYTINE® à faible dose en sous-cutané
- Clofarabine
- Soins de support uniquement

7.1.3. LAM 3

➲ Modalités

- ATRA (acide tout trans-rétinoïque) qui est une thérapie ciblant RARα sur le transcrit de fusion PML-RARα
- Arsenic trioxyde (ATO) qui est une thérapie ciblant PML sur le transcrit de fusion PML-RARα
- Anthracyclines
- Ces molécules sont associées en induction, consolidation et entretien

➲ Traitement de la CIVD

- En phase aiguë, la CIVD est constante, c'est pourquoi une LAM 3 évolutive doit toujours être maintenue (grâce aux transfusions) au-dessus de 50 000 plaquettes/mm^3

7.1.4. LAL

➲ Principes

Le traitement des LAL repose sur la **chimiothérapie intensive,** après élimination des contre-indications. Ce traitement est fortement inspiré des protocoles pédiatriques et comporte :

- 1 cure d'induction
- 2 cycles de consolidation (6 cures)
- 1 intensification retardée
- 1 cycle de consolidation (3 cures)

Les inductions et certaines consolidations sont très aplasiantes et nécessitent une hospitalisation en secteur protégé d'Hématologie.

Après ces cures intensives, un traitement d'entretien par chimiothérapie *per* os est mis en place sur une période de 1 à 2 ans.

Le traitement associe des corticoïdes à fortes doses à la chimiothérapie.

➲ Modalités

Molécules le plus souvent utilisées en chimiothérapie intensive :

- Anthracyclines
- Vincristine
- Cyclophosphamide

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- L-asparaginase
- Cytarabine = ARACYTINE®
- Méthotrexate

En cure d'entretien, les molécules utilisées sont le méthotrexate et le PURINETHOL®.

Traitement d'un envahissement neuro-méningé ou prophylaxie de celui-ci :

- Chimiothérapie intrathécale : injection de chimiothérapie directement dans le LCS au cours d'une ponction lombaire
- Irradiation du SNC
- Thérapie ciblée par inhibiteurs de tyrosine kinase dans les LAL à chromosome de Philadelphie

Pour les futurs hématologues : Les différents types de rémissions

- **Rémission hématologique :** moins de 5% de blastes au myélogramme et une NFS revenue dans les limites de la normale
- **Rémission cytogénétique :** caryotype médullaire normal
- **Rémission moléculaire :** transcrit de fusion spécifique de la LA devenu indétectable en biologie moléculaire

La rémission hématologique est la première à être obtenue, puis la rémission cytogénétique, puis la rémission moléculaire. Inversement, si le patient rechute, on le verra d'abord à la biologie moléculaire, puis au caryotype, puis au myélogramme.

Bien sûr, si le caryotype initial est normal, on ne pourra pas parler de rémission cytogénétique.

De même, si aucun marqueur moléculaire n'a été mis en évidence au diagnostic, on ne pourra pas le quantifier par la suite et on ne pourra pas parler de rémission moléculaire.

A retenir : Principales toxicités des chimiothérapies utilisées dans les LA

- **Anthracyclines :** cardiaque
- **Cytarabine = Aracytine® :** neurologique (cervelet), oculaire (conjonctivite), réactions immuno-allergiques (fièvre, rash, etc.)
- **Vincristine :** digestive et neurologique (neuropathie périphérique)
- **Cyclophosphamide :** vésicale (cystite hémorragique et cancer de la vessie)
- **L-asparaginase :** réactions allergiques (du simple érythème au choc anaphylactique), hépatique, toxicité pancréatique
- **Méthotrexate :** hépatique, digestive et rénale

7.1.5. L'allogreffe de moelle

Généralités et modalités

- Détaillées dans le chapitre « Greffe de moelle »

Indications

L'allogreffe représente un traitement de consolidation de référence pour toutes les LA de pronostic intermédiaire ou mauvais, donc toutes les LA sauf :

- LAM 3
- Les LAM du groupe CBF
- Les LAM à caryotype normal avec mutation isolée de NPM1 ou de C/EBPα
- Les LAL sans anomalies moléculaires de mauvais pronostic et avec une maladie résiduelle négative

Mais elle ne peut être proposée que si le patient est en rémission et qu'il ne présente aucune comorbidité majeure.

On peut parfois la proposer en traitement de rattrapage chez un patient évolutif mais jeune et sans comorbidités majeures.

7.2. Complications

Le traitement étiologique des complications est toujours indispensable, c'est celui de la leucémie aiguë (cf. ci-dessus).

7.2.1. *Envahissement médullaire*

➲ Transfusions

- Indications, seuils transfusionnels, modalités, complications et surveillance dans le chapitre « Transfusion sanguine »

➲ Règles hygiéno-diététiques

Pour la thrombopénie :

- Pas d'activités à risque traumatique
- Brossage des dents avec une brosse très souple ou simples bains de bouche
- Pas de rasage avec lame
- Contre-indication des IM

➲ Facteurs de croissance granulocytaire

- Ils sont d'indication exceptionnelle dans les LAM, en effet, ils peuvent stimuler les blastes myéloïdes
- On les utilise systématiquement dans les LAL pour diminuer la durée de la neutropénie post-chimiothérapie

7.2.2. *Immunodépression globale*

➲ Traitement prophylactique

- Eradication des foyers infectieux (rarement possible avant l'induction)
- Traitement prophylactique pendant aplasie :
  - Antifungithérapie prophylactique par fluconazole = TRIFLUCAN®, voriconazole = V-FEND® ou pozaconazole = NOXAFIL®
  - Antibiothérapie prophylactique par TAVANIC®, discutée
- Isolement protecteur dans des chambres « protégées » à haut renouvellement d'air
- Alimentation « protégée » avec un contenu en bactéries faible. La décontamination digestive est discutée
- Traitement prophylactique après l'aplasie (dès la sortie) :
  - Des infections à virus du groupe herpès : valaciclovir 500 mg x 2/jour
  - De la pneumocystose : BACTRIM® forte 1 comprimé x 3/semaine, associé à une supplémentation en acide folique
  - Ces traitements sont surtout indiqués dans les LAL, parce que les chimiothérapies des LAL sont lymphopéniantes profondément et durablement (le but de ces chimiothérapies est de détruire les blastes lymphoïdes, mais les précurseurs lymphoïdes normaux sont détruits aussi)

➲ Traitements probabilistes des infections bactériennes

- Recommandations du traitement de la neutropénie fébrile : voir le chapitre « CAT devant une agranulocytose médicamenteuse »

➲ Traitements probabilistes des infections fungiques

- Lorsque le patient est fébrile et que la neutropénie dure depuis 8 à 10 jours, le risque d'infection fungique, et en particulier d'aspergillose pulmonaire invasive, est important
- On traite donc ces pathogènes de façon probabiliste par des antifungiques IV à large spectre : amphotéricine B liposomale = AMBISOME®, voriconazole = V-FEND®, caspofungine = CANCIDAS®
- Les modalités, la place du LBA et les indications précises sont détaillées dans le chapitre « CAT devant une agranulocytose médicamenteuse »

➲ Traitements spécifiques des infections déjà déclarées

- Dépend de ces infections, mais en général les doses sont plus importantes et la durée de traitement plus prolongée (en raison de l'immunodépression)

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

7.2.3. CIVD

➲ Etiologique

- Il est indispensable

➲ Symptomatique

- Transfusions plaquettaires
- Plasma Frais Congelé (PFC)

7.2.4. Syndrome de leucostase

- Il faut débuter la chimiothérapie (et la corticothérapie dans les LAL) en urgence, avec une prévention efficace du syndrome de lyse par hyperhydratation et traitement hypo-uricémiant
- La leucaphérèse peut être discutée si le centre a la possibilité de la réaliser

7.2.5. Syndrome de lyse tumorale

➲ Traitement étiologique et préventif

Il comporte :

- Une hyperhydratation par sérum salé isotonique
- Un traitement hypo-uricémiant :
  - Rasburicase = FASTURTEC®
  - Allopurinol

Une hyperhydratation et un traitement hypo-uricémiant sont systématiquement mis en place avant de débuter la chimiothérapie d'une LA, surtout si elle est à forte masse tumorale.

➲ Traitement symptomatique

Traitement symptomatique de :

- L'hyperkaliémie
- L'hyperphosphorémie
- L'insuffisance rénale (jusqu'à l'Epuration Extra-Rénale si nécessaire)

Alcalinisation uniquement si acidose métabolique, car elle favorise la formation de cristaux de phosphate de calcium.

L'hypocalcémie doit être respectée car sa supplémentation favorise également la formation de cristaux de phosphate de calcium.

7.2.6. Compressions

➲ Traitement étiologique

- Il est indispensable

➲ Traitement symptomatique

- Les corticoïdes sont à la base du traitement symptomatique, même pour les LAM (pas d'effet antitumoral pour les LAM, mais effet sur l'œdème réactionnel à la compression)
- Cependant, **il ne faut pas débuter la corticothérapie avant d'avoir réalisé les prélèvements diagnostiques** (risque de négativer les prélèvements et de retarder le diagnostic étiologique). C'est une raison de plus de les réaliser en urgence
- En cas de compression vasculaire avec thrombose d'amont, il faut mettre en place un traitement anticoagulant efficace

A RETENIR : Traitement en urgence du syndrome cave supérieur

- Oxygénothérapie
- Corticothérapie
- Chimiothérapie
- Traitement anticoagulant efficace

8. SURVEILLANCE

Clinique

- Examen clinique à la recherche de la récidive d'un syndrome d'insuffisance médullaire et/ou d'un syndrome tumoral
- Recherche de signes évocateurs de complications liées aux traitements : effets indésirables de la chimiothérapie et de la radiothérapie, GVH

Paraclinique

- NFS
- Evaluation médullaire par un myélogramme avec analyse cytologique et cytochimique, immunophénotypage des cellules médullaires, caryotype médullaire et biologie moléculaire
- Evaluation de la maladie résiduelle :
  - En biologie moléculaire :
    - Si une translocation a été mise en évidence au diagnostic, on peut suivre l'évolution de la quantité de transcrit de fusion dans le sang et la moelle
    - Sinon, on peut quantifier d'autres marqueurs mis en évidence au diagnostic : la mutation de NPM1, la duplication de FLT3 ou l'expression de WT1
  - En cytométrie en flux (= immunophénotypage) :
    - On peut quantifier la présence de cellules avec un immunophénotype aberrent (= anormal). Celui-ci ayant été observé au diagnostic et correspondant à l'immunophénotype des blastes

Ces 2 techniques permettent de détecter très précocement les rechutes.

Fréquence

- Plus on s'éloigne de la date du diagnostic, plus le risque de rechute est faible et plus la surveillance est espacée.

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

FICHE FLASH

LEUCEMIES AIGUES ITEM N°312

Définition

- Prolifération monoclonale à point de départ médullaire, de cellules immatures avec blocage de la différenciation : les blastes
- Blocage lors de la différenciation myéloïde : LAM (Leucémie Aigue Myéloïde : 80% des LA de l'adulte)
- Blocage lors de la différenciation lymphoïde : LAL (Leucémie Aigue Lymphoïde : 80% des LA de l'enfant)
- Diagnostic affirmé par la présence de > 20% de blastes au myélogramme

Diagnostic positif

- **LAM :**
  - **Terrain :** adulte souvent > 40 ans, +/- facteur favorisant (benzène, chimio, radiations, hémopathie)
  - **Clinique :** AEG, complications (leucostase, CIVD, insuffisance médullaire, syndrome tumoral), hypertrophie gingivale et nodules cutanés
  - **Paraclinique :**
    - NFS : pancytopénie avec blastes circulants
    - Myélogramme : blastes > 20%, avec présence de corps d'Auer, activités MPO et estérase positives en cytochimie
    - Immunophénotypage : **en faveur d'une LAM**
- **LAL :**
  - **Terrain :** plus fréquent chez l'enfant
  - **Clinique :** AEG, complications, ADP, HMG-SMG, atteinte méningée, testiculaire, médiastinale, douleurs osseuses
  - **Paraclinique :**
    - NFS : pancytopénie avec blastes circulants
    - Myélogramme : blastes > 20%, MPO et estérase négatives
    - Immunophénotypage : **en faveur d'une LAL**

Bilan

- **Bilan diagnostique :** NFS et myélogramme (avec frottis, étude cytologique, cytochimique, immunophénotypage, caryotype et biologie moléculaire)
- **Bilan des complications :** hémostase complète (CIVD), ionogramme, urée créatinine, acide urique, bilan phosphocalcique et bilan hépatique (syndrome de lyse), LDH (facteur pronostique), FO (leucostase), RT (élargissement du médiastin), PL (pour les LAL)
- **Bilan pré-thérapeutique :** bilan pré-transfusionnel, sérologies (VIH, VHB, VHC), typage HLA du patient et de la fratrie, ECG +/- ETT, consultation CECOS

Diagnostic différentiel

- Une myélémie
- Un syndrome myélodysplasique avec blastes
- Un syndrome mononucléosique
- Un lymphome non hodgkinien leucémisé
- Un envahissement médullaire par des cellules métastatiques de tumeur solide

Pronostic

- Globalement mauvais : 30-40% de survie à 5 ans chez l'adulte (meilleur chez l'enfant : 70-80%)
- Facteurs pronostiques :
  - Type de LA : LAM 2 (t8 ; 21), LAM 3 (t15 ; 17), LAM 4 (inv16), LAL B-II sans t(4 ; 11) ou t(9 ; 22) et LAL hyperdiploïdes sont de meilleur pronostic/les LAM secondaires sont de moins bon pronostic
  - Terrain : l'âge est un facteur de mauvais pronostic
  - Clinique : atteinte neurologique, syndrome tumoral, hyperleucocytose majeure sont de mauvais pronostic
  - Une mauvaise réponse au traitement avec longue durée avant la rémission est péjorative

Ajouter à la fin :

- Cytogénétique
- Biologie moléculaire
- Maladie résiduelle

Complications

Les 5 urgences :

- L'insuffisance médullaire aiguë
- La CIVD avec thromboses +/- syndrome hémorragique : thrombopénie, hypofibrinogénémie, ↑TCA, ↓ TP, ⁻ Facteur V, ↑ PDF et D-dimères
- Le syndrome de leucostase (au niveau pulmonaire et cérébral)
- Le syndrome de lyse tumorale +/- compliqué d'insuffisance rénale : hyperkaliémie, hyperuricémie, hyperphosphorémie, hypocalcémie, LDH
- Les compressions

Traitement

- **URGENCE**
- Traitement de la LA : **chimiothérapie (d'induction, puis consolidation, puis intensification ou entretien), parfois allogreffe de moelle**
- Traitement des complications :
  - Insuffisance médullaire : transfusions, pas de traumatisme, pas d'injection IM
  - Immunodépression : éradication des foyers infectieux, traitement prophylactique des infections
  - CIVD : transfusion de plaquettes, plasma frais congelé
  - Leucostase : chimiothérapie, leucaphérèse
  - Syndrome de lyse : hydratation et traitement hypo-uricémiant
  - Syndrome cave supérieur : corticothérapie, chimiothérapie, oxygénothérapie, anticoagulation
- *N.B. : les corticoïdes sont toujours débutés après les prélèvements diagnostiques pour ne pas négativer les prélèvements*

SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Diagnostiquer une myélodysplasie

Myélodysplasie = syndrome myélodysplasique | Primitif ou secondaire | Cytopénie et dysplasie des lignées myéloïdes | Myélogramme : moelle riche, blastes, anomalies morphologiques | Cytogénétique score IPSS

1. INTRODUCTION

1.1. Définition

- Les syndromes myélodysplasiques = myélodysplasies = SMD sont des hémopathies myéloïdes clonales caractérisées par des anomalies morphologiques des progéniteurs médullaires (l'ensemble de ces anomalies porte le nom de dysmyélopoïèse dont les myélodysplasies sont l'une des étiologies) et 1 ou plusieurs cytopénies périphériques
- Il s'agit d'une maladie de la CSH (cellule couche hématopoïétique)
- Ces syndromes peuvent être primitifs (85% des cas) ou secondaires à des toxiques, des radiations ou d'autres hémopathies myéloïdes (un syndrome myéloprolifératif chronique par exemple)
- C'est une cause de mono-/bi-/pancytopénie à moelle riche

1.2. Physiopathologie

- La cellule clonale est une cellule souche hématopoïétique pluripotente
- Cette cellule est atteinte par des anomalies cytogénétiques et des anomalies génétiques, touchant en particulier des gènes jouant un rôle dans l'épi-génétique (TET2, ASXL1, DNMT3A), dans l'épissage (= gènes du spliceosome tels que SF3B1, SRSF2), dans la transduction du signal (RAS) ou dans la réparation de l'ADN (TP53)
- Les cellules issues du ce clone malin présentent une différenciation anormale
- Cette différenciation anormale s'exprime par des anomalies morphologiques au myélogramme, on observe :
  - Dysérythropoïèse et/ou
  - Dysgranulopoïèse et/ou
  - Dysmégacaryopoïèse
- Il existe un excès d'apoptose responsable d'un avortement intramédullaire des précurseurs hématopoïétiques et des cytopénies périphériques

Pour comprendre

- A cause de cette différenciation anormale, les précurseurs myéloïdes issus de la cellule clonale vont mourir (= lyser) en intramédullaire avant la fin de la maturation
- Elles vont envahir la moelle et empêcher les cellules normales de se multiplier, ce qui explique que, malgré les cytopénies, la moelle reste riche et les cellules se multiplient plus que la normale
- La maturation des cellules issues de ce clone se bloque plus ou moins selon les SMD et cela de plus en plus avec l'évolution dans le temps. Il existe donc parfois un excès de blastes

1.3. Ses conséquences

- Les SMD s'expriment surtout par le syndrome d'insuffisance médullaire lié :
  - A la mauvaise différenciation des cellules issues du clone malin et à leur lyse intramédullaire avant la fin de leur maturation. On notera que les cellules qui n'ont pas lysé ont des anomalies fonctionnelles (polynucléaire neutrophile peu bactéricide, thrombopathie acquise, etc.)
  - A l'atteinte de la moelle normale par ces cellules : envahissement médullaire et perturbation du microenvironnement

2. GENERALITES

2.1. Terrain

- Ils surviennent le plus fréquemment sans circonstance favorisante particulière = « SMD primitifs » = « SMD *de novo* » (85% des cas)
- Ils sont parfois secondaires à une exposition = « SMD secondaires » (15% des cas) :
  - A une exposition à des toxiques : benzène ou ses dérivés (tabac ++), toxiques professionnels (centrales nucléaires)
  - A des chimiothérapies : agents alkylants, analogues des purines, nitroso-urées, anthracyclines, inhibiteurs de topo-isomérase, conditionnements d'autogreffe
  - A des radiations ionisantes, dont la radiothérapie
- Ils peuvent également compliquer l'évolution d'une hémopathie (syndrome myéloprolifératif, aplasie médullaire, HPN) ou d'une maladie constitutionnelle (trisomie 21, syndrome de Fanconi, dyskératose congénitale)
- L'âge médian au diagnostic est de 65-70 ans

2.2. Incidence

- Elle est de 4 pour 100 000 habitants/an à 60 ans
- Puis elle augmente avec l'âge : 70 pour 100 000 habitants/an de 70 à 80 ans
- Les SMD sont très rares chez l'enfant

2.3. Circonstances du diagnostic

- Découverte fortuite
- Syndrome d'insuffisance médullaire
- Surveillance d'un sujet exposé aux facteurs de risque cités ci-dessus

3. DIAGNOSTIC

3.1. Diagnostic positif

3.1.1. Clinique

➲ Syndrome d'insuffisance médullaire

- Syndrome anémique
- Syndrome hémorragique
- Syndrome infectieux

➲ Autres

- Absence de syndrome tumoral (sauf dans la leucémie myélomonocytaire chronique)
- Parfois des manifestations auto-immunes :
  - Polychondrite atrophiante
  - Manifestations cutanées : syndrome de Sweet, vascularite, *Pyoderma gangrenosum*

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Recherche d'antécédent d'exposition au benzène, à des chimiothérapies ou à des radiations ionisantes
- Recherche d'antécédent d'hémopathie ou de maladie constitutionnelle

3.1.2. Paraclinique

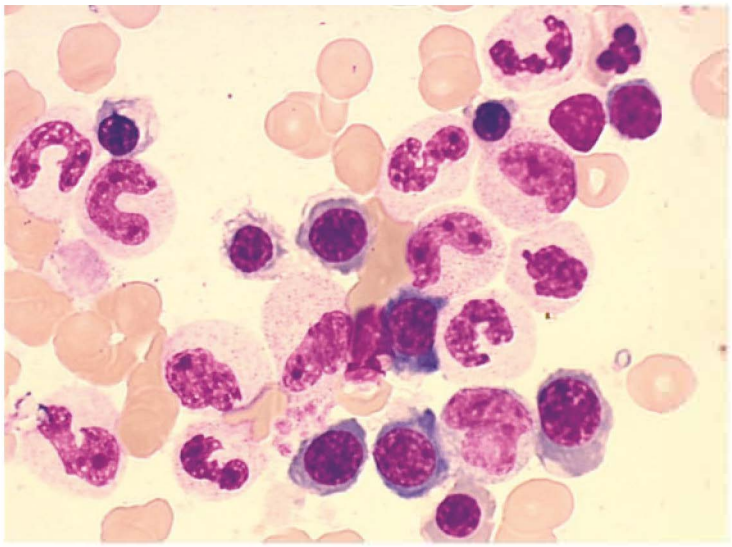
➲ NFS

Elle peut montrer :

- Des cytopénies :
  - L'anémie (90%) est la cytopénie la plus fréquente, elle est normocytaire ou macrocytaire et arégénérative
  - Neutropénie (50%)
  - Thrombopénie (30%)
- Des anomalies morphologiques des cellules circulantes :
  - Anisopoïkilocytose (des hématies)
  - Plaquettes géantes
  - Polynucléaires dégranulés, avec un noyau hypo-segmenté
  - Parfois, quelques blastes circulants peuvent être observés

➲ Myélogramme

- C'est l'examen essentiel du diagnostic positif
- La moelle est riche
- Il existe un excès de blastes (> 5%) dans ¼ des cas. Attention, si la blastose médullaire est > 20%, on parle alors de leucémie aiguë myéloblastique selon la classification OMS 2008
- Il existe des anomalies morphologiques sur 1 ou plusieurs lignées myéloïdes, on parle de dysmyélopoïèse. La dysmyélopoïèse peut être subdivisée en 3 :
  - Dysérythropoïèse : cytoplasme mal hémoglobinisé, fragmentation nucléaire
  - Dysgranulopoïèse : cytoplasme pauvre en granulation, noyaux mal segmentés
  - Dysmégacaryopoïèse : taille diminuée (micro-mégacaryoblastes, micro-mégacaryocytes), multi-nucléarité
- Il faut réaliser une coloration de Perls sur les frottis médullaires afin de rechercher des arguments pour une anémie sidéroblastique (sidéroblastes en couronne)



Myélogramme avec dysmyélopoïèse multi-lignée

➲ Cytogénétique médullaire

- Elle est étudiée avec :
  - Un caryotype médullaire
  - Un FISH sur les lames de frottis médullaire (recherche de délétion du chromosome 5 ou 7)

- Des anomalies cytogénétiques peuvent être retrouvées dans 50% des SMD *de novo* et dans 85% des SMD secondaires
- Certaines anomalies typiques des SMD peuvent orienter le diagnostic (exemple de la délétion 5q), mais cet examen est aussi très utile pour déterminer le pronostic

➲ Biopsie ostéo-médullaire

- Elle est utile devant une moelle pauvre, en effet, 20% des SMD se présentent avec une moelle pauvre au myélogramme
- Dans ce cas, la BOM va permettre de différencier les SMD hypo-cellulaires des SMD avec myélofibrose

➲ Autres

- Ferritine : évaluation de la surcharge en fer
- Typage HLA (si le patient est en âge de recevoir une greffe de moelle)
- Dosage de l'EPO sérique (prédictif de la réponse au traitement par EPO recombinante)
- Vitamine B9 et B12 : diagnostic différentiel
- La cytométrie en flux : elle joue un rôle de plus en plus important dans les syndromes myélodysplasiques, même si elle ne constitue pas pour l'instant une pratique consensuelle
- La biologie moléculaire (notamment les techniques de séquençage haut débit) : elle permet d'affiner le pronostic des myélodysplasies par la recherche de mutations de gènes impliqués dans l'épi-génétique, le spliceosome, la transduction du signal ou encore la réparation de l'ADN

3.2. Les classifications

Il existe 2 classifications :

- La classification Franco-Américano-Britannique (FAB) (ancienne classification qui n'est pas à connaître)
- La classification OMS

3.2.1. La classification FAB

- Anémie sidéroblastique idiopathique acquise (ASIA)
- Anémie réfractaire (AR)
- Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)
- Anémie réfractaire en transformation
- Leucémie myélomonocytaire chronique

3.2.2. La classification OMS 2008

➲ Cytopénie réfractaire avec dysplasie uni-lignée

- Blastes ≤ 5%
- Selon la lignée dysplasique = selon la lignée présentant des anomalies morphologiques et un déficit quantitatif en périphérie :
  - Anémie réfractaire
  - Neutropénie réfractaire
  - Thrombopénie réfractaire

➲ Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne

- On les appelle aussi les anémies réfractaires sidéroblastiques idiopathiques
- Blastes ≤ 5%
- Sidéroblastes en couronne ≥ 15%
- Il existe essentiellement une dysérythropoïèse
- La survie est habituellement prolongée

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Cytopénie réfractaire avec dysplasie multi-lignée

- Blastes ≤ 5%
- Anomalies morphologiques sur au moins 2 lignées myéloïdes (érythroïde, granulocytaire ou mégacaryocytaire)
- Cytopénie sur au moins 1 de ces lignées (anémie, neutropénie ou thrombopénie)

➲ Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)

- AREB-1 : 5% < blastes ≤ 9%
- AREB-2 : 10% ≤ blastes ≤ 19%
- La dysmyélopoïèse touche souvent les 3 lignées
- Remarque : à 20% de blastes ou plus, on parlera de leucémie aiguë

➲ Syndrome myélodysplasique avec del(5q) isolée

- Blastes ≤ 5%
- Surtout chez les femmes à partir de 60 ans
- Anomalies particulières des mégacaryocytes (mégacaryocytes géants)
- Présence d'une délétion du bras long du chromosome 5 de manière isolée
- Présence d'une anémie qui peut être accompagnée d'autres cytopénies
- Thrombocytose
- Bonne réponse à un traitement immunomodulateur par lénalidomide = REVLIMID®

➲ Syndromes myélodysplasiques inclassables

- Ceux qui ne rentrent pas dans les catégories citées ci-dessus

🧠 A retenir

Les anémies sidéroblastiques (AS)

- Groupe hétérogène d'anémies ayant en commun la présence de dépôts de fer dans les mitochondries péri-nucléaires des érythroblastes. Ceux-ci sont mis en évidence à la coloration de Perls et donnent un aspect dit de « sidéroblaste en couronne », on doit en trouver plus de 15% pour parler d'AS
- On les classe en :
  - AS acquises :
    - › Primitives : appelées anémies réfractaires sidéroblastiques idiopathiques (ARSI). C'est un syndrome myélodysplasique (cf. ci-dessus)
    - › Secondaires et réversibles, leurs causes peuvent être :
- L'alcool
- Certains médicaments : isoniazide, rifampicine, chloramphénicol, azathioprine
- Une hypothermie
- L'intoxication au plomb
  - AS héréditaires : elles sont rarissimes, les moins rares sont liées à l'X

Pour les futurs hématologues

La Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)

- **Définition :**
  - Elle partage des caractéristiques avec les syndromes myélodysplasiques, ainsi qu'avec les syndromes myéloprolifératifs chroniques
  - C'est une hémopathie clonale, le clone malin étant ici un précurseur monocytaire
- **Diagnostic :**
  - Il existe souvent une splénomégalie
  - On peut observer une élévation du taux sanguin de lysozyme (marqueur monocytaire)
  - Une LMMC peut se présenter comme un SMD ou comme un syndrome myéloprolifératif

- **La forme SMD :**
  - La NFS montre :
    - 1 ou plusieurs cytopénies (anémie, neutropénie, thrombopénie)
    - Une monocytose (monocytes ≥ 1 000/mm³) qui est souvent fluctuante
    - Une petite myélémie
  - Le myélogramme montre un aspect de syndrome myélodysplasique de type AR ou AREB, mais avec un excès de monocytes
- **La forme syndrome myéloprolifératif :**
  - La NFS montre :
    - Une franche hyperleucocytose, composée de monocytes et de polynucléaires neutrophiles
    - Une forte myélémie
  - Le myélogramme montre le même aspect de syndrome myélodysplasique de type AR ou AREB, mais avec un excès de monocytes
  - Cette présentation fait parfois évoquer une leucémie myéloïde chronique. L'excès franc de monocyte et surtout l'absence de translocation (9;22) retrouvée en cytogénétique ou en biologie moléculaire écartent ce diagnostic
- **Evolution :**
  - Transformation en leucémie aiguë

4. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

4.1. Devant une anémie normo ou macrocytaire arégénérative (voir item 209 « Anémies »)

4.1.1. *Causes « évidentes »*

- Alcoolisme chronique
- Cirrhose
- Insuffisance rénale chronique
- Hypothyroïdie
- Syndrome inflammatoire débutant

4.1.2. *Carences en vitamine B12 ou B9*

- En effet, dans les SMD, la dysérythropoïèse peut aboutir à des mégaloblastes
- On fera la différence avec les dosages vitaminiques (normaux dans les SMD) et les autres anomalies cytologiques de dysmyélopoïèse (présentes dans les SMD)

4.1.3. *Autres causes*

- Myélogramme +/- biopsie ostéo-médullaire (si la moelle est pauvre)
  - Erythroblastopénie
  - Moelle pauvre :
    - Aplasie
    - Myélofibrose
  - Moelle riche : envahissement médullaire :
    - Leucémie, lymphome
    - Myélome
    - Métastase d'un cancer solide

4.2. Devant la présence de sidéroblastes en couronne

➲ Anémie sidéroblastique congénitale

- Plus de 15% de sidéroblastes au myélogramme

➲ Saturnisme

- Interrogatoire

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

4.3. Devant une dysmyélopoïèse

➲ Médicaments

- De nombreux médicaments peuvent donner une dysérythropoïèse, avec principalement les agents antinéoplasiques, l'arsenic et les facteurs de croissance
- Dans la majorité des cas, l'anamnèse permet de faire facilement la différence avec un SMD (anomalies commençant après l'introduction du traitement et disparaissant à son arrêt)

➲ Carence en fer - Syndrome inflammatoire

- Le myélogramme n'est que rarement indiqué parce que le contexte clinique suffit souvent à expliquer ces anomalies

➲ Infections

- VIH

4.4. Devant la présence de blastes

➲ Leucémie aiguë

- Eliminer la leucémie !
- ≥ 20% de blastes ou plus au myélogramme

5. PRONOSTIC

- Le pronostic est globalement mauvais, mais il est très variable selon l'IPSS (*International Prognostic Scoring System*). Ce score a été révisé en 2012 (IPSS-R)
- Dans l'état actuel des connaissances médicales, les SMD ne peuvent pas être guéris (seule l'allogreffe est le traitement potentiellement curateur, mais il n'est réalisé que dans 15% des cas étant donné l'âge avancé de la grande majorité des patients)

5.1. Score pronostique international = IPSS

Il est basé sur :

- Le pourcentage de blastes au myélogramme (à noter que selon l'OMS, les SMD avec 20% de blastes et plus sont des leucémies aiguës)
- Les anomalies retrouvées au caryotype médullaire, classées en 3 catégories :
  - Favorable : délétion 5q, délétion 20q, perte du Y, caryotype normal
  - Intermédiaire : autres anomalies
  - Défavorable : monosomie 7, monosomie 5, caryotype complexe (3 anomalies ou plus)
- Le nombre de cytopénie, de 0 à 3 :
  - Anémie : hémoglobine < 10 g/dL
  - Neutropénie : polynucléaires neutrophiles < 1 800/mm^3
  - Thrombopénie : plaquettes < 100 000/mm^3
- Une note correspond à chacune de ces anomalies, on additionne les 3 notes pour obtenir un score, celui-ci permet de classer les SMD en 4 groupes pronostiques :
  - Risque faible : score à 0 (survie médiane à 5,7 ans)
  - Risque intermédiaire 1 : score de 0,5 à 1 (survie médiane à 3,5 ans)
  - Risque intermédiaire 2 : score de 1,5 à 2 (survie médiane à 1,2 ans)
  - Risque élevé : score supérieur à 2 (survie médiane à 0,4 an)

➲ Les notes de l'IPSS

	0	0,5	1	1,5	2
Blastose médullaire	≤ 5%	5 à 10%		11 à 20%	21 à 30%
Caryotype	favorable	intermédiaire	défavorable		
Nombre de cytopénies	0 ou 1	2 ou 3			

5.2. IPSS-R

- Il s'agit de la version révisée en 2012 de l'IPSS
- Il tient compte de la profondeur de chacune des cytopénies
- Il affine la quantification de la blastose médullaire
- Il tient compte de nouvelles anomalies cytogénétiques
- Il permet de distinguer 5 catégories de risque (au lieu de 4 pour l'IPSS)
- Comme l'IPSS, ce score n'est pas à savoir par cœur pour l'ECN

5.3. Le terrain

- L'âge
- Les comorbidités
- Le performans status

5.4. Les facteurs en lien avec la transfusion

- Le caractère dépendant ou non des transfusions
- Le nombre de transfusions érythrocytaires par mois
- La surcharge en fer

5.5. Autres facteurs pronostiques

- Les myélodysplasies secondaires, souvent résistantes aux différents traitements
- L'existence d'une myélofibrose
- La cytométrie en flux
- Les mutations acquises touchant des gènes de l'épi-génétique, de l'épissage, de la transduction du signal, de la réparation de l'ADN

6. COMPLICATIONS

6.1. Cytopénies

- Elles vont s'aggraver progressivement avec le temps

➲ Anémie

- Avec ses conséquences cardiovasculaires, sur la qualité de vie, etc.

➲ Thrombopénie

- Avec ses conséquences hémorragiques

➲ Neutropénie

- Avec ses complications infectieuses

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

6.2. Transformation en leucémie aiguë

Généralités

- Cette transformation peut arriver progressivement (augmentation progressive du taux de blastes médullaires) ou brutalement
- Elle conditionne le pronostic des patients porteurs d'un SMD

Pronostic

- Mauvais pronostic des leucémies aiguës secondaires

6.3. Surcharge en fer post-transfusionnelle

Généralités

- Dans les SMD, les transfusions sont fréquentes et effectuées tout au long de la maladie, la surcharge en fer est donc un problème important chez ces patients

Manifestations

- Dysfonctionnement multi-viscéral par dépôts hémosidériques (cf. chapitre « Transfusions »)

7. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

- Le parcours personnalisé de soins est déterminé durant une réunion de concertation pluridisciplinaire
- Les traitements spécifiques des SMD ne sont pas au programme, mais les soins de supports (transfusion, facteurs de croissance, mesures hygiéno-diététiques, etc.) le sont
- Grâce à l'IPSS, les SMD sont classés en 2 groupes principaux. Chacun de ces 2 groupes aura une prise en charge thérapeutique bien différente :
  - SMD de bas risque : risque faible et intermédiaire 1
  - SMD de haut risque : risque intermédiaire 2 et élevé

7.1. SMD de bas risque

Le but de la prise en charge thérapeutique est ici :

- D'améliorer les cytopénies
- D'améliorer la qualité de vie

Transfusions

- Indications, seuils transfusionnels, modalités, complications et surveillance dans le chapitre « Transfusion sanguine »
- Ne pas oublier les chélateurs de fer en cas de surcharge martiale évaluer par la ferritinémie
- Ne transfuser en plaquettes qu'en cas de saignement ou de geste invasif pour limiter le risque d'allo-immunisation secondaire à un recours massif aux transfusions plaquettaires

EPO

- Surtout efficace chez les patients avec un taux d'EPO circulante bas
- Permet d'éviter les transfusions et ses effets indésirables

G-CSF

- Surtout en association à l'EPO en cas d'anémie

Agoniste de la thrombopoïétine = TPO

- Ces médicaments semblent être efficaces pour corriger la thrombopénie
- Ils sont actuellement en cours d'essais cliniques

➲ Lénalidomide = REVLIMID®

- Il a une certaine efficacité dans les syndromes myélodysplasiques avec del(5q) isolée

➲ Mesures hygiéno-diététiques

Prévention des infections :

- En cas de neutropénie : surveillance de la température 2 fois par jour, antibiothérapie probabiliste à domicile en cas de fièvre (type Augmentin® + Tavanic®)
- En cas de thrombopénie :
  - Pas d'intramusculaire
  - Pas de rasage avec lame
  - Brossage des dents avec une brosse très souple
  - Pas d'activités à risque traumatique
- Vaccination contre le VHB chez les patients multi-transfusés

➲ Autres

- Les androgènes sont parfois efficaces sur la thrombopénie
- Immunosuppresseurs (rarement efficaces)

7.2. SMD de haut risque

Le but de la prise en charge thérapeutique est ici :

- De ralentir la progression en leucémie aiguë
- De prolonger la survie

➲ Transfusions

- Indications, seuils transfusionnels, modalités, complications et surveillance dans le chapitre « Transfusion sanguine »

➲ Agents hypo-méthylants

- Ce sont des chimiothérapies non intensives qui n'ont pas pour but de mettre le patient en rémission. Elles fonctionnent par d'autres mécanismes que la cytotoxicité. La molécule la plus utilisée est la 5-azacytidine = VIDAZA®

➲ Chimiothérapie intensive

- Très mauvais résultats

➲ Autres chimiothérapies non intensives

- La cytarabine = ARACYTINE® à faible dose en sous-cutané peut être utilisée, son efficacité est médiocre

➲ Allogreffe de moelle

- Elle peut être proposée chez des patients en relatif bon état général et présentant peu de comorbidités

8. SURVEILLANCE

8.1. Clinique

- Examen clinique, en insistant sur la recherche des complications, tous les 3 mois

8.2. Paraclinique

- La NFS est l'examen clef, elle permet de suivre l'évolution des cytopénies
- Si celles-ci s'aggravent, on envisagera une nouvelle exploration médullaire avec myélogramme et caryotype médullaire au minimum

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

8.3. Fréquence

- Dépend du score pronostique de la maladie : plus espacée pour les SMD de bas risque, plus rapprochée pour les SMD de haut risque

FICHE FLASH

SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES ITEM N°313

Définition

- Les syndromes myélodysplasiques = myélodysplasies = SMD sont des hémopathies myéloïdes clonales caractérisées par des anomalies morphologiques des progéniteurs médullaires (l'ensemble de ces anomalies porte le nom de dysmyélopoïèse dont les myélodysplasies sont l'une des étiologies) et 1 ou plusieurs cytopénies périphériques
- Il s'agit d'une maladie de la CSH (cellule couche hématopoïétique)
- Ces syndromes peuvent être primitifs (85% des cas) ou secondaires à des toxiques, des radiations ou d'autres hémopathies myéloïdes (un syndrome myéloprolifératif chronique par exemple)
- C'est une cause de mono-/bi-/pancytopénie à moelle riche

Diagnostic positif

- **Terrain** : sujet âgé (> 60 ans), avec parfois un facteur favorisant :
  - Toxique (benzène)
  - Iatrogénie (chimiothérapie, radiothérapie)
  - Pathologie (hémopathie myéloïde chronique)
- **Clinique** :
  - Asymptomatique
  - Insuffisance médullaire
  - Manifestations auto-immunes
  - Absence de syndrome tumoral
- **Paraclinique** :
  - **NFS** : cytopénies (anémie normo/macrocytaire arégénérative, neutropénie, thrombopénie) et anomalies morphologiques au frottis
  - Myélogramme :
    - Moelle riche dans 80% des cas (+/- excès de blastes)
    - Anomalies morphologiques (dysérythropoïèse, dysgranulopoïèse, dysmégacaryopoïèse)
    - Parfois sidéroblastes mis en évidence par la coloration de Perls
  - **Cytogénétique** : certaines anomalies sont typiques

Bilan

- NFS avec frottis sanguin
- Myélogramme indispensable, avec frottis médullaire et coloration de Perls
- Cytogénétique (caryotype et FISH)
- +/- BOM si la moelle est pauvre au myélogramme

Classification OMS des SMD

- Cytopénie réfractaire avec dysplasie uni-lignée (blastes < 5%, dysplasie d'une lignée)
- Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (blastes < 5% et sidéroblastes > 15%)
- Cytopénie réfractaire avec dysplasie multi-lignée (blastes < 5%, dysplasie ≥ 2 lignées)
- Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) (blastes > 5%)
- Syndrome myélodysplasique 5q- (blastes < 5%, délétion 5q)
- Syndrome myélodysplasique inclassable

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

Diagnostic différentiel

- **Devant une anémie normo/macrocytaire arégénérative** : carence en B12 ou en B9, hypothyroïdie, insuffisance rénale, alcool
- **Devant une dysmyélopoïèse** : médicaments, VIH
- **Devant des blastes** : leucémie aiguë

Pronostic

- Pathologies chroniques de mauvais pronostic : incurables
- Evalué par le score IPSS : pourcentage de blastes médullaires, type d'anomalies cytogénétiques (favorable, intermédiaire, défavorable), nombre de cytopénies

Complications

- Aggravation des cytopénies et insuffisance médullaire
- Acutisation en leucémie aiguë
- Complications transfusionnelles : surcharge en fer post-transfusionnelle

Traitement

- SMD de faible risque :
  - Transfusions
  - EPO +/- G-CSF
  - Lénalidomide si syndrome 5q-
  - Prévention des complications hémorragiques et infectieuses
- SMD de haut risque :
  - Transfusions
  - Agents hypo-méthylants
  - Chimiothérapies intensives
  - Cytarabine
  - Allogreffe de moelle osseuse

SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS :

GENERALITES

LES OBJECTIFS DU CNCI :

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

➲ Définition :

- Syndromes myéloprolifératifs = SMP = syndromes myéloprolifératifs chroniques = néoplasies myéloprolifératives
- C'est un ensemble hétérogène d'hémopathies myéloïdes clonales chroniques.
- Elles sont caractérisées par une prolifération excessive de cellules myéloïdes matures.
- Cette prolifération excessive est due à des anomalies génétiques touchant la cellule souche hématopoïétique. Selon le type de SMP, l'anomalie génétique en cause est différente.
- Selon le type de SMP, la prolifération prédomine sur l'une des lignées myéloïdes :
  - lignée érythrocytaire dans la maladie de Vaquez
  - lignée mégacaryocytaire dans la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primitive
  - lignée des polynucléaires neutrophiles dans la leucémie myéloïde chronique (LMC)

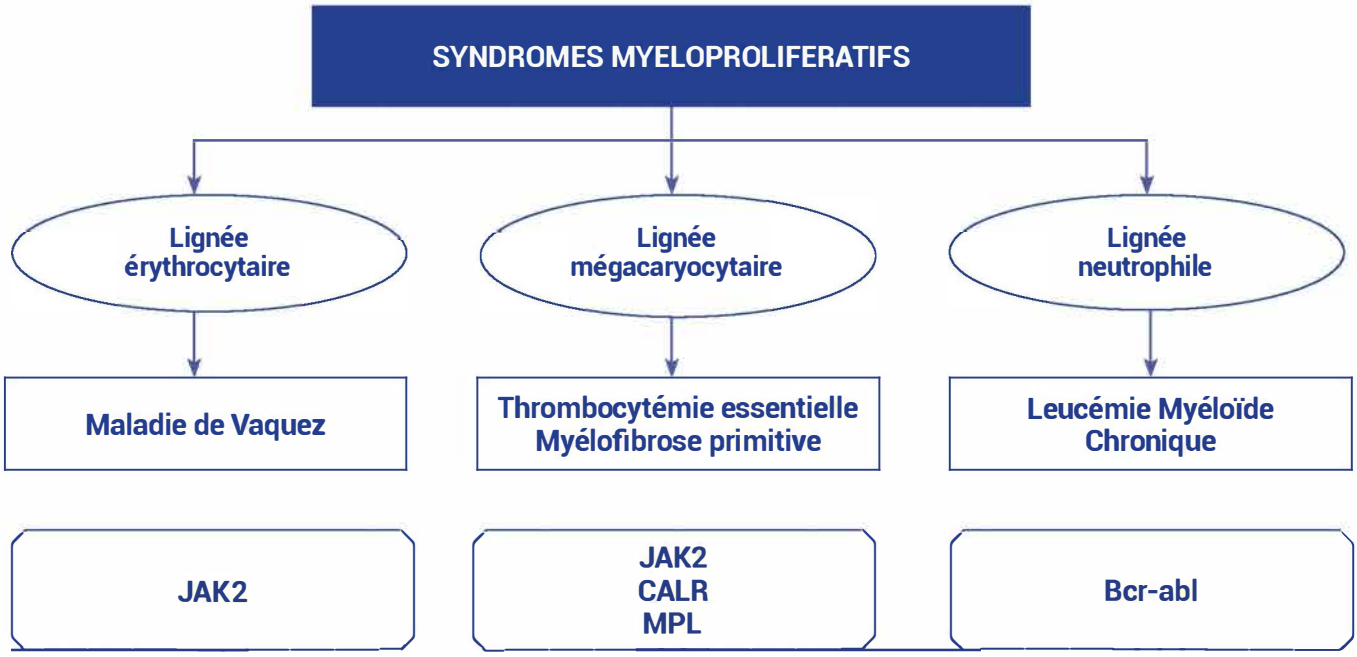
➲ Classification :

- Il existe 3 principaux SMP à connaître pour les ECN :
  - maladie de Vaquez
  - thrombocytémie essentielle
  - leucémie myéloïde chronique (LMC)
- Il existe de nombreux autres SMP plus rares qui ne sont pas au programme des ECN et sont du domaine de la spécialité :
  - myélofibrose primitive = splénomégalie myéloïde primitive
  - mastocytose systémique
  - leucémie chronique à PNN
  - leucémie chronique à éosinophiles
  - SMP inclassables
- Il existe des formes frontières entre les SMP et les syndromes myélodysplasiques ; ces entités ne sont pas au programme des ECN :
  - Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)
  - Leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ)
  - LMC atypique
  - Anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique avec thrombocytose (ARSI-t)
  - Formes inclassables

➲ Physiopathologie :

- Les SMP sont dus à un excès de prolifération de cellules myéloïdes matures.
- Il n'y a pas de blocage de maturation (ou hiatus leucémique) comme dans les leucémies aiguës.
- Cet excès de prolifération provient de l'activation constitutive de voies de signalisation intracellulaires (en particulier la voie JAK-STAT) indépendamment de la présence de facteurs de croissance (EPO, TPO, G-CSF).

- L'activation des voies de signalisation est provoquée par des mutations génétiques/des translocations chromosomiques acquises de la cellule souche hématopoïétique touchant essentiellement des protéines à activité tyrosine kinase.
- Selon le type de SMP, l'anomalie génétique en cause est différente :
  - chromosome Philadelphie issu de la translocation t(9 ;22) aboutissant au transcrit de fusion bcr-abl dans la LMC
  - dans les SMP sans chromosome de Philadelphie = SMP Ph- = tous les SMP sauf la LMC :
    - + mutation V617F de JAK2 dans la maladie de Vaquez
    - + mutation V617F de JAK2 ou mutation de CALR (calréticuline, protéine du réticulum endoplasmique rugueux) ou mutation de MPL (gène codant pour le récepteur de la thrombopoïétine) dans la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primitive
  - Les mutations de JAK2, CALR et MPL sont mutuellement exclusives : elles ne peuvent pas survenir ensemble.
  - Il existe des thrombocytémies essentielles et des myélofibroses primitives dites « triple négatives » car n'ayant aucun des 3 gènes (JAK2, CALR, MPL) muté : ces formes sont de mauvais pronostic.
- Il existe par ailleurs d'autres mutations génétiques acquises associées et secondaires, communes à l'ensemble des SMP (et même à l'ensemble des hémopathies myéloïdes), de découverte plus récente, et pouvant toucher des gènes jouant un rôle dans l'épigénétique (TET2, ASXL1) ou dans l'épissage (gènes du spliceosome : SRSF2, SF3B1). Ces découvertes ont permis essentiellement de mieux comprendre la physiopathologie des SMP et d'en affiner le pronostic.
- Les cellules tumorales étant matures, leur index de prolifération est faible et l'hémopathie est en général d'évolution très lente.
- Le risque réside dans la survenue de complications à court terme (thromboses veineuses et artérielles, hémorragies) et à long terme (transformation en leucémie aiguë myéloblastique ou en myélofibrose secondaire).
- Le risque de transformation en leucémie aiguë myéloblastique est aujourd'hui essentiellement représenté par la myélofibrose primitive, SMP rare et grave n'étant pas au programme des ECN.



EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS :

MALADIE DE VAQUEZ

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Diagnostiquer une maladie de Vaquez

Polyglobulie primitive | Syndrome myéloprolifératif | Syndrome d'hyperviscosité | Hte > 54% et hb > 18,5g/dL (homme) ou Hte > 47% et hb > 16,5g/dL (femme) | MGT > 125% de la masse théorique | Mutation de Jak2 | Saignées et aspirine

1. GENERALITES SUR LES POLYGLOBULIES

1.1. Définition

- Une polyglobulie est une augmentation de la masse globulaire totale
- Cela signifie qu'un volume sanguin trop important est occupé par des hématies

ATTENTION PIEGE

- Sur une NFS, tous les paramètres relatifs aux globules rouges dépendent du volume plasmatique :
  - Taux d'hémoglobine = quantité d'hémoglobine par rapport au volume plasmatique, en grammes d'hémoglobine / dL de sang
  - Hématocrite = pourcentage du volume sanguin occupé par les hématies
  - Numération des globules rouges = nombre de globules rouges par rapport au volume plasmatique, en millions d'hématies / mm^3 de sang
- Une augmentation de ces paramètres peut être consécutive à une augmentation du nombre total d'hématies dans le secteur vasculaire, mais aussi à une diminution du volume plasmatique : même si la quantité d'hématies ne change pas, si le volume plasmatique diminue, les paramètres érythrocytaires (qui sont des concentrations) vont augmenter
- La NFS ne permet donc pas de poser le diagnostic positif de polyglobulie, mais seulement d'évoquer ce diagnostic

POLYGLOBULIES PRIMITIVES	POLYGLOBULIES SECONDAIRES
• C'est la moelle qui est anormale • Elle s'emballe et produit une quantité trop importante d'hématies par rapport aux besoins • La production de globules rouges est donc devenue indépendante du taux d'EPO • Celui-ci est d'ailleurs abaissé, puisque le cortex rénal est normalement oxygéné	• La moelle est normale • Certes elle produit trop d'hématies, mais c'est à cause d'une stimulation extérieure trop importante • Cette stimulation donne l'ordre à la moelle de produire une quantité trop importante de globules rouges • Les polyglobulies peuvent être secondaires à : - Une hypoxie tissulaire - Une concentration inappropriée d'EPO - Une concentration inappropriée d'androgènes

POUR COMPRENDRE

- Le nombre de globules rouges produits par la moelle est principalement régulé par le taux d'érythropoïétine (= EPO)
- L'EPO est une hormone qui a pour action de stimuler la production d'hématies au niveau médullaire
- L'EPO est sécrétée par les cellules du cortex rénal, elle est régulée par le taux d'oxygène délivré aux cellules :
  - Lorsque la pression partielle en oxygène du cortex rénal diminue, la synthèse d'EPO augmente
  - Lorsque la pression partielle en oxygène du cortex rénal est normale, la synthèse d'EPO diminue

Physiopathologie des polyglobulies primitives

- La production de globules rouges n'est plus régulée
- Les polyglobulies primitives rentrent dans le cadre des syndromes myéloprolifératifs chroniques que sont :
  - La maladie de Vaquez
  - La leucémie myéloïde chronique (= LMC)
  - La thrombocytémie essentielle
  - La splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive
- Il existe une prolifération monoclonale de précurseurs myéloïdes
- Si certains de ces précurseurs sont de la lignée érythroblastique, cette lignée prolifère et produit un excès de globules rouges, il y a donc une polyglobulie

Physiopathologie des polyglobulies secondaires à une hypoxie tissulaire

- Il existe une hypoxie au niveau des organes de l'organisme, dont le rein
- Les cellules du cortex rénal augmentent donc la sécrétion d'EPO pour palier l'hypoxie grâce à une augmentation des transporteurs d'oxygène (les hématies)
- Il existe différentes pathologies où on observe une diminution de la pression partielle en oxygène au niveau des tissus :
  - Les hémoglobinopathies : la molécule d'hémoglobine transporte moins bien l'oxygène, l'organisme augmente donc le nombre de transporteurs pour compenser ce déficit :
    - Hémoglobinopathies acquises (voir chapitre « anémie ») :
      - Carboxyhémoglobinémie du tabagisme et de l'intoxication domestique chronique au CO
      - Méthémoglobine
      - Sulfhémoglobine
    - Hémoglobinopathies constitutionnelles, certaines seulement peuvent donner des polyglobulies (celles qui ne s'accompagnent pas d'hyperhémolyse)
      - Méthémoglobinémies congénitales : elles sont le plus souvent causées par un déficit enzymatique (enzyme qui réduit la méthémoglobine en hémoglobine)
      - Hémoglobine hyperaffine : l'hémoglobine fixe l'oxygène de manière trop importante, elle ne le délivre donc que mal aux tissus, il y a donc bien une hypoxie tissulaire
    - Pathologies cardio-pulmonaires où l'hématose (= oxygénation du sang) est anormale :
  - Insuffisance respiratoire chronique, avec toutes ses causes :
    - BPCO
    - Pneumopathie interstitielle
    - Syndrome d'apnée du sommeil
    - DDB
    - Asthme
    - etc
  - Cardiopathies cyanogènes, dont les shunts droit-gauche
    - Séjour prolongé en altitude, l'environnement est pauvre en oxygène

Physiopathologie des polyglobulies secondaires à une concentration inappropriée d'EPO

- On observe une concentration d'EPO très élevée, qui n'est pas en rapport avec une hypoxie tissulaire
- La production d'EPO est donc devenue indépendante de la pression partielle en oxygène
- Il existe 3 types d'étiologies :
  - Certaines tumeurs : des cellules anormales synthétisent de l'EPO sans régulation :
    - Tumeurs rénales bénignes ou malignes
    - Hépatocarcinome

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

  - › Hémangioblastome du cervelet
  - › Fibrome utérin
  - › Tumeurs malignes ovariennes
- Les sténoses des artères rénales : le rein est privé d'oxygène alors que le reste de l'organisme non
- Les apports exogènes d'EPO :
  - › Dopage
  - › Administration, à des doses trop élevées, d'EPO à visée thérapeutique
    - Anémie des insuffisances rénales chroniques
    - Anémie des patients traités par chimiothérapie itérative
    - Anémie des syndromes myélodysplasiques de bas grade

➲ Physiopathologie des polyglobulies secondaires à une concentration inappropriée d'androgènes

- Comme l'EPO, mais de manière plus accessoire, les androgènes sont des hormones qui stimulent l'érythropoïèse
- Les étiologies d'une concentration inappropriée d'androgènes sont :
  - Les endocrinopathies s'accompagnant d'une activité « androgène-like » élevée :
    - › Maladie de Cushing
    - › Corticosurrénalome malin
    - › Autres, plus rares
  - Les apports exogènes d'androgènes :
    - › Dopage
    - › Administration, à des doses trop élevées, d'androgènes à visée thérapeutique :
      - Hypogonadisme
      - Thrombopénie des syndromes myélodysplasiques

2. DIAGNOSTIC POSITIF D'UNE POLYGLOBULIE

➲ Signes cliniques évocateurs

- L'augmentation du volume globulaire total (= du nombre d'hématies dans le secteur vasculaire) augmente la viscosité du sang, ce qui se traduit cliniquement par un syndrome d'hyperviscosité :
  - Céphalées
  - Troubles de la vigilance, jusqu'au coma
  - Vertiges
  - Acouphènes
  - Hypoacousie
  - Phosphènes
  - Diminution de l'acuité visuelle
  - Asthénie
  - Anorexie
  - Rarement : thromboses artérielles et/ou veineuses

➲ Signes cliniques évocateurs

- On observe également souvent une érythrose cutanéo-muqueuse, qui correspond à une coloration anormalement rouge de certaines zones, dont essentiellement :
  - Le visage
  - Le cou
  - Les extrémités
  - Les conjonctives
  - La langue
- Paresthésies et prurit qui s'accentuent au contact de l'eau :
  - C'est le classique prurit à la balnéation chaude
- Une hypertension artérielle

➲ Signes biologiques évocateurs

- Ce sont les paramètres érythrocytaires de la NFS
- L'hématocrite est le meilleur élément de dépistage (et de surveillance) d'une polyglobulie, celle-ci est suspectée lorsque l'hématocrite est :
  - Supérieur ou égal à 54% chez l'homme
  - Supérieur ou égal à 47% chez la femme
- Remarques :
  - L'hématocrite est par ailleurs bien corrélé avec la viscosité sanguine (plus il est élevé, plus elle est élevée)
  - Dans le myélome malin, l'hyperviscosité est d'origine plasmatique
- Le taux d'hémoglobine peut aussi permettre de suspecter une polyglobulie lorsqu'il est :
  - Supérieur ou égal à 18,5 g/dL chez l'homme
  - Supérieur ou égal à 16,5 g/dL chez la femme
- La vitesse de sédimentation est fortement diminuée par l'hyperviscosité sanguine

➲ Diagnostic positif

- Il repose sur la mesure de la masse globulaire totale (= mesure du volume sanguin occupé par des hématies)
- La technique utilisée est la mesure isotopique de la masse globulaire totale au chrome 51 :
  - Il existe une polyglobulie (autrement appelée polyglobulie « vraie ») lorsque la **masse globulaire totale est supérieure à 125% de la valeur théorique normale,** pour une taille, un poids et un âge donnés

➲ Les « fausses » polyglobulies

- Ce sont des situations où il existe des signes biologiques évocateurs d'une polyglobulie, mais où la masse globulaire totale n'est pas augmentée
- Les différentes étiologies de peudo-polyglobulies (autrement appelées « fausses » polyglobulies) sont détaillées dans le paragraphe « 7. Diagnostic différentiel d'une polyglobulie »

A retenir

Complications des polyglobulies

- Qu'elles soient primitives ou secondaires, les polyglobulies vraies peuvent se compliquer de thromboses artérielles ou veineuses :
  - Phlébite
  - Syndrome de Budd-Chiari
  - AVC
  - Ischémie mésentérique
  - Ischémie aiguë de membre
  - etc
- Ces thromboses sont secondaires à l'élévation de la viscosité plasmatique
- La présence d'une thrombose ou d'un syndrome d'hyperviscosité grave impose une saignée en urgence

POUR LES FUTURS HEMATOLOGUES

- On n'utilise pas la numération des globules rouges pour dépister une polyglobulie.
- ¼ Comme les autres paramètres érythrocytaires, elle est élevée lors des polyglobulies, cependant ce paramètre peut souvent porter à confusion
- ¼ Rappel : une polyglobulie est une augmentation de la masse globulaire totale, un volume sanguin trop important est donc occupé par des hématies
- ¼ Si le nombre total de globules rouges augmente, mais que ces globules sont plus petits que la normale, le volume globulaire total reste normal

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

Autrement dit, si le nombre total de globules rouges augmente, mais qu'il y a une microcytose (= volume globulaire moyen bas), le volume sanguin occupé par les hématies reste normal

- Dans ce cas, il n'y a donc pas de polyglobulie, mais une polycythémie
- Cette situation de polycythémie avec microcytose sans polyglobulie, aussi appelée pseudo- polyglobulie microcytaire, est très évocatrice des thalassémies
- En cas de pseudo-polyglobulie microcytaire, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite sont normaux, ils permettent donc de dépister une polyglobulie de manière plus efficace que la numération des globules rouges
- Cependant une polycythémie microcytaire, peut également être une polyglobulie vraie masquée par une carence en fer

Devant une polycythémie microcytaire, les deux examens à réaliser sont donc :

- Fer sérique + Ferritine ou CTF, à la recherche d'une carence en fer
- Electrophorèse de l'hémoglobine, à la recherche d'une thalassémie

3. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE SUSPICION DE POLYGLOBULIE

3.1. Toujours

➲ Suspicion de polyglobulie

- Devant un hématocrite :
  - Supérieur ou égal à 54% chez l'homme
  - Supérieur ou égal à 47% chez la femme
- Ou devant un taux d'hémoglobine :
  - Supérieur ou égal à 18,5 g/dL chez l'homme
  - Supérieur ou égal à 16,5 g/dL chez la femme

➲ Eliminer une cause de pseudo polyglobulie évidente

- La déshydratation extracellulaire provoque une augmentation de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine par diminution brutale du volume plasmatique
- Elle ne nécessite pas d'autres explorations qu'un contrôle de la NFS après réhydratation

➲ Recherche de la mutation V617F du gène JAK2

- La démarche diagnostique repose maintenant sur la positivité ou non de la recherche de cette mutation
- La mesure isotopique de la masse globulaire totale n'est plus systématique, surtout si :
  - L'hématocrite est supérieur à 60%
  - Il existe une splénomégalie
  - Il existe une hyperleucocytose ou une thrombocytose

3.2. Mutation JAK2 présente

Le diagnostic de maladie de Vaquez est quasiment posé.

➲ Critères maieurs

- A ce stade, ils sont remplis tous les deux (voir les détails en 4.2) :
  - Elévation d'un paramètre érythrocytaire
  - Présence de la mutation V617F de JAK2

➲ Critères mineurs

- Ils sont à rechercher, donc :
  - Dosage de l'EPO sérique
  - Recherche d'une pousse spontanée des précurseurs érythroïdes sans EPO
  - BOM

ATTENTION PIEGE

JAK2 ne signifie pas Vaquez !

- La mutation V617F du gène JAK2 est retrouvée dans 95% des maladies de Vaquez.
- Cependant, on retrouve aussi cette mutation dans d'autres syndromes myéloprolifératifs :
  - la thrombocytémie essentielle (environ 50% de positivité)
  - la myélofibrose primitive (environ 50% de positivité)
- D'où l'utilité de la classification OMS 2008, le diagnostic de maladie de Vaquez est posé si :
  - Présence des 2 critères majeurs + 1 critère mineur
  - Présence du premier critère majeur + 2 critères mineurs

3.3. Mutation JAK2 absente

➲ Affirmer le diagnostic de polyglobulie vraie

- Par la réalisation d'une mesure isotopique de la masse globulaire totale au chrome 51 :
  - Il existe une polyglobulie lorsque la masse globulaire totale est supérieure à 125% de la valeur théorique normale, pour une taille, un poids et un âge donnés
- Si cette mesure est normale, on recherche une cause de pseudo-polyglobulie (voir le paragraphe « 7. Diagnostic différentiel d'une polyglobulie »)

➲ Bilan étiologique clinique devant une polyglobulie vraie

- L'examen clinique peut aider à déterminer si la polyglobulie est primitive ou secondaire
- Polyglobulie **primitive** :
  - Rechercher d'arguments pour une maladie de Vaquez (voir ci-dessous)
  - Recherche d'arguments pour une leucémie myéloïde chronique (voir le chapitre « Leucémie myéloïde chronique »)
  - Recherche d'arguments pour une thrombocytémie essentielle (voir le chapitre « Thrombocytémie essentielle »)
- Polyglobulie **secondaire à une hypoxie tissulaire :**
  - Rechercher d'arguments pour une hémoglobinopathie acquise :
    - › Tabagisme
    - › Intoxication domestique chronique au CO
    - › Prise de médicaments provoquant des méthémoglobinémies ou des sulfhémoglobinémies (voir chapitre « anémie »)
  - Rechercher d'arguments pour une hémoglobinopathie constitutionnelle :
    - › Antécédents familiaux
  - Rechercher des signes de cardiopathie cyanogène, d'insuffisance respiratoire chronique ou de syndrome d'apnées du sommeil
  - Rechercher un séjour prolongé en altitude
- Polyglobulie **secondaire à une concentration inappropriée d'EPO :**
  - Rechercher des signes de :
    - › Tumeurs rénales bénignes ou malignes
    - › Hépatocarcinome
    - › Fibrome utérin
    - › Tumeurs malignes ovariennes
  - Rechercher un syndrome cérébelleux, ou d'autres signes qui orienteraient vers un hémangioblastome du cervelet
  - Rechercher des arguments pour une sténose des artères rénales : HTA, athéromatose diffuse
  - Rechercher un apport exogène d'EPO
- Polyglobulie **secondaire à une concentration inappropriée d'androgènes :**
  - Rechercher des signes d'endocrinopathies s'accompagnant d'une activité « androgène- like » élevée : virilisme, syndrome de Cushing
  - Rechercher un apport exogène d'androgènes

➲ Bilan étiologique paraclinique devant une polyglobulie vraie

- Les examens de première intention qui aident à déterminer si la polyglobulie est primitive ou secondaire sont :
  - NFS
  - Dosage de l'EPO sérique

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

  - Echographie abdominale
  - Gaz du sang
  - Recherche de la translocation (9;22) et du gène de fusion BCR-ABL
- Arguments pour une polyglobulie **primitive :**
  - NFS montrant en plus de l'augmentation des paramètres érythrocytaires, une hyperleucocytose, une myélémie, une thrombocytose ou une thrombopénie
  - EPO sérique basse
  - Echographie abdominale retrouvant souvent une splénomégalie
  - Gaz du sang normal
  - Présence de la translocation (9;22) et du gène de fusion BCR-ABL, ce qui pose le diagnostic de LMC
  - Remarque : la présence de la mutation V617F du gène JAK2 aurait été un argument majeur pour une polyglobulie primitive
- Arguments pour une **polyglobulie secondaire** :
  - NFS normale en dehors de l'augmentation des paramètres érythrocytaires
  - Absence de la mutation V617F du gène JAK2
  - EPO sérique élevée
  - Echographie abdominale retrouvant une éventuelle cause (tumeur rénale, hépatique, ovarienne)
  - Gaz du sang anormal dans les polyglobulies secondaires à une hypoxie tissulaire
- Le reste du bilan paraclinique est orienté par l'examen clinique (exemple : IRM cérébrale en cas de syndrome cérébelleux, échographie cardiaque en cas de cyanose avec souffle auscultatoire, etc)

➲ Bilan de seconde intention

- Si le diagnostic n'est pas posé à ce stade, on peut réaliser d'autres examens, qui seront orientés par l'examen clinique :
  - Recherche d'autres mutations de JAK2 (dans l'exon 12 du gène)
  - Recherche d'une pousse spontanée des précurseurs érythroblastiques sans EPO :
    - › On essaye de cultiver des précurseurs érythroblastiques sans ajouter d'EPO dans le milieu de culture
    - › Des précurseurs normaux ne poussent pas sans la présence d'EPO
    - › Les précurseurs des polyglobulies primitives se multiplient sans contrôle, ils arrivent donc à pousser sans EPO
  - Scanner thoraco-abdomino-pelvien
  - Etude fonctionnelle de l'hémoglobine, à la recherche d'arguments pour une hémoglobine hyperaffine

A retenir

- La recherche de la translocation (9;22) et du gène de fusion BCR-ABL doit être réalisée systématiquement devant une polyglobulie vraie
- Certaines LMC peuvent en effet se présenter avec une polyglobulie presque isolée (accompagnée d'une neutrophilie, d'une basophilie ou d'une hyperéosinophilie passant « inaperçues », donc modérées)
  - Il ne faut pas passer à côté du diagnostic de LMC devant une polyglobulie, parce que l'on dispose d'un traitement ciblé très efficace

POUR LES FUTURS HEMATOLOGUES

La démarche diagnostique devant une polyglobulie a été transformée par le diagnostic moléculaire de la maladie de Vaquez, c'est-à-dire la recherche de la mutation V617F du gène JAK2

La recherche de cette mutation est maintenant réalisée dès le début de la démarche diagnostique, c'est-à-dire sans avoir eu la confirmation qu'il s'agissait bien d'une polyglobulie vraie

En effet, cette recherche est devenue facile, en tous cas plus facile que la mesure isotopique de la masse globulaire totale au chrome 51

Cependant, n'oubliez pas le raisonnement :

- Polyglobulie « vraie » / « fausse » polyglobulie
- Polyglobulie primitive / polyglobulie secondaire

4. LA MALADIE DE VAQUEZ

4.1. Généralités

➲ La maladie

- C'est un syndrome myélo-prolifératif chronique
- La maladie de Vaquez correspond à une prolifération monoclonale de précurseurs érythroblastiques
- Ces précurseurs ne présentent pas de problème de maturation, les globules rouges produits sont donc matures
- Par contre ces précurseurs se multiplient de manière trop importante et de manière indépendante de la régulation par l'EPO, il y a donc une polyglobulie vraie
- Le clone cellulaire malade a un potentiel de multiplication qui reste faible, ce qui explique que la maladie de Vaquez évolue lentement sur des années

➲ Ses conséquences

- Ce sont les conséquences de la polyglobulie :
  - Syndrome d'hyperviscosité
  - Thromboses artérielles et veineuses

4.2. Diagnostic positif

➲ Signes évocateurs de polyglobulie

- L'augmentation du volume globulaire total (= du nombre d'hématies dans le secteur vasculaire) augmente la viscosité du sang, ce qui se traduit cliniquement par un syndrome d'hyperviscosité :
  - Céphalées
  - Troubles de la vigilance, jusqu'au coma
  - Vertiges
  - Acouphènes
  - Hypoacousie
  - Phosphènes
  - Diminution de l'acuité visuelle
  - Asthénie
  - Anorexie
  - Rarement : thromboses artérielles et/ou veineuses
- On observe également souvent une érythrose cutanéo-muqueuse, qui correspond à une coloration anormalement rouge de certaines zones, dont essentiellement :
  - Le visage
  - Le cou
  - Les extrémités
- Paresthésies et prurit qui s'accentuent au contact de l'eau :
  - C'est le classique prurit à la balnéation chaude
- Une hypertension artérielle

➲ Signes évocateurs de maladie de Vaque

- Altération de l'état général
- Splénomégalie fréquente
- Epigastralgies, parfois révélatrices d'un ulcère gastroduodénal
- NFS, montrant :
  - Une augmentation des paramètres érythrocytaires avec :
    - Un hématocrite :
      - Supérieur ou égal à 54% chez l'homme
      - Supérieur ou égal à 47% chez la femme
    - Un taux d'hémoglobine :
      - Supérieur ou égal à 18,5 g/dL chez l'homme
      - Supérieur ou égal à 16,5 g/dL chez la femme
  - Parfois une hyperleucocytose ou une thrombocytose

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Diagnostic positif

- Critères OMS 2008, le diagnostic de maladie de Vaquez est posé si :
  - Présence des 2 critères majeurs + 1 critère mineur
  - Présence du premier critère majeur + 2 critères mineurs
  - Critères majeurs :
    - › Elévation d'un paramètre érythrocytaire :
      - Un hématocrite supérieur ou égal à 54% chez l'homme, supérieur ou égal à 47% chez la femme
      - Un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 18,5 g/dL chez l'homme, supérieur ou égal à 16,5 g/dL chez la femme
      - Masse globulaire totale supérieure à 125% de la valeur théorique normale
    - › Présence de la mutation V617F de JAK2, ou d'une mutation fonctionnellement similaire sur l'exon 12 du gène de JAK2
  - Critères mineurs :
    - › Biopsie ostéo-médullaire montrant une moelle hyperplasique, avec une forte prolifération érythroïde, granulocytaire et mégacaryocytaire
    - › EPO sérique basse
    - › Pousse spontanée des précurseurs érythroïdes sans EPO

POUR COMPRENDRE

- JAK 2 est une tyrosine kinase (Janus Kinase 2) qui fait partie de la voie de signalisation de l'EPO
- Elle n'est normalement activée que lorsque l'EPO se fixe à son récepteur sur les précurseurs érythroïdes
- Dans la maladie de Vaquez, le gène codant pour cette protéine est muté, la valine en position 617 est remplacée par une phénylalanine
- Cette substitution d'acide aminé a pour conséquence une activation permanente de JAK2
- Les précurseurs érythroïdes prolifèrent donc comme s'ils étaient stimulés en permanence par une grande quantité d'EPO, alors même que le taux d'EPO baisse en réaction à la polyglobulie

4.3. Evolution et complications

➲ Complications

- Syndrome d'hyperviscosité grave
- Thromboses artérielles et veineuses :
  - Phlébite
  - Syndrome de Budd-Chiari
  - AVC
  - Ischémie mésentérique
  - Ischémie aiguë de membre
  - etc
- Hémorragies, liées à une thrombopathie
- Comme tous les syndromes myélo-prolifératifs chroniques, la maladie de Vaquez s'accompagne d'une hyperuricémie :
  - Elle peut se compliquer de crises de goutte ou de lithiases urinaires d'acide urique

➲ Evolution

- La maladie reste souvent stable sur de nombreuses années
- Elle peut cependant évoluer en leucémie aiguë myéloïde, on parle alors d'acutisation
  - On observe un syndrome d'insuffisance médullaire brutal, avec l'apparition de blastes circulants
  - Cette évolution est favorisée par certains traitements de la maladie de Vaquez :
    - › VERCYTE® = pipobroman
    - › Phosphore 32 (n'est plus utilisé)
  - Le pronostic de cette évolution est très mauvais
- Elle peut aussi évoluer en myélofibrose (voir chapitre « Myélofibrose »)
  - On observe une majoration progressive de la splénomégalie, une disparition de la polyglobulie au profit d'une anémie, une myélémie
  - Le diagnostic est posé à la biopsie ostéo-médullaire qui montre une fibrose importante de la moelle

4.4. Pronostic

- Il est favorable en dehors des complications thrombotiques et le syndrome d'hyperviscosité.
- La survie globale varie entre 10 et 20 ans selon l'âge et la gravité de la maladie

5. LES AUTRES POLYGLOBULIES PRIMITIVES

➲ Etiologies

- Il existe 3 autres syndromes myéloprolifératifs chroniques qui peuvent s'accompagner d'une polyglobulie primitive, mais assez rarement :
  - La leucémie myéloïde chronique (= LMC)
  - La thrombocytémie essentielle (rare)
  - La splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive (exceptionnel)

6. ETIOLOGIES DES POLYGLOBULIES SECONDAIRES

➲ Polyglobulies secondaires à une hypoxie tissulaire

- Les hémoglobinopathies :
  - Hémoglobinopathies acquises (voir chapitre « anémie ») :
    - › Carboxyhémoglobinémie du tabagisme et de l'intoxication domestique chronique au CO
    - › Méthémoglobine
    - › Sulfhémoglobine
  - Certaines hémoglobinopathies constitutionnelles :
    - › Méthémoglobinémies congénitales
    - › Hémoglobine hyperaffine
- Pathologies cardio-pulmonaires où l'hématose est anormale :
  - Insuffisance respiratoire chronique, avec toutes ses causes :
    - › BPCO
    - › Pneumopathie interstitielle
    - › Syndrome d'apnée du sommeil
    - › DDB
    - › Asthme
    - › etc
  - Cardiopathies cyanogènes, dont les shunts droit-gauche
- Séjour prolongé en altitude

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Polyglobulies secondaires à une concentration inappropriée d'EPO

- Certaines tumeurs :
  - Tumeurs rénales bénignes ou malignes
  - Hépatocarcinome
  - Hémangioblastome du cervelet
  - Fibrome utérin
  - Tumeurs malignes ovariennes
- Les sténoses des artères rénales
- Les apports exogènes d'EPO :
  - Dopage
  - Administration, à des doses trop élevées, d'EPO à visée thérapeutique
    - › Anémie des insuffisances rénales chroniques
    - › Anémie des patients traités par chimiothérapie itérative
    - › Anémie des syndromes myélodysplasiques de bas grade

➲ Polyglobulies secondaires à une concentration inappropriée d'androgènes

- Les endocrinopathies s'accompagnant d'une activité « androgène-like » élevée :
  - Maladie de Cushing
  - Corticosurrénalome malin
  - Autres, plus rares
- Les apports exogènes d'androgènes :
  - Dopage
  - Administration, à des doses trop élevées, d'androgènes à visée thérapeutique :
    - Hypogonadisme
    - Thrombopénie des syndromes myélodysplasiques

7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL D'UNE POLYGLOBULIE

Ce sont les pseudo-polyglobulies

➲ Hémoconcentration

- Regroupe toutes les causes de diminution brutale du volume plasmatique, donc les causes de déshydratation extra-cellulaire :
  - Vomissements
  - Diarrhée
  - Brûlure
  - Insuffisance surrénalienne
  - Iatrogène : diurétiques
  - Acidocétose diabétique
  - Atteintes rénales avec pertes ioniques
- Dans ces situations l'hématocrite et le taux d'hémoglobine augmentent alors que la masse globulaire totale est normale
- Cette pseudo-polyglobulie ne nécessite aucune autre exploration qu'un contrôle de la NFS après réhydratation

➲ Syndrome de Gaisböck

- Syndrome correspondant à une pseudo-polyglobulie chez un sujet présentant un syndrome métabolique marqué
- Souvent de sexe masculin et ayant plus de 50 ans
- Les paramètres érythrocytaires de la NFS sont augmentés, mais la masse globulaire totale est normale
- Cette augmentation de l'hématocrite s'explique par une diminution chronique de la masse plasmatique

➲ Pseudo-polyglobulie microcytaire

- Elle est exposée en détail dans le « pour les futurs hématologues » dans le paragraphe du diagnostic
- Elle doit faire rechercher :
  - Une carence en fer
  - Une thalassémie

8. TRAITEMENT

8.1. Traitement symptomatique des polyglobulies vraies

➲ Saignées

- C'est le seul traitement d'urgence d'une polyglobulie
- On réalise des saignées de 400 mL de sang veineux
- Elles agissent de 2 manières :
  - Réduction immédiate de la masse globulaire totale
  - Lorsqu'elles sont répétées, elles entraînent une carence en fer qui limite la production de globules rouges

➲ Indications en aigu

- Polyglobulies mal tolérées
- Polyglobulies compliquées
- Polyglobulies majeures : hématocrite supérieur à 60%
- Ces situations sont beaucoup plus fréquentes dans les polyglobulies primitives, et surtout dans la maladie de Vaquez

8.2. Traitement étiologique des polyglobulies vraies

➲ Maladie de Vaquez (hors programme)

- Après le traitement d'urgence, s'il est indiqué, on instaure un traitement de fond qui repose sur :
- Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires : HTA, dyslipidémie, diabète, tabagisme. La principale cause de morbi-mortalité des patients atteints de maladie de Vaquez est cardiovasculaire avec notamment les thromboses artérielles et veineuses.
- Un traitement par acide acétylsalicylique à dose anti-agrégante plaquettaire : ce traitement a montré son efficacité dans la prévention des thromboses dans la maladie de Vaquez.
- Des saignées dites d'entretien tous les 1-3 mois. L'objectif est le maintien d'un hématocrite < à 45%. Attention, elles peuvent être mal tolérées sur le plan hémodynamique par les sujets âgés et/ou ayant des comorbidités cardiovasculaires. Par ailleurs, elles peuvent induire, de par la carence en fer qu'elles provoquent et qu'il conviendra de respecter, une thrombocytose pouvant majorer le risque de complications thrombotiques voire hémorragiques.
- Un traitement cytoréducteur :
  - Soit par hydroxyurée (HYDREA®) : il est indiqué en cas de haut risque de complications thromboemboliques (âge > 60 ans, antécédents de thromboses artérielles/veineuses), en cas d'intolérance aux saignées, ou en cas de thrombocytose compliquant les saignées.
  - Soit par pipobroman (VERCYTE®) : il est indiqué en cas d'intolérance ou d'inefficacité de l'HYDREA® et possède un potentiel leucémogène non négligeable.
- En cas de patient réfractaire à ces différents traitements : on peut proposer un traitement par interféron alpha (IFNα) qui peut également être proposé chez les femmes enceintes (car non tératogène) ou les sujets jeunes (car non leucémogène).
- En cas d'évolution en myélofibrose secondaire : il existe une indication à un traitement par allogreffe de moelle osseuse et/ou inhibiteur de JAK2 comme le Ruxolitinib.

POUR LES FUTURS HEMATOLOGUES

- Les traitements appelés « cytoréducteurs » sont des antimétabolites qui inhibent de manière réversible la granulopoïèse, la mégacaryopoïèse et l'érythropoïèse
- Ils ont un effet sur les syndromes myélo-prolifératifs en diminuant la prolifération et ses compliactions
- Par contre, ils n'ont aucun effet sur l'évolution du syndrome myélo-prolifératif ou sur la survie des patients

Autres polyglobulies primitives (hors programme)

- LMC : (voir le chapitre « Leucémie myéloïde chronique »)
- Thrombocytémie essentielle : (voir le chapitre « Thrombocytémie essentielle »)
- Myélofibrose primitive : (voir le chapitre « Myélofibrose »)
- L'administration quotidienne d'acide acétylsalicylique à dose antiagrégante est toujours indiquée

Polyglobulies secondaires

- Il dépend de la cause
- Il n'est pas toujours réalisable
- L'administration quotidienne d'acide acétylsalicylique à dose antiagrégante est toujours indiquée

ATTENTION PIEGE

Une peu de respect pour la carence !

- Dans la maladie de Vaquez, on entretient volontairement une carence en fer pour contrôler la polyglobulie
- Il faut donc respecter cette carence en fer
- Si elle était supplémentée, cela entraînerait une aggravation brutale de la polyglobulie, avec ses risques thrombotiques

8.3. Traitement des pseudo-polyglobulies

Hémoconcentration

- Réhydratation per os ou intraveineuse selon la tolérance
- Traitement étiologique
- Syndrome de Gaisböck
- Traitement étiologique par instauration de règles hygiéno-diététiques

Pseudo-polyglobulie microcytaire

- Thalassémies : voir le chapitre « Anémie »
- Carence en fer masquant une polyglobulie vraie :
  - Bilan étiologique d'une polyglobulie
  - Pas de supplémentation martiale « à l'aveugle » (voir attention piège ci-dessus)

9. SURVEILLANCE

Clinique

- Examen clinique, en insistant sur la recherche :
  - D'un syndrome d'hyperviscosité
  - De thromboses artérielles ou veineuses

Paraclinique

- Le meilleur élément de surveillance d'une polyglobulie est l'hématocrite :
  - Sa mesure est simple et rapide
  - Elle est bien corrélée à l'hyperviscosité plasmatique
  - L'objectif est l'obtention d'un hématocrite inférieur à 45%.

➲ Fréquence

- Elle dépend du stade évolutif de la polyglobulie : plus espacée en rémission, plus rapprochée en maladie évolutive ou en présence de complications

ANNALES INTERNAT, ECN		
Année, dossier	**Enoncé**	**Questions**
1995 Nord	Hématocrite élevé	• Evoquer un syndrome myéloprolifératif • Organiser les examens complémentaires • Risques évolutifs de la maladie de Vaquez
1997 Sud	Splénomégalie, vertige, prurit	• Evoquer un syndrome myéloprolifératif • Organiser les examens complémentaires • Risques évolutifs de la maladie de Vaquez

FICHE FLASH

SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS : MALADIE DE VAQUEZ ITEM N°314.2

Polyglobulie

- **Définition :** c'est une augmentation de la masse globulaire totale (c'est-à-dire du volume des hématies dans le sang), qui peut être primitive ou secondaire.

Maladie de Vaquez

- **Définition :** Syndrome myéloprolifératif SMP chronique = prolifération monoclonale de précurseurs érythroblastiques sans anomalie de maturation, conduisant à une polyglobulie vraie primitive

Diagnostic positif

- Clinique :
- Souvent asymptomatique
- Signes de polyglobulie :
  - syndrome d'hyperviscosité : avec céphalées, troubles de vigilance pouvant aller jusqu'au coma, vertiges, acouphènes, hypoacousie, phosphènes, BAV, asthénie, anorexie, thrombose
  - érythrose cutanéo-muqueuse du visage et des extrémités
  - paresthésies
  - prurit à l'eau chaude
  - HTA
- Signes en faveur d'un Vaquez : AEG, SMG, épigastralgies (+/- ulcère)
- Paraclinique :
- Polyglobulie :
  - augmentation de l'hématocrite : ³ 54% pour les hommes ; ³ 47% pour les femmes
  - augmentation de l'Hg : ³ 18,5g/dL (hommes) ou 16,5 g/dL (femmes)
- Hyperleucocytose ou thrombocytose possibles
- VS diminuée par l'hyperviscosité
- **Confirmation diagnostique de la polyglobulie :** par mesure isotopique de la masse globulaire totale au chrome 51 : MGT > 120% de la masse théorique pour un âge, une taille, un poids donnés
- **Confirmation diagnostique du Vaquez :** présence de la mutation Jak2, pousse spontanée des précurseurs érythroïdes, EPO sérique bas

Critères diagnostiques OMS 2008 de la maladie de Vaquez

- 2 critères majeurs + 1 critère mineur ou le premier critère majeur + 2 critères mineurs :
- **Critères majeurs :**
  - Elévation d'un paramètre érythrocytaire :
    - › Hte ≥ 54% (homme) ou 47% (femme)
    - › Hb ≥ 18,5 g/dL (homme)ou 16,5 g/dL (femme)
    - › Masse globulaire totale > 120% de la valeur théorique normale
  - Présence de la mutation V617F de JAK2
- **Critères mineurs :**
  - BOM : moelle hyperplasique avec prolifération érythroïde, granulocytaire et mégacaryocytaire
  - EPO sérique basse
  - Pousse spontanée des précurseurs érythroïdes sans EPO

Bilan

- NFS
- Recherche de la mutation de Jak2
- Recherche d'une pousse spontanée des précurseurs érythroblastiques
- Dosage de l'EPO sérique
- Echographie abdominale (splénomégalie ? tumeur sécrétrice d'EPO ?)
- Gaz du sang (troubles de l'hématose ?)
- Recherche de la translocation (9;22) avec gène de fusion bcr-abl (en faveur LMC)

Diagnostics différentiels

- **Les autres polyglobulies primitives :**
- c'est-à-dire les 3 autres syndromes myéloprolifératifs (LMC, TE et SMG myéloïde)
- **Les polyglobulies secondaires :**
  - à une hypoxie tissulaire :
    - › hémoglobinopathies : acquises (ex : carboxyhémoglobinémie du tabagisme et de l'intoxication chronique au CO) ou constitutionnelles
    - › troubles de l'hématose : Insuffisance respiratoire (BPCO, PID, SAS, DDB, Asthme) et Cardiopathies cyanogènes
    - › altitude
  - à un taux anormal d'EPO :
    - › tumeur sécrétrice d'EPO
    - › sténose des artères rénales
    - › apport exogène d'EPO (dopage, traitement)
  - à un taux anormal d'androgènes :
    - › endocrinopathies (Cushing, corticosurrénalome)
    - › apport exogène d'androgènes (dopage, traitement)
- **Les Pseudo-polyglobulies :**
  - hémoconcentration par déshydratation extracellulaire
  - Syndrome de Gaisböck
  - pseudo-polyglobulie microcytaire par carence martiale ou thalassémie

Pronostic

- Le pronostic est globalement favorable, avec une évolution très lente.
- Il existe toujours un risque, faible, de transformation en leucémie aiguë myéloblastique secondaire ou en myélofibrose secondaire.

Complications

- **Syndrome d'hyperviscosité grave**
- **Thromboses artérielles ou veineuses :** TVP, Budd Chiari, AVC, ischémie mésentérique, ischémie aigue de membre...
- **Hémorragies par thrombopathie**
- **Hyperuricémie et ses complications :** crise de goutte, lithiase urinaire

Traitement

- Traitement symptomatique en urgence :
  - en cas de polyglobulie majeure (Hte>60%) ou mal tolérée
  - par des saignées de 400ml de sang veineux

- Traitement étiologique de la maladie de Vaquez :
  - saignées répétées: sauf comorbidités cardiovasculaires ou plqt >800000
  - sinon traitement myélofreinateur par Hydroxyurée en première intention, puis Vercyte ou Posphore 32
- **Mesure associée :**
  - aspirine à dose antiagrégante systématique dans les SMP
  - Contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires (tabac, diabète, dyslipidémie, HTA).

SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS :

THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Diagnostiquer une thrombocytémie primitive

Thromboses | Hémorragies | Thrombocytémie essentielle | Asplénisme | Corps du Jolly

1. INTRODUCTION

➲ Définition :

- La thrombocytémie essentielle = TE est un syndrome myéloprolifératif (SMP) prédominant sur la lignée mégacaryocytaire.
- Il se caractérise ainsi par une thrombocytose (= hyperplaquettose) chronique.

➲ Epidémiologie :

- L'incidence est de 1 à 2,5 cas pour 100 000 habitants par an.
- La TE survient essentiellement chez le sujet âgé, mais peut également survenir chez l'adulte jeune notamment de sexe féminin.

➲ Physiopathologie :

- La TE est due à la prolifération excessive des mégacaryocytes. Il n'y a pas de blocage de maturation comme dans les leucémies aiguës.
- Cette prolifération est due à une activation excessive et constitutive de la voie JAK-STAT, voie de signalisation intracellulaire, indépendamment de la présence ou non du facteur de croissance des plaquettes, la thrombopoïétine (TPO).
- Dans la majorité des cas, 1 des 3 mutations suivantes est retrouvée et est responsable de l'activation de la voie JAK-STAT, ces mutations étant mutuellement exclusives, c'est-à-dire qu'une seule de ces 3 mutations est présente :
  - La mutation V617F de JAK2 dans 50% des cas.
  - La mutation de CALR (calréticuline, protéine du réticulum endoplasmique rugueux) dans 25% des cas.
  - La mutation de MPL (codant pour le récepteur de la TPO) dans 5-10% des cas.
- Plus récemment, des mutations de gènes jouant un rôle dans l'épigénétique (ASXL1, TET2) et dans l'épissage (gènes du spliceosome tels que SRSF2) ont été découvertes dans les TE. Elles sont communes à l'ensemble des SMP, et même à l'ensemble des hémopathies myéloïdes (LAM, SMP, syndromes myélodysplasiques, syndromes mixtes myéloprolifératifs/myélodysplasiques). Elles jouent un rôle secondaire par rapport aux mutations de JAK2, MPL et CALR, et ne sont pas à connaître pour les ECN.

2. CIRCONSTANCES DE DECOUVERT

➲ Découverte fortuite :

- C'est la circonstance de découverte la plus fréquente de nos jours en Occident.
- Une thrombocytose est découverte sur un hémogramme prescrit à l'occasion d'un bilan de routine ou de médecine du travail.

- Il conviendra de répéter les hémogrammes afin de s'assurer du caractère chronique de cette thrombocytose et d'éliminer les causes de thrombocytose secondaire ou réactionnelle (cf Diagnostic différentiel).

➲ Anomalies à l'examen clinique :

- Splénomégalie modérée
- Symptômes en rapport avec une occlusion de la microcirculation, et notamment les érythromélalgies : crises douloureuses au niveau des mains et aux pieds. Au cours des crises, les zones atteintes deviennent rouges, chaudes et œdématiées. Il n'y a pas de phase syncopale, ni de phase asphyxique (diagnostic différentiel avec le syndrome de Raynaud)

➲ Complications aiguës :

- Thromboses artérielles :
  - AVC ischémique,
  - syndrome coronarien aigu
  - ischémie aiguë de membre inférieur
- Thromboses veineuses :
  - thrombose veineuse profonde
  - embolie pulmonaire
  - thrombophlébite cérébrale
  - thrombose porte
  - thrombose des veines sus-hépatiques = syndrome de Budd-Chiari
- Hémorragies

3. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic de thrombocytémie essentielle est un diagnostic d'élimination. Il ne peut être retenu qu'après avoir éliminé les autres causes de thrombocytoses primitives ainsi que les causes de thrombocytoses secondaires ou réactionnelles. Le nombre de plaquettes est souvent moins élevé que dans la TE.

➲ Autres causes de thrombocytoses primitives

- Les autres SMP peuvent être responsables d'une thrombocytose chronique qui peut même, dans de très rares cas, être révélatrice du SMP.
- **LMC :** il existe dans ce cas une polynucléose neutrophile et une myélémie associées. Il faudra notamment rechercher un transcrit de fusion bcr-abl par biologie moléculaire, recherche qui sera négative en cas de thrombocytémie essentielle.
- **Maladie de Vaquez :** il existe dans ce cas une polyglobulie vraie associée, à rechercher si besoin par une mesure du volume globulaire isotopique.
- **Myélofibrose primitive :** il existe, au début de la maladie, une thrombocytose puisqu'il s'agit là aussi d'un SMP prédominant sur la lignée mégacaryocytaire. La splénomégalie est souvent très volumineuse. Les mutations acquises à rechercher (JAK2, CALR et MPL) sont les mêmes que dans la thrombocytémie essentielle. Il existe fréquemment, sur le frottis sanguin, une érythromyélémie (= présence d'érythroblastes circulants associés à une myélémie) et des dacryocytes (= hématies en forme de larmes), témoins d'un envahissement médullaire par de la fibrose. Le diagnostic différentiel n'est pas toujours évident, et on pourra réaliser, en cas de doute, une biopsie ostéo-médullaire. Il s'agit d'un SMP rare dont le pronostic est sombre en l'absence d'allogreffe de moelle.

➲ Thrombocytoses secondaires = réactionnelles

- Elles sont souvent transitoires, d'où l'intérêt de répéter l'hémogramme ou de récupérer des hémogrammes antérieurs.
- **Carence en fer :** on recherchera des signes cliniques de carence martiale (cheveux secs et cassant, ongles dystrophiques), un saignement digestif ou gynécologique chronique, une anémie microcytaire associée.
- **Syndrome inflammatoire :** il peut être la conséquence d'une infection, d'une maladie inflammatoire ou d'un cancer solide à rechercher.
- **Asplénisme :** il s'agit de l'absence de rate fonctionnelle (cf encadré « A retenir » ci-dessous). On recherchera des antécédents évocateurs (splénectomie, drépanocytose…) et des corps de Jolly au frottis sanguin.
- **Régénération médullaire :** après une aplasie.

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- **Iatrogénie :** androgénothérapie, prise d'agonistes de la thrombopoïétine
- **Myélodysplasies :** certains syndromes myélodysplasiques peuvent donner une thrombocytose, comme par exemple le syndrome 5q- ou encore l'ARSI-t (anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique avec thrombocytose) qui est un syndrome mixte myélodysplasique/myéloprolifératif.

A retenir

L'asplénisme

- On parle d'asplénisme lorsque la rate n'est plus fonctionnelle
- Situations d'asplénisme :
  - Antécédent de splénectomie
  - Asplénie congénitale (absence de rate de manière congénitale)
  - Drépanocytose (par infarctus spléniques à répétition)
  - Autres : maladie cœliaque, lupus, amylose
- L'asplénisme s'accompagne :
  - De la présence de corps de Howell-Jolly sur la NFS. Ce sont des fragments d'ADN correspondant à un chromosome perdu par le noyau au cours d'une mitose. Ce type d'hématie est normalement éliminé par la rate quelques minutes après son passage sanguin
  - D'une thrombocytose
  - Parfois d'une hyperleucocytose ou d'une hyperlymphocytose
- L'asplénisme prédispose aux infections bactériennes sévères, en particulier :
  - Purpura fulminans
  - Méningites
- Ce sont surtout les germes encapsulés qui sont responsables de ces infections : pneumocoque (de loin le plus fréquent), méningocoque et Haemophilus
- Cette susceptibilité justifie des mesures préventives :
  - Vaccination anti-pneumocoque, anti-méningocoque et anti-Haemophilus
    - › Dans le cas d'une splénectomie programmée, on peut par exemple proposer Pneumo-23® et Act-Hib®, au mieux 3 semaines avant le geste
  - Antibiothérapie préventive par pénicilline V, du fait de l'insuffisance de la prévention vaccinale
  - En cas de fièvre chez un patient splénectomisé, une anti biothérapie probabiliste par céphalosporine de 3ème génération permet de couvrir les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline
  - Autres :
    - › Carte d'asplénique
    - › Education : consultation en urgence en cas de fièvre élevée, surtout si elle est accompagnée d'une éruption cutanée ou de céphalées

4. EXAMENS PARACLINIQUES

Hémogramme

- Thrombocytose (plaquettes > 450 G/L) le plus souvent importante aux alentours de 700-800 G/L. Elle peut parfois être > 1 500 G/L, avec dans ce cas un risque de syndrome hémorragique par syndrome de von Willebrand acquis.
- Hyperleucocytose à PNN dans 50% des cas.
- Hb et Hte normaux.

Eliminer une autre cause de thrombocytose

- Bilan martial : ferritinémie pour éliminer une carence en fer
- CRP, Fibrinogène : éliminer un syndrome inflammatoire
- Eventuellement un scanner thoraco-abdomino-pelvien si un cancer solide est fortement suspecté.

Biologie moléculaire

- Recherche du transcrit de fusion bcr-abl par RT-PCR sur sang pour éliminer une LMC.
- Recherche de la mutation V617F de JAK2 sur une prise de sang.
- Si cette dernière est négative, on recherchera une mutation de CALR.

- Si cette dernière est négative, on recherchera une mutation de MPL.
- Certaines TE n'ont aucune des 3 mutations, on parle de TE « triple négative ».

➲ Biopsie ostéo-médullaire

- Elle n'est pas obligatoire.
- Elle est indiquée en cas de doute diagnostique avec une myélofibrose primitive.
- En cas de TE, elle montre :
  - Une cellularité normale ou augmentée
  - Une hyperplasie des mégacaryocytes qui sont de taille augmentée avec un noyau polylobé (= aspect de « ramure de cerf »)
  - Une fibrose médullaire minime peut être retrouvée (on parle dans ce cas de « TE pré-fibrotique », mais la reconnaissance même de cette entité est très discutée et donc hors programme des ECN).
- En cas de myélofibrose primitive, elle montre :
  - Un envahissement médullaire important par de la fibrose
  - Des logettes de tissu médullaire avec hyperplasie mégacaryocytaire

5. EVOLUTION

➲ Pronostic

- Le pronostic est très bon.
- La survie des patients se rapproche de celle de la population générale, en dehors de la survenue de complications.
- C'est le SMP qui a le meilleur pronostic, à l'opposé de la myélofibrose primitive.

➲ Complications à court terme :

- Thromboses artérielles et veineuses :
  - Elles représentent les principales complications de la TE.
  - Elles s'expliquent à la fois par le nombre anormalement élevé de plaquettes, mais également par l'augmentation de l'adhérence des plaquettes et des leucocytes à l'endothélium vasculaire dans la TE (anomalies qualitatives).
  - Cela explique le maintien du sur-risque de thromboses malgré la normalisation du chiffre de plaquettes après traitement cytoréducteur.
- Hémorragies :
  - Le risque de complications hémorragiques apparaît surtout lorsque la thrombocytose est > 1 500 G/L.
  - Ce risque est dû à une thrombopathie associée avec une maladie de von Willebrand acquise.
  - Il peut être majoré par le traitement anti-thrombotique.
  - Il est à prendre en compte lorsque se pose la question de la réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire.

➲ Complications à long terme :

- Transformation en leucémie aiguë myéloblastique = acutisation :
  - Seule un très faible nombre de patient connaît une telle complication
  - Elle survient après de nombreuses années de stabilité de la maladie
  - Les LAM secondaires à un SMP sont de très mauvais pronostic car chimio-résistantes.
  - L'acutisation est due à l'accumulation d'anomalies génétiques secondaires.
- Transformation en myélofibrose secondaire :
  - C'est également une complication peu fréquente mais à connaître de la TE.
  - Elle est à suspecter lorsque la splénomégalie du patient se majore de manière importante, lorsqu'apparaissent une érythromyélémie et des dacryocytes au frottis sanguin, et lorsque se développe une pancytopénie.
  - Il faut dans ce cas réaliser une biopsie ostéo-médullaire pour confirmer le diagnostic.

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

6. TRAITEMENT (HORS PROGRAMME)

➲ Traitement anti-thrombotique :

- On instaure un traitement anti-thrombotique chez tous les patients atteints de TE.
- L'objectif est de réduire le risque de survenue d'une thrombose.
- Il faut privilégier les anti-agrégants plaquettaires (aspirine 75 mg/j). Cependant, en cas d'antécédent de thrombose, on préfère instaurer un traitement anticoagulant.
- Il ne faut pas l'instaurer en cas de thrombocytose > 1 500 G/L en raison de risque de complications hémorragiques.
- Il convient de rechercher et de corriger les facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, HTA, diabète, dyslipidémie).

➲ Traitement cytoréducteur :

- Il est indiqué dans les situations suivantes :
  - Age > 60 ans
  - Antécédent de thrombose artérielle ou veineuse
  - Thrombocytose > 1 500 G/L
- La molécule la plus utilisée est l'hydroxyurée (HYDREA®) :
  - Elle va permettre de réduire le nombre de plaquettes (et de leucocytes en cas d'hyperleucocytose associée).
  - Elle se prend par voie orale.
  - Ce n'est pas un traitement curatif mais suspensif, cytoréducteur.
  - Son rôle leucémogène est très discuté.
- D'autres molécules peuvent être utilisées :
  - L'anagrélide (XAGRID®) : en deuxième intention seulement.
  - L'interféron alpha qui est notamment utilisé chez les sujets jeunes (car non leucémogène contrairement à l'HYDREA®) ou les femmes enceintes (car l'HYDREA® est tératogène).

FICHE FLASH

SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS : THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE ITEM N°314.3

➲ Définition :

- SMP prédominant sur la lignée mégacaryocytaire.
- Caractérisé par un thrombocytose importante et chronique.

➲ Physiopathologie :

- Prolifération excessive de mégacaryocytes matures
- Activation constitutive de la voie JAK-STAT
- Présence d'une des 3 mutations suivantes : JAK2, CALR, MPL.

➲ Circonstances de découverte :

- Le plus souvent découverte fortuite sur un hémogramme de routine.
- Splénomégalie modérée (parfois visible uniquement à l'échographie).
- Complications hémorragiques ou thrombotiques.

➲ Diagnostic différentiel :

- Autres causes de thrombocytoses primitives :
  - LMC
  - Maladie de Vaquez
  - Myélofibrose primitive
- Thrombocytoses secondaires ou réactionnelles :
  - **Carence en fer**
  - **Syndrome inflammatoire :** infection, maladie inflammatoire, cancer solide
  - Asplénisme
  - Régénération médullaire
  - Iatrogénie
  - Certaines myélodysplasies

➲ Examens paracliniques :

- Hémogramme :
  - thrombocytose importante
  - hyperleucocytose à PNN dans 50% des cas
- Eliminer une autre étiologie :
  - bilan martial
  - bilan inflammatoire
- Biologie moléculaire :
  - rechercher bcr-abl pour éliminer une LMC
  - rechercher successivement les mutations de JAK2, CALR, MPL.
- Biopsie ostéo-médullaire : en cas de doute avec une myélofibrose primitive

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Complications :

- Complications à court terme :
  - Thromboses artérielles ou veineuses
  - Hémorragies
- Complications à long terme :
  - LAM secondaire = acutisation
  - Myélofibrose secondaire

➲ Traitement :

- Traitement antiagrégant plaquettaire par aspirine 75 mg/j
- Traitement cytoréducteur par HYDREA® en cas de :
  - Age > 60 ans
  - Antécédent de thrombose artérielle ou veineuse
  - Thrombocytose > 1 500 G/L

SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS :

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Diagnostiquer une leucémie myéloïde chronique

Polynucléose neutrophile | Myélémie | Chromosome Philadelphie | Bcr-abl | Inhibiteurs de tyrosine kinase

1. INTRODUCTION

➲ Définition

- La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif chronique (SMP) prédominant sur la lignée granuleuse neutrophile.
- Comme tous les SMP, il s'agit d'une hémopathie chronique clonale due à l'atteinte initiale de la cellule souche hématopoïétique (CSH).
- Elle se caractérise essentiellement par l'existence d'une hyperleucocytose à PNN associée à une myélémie +/- à une splénomégalie.
- Elle est surtout définie, sur le plan génétique, par la translocation équilibrée t(9 ;22), retrouvée dans toutes les LMC, et qui donne naissance au chromosome de Philadelphie.
- Son pronostic a été révolutionné par l'arrivée de thérapies ciblées de la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) au début des années 2000.

➲ Epidémiologie

- La LMC survient essentiellement chez l'homme d'âge mûr (30-50 ans).
- Elle peut néanmoins survenir à n'importe quelle période de la vie.
- Il existe, comme dans bon nombre d'hémopathies malignes, une prédominance masculine.
- C'est une maladie rare : son incidence annuelle est de 1 à 1,5 cas pour 100 000 habitants.
- La cause est inconnue, mais il existe dans de rares cas des facteurs de risque : exposition aux radiations ionisantes, au benzène ou à ses dérivés.

➲ Physiopathologie

- Comme tous les SMP, la LMC est due à une prolifération excessive de cellules hématopoïétiques matures : il n'y a pas de blocage de maturation contrairement aux leucémies aiguës.
- Cette prolifération prédomine sur la lignée granuleuse neutrophile.
- Il existe une anomalie génétique spécifique, retrouvée dans toutes les LMC : la translocation équilibrée t(9 ;22) donnant naissance au chromosome Philadelphie. Cette translocation chromosomique est acquise, elle n'est pas congénitale. Elle aboutit à la fusion de deux gènes : BCR et ABL (abelson).
- Cette translocation se traduit par l'existence d'un transcrit de fusion BCR-ABL, aboutissant à une protéine chimérique qui possède une activité tyrosine kinase constitutive.
- Cette activité tyrosine kinase est continuelle et entraîne l'hyperactivation de voies de signalisation intracellulaires provoquant l'excès de prolifération de la lignée granuleuse.
- C'est cette activité tyrosine kinase qui est la cible des ITK dont l'efficacité est remarquable dans cette pathologie et a révolutionné la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cette maladie.

2. DIAGNOSTIC POSITIF

➲ Clinique

- La maladie est le plus souvent asymptomatique : la découverte est fortuite sur un hémogramme de routine révélant une hyperleucocytose importante à PNN associée à une myélémie.
- Il peut parfois exister une splénomégalie au diagnostic. Une augmentation du volume de la rate n'est parfois décelable qu'à l'échographie abdominale.
- Moins fréquemment, le patient présente une altération de l'état général.
- Dans de rares cas, le diagnostic est fait devant une complication :
  - Crise de goutte ou colique néphrétique compliquant une hyperuricémie (l'hyperuricémie est assez fréquente dans les SMP, et pas seulement la LMC).
  - Thrombose.
  - Phase accélérée ou transformation en leucémie aiguë.

➲ Hémogramme

- Il permet de suspecter le diagnostic de LMC.
- Il montre, de manière caractéristique, une hyperleucocytose prédominant sur les polynucléaires neutrophiles (les chiffres dépassent souvent les 50 giga/L).
- Cette hyperleucocytose est associée à une myélémie **EQUILIBREE**, c'est-à-dire respectant le schéma pyramidal de l'hématopoïèse, avec donc plus de métamyélocytes et de myélocytes que de promyélocytes.
- La présence d'une éosinophilie et surtout d'une basophilie est un élément en faveur du diagnostic. Une basophilie élevée au diagnostic est aussi un marqueur de mauvais pronostic, et peut-être très importante à la phase accélérée de la LMC.
- L'existence d'une thrombocytose n'est pas rare. Attention, il existe des formes de LMC avec, dans la présentation initiale, une thrombocytose isolée (sans hyperleucocytose et sans myélémie).
- Il peut exister parfois une anémie normochrome normocytaire arégénérative associée.

➲ Diagnostic de certitude

- Une fois le diagnostic suspecté par les résultats de l'hémogramme, et après avoir éliminé les diagnostics différentiels évidents comme une régénération médullaire ou une infection sévère (cf ci-dessous), le diagnostic de certitude sera aisément confirmé par la recherche de l'anomalie génétique spécifique de la maladie.
- Recherche du transcrit de fusion BCR-ABL par PCR ou par FISH dans le sang.
- On réalisera un myélogramme systématiquement pour :
  - Rechercher la translocation t(9 ;22) par un caryotype médullaire
  - Rechercher des anomalies cytogénétiques additionnelles qui ont un intérêt pronostique.
  - Rechercher un excès de blastes médullaires (phase accélérée de la LMC si > 10%, acutisation en leucémie aiguë si > 20%)

3. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

➲ Devant une hyperleucocytose avec myélémie équilibrée

- L'ensemble des infections
- Maladies inflammatoires ou autoimmunes
- Néoplasies solides
- Régénération médullaire (faisant suite à une aplasie chimio-induite, à une agranulocytose médicamenteuse)
- Utilisation de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF)

➲ Devant une hyperleucocytose avec myélémie déséquilibrée

- Leucémie aiguë
- Myélofibrose primitive

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Devant une thrombocytose (cf item 314.3. Syndromes myéloprolifératifs-Thrombocytémie essentielle)

- Thrombocytoses secondaires ou réactionnelles (carence en fer, syndrome inflammatoire, splénectomie)
- Thrombocytoses primitives : thrombocytémie essentielle

➲ Devant une splénomégalie

- Cf item 272 Splénomégalie.

4. EVOLUTION

➲ Les 3 phases classiques de la LMC

- **Phase chronique :**
  - Le diagnostic est très souvent posé à cette phase
  - C'est une phase de latence, où le patient est en règle générale asymptomatique
  - Il n'y a quasiment pas de blastes sanguins, et la blastose médullaire est < 10%
  - Elle est devenue la phase largement dominante depuis l'arrivée des ITK
  - Elle dure une en général 5 ans.
- **Phase d'accélération :**
  - Elle dure 1 an en moyenne.
  - Elle est marquée par l'apparition d'une altération de l'état général, de signes B, d'une blastose sanguine et médullaire > 10% mais < 20%.
  - Il existe souvent une majoration de la basophilie.
  - Elle est parfois inexistante (ou non détectée/diagnostiquée), le patient passant directement de la phase chronique à la phase de transformation en leucémie aiguë.
- **Phase de transformation en leucémie aiguë :**
  - Elle est devenue rare avec l'arrivée des ITK.
  - La blastose médullaire est > 20% au myélogramme.
  - Dans 2/3 des cas, il s'agit d'une leucémie aiguë myéloblastique, dans 1/3 des cas d'une leucémie aiguë lymphoblastique B.
  - Son pronostic est sombre et nécessite le recours rapide à l'allogreffe de moelle osseuse.

➲ L'évolution depuis l'arrivée des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)

- Le pronostic de la LMC était mauvais avant l'arrivée des ITK au début des années 2000. L'évolution en 3 phases était classique, les patients répondaient peu aux traitements cytoréducteurs tels que l'hydroxyruée (HYDREA®) et le recours à l'allogreffe de moelle osseuse constituait alors le seul traitement efficace voire curateur.
- La prescription d'ITK a permis de faire de la LMC une maladie chronique de pronostic favorable. Bien que les formes accélérées et acutisées n'aient pas disparu, la phase chronique est aujourd'hui la phase quasi-unique. Le suivi au long cours des patients, à la fois par le spécialiste et par le médecin généraliste, est d'une importance cruciale comme pour toute maladie chronique.

➲ Complications

- **Complications à court ou moyen terme :**
  - Thromboses artérielles et veineuses
  - Hémorragies
  - Crise de goutte / colique néphrétique liée à l'hyperuricémie
  - Insuffisance médullaire
- Complications à long terme :
  - Transformation en leucémie aiguë (LAM dans 2/3 des cas, LAL B dans 1/3 des cas)

5. TRAITEMENT (HORS PROGRAMME)

ITK de 1ère génération

- Les ITK (inhibiteurs de tyrosine kinase) ont révolutionné le pronostic des patients atteints de LMC.
- Ils agissent spécifiquement pour inhiber l'activité tyrosine kinase constitutive d'ABL.
- Ils s'administrent par voie orale et sont à prendre quotidiennement à vie.
- Certains essais ont permis de montrer qu'un arrêt du médicament, chez certains patients très bons répondeurs, est possible sans rechute, portant ainsi l'espoir d'une possibilité de guérison qui n'était jusqu'alors possible qu'avec l'allogreffe.
- Le plus utilisé est l'imatinib (GLIVEC®), un ITK de 1ère génération.

ITK de 2ème génération

- Ils sont arrivés plus tardivement sur le marché.
- Il s'agit du nilotinib et du dasatinib.
- Bien qu'étant des thérapies ciblées, ces molécules ne sont pas dénuées d'effets indésirables potentiellement sévères.

ITK de 3ème génération

- Il s'agit essentiellement du ponatinib.
- Il a la particularité d'être efficace quelle que soit la mutation de résistance pouvant apparaître au décours d'un traitement par ITK de 1ère ou de 2ème génération.

Allogreffe

- Le recours à l'allogreffe de moelle osseuse a considérablement régressé depuis l'arrivée des ITK.
- Elle peut être indiquée dans les situations suivantes, à condition d'avoir un donneur HLA compatible et que le patient présente peu de comorbidités :
  - LMC en phase accélérée
  - LMC acutisée
  - LMC résistante aux différents ITK
  - Intolérance aux différents ITK

6. SURVEILLANCE

Clinique

- Etat général (score OMS).
- Recherche d'une splénomégalie.
- Survenue de thromboses, d'hémorragies.
- Survenue de crises de goutte, de coliques néphrétiques.
- Observance +++

Hémogramme

- Sa fréquence dépend du stade de la maladie et du traitement
- On vise sa normalisation (disparition de la polynucléose neutrophile, de la myélémie).
- La normalisation de l'hémogramme et de l'examen clinique correspond à la **rémission complète hématologique.**

Examens génétiques

- La réalisation régulière d'un caryotype médullaire (après myélogramme) recherchera la disparition de la translocation t(9 ;22) = rémission complète cytogénétique.
- La recherche régulière du transcrit de fusion BCR-ABL sur le sang par biologie moléculaire est la règle : recherche d'une rémission complète moléculaire.

FICHE FLASH

SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS. LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE ITEM N°314.2

Définiton

- SMP prédominant sur la lignée des granuleux neutrophiles.
- Caractérisé par la présence du chromosome de Philadelphie.

Epidémiologie

- Homme de 30-50 ans.
- Incidence : 1 à 1,5 cas pour 100 000 habitants par an.

Physiopathologie

- Prolifération excessive de granuleux neutrophiles matures.
- Translocation t(9 ;22) aboutissant au chromosome de Philadephie
- Transcrit de fusion BCR-ABL donnant une protéine chimérique à activité tyrosine kinase constitutive

Clinique

- Asymptomatique le plus souvent au diagnostic
- Splénomégalie
- Thromboses / hémorragies
- Crise de goutte / colique néphrétique
- AEG

Hémogramme

- Hyperleucocytose à PNN majeure
- Myélémie équilibrée
- Eosinophilie et basophilie
- Thrombocytose
- Anémie normocytaire normochrome arégénérative

Diagnostic de certitude

- Recherche du transcrit de fusion BCR-ABL par biologie moléculaire sur sang.
- Recherche de la translocation t(9 ;22) par caryotype sur prélèvement médullaire.
- Toujours faire un myélogramme au diagnostic +++

Evolution

- Avant l'ère des ITK : évolution en 3 phases : chronique/accélérée/acutisation
- A l'ère des ITK : évolution chronique.

Complications

- Thromboses/hémorragies
- Crises de goutte/coliques néphrétiques

- Acutisation
- Insuffisance médullaire

➲ Traitement

- Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) sont des thérapies ciblées qui ont considérablement amélioré le pronostic des patients atteints de LMC.
- Retenir un ITK de 1ère génération : imatinib (GLIVEC®).
- Ils inhibent l'activité kinase constitutive d'ABL.

➲ Surveillance

- Clinique
- Hémogramme
- Caryotype médullaire
- BCR-ABL sur sang par biologie moléculaire
- Rémissions complètes hématologique / cytogénétique / moléculaire

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

LEUCEMIES LYMPHOIDES CHRONIQUES

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Diagnostiquer une leucémie lymphoïde chronique

Asymptomatique ou poly-adénopathies | Hyperlymphocytose | Frottis : petits lymphocytes matures | Immunophénotypage : prolifération monoclonale | Score de Matutes ≥ 4/5 | Classification de Binet | Bon pronostic

1. INTRODUCTION

1.1. La maladie

- C'est un syndrome lymphoprolifératif chronique
- La maladie correspond à une prolifération monoclonale de lymphocytes B matures, mais incompétents sur le plan immunologique
- Le phénotype (cf. chapitre « Examens complémentaires en Hématologie ») de ces lymphocytes B leur confère une localisation essentiellement myélo-sanguine, mais aussi ganglionnaire
- Leur potentiel de multiplication reste faible puisqu'elles sont matures, ce qui explique que la maladie est souvent asymptomatique et évolue lentement sur des années

1.2. Ses conséquences

- Les cellules de la LLC envahissent la moelle : anémie, thrombopénie et/ou neutropénie
- Elles vont également perturber le système immunitaire : immunodépression et/ou manifestations dysimmunitaires

2. GENERALITES

2.1. Terrain

- Sujet âgé de plus de 50 ans. Age moyen au diagnostic 72 ans
- Ne se rencontre pas chez l'enfant
- Sex-ratio homme/femme 2,1/1

2.2. Fréquence

- 3 800 nouveaux cas/an en France
- Incidence annuelle 3,6/100 000 habitants
- Cette incidence augmente avec l'âge
- C'est la 3ème hémopathie maligne la plus fréquente derrière les lymphomes et le myélome, surnommée la « leucémie du généraliste »

2.3. Circonstances révélatrices

- Hyperlymphocytose retrouvée fortuitement sur un bilan systématique (cas le plus fréquent)
- Poly-adénopathies
- Complications révélatrices : insuffisance médullaire, infections à répétition...

3. DIAGNOSTIC

3.1. Diagnostic positif

3.1.1. Clinique

➲ Souvent asymptomatique.

➲ Recherche de complications

- Syndrome tumoral :
  - Souvent absent au début de la maladie
  - Comprend typiquement des adénopathies superficielles :
    - › Mobiles
    - › Fermes
    - › Indolores, non inflammatoires
    - › Non compressives
    - › D'apparition lente
    - › Bilatérales et symétriques
    - › D'apparition descendante
  - Parfois une splénomégalie
  - Plus rarement : hépatomégalie, localisations cutanées, amygdaliennes, salivaires, digestives ou pulmonaires
- Altération de l'état général

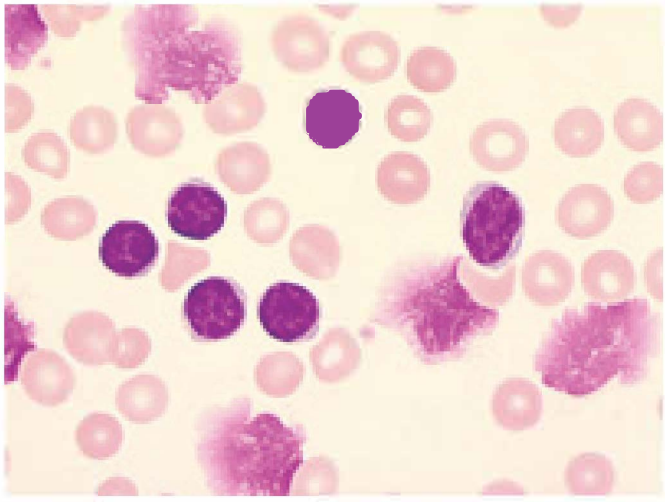
3.1.2. Paraclinique

➲ Hémogramme

- Hyperlymphocytose (plus de 5 x 10^9 lymphocytes/L) durable (plus de 3 mois) et d'importance variable, 20 à 50 x 10^9 lymphocytes/L le plus souvent, mais peut être beaucoup plus importante

➲ Frottis

- Lymphocytes petits, matures et monomorphes
- Ombres de Gumprecht : elles correspondent à des lymphocytes de la LLC qui sont en apoptose et qui éclatent sur le frottis



➲ Immunophénotypage des lymphocytes circulants affirme le diagnostic

- Cet examen permet :
  - De mettre en évidence le caractère clonal des lymphocytes par leur caractère monotypique κ ou λ (c'est-à-dire que les lymphocytes expriment tous la chaîne légère k ou l à leur surface)
  - De déterminer le phénotype de ces lymphocytes, et en particulier d'établir le score de Matutes (cf. Les +)

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

A retenir

Le phénotype typique d'une LLC

- Les lymphocytes d'une LLC ont à leur surface une **chaîne légère κ ou λ**, démontrant le caractère clonal = monotypique
- Ils expriment également des marqueurs phénotypiques lymphocytaires B matures : **CD19+, CD20+**
- Mais aussi un marqueur phénotypique lymphocytaire T, présent de manière aberrante : **CD5+**
- Enfin, les lymphocytes d'une LLC typique sont **FMC7-**

A Retenir

Le score de Matutes permet de porter le diagnostic de LLC.

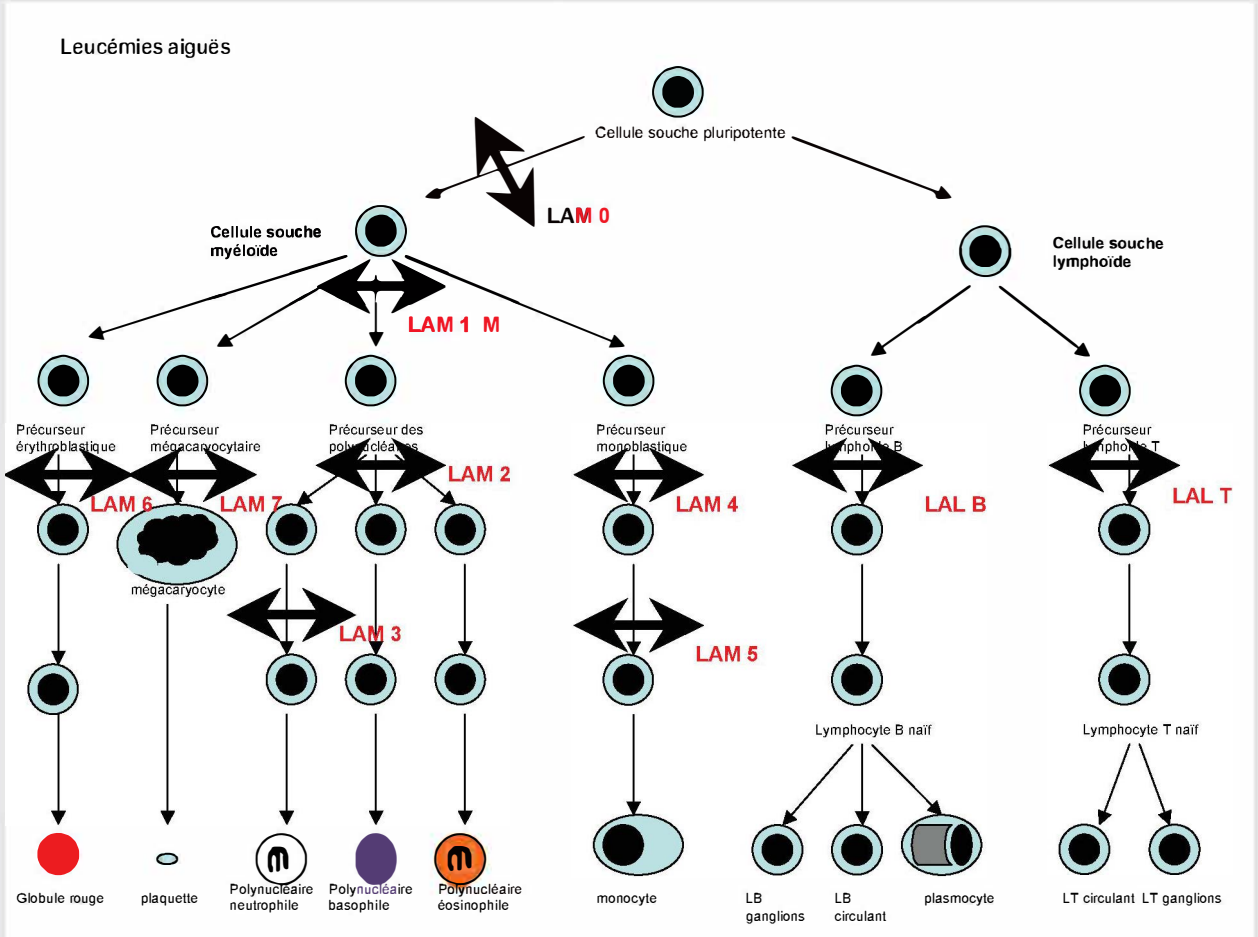


Schéma des différents blocage de la différenciation impliqués dans les leucémies aiguës

Côté de 0 à 5

Il permet de distinguer :

- Les LLC typiques : score à 5/5 et 4/5
- Les LLC atypiques : score à 3/5
- Les hémopathies lymphoïdes non LLC : score < ou = 2, il existe en effet des syndromes lymphoprolifératifs chroniques avec des lymphocytes monoclonaux circulants qui ne sont pas des LLC (cf. Diagnostic différentiel)

Ce score n'est pas à savoir par cœur pour l'ECN :

Antigène	Attribuer 1 point si :	Attribuer 0 point si :
Ig de surface	**Expression faible**	**Expression forte**
CD5	+	-
CD23	+	-
CD22 ou CD79b	Expression faible	Expression forte
FMC7	-	+

3.2. Bilan d'extension

3.2.1. Clinique

- Examen clinique, en précisant le syndrome tumoral sur un schéma daté et signé

3.2.2. Paraclinique

- Scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien
- Le TEP scanner est inutile en dehors d'une suspicion de syndrome de Richter
- LDH et β2 microglobuline, qui reflètent tous 2 le volume tumoral sur le plan biologique
- Il n'y a pas d'intérêt à faire une biopsie ostéo-médullaire ou un myélogramme (cf. Les +)

3.3. Bilan de 1ère intention des complications

3.3.1. Clinique

- Syndrome d'insuffisance médullaire :
  - Syndrome anémique
  - Syndrome hémorragique
  - Syndrome infectieux

3.3.2. Paraclinique

- Bilan d'hémolyse (cf. chapitre « Anémie hémolytique ») :
  - Réticulocytes augmentées
  - Haptoglobine effondrée
  - LDH augmentée
  - Bilirubinémie libre augmentée
  - Test de Coombs direct (peut être positif sans anémie hémolytique auto-immune significative)
  - Recherche de schizocytes (qui doit être négative en cas d'anémie hémolytique auto-immune)
- Electrophorèse des protéines sériques, à la recherche d'une hypogammaglobulinémie (un pic monoclonal peut être retrouvé dans 10% des cas de LLC)

4. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

4.1. Les hyperlymphocytoses polyclonales

4.1.1. Hyperlymphocytoses infectieuses

- On parle d'**hyperlymphocytose réactionnelle,** l'hyperlymphocytose est alors :
  - **Transitoire**
  - **Polyclonale**

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Elles sont le plus souvent concomitantes d'une infection virale :
  - VZV
  - Virus des hépatites
  - HSV
  - HHV6
  - VIH
  - Lymphocytose infectieuse aiguë ou maladie de Carl Smith
- Mais parfois aussi bactérienne :
  - Coqueluche
  - Brucellose

4.1.2. *Lymphocytose B polyclonale binucléée*

- Essentiellement observée chez les jeunes, l'hyperlymphocytose est :
  - **Polyclonale**
  - **Modérée** (moins de 20 x 10^9 lymphocytes/L)
  - Lymphocytes binucléés au frottis sanguin
  - **Régressive à l'arrêt du tabac**

4.1.3. *Syndrome mononucléosique*

- Cf. chapitre « Syndrome mononucléosique »

4.2. Le lymphome lymphocytique

C'est un lymphome non hodgkinien de bas grade, très proche de la LLC :

- Immunophénotype identique
- Même pronostic
- Même traitement

La seule différence est qu'il n'y a pas d'**hyperlymphocytose sanguine.** Les lymphocytes de la maladie sont localisés préférentiellement dans les ganglions, la moelle et la rate.

4.3. Les autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques avec cellules malignes circulantes

On les différencie d'une LLC grâce à :

- L'immunophénotypage : score de Matutes ≤ 2
- La présentation clinique, en particulier sur le syndrome tumoral
- L'aspect cytologique

4.3.1. *Formes leucémiques de certains lymphomes*

- Les lymphocytes malades de certains lymphomes non hodgkiniens peuvent envahir la moelle et même circuler dans le sang, on parle alors de « forme leucémique » ou de « forme leucémisée » de ces lymphomes :
  - Lymphome du manteau
  - Lymphome de la zone marginale
  - Lymphome folliculaire

4.3.2. *Leucémies à tricholeucocytes*

- C'est un syndrome lymphoprolifératif chronique
- Comme la LLC, cette maladie correspond à une prolifération monoclonale de lymphocytes B matures
- Elle se présente le plus souvent comme une splénomégalie isolée, avec une pancytopénie
- Un élément assez spécifique de cette maladie est la présence d'une monocytopénie (diminution du nombre de monocytes) souvent profonde

- Le diagnostic est essentiellement cytologique et immunophénotypique :
  - Le frottis sanguin et le myélogramme peuvent mettre en évidence des lymphocytes d'aspect chevelu
  - Ces cellules sont parfois absentes en raison d'une myélofibrose secondaire rendant la moelle difficilement aspirable
  - Une biopsie ostéo-médullaire doit alors être réalisée pour mettre en évidence l'envahissement médullaire par les tricholeucocytes
  - L'immunophénotypage sur le sang et sur la moelle met en évidence une population lymphocytaire B monoclonale exprimant au moins 3 des 4 marqueurs suivants : CD11c, CD25, CD103, CD123

4.3.3. *Formes leucémiques de la maladie de Waldenström*

- Comme pour les LNH, les lymphoplasmocytes de la maladie de Waldenström peuvent circuler dans le sang

4.3.4. *Syndromes lymphoprolifératifs chroniques rares*

- Leucémies à grands lymphocytes à grains
- Leucémies pro-lymphocytaires B
- Leucémies pro-lymphocytaires T

4.3.5. *Lymphocytose monoclonale B*

- Elle est définie par la présence isolée d'un clone circulant avec des marqueurs de surface typiques de LLC, en l'absence d'hyperlymphocytose, de cytopénie ou d'adénopathie
- Elle est présente dans 3,5% de la population après 40 ans et 13% des apparentés d'un patient atteint de LLC
- Cette recherche ne doit pas être entreprise en l'absence de signe d'appel clinique ou hématologique
- Le risque d'évolution vers une LLC est estimé à 1% par an

5. PRONOSTIC

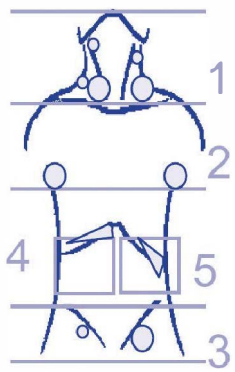
- Le pronostic de la LLC est globalement bon
- L'âge, les comorbidités et le score OMS sont des facteurs pronostiques importants et permettent de guider la thérapeutique (prédiction de la tolérance ou de l'intolérance à un éventuel traitement par chimiothérapie)
- La classification pronostique la plus utilisée est celle de Binet, elle prend en compte l'importance de la masse tumorale et la présence ou non d'une anémie et/ou d'une thrombopénie

A retenir

La classification de Binet

Dans cette classification, le syndrome tumoral est divisé en 5 « aires ganglionnaires » comptant chacune pour 1 point :

1. Tête et cou
2. Aires axillaires
3. Aires inguinales
4. Hépatomégalie
5. Splénomégalie



EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

Une anémie ou une thrombopénie classe directement la LLC en stade C de Binet. **La présence d'adénopathies bilatérales dans une même aire ganglionnaire compte pour 1 point.**

	A	B	C
Nombre d'aires ganglionnaires atteintes	< 3	> ou = 3	N'intervient plus
Hémoglobine en g/dL	> 10	> 10	< 10
Plaquettes 109/L	> 100	> 100	< 100
Fréquence au diagnostic	70%	20%	10%
Médiane de survie	10 ans	5 ans	18 mois

➲ Autres éléments pronostiques

- Etude cytogénétique en FISH (cf. chapitre « Définitions utiles »), la présence d'une **délétion 11q** et surtout d'une **délétion 17p** (atteinte de p53) est de mauvais pronostic
- Recherche de la mutation TP53 (qui peut être positive même en l'absence de délétion 17p)
- Etude du **statut mutationnel des gènes d'immunoglobulines**
- Immunophénotypage : l'expression de **CD38** et de **ZAP70** est de mauvais pronostic
- Temps de doublement de la lymphocytose : mauvais pronostic si elle est inférieure à 1 an
- Taux de b2 microglobuline : mauvais pronostic si élevé

6. COMPLICATIONS

6.1. Envahissement médullaire

6.1.1. *Anémie*

- Syndrome anémique

6.1.2. *Thrombopénie*

- Syndrome hémorragique

6.1.3. *Neutropénie*

- Complications infectieuses

🗣 A retenir

Le myélogramme dans la LLC

- Il n'est d'aucune utilité au diagnostic positif
- Il est utile pour rechercher la cause d'une cytopénie. Par exemple, devant une thrombopénie :
  - Nombreux mégacaryocytes : oriente vers une thrombopénie auto-immune
  - Rares mégacaryocytes et très nombreux petits lymphocytes : oriente vers une thrombopénie par envahissement médullaire de la LLC
  - Dysmégacaryopoïèse : oriente vers un syndrome myélodysplasique secondaire
- Ce raisonnement est aussi valable pour une anémie ou, plus rare, une neutropénie

♦ Attention piège

Remarque : l'hypersplénisme peut aggraver « artificiellement » les cytopénies

6.2. Complications infectieuses : 1ère cause de mortalité dans la LLC

6.2.1. *Infections à répétition*

- Bactériennes : notamment pulmonaires
- Virales : VZV (sous la forme de zona récidivant), HSV
- Fungiques : candidose, aspergillose, pneumocystose

6.2.2. *Etiologies*

- Elles sont multiples :
  - Neutropénie
  - Immunodépression humorale par atteinte des lymphocytes B normaux, elle se traduit par une hypogammaglobulinémie
  - Immunodépression cellulaire par atteinte des lymphocytes T normaux
- Ces 3 éléments peuvent être dus à :
  - Un envahissement de la moelle et des ganglions par les lymphocytes de la LLC = immunodépression liée à l'évolution de la maladie
  - Une toxicité des chimiothérapies OU des thérapies ciblées = immunodépression iatrogène

6.2.3. *Bilan*

- Examen clinique
- NFS
- Electrophorèse des protides sériques
- Bilan infectieux lorsqu'il existe une symptomatologie évocatrice, avec en 1er lieu la fièvre

A retenir

Physiopathologie des complications infectieuses en Hématologie

- Atteinte des polynucléaires neutrophiles :
  - Infections essentiellement **bactériennes** (cocci Gram positif et bacille Gram négatif), aiguës et engageant rapidement le pronostic vital
  - Plus la neutropénie est profonde, plus le risque infectieux est important. Il commence en dessous de 500 PNN/mm^3 et devient majeur en dessous de 200 PNN/mm^3
  - Après 8 à 10 jours de neutropénie, il existe un risque important d'infection **fungique**
- Atteinte des lymphocytes B = immunodépression humorale :
  - Infections récidivantes, entre autres à germes encapsulés (pneumocoques, *Hæmophilus*, etc.), à type de sinusite, pneumopathie, diarrhée infectieuse
  - Récurrences virales (surtout VZV et HSV)
  - Infections opportunistes (pneumocystose, toxoplasmose, etc.)
- Atteinte des lymphocytes T = immunodépression cellulaire :
  - Récurrences virales (surtout VZV et HSV)
  - Infections à germes intracellulaires
  - Infections opportunistes (pneumocystose, toxoplasmose, etc.)

6.3. Complications dysimmunitaires

6.3.1. *Anémie hémolytique auto-immune*

- On fait la différence avec une anémie par envahissement médullaire sur :
  - Apparition rapide
  - Réticulocytes en nombre élevé
  - Hyperplasie de la lignée érythroïde au myélogramme
  - Coombs direct positif
  - Haptoglobine effondrée, LDH élevés
- Le Coombs direct est le plus souvent de type IgG ou IgG + complément

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

6.3.2. *Thrombopénie auto-immune*

- On fait la différence avec une thrombopénie par envahissement médullaire sur :
  - Apparition rapide
  - Nombreux mégacaryocytes au myélogramme

6.3.3. *Erythroblastopénie auto-immune*

- Anémie profondément arégénérative (réticulocytes < 20 x 10^9/L) avec une moelle de richesse normale, mais très pauvre en érythroblaste (< 5%)
- Il faut éliminer une infection par le *Parvovirus* B19 : sérologies, voire PCR PVB19 sur moelle

6.3.4. *Syndrome d'Evans*

- Anémie hémolytique auto-immune + thrombopénie auto-immune

A retenir

Les causes de l'anémie dans la LLC

- Causes immunologiques :
  - Anémie hémolytique auto-immune
  - Erythroblastopénie auto-immune
- Insuffisance médullaire par envahissement tumoral de la LLC
- Causes iatrogènes : myélotoxicité des chimiothérapies
- Hypersplénisme
- Toutes les autres causes concomitantes (dont l'hémorragie sur thrombopénie...)

6.4. Syndrome de Richter

6.4.1. *Définition*

- Transformation d'une LLC en lymphome non hodgkinien de haut grade (3 à 10% des cas)

6.4.2. *Clinique*

- Altération rapide de l'état général
- Apparition de **signes B** (= signes d'évolutivité des lymphomes, cf. le chapitre « Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens »)
- Evolution rapide du syndrome tumoral, avec **asymétrie.** Typiquement, une des petites adénopathies périphériques augmente rapidement de taille

6.4.3. *Paraclinique*

- Elévation brutale et importante des LDH
- Hyperfixation intense au TEP scanner
- Le diagnostic de certitude est posé grâce à l'**analyse anatomopathologique** d'une **biopsie de l'adénopathie** la plus grosse, la plus évolutive

6.4.4. *Traitement*

- C'est une urgence thérapeutique
- Le patient doit bénéficier, s'il a moins de 70 ans et a peu de comorbidités, d'une allogreffe de moelle osseuse après obtention d'une rémission au moins partielle par chimiothérapie

6.4.5. *Pronostic*

- Sombre

6.5. Seconds cancers

6.5.1. *Lesquels*

- Tumeurs solides
- Syndrome myélodysplasique (n'est pas une évolution de la LLC, mais bien une complication liée aux chimiothérapies)
- Leucémie aiguë (idem)

6.5.2. *Etiologies*

- Immunodépression
- Iatrogénie : chimiothérapie par agents alkylants en particulier (chlorambucil et cyclophosphamide, 2 molécules souvent utilisées dans le traitement de la LLC)

A Retenir

Bilan pré-thérapeutique

Ce bilan n'est effectué qu'au moment où se pose l'indication du traitement et non au diagnostic.

Il est prescrit par le médecin spécialisé en Hématologie.

- Examens d'imagerie :
  - La TEP-TDM est inutile en dehors d'une suspicion de transformation de la LLC en lymphome de haut grade de malignité (syndrome de Richter)
- Examens biologiques :
  - Hémogramme + numération des réticulocytes
  - Bilan d'hémolyse : haptoglobine, bilirubine libre, LDH, test de Coombs direct
  - Ionogramme
  - Clairance de la créatinine estimée
  - Bilan hépatique
  - Electrophorèse des protéines sériques
  - Sérologies des hépatites B et C, VIH
  - Recherche d'une délétion 17p, par FISH17, sur les lymphocytes sanguins. Son existence confère une médiocre sensibilité aux chimiothérapies, notamment aux analogues des purines
  - Recherche d'une délétion 11q (incidence pronostique)

Bilan pronostique

- Classification de Binet
- Age, comorbidités, score OMS
- Etude cytogénétique en FISH à la recherche d'une délétion 17p (si traitement envisagé)
- Recherche de la mutation TP53 (si traitement envisagé)

7. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

- La LLC est une maladie jusqu'à aujourd'hui incurable (en dehors de l'allogreffe), la rechute est donc constante
- Le parcours personnalisé de soins est déterminé durant une réunion de concertation pluridisciplinaire

7.1. De la LLC (hors programme)

- Dans la LLC, il est facile d'être plus nuisible que la maladie elle-même. En effet :
  - L'évolution de la LLC est très lente, un traitement n'est donc nécessaire qu'en cas de forte masse tumorale ou de complication
  - La LLC est une maladie qui s'accompagne toujours d'une immunodépression et tous les traitements sans exception aggravent cette immunodépression
- Le traitement de la LLC est le plus souvent ambulatoire

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

7.1.1. *Stade A*

- Abstention thérapeutique et surveillance

7.1.2. *Stade B, stade C ou maladie évolutive*

Chimiothérapie et immunothérapie, la référence actuelle étant l'**association FCR :**

- Fludarabine : antimétabolite antipurique peut favoriser la survenue d'une anémie hémolytique auto-immune, ce qui impose son arrêt
- Cyclophosphamide : agent alkylant
- Rituximab : anticorps anti-CD20 (marqueur phénotypique lymphocytaire B mature)
- Ou l'association **R-bendamustine** pour les patients plus âgés ou avec une insuffisance rénale sévère
- Bendamustine : à la fois agent alkylant et analogue des purines

D'autres chimiothérapies sont possibles chez les patients âgés avec des comorbidités :

- Rituximab-chlorambucil (chlorambucil = alkylant, traitement historique de la LLC)
- Ofatumumab-chlorambucil (ofatumumab = nouvel anti-CD20)
- Obinutizumab-chlorambucil (obinutuzumab = nouvel anti-CD20)

Pour les patients en rechute précoce/réfractaire OU ayant des caractéristiques génétiques de mauvais pronostic (délétion 17p, mutation TP53) :

L'allogreffe de moelle osseuse est de plus en plus remplacée par des thérapies orales ciblant la voie du récepteur à l'antigène (BCR) :

- Ibrutinib (inhibiteur de la Bruton's tyrosine kinase [BTK])
- Idélalisib associé au rituximab (inhibiteur de la PI3Kinase)

Ou encore la voie de l'apoptose :

- Vénétoclax (inhibiteur de bcl-2)

7.2. De ses complications

7.2.1. *Envahissement médullaire*

➲ Transfusions

- Indications, seuils transfusionnels, modalités, complications et surveillance dans le chapitre « Transfusion sanguine »

➲ Règles hygiéno-diététiques

Pour la thrombopénie :

- Pas d'activités à risque traumatique
- Brossage des dents avec une brosse très souple ou simples bains de bouche
- Pas de rasage avec lame
- Contre-indication des IM

7.2.2. *Immunodépression globale*

➲ Traitement prophylactique

- Traitement substitutif par immunoglobulines polyvalentes en cas d'hypogammaglobulinémie profonde et/ou symptomatique (infections récidivantes)
- Eradication des foyers infectieux
- Traitement prophylactique spécifique :
  - Des infections à virus du groupe herpès : valaciclovir 500 mg x 2/jour
  - De la pneumocystose : BACTRIM forte® 1 comprimé x 3/semaine, associé à une supplémentation par acide **FOLINIQUE ++++**
- Vaccination antipneumococcique et antigrippale, le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie
- Contre-indication des vaccins vivants

➲ **Traitements spécifiques des infections déjà déclarées**

- Dépend de ces infections, mais en général les doses sont plus importantes et la durée de traitement plus prolongée (en raison de l'immunodépression)

7.2.3. Complications auto-immunes

➲ **Anémie hémolytique auto-immune**

- Basé sur la corticothérapie (cf. chapitre « Anémie hémolytique auto-immune »)

➲ **Thrombopénie auto-immune**

- Basé sur la corticothérapie (cf. chapitre « Thrombopénie »)

➲ **Erythroblastopénie auto-immune**

- Corticothérapie ou cyclophosphamide

8. SURVEILLANCE (RECOMMANDATIONS DE LA SFH)

8.1. Patient en abstention thérapeutique

8.1.1. Clinique

- Examen clinique, en précisant le syndrome tumoral sur un schéma daté et signé

8.1.2. Paraclinique

- NFS
- Bilan d'hémolyse (si anémie)
- +/- Electrophorèse des protéines sériques (hypogammaglobulinémie ?)

8.1.3. Fréquence

- 1 à 2 fois/an selon l'évolutivité

8.2. Patient ayant terminé son traitement

8.2.1. Clinique

- Examen clinique, en précisant le syndrome tumoral sur un schéma daté et signé

8.2.2. Paraclinique

- NFS
- +/- Electrophorèse des protéines sériques (hypogammaglobulinémie ?)

8.2.3. Fréquence

- Tous les 3 à 6 mois selon l'évolutivité

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

ANNALES INTERNAT, ECN		
Année, dossier	**Enoncé**	**Questions**
1996 **Nord**	LLC	• Moyens diagnostiques d'une LLC • Classification de Binet • Principes du traitement
2002 **Sud**	LLC	• Idem • + possibilité d'évolution vers haut grade (Richter)
2003 **Nord**	LLC	• Idem
2004 **Dossier 5**	Leucémie lymphoïde chronique compliquée d'une anémie hémolytique auto-immune puis d'une érythroblastopénie auto-immune	• **Question 2 :** Suspecter et confirmer le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique • **Question 3 :** Poser le diagnostic d'anémie hémolytique Réaliser le bilan étiologique d'une anémie hémolytique • **Question 4 :** Evoquer un déficit immunitaire par hypogammaglobulinémie et dire à quelles infections il prédispose • **Question 5 :** Suspecter et confirmer le diagnostic d'érythroblastopénie auto-immune

REFERENCES	
SFH	Recommandations de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi des leucémies lymphoïdes chroniques, septembre 2009

FICHE FLASH

LEUCEMIES LYMPHOIDES CHRONIQUES
ITEM N°315

Définition

- Syndrome lymphoprolifératif chronique : prolifération monoclonale à point de départ médullaire de lymphocytes B matures

Diagnostic positif

- **Terrain :** adulte souvent > 40 ans, +/- facteur favorisant (benzène, chimio, radiations, hémopathie)
- **Terrain :** adulte > 50 ans
- **Clinique :**
  - Souvent asymptomatique
  - Ou syndrome tumoral avec poly-adénopathies, +/- SMG, HMG...
- **Paraclinique :**
  - NFS : hyperlymphocytose (> 4 x 10^9/L) chronique
  - Frottis sanguin : lymphocytes petits, matures, monomorphes
  - Immunophénotypage : **indispensable au diagnostic :** score de Matutes ≥ 4/5 (CD5+, CD23+, Ig de surface < 10%, FMC7-, CD79b-)

Bilan

- Bilan d'extension : TDM TAP, LDH et b2 microglobuline
- Bilan pronostique : âge, comorbidités, score OMS, classification de Binet, FISH pour rechercher une del(17p), rechercher une mutation TP53
- Bilan des complications : bilan d'hémolyse, EPP (hypogammaglobulinémie)
- Bilan pré-thérapeutique et pré-transfusionnel dont sérologies VHB et VHC

Diagnostic différentiel

- Les hyperlymphocytoses polyclonales :
  - Hyperlymphocytoses infectieuses virales ou bactériennes
  - Lymphocytose B polyclonale de la jeune femme fumeuse
  - Syndrome mononucléosique
- Les hyperlymphocytoses monoclonales :
  - Lymphome lymphocytique
  - Lymphocytose B monoclonale
  - Autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques à cellules malignes circulantes (lymphome leucémisé, leucémie à tricholeucocytes, maladie de Waldenström...)

Pronostic

- Globalement bon, évolution lente
- Evalué par la classification de Binet :

	Ganglions atteints	Hb	Plaquettes
A	< 3 sites	> 10 g/dL	> 100.10^9/L
B	≥ 3 sites	> 10	> 100.10^9
C		< 10	< 100.10^9

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Importance de l'âge, des comorbidités et du score OMS
- Impact fondamental de la FISH et de la recherche de mutation du gène TP53 (utilisation de thérapies ciblées)

➲ Complications

- Insuffisance médullaire : anémie, thrombopénie, neutropénie
- Infections favorisées par l'immunodépression
- Auto-immunité (AHAI, TAI, érythroblastopénie AI)
- Acutisation en syndrome de Richter
- Iatrogénie : hémopathies chimio-induites

➲ Traitement

- Le plus souvent : abstention thérapeutique et surveillance (stade A)
- Pour les formes évolutives : immuno-chimiothérapie (> stade B)
- Traitement des complications :
  - Prophylaxie anti-infectieuse
  - Transfusions
  - Corticothérapie des manifestations auto-immunes

LYMPHOMES MALINS

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Diagnostiquer un lymphome malin

Syndrome tumoral | Biopsie chirurgicale | Examen anatomopathologique | Indolent vs agressif | Bilan d'extention | Ann Arbor | IPI

1. DEFINITION

1.1. La maladie

- Les lymphomes sont des syndromes lymphoprolifératifs chroniques
- La maladie correspond à une prolifération monoclonale de lymphocytes B ou T/NK (natural killer)
- De part leur phénotype (voir chapitre « Examens complémentaires »), les lymphocytes du lymphome sont préférentiellement localisés au niveau du tissu lymphoïde :
  - Ganglions, on parle alors d'adénopathies
  - Rate
  - MALT : Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses : amygdales, végétations, tissu lymphoïde entourant l'appendice…
- On peut distinguer 3 types de lymphomes totalement différents par leur présentation clinique, leur mode évolutif et leurs caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires :
  - Lymphome hodgkinien = maladie de Hodgkin (MH)
  - Lymphome non hodgkinien (LNH) de bas grade = LNH indolent
  - Lymphome non hodgkinien de haut grade = LNH agressif
- Le potentiel de multiplication, et donc le stade de maturation, sont très variables selon le type de lymphome :
  - LNH agressif, au potentiel multiplicatif le plus élevé, le plus indifférencié
  - Maladie de Hodgkin, intermédiaire
  - LNH indolent, le plus mature, le moins prolifératif
- Incidence : 8/100 000 habitants/an

Pour les futurs hématologues

Les Lymphomes agressifs

- Les lymphomes les plus agressifs sont des syndromes lymphoprolifératifs aigus
- Ce sont ceux qui sont proches des leucémies aiguës lymphoblastiques :
  - Lymphome lymphoblastique
  - Lymphome de Burkitt

1.2. Ses conséquences

- Les lymphocytes malins du lymphome se multiplient dans le tissu lymphoïde :
  - Ils migrent de ganglion en ganglion par le réseau lymphatique
- Les adénopathies lymphomateuses vont grossir, elles vont donc :
  - Constituer une masse tumorale de plus en plus importante
  - Comprimer les structures voisines, plus ou moins selon l'agressivité du lymphome, donc selon la vitesse de multiplication des lymphocytes tumoraux
- Parfois ces lymphocytes quittent les ganglions et vont envahir d'autres tissus, les empêchant de fonctionner normalement ; on parle alors d'atteinte viscérale

- L'atteinte viscérale peut être :
  - Par contiguïté ganglionnaire
  - Par voie hématogène : les lymphocytes malins passent dans la circulation sanguine
- Tous les organes peuvent être atteints, les plus fréquents sont :
  - La rate, c'est un organe lymphoïde, elle est donc facilement touchée
  - La moelle hématopoïétique, elle contient également du tissu lymphoïde, elle est donc aussi facilement envahie
  - Le foie
  - Le système nerveux central
  - L'os
- Les lymphocytes malins vont également perturber le système immunitaire :
  - Immunodépression
  - Manifestations dysimmunitaires

2. GENERALITES SUR LES LYMPHOMES

2.1. Lymphome hodgkinien et non hodgkinien

➲ Présentation

- Les lymphomes sont des hémopathies extrêmement hétérogènes
- Les différents types de lymphomes peuvent aller :
  - Du lymphome folliculaire, équivalent dans le mode évolutif d'une leucémie lymphoïde chronique
  - Au lymphome lymphoblastique, équivalent d'une leucémie aiguë lymphoblastique

➲ 2 types :

- Maladie de Hodgkin = lymphome hodgkinien, à part
- Lymphomes non hodgkiniens (LNH). Ils comprennent des lymphomes très différents que l'on peut classer en 2 catégories :
  - LNH indolents = de bas grade
  - LNH agressifs = de haut grade

➲ Classification des lymphomes non hodgkiniens

- **Indolents** :
  - Leur potentiel de multiplication reste faible, les lymphocytes lymphomateux sont matures
  - Cela explique que ces lymphomes sont souvent asymptomatiques et évoluent lentement sur des années
  - Ils comprennent :
    - › Lymphome lymphocytique
    - › Lymphome folliculaire } A part, ils sont très proches des leucémies aiguës
    - › Lymphome de la zone marginale
    - › Lymphome du MALT
    - › Lymphome lympho-plasmocytaire
    - › Mycosis fongoïde
- **Agressifs** :
  - Leur potentiel de multiplication est élevé, les lymphocytes lymphomateux sont moins matures
  - Cela explique que ces lymphomes sont souvent très symptomatiques et évoluent rapidement
  - Ils comprennent :
    - › Lymphome lymphoblastique
    - › Lymphome de Burkitt
    - › Lymphome à grandes cellules B
    - › Lymphome à cellules du manteau
    - › Lymphome anaplasique
    - › Lymphome angio-immunoblastique
    - › Lymphomes T/NK
    - › Lymphome cérébral
    - › Lymphome T périphérique sans spécificité
    - › Maladie de Sézary

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Sous-classification : lymphomes B et lymphomes T/NK

- La plupart des lymphomes sont issus d'un lymphocyte B, on parle alors de lymphome B : maladie de Hodgkin et la majorité des LNH
- Mais certains LNH sont de phénotype T et/ou NK (natural killer), on parle alors de lymphomes T et de lymphomes T/NK :
  - Ils sont de mauvais pronostic
  - Ils sont moins fréquents
  - Leur prévalence est surtout élevée en Asie (du moins pour certains types histologiques, en particulier les zones d'endémie d'HTLV-1)
  - Certains sont purement cutanés, d'autres disséminés
  - Ils sont en majorité agressifs
  - Les principaux types histologiques sont (à ne pas connaître pour les ECN) :
    - › Lymphome T angio-immunoblastique
    - › Lymphome T périphérique sans spécificité
    - › Lymphome anaplasique T à grandes cellules
    - › Mycosis fongoïde
    - › Maladie de Sézazy
    - › Lymphome NK/T nasal

🗣 A retenir

La connaissance exacte de chaque type de lymphome n'est pas exigée à l'ECN. Cependant, il faut connaître ces 3 catégories et leurs implications :

- Lymphome hodgkinien = maladie de Hodgkin
- Lymphome non hodgkinien de bas grade = LNH indolent
- Lymphome non hodgkinien de haut grade = LNH agressif

Il faut également connaître les différents types histologiques appartenant à ces 3 catégories.

	LNH AGRESSIFS	LNH INDOLENTS
Fréquence	• 50 à 60% des LNH	• 40 à 50% des LNH
Histologie la plus fréquente	• Lymphome diffus à grandes cellules B (environ 60%)	• Lymphome folliculaire (environ 80%)
Présentation	• Symptomatique	• Paucisymptomatique
Installation	• Rapide (en quelques semaines)	• Lentement progressive (habituellement plusieurs mois, voire plusieurs années)
Evolution	• Sans traitement : rapidement péjorative	• Lente • Possibilité de transformation en forme agressive
Traitement	• Instauration d'un traitement dès le diagnostic	• Une abstention thérapeutique avec surveillance peut être initialement proposée chez les patients asymptomatiques et avec une faible masse tumorale
Réponse au traitement	• Possibilité de guérison complète	• Rémissions, mais rechutes quasiment constantes, avec résistance au traitement au fur et à mesure des poussées évolutives

2.2. Maladie de Hodgkin

➲ Physiopathologie

- La MH est caractérisée par la présence de **cellules de Reed-Sternberg,** qui sont issues de lymphocytes B
- Ces cellules se multiplient de manière monoclonale

- Elles sont entourées de cellules plus petites, probablement réactionnelles, dont les différences définissent les sous-types histologiques
- Dans 1/3 des cas, les cellules expriment un antigène de l'EBV

➲ Terrain

- 1er pic entre 20 et 40 ans : sujets jeunes +++
- 2ème pic après 40 ans

➲ Incidence

- Stable

➲ Facteurs de risque

- Origine inconnue
- L'EBV est parfois mis en cause sans preuve formelle
- Toujours rechercher un VIH

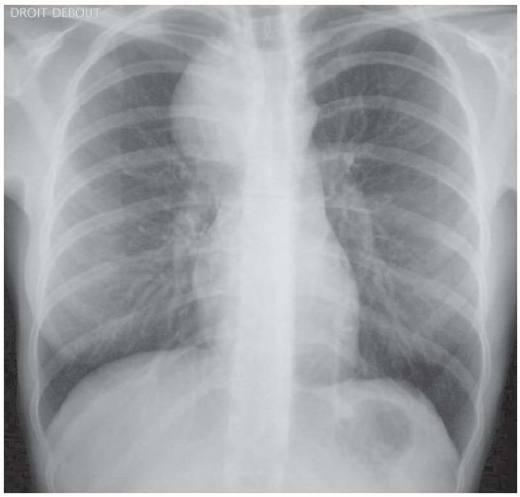
➲ Circonstances du diagnostic

Mise en évidence de la cellule de Reed-Sternberg :

- 2 types :
  - Lymphomes de Hodgkin classiques (95%) avec 4 sous-types :
    - › Scléro-nodulaire (65%)
    - › Cellularité mixte (30%)
    - › Prédominance lymphocytaire (4%)
    - › Déplétion lymphocytaire (1%)
  - Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire = lymphome de Poppema (5%)
- Adulte jeune
- Adénopathies indolores, asymétriques, souvent cervicales
- Fièvre au long cours avec altération de l'état général
- Syndrome tumoral médiastinal
- Parfois localisations pleuro-pulmonaires, abdominales, osseuses
- Certains signes orientent fortement le diagnostic, mais ils sont rares :
  - Prurit des membres
  - Douleurs déclenchées par la prise d'alcool dans les aires ganglionnaires atteintes

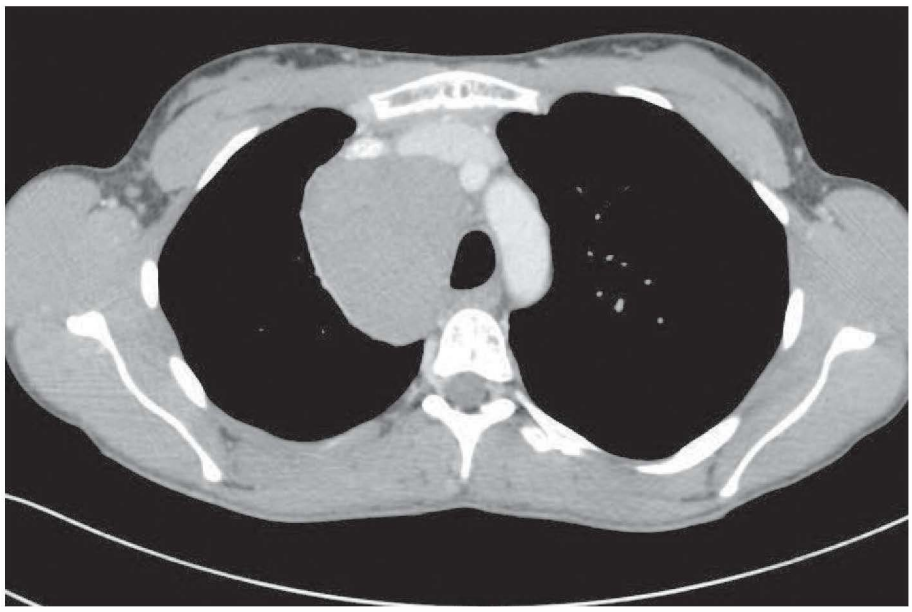
➲ Radiographie thoracique

- Volumineuse opacité médiastinale supérieure droite
- Déforme la ligne para-médiastinale droite



EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ TDM thoracique avec injection de produit de contraste iodé



- Existence d'une masse de densité tissulaire située dans le médiastin supérieur : latéro-trachéale droite
  → = Syndrome tumoral médiastinal

2.3. Lymphomes non hodgkiniens

➲ Terrain

- Observé à tous les âges

➲ Incidence

- Elle augmente dans les pays développés
- Elle est plus élevée chez l'homme que chez la femme

➲ Facteurs de risque

- Absence d'étiologie retrouvée le plus souvent
- Infections :
  - Bactéries :
    - *Helicobacter pylori* : lymphome du MALT gastrique
  - Virus :
    - VIH : marque l'entrée au stade SIDA
    - EBV : lymphome de Burkitt
    - VHC : lymphome de la zone marginale
    - Autres : HHV8, HTLV-1
- Environnement :
  - Pesticides
- Déficits immunitaires :
  - VIH
  - Traitements immunosuppresseurs
  - Congénital
  - Transplantation
  - Maladies auto-immunes

➲ Circonstances de diagnostic

- Tout âge
- Adénopathies asymétriques, sans localisation préférentielle
- Splénomégalie et localisations viscérales fréquentes

- Syndrome compressif : syndrome cave supérieur
- Altération de l'état général
- Signes B
- Troubles digestifs (lymphome de Burkitt, lymphome folliculaire, lymphome à cellules du manteau)
- Atteintes cutanées

2.3.1. *Lymphomes non hodgkiniens indolents*

➲ Lymphomes folliculaires

- Ils représentent 1/3 des lymphomes non hodgkiniens
- C'est le modèle de description des LNH indolents
- Les cellules lymphomateuses sont des petits lymphocytes B matures organisés en nodules (= follicules), avec un faible potentiel de multiplication :
  - Cela explique que ce lymphome est souvent asymptomatique et évolue lentement sur des années
- Au caryotype ou en biologie moléculaire, on retrouve une translocation (14;18) dans plus de 80% des cas :
  - Cette translocation correspond à une fusion du gène de chaîne lourde des immunoglobulines et du gène BCL-2 (gène inhibant l'apoptose et donc favorisant la survie cellulaire)
- Il existe un pic de fréquence du lymphome folliculaire vers l'âge de 60 ans
- On observe des adénopathies superficielles ou profondes, rarement compressives
- L'envahissement médullaire est très fréquent

➲ Lymphome lymphocytique

- C'est l'équivalent d'une leucémie lymphoïde chronique pour le pronostic et le traitement
- La distinction avec les leucémies lymphoïdes chroniques est purement sémantique :
  - Si les cellules lymphoïdes envahissent majoritairement la moelle et le sang, on parle de leucémie lymphoïde chronique
  - Si les cellules lymphoïdes envahissent majoritairement les ganglions et les tissus, on parle de lymphome lymphocytique

➲ Lymphome de la zone marginale

- Il peut être :
  - Ganglionnaire
  - Splénique
  - Extra-nodal (= MALT cf. ci-dessous)

➲ Lymphome du MALT

- Il est développé aux dépens du MALT = Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses
- Il atteint surtout le tube digestif, de la bouche à l'anus, avec en particulier l'estomac, mais peut aussi atteindre la conjonctive, les glandes salivaires, la thyroïde
- Les lymphomes du MALT gastriques sont souvent liés à une stimulation antigénique prolongée par *Helicobacter pylori*
- Le traitement de ces lymphomes comporte donc systématiquement une éradication d'*Helicobacter pylori*

➲ Lymphome lympho-plasmocytaire

- Il est proche de la maladie de Waldenström, mais le syndrome tumoral est plus important que dans cette maladie
- La présence d'un pic IgM est fréquente

➲ Mycosis fongoïde

- C'est un lymphome cutané T

2.3.2. *Lymphomes non hodgkiniens proches des leucémies aiguës*

➲ Lymphomes lymphoblastiques

- C'est l'équivalent d'une leucémie aiguë lymphoblastique pour le pronostic et le traitement
- Les cellules lymphomateuses sont des lymphoblastes = blastes lymphoïdes
- La distinction avec les leucémies aiguës lymphoblastiques est purement sémantique :
  - Si les blastes lymphoïdes envahissent majoritairement la moelle et le sang, on parle de leucémie aiguë lymphoblastique

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

  - Si les blastes lymphoïdes envahissent majoritairement les ganglions et les tissus, on parle de lymphome lymphoblastique
- Ils peuvent être T ou B
- L'atteinte neuro-méningée est fréquente
- L'atteinte médiastinale est fréquente dans les lymphomes lymphoblastiques T

➲ Lymphome de Burkitt

- Les cellules lymphomateuses sont des blastes de grande taille, avec un cytoplasme très basophile et on observe la présence de volumineuses vacuoles
- Certaines formes sont provoquées par l'infection à EBV
- Dans la plupart des cas, on retrouve un réarrangement en 8q24 = remaniement du gène c-MYC
  - Le cas le plus fréquent est la translocation (8;14), où c-MYC fusionne avec le gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines en 14q32
- La masse tumorale est souvent très importante et les blastes ont un temps de doublement court :
  - Le risque de syndrome de lyse est donc très important, spontanément, mais surtout à l'initiation de la chimiothérapie. Il doit impérativement être traité de manière préventive
- On retrouve fréquemment de volumineuses masses abdominales
- L'atteinte neuro-méningée est fréquente, avec typiquement l'atteinte du nerf alvéolaire inférieur, branche du V3 : anesthésie de la houppe mentonnière = signe de Vincent

2.3.3. Lymphomes non hodgkiniens agressifs

➲ Lymphomes à grandes cellules B

- Ils représentent 1/3 de l'ensemble des lymphomes :
  - C'est le lymphome le plus fréquent
- C'est le modèle de description des LNH agressifs
- Ils peuvent survenir à tout âge
- Ils se révèlent par une atteinte ganglionnaire
- Les atteintes viscérales sont fréquentes avec, par ordre décroissant de fréquence :
  - Atteintes ORL
  - Atteintes digestives
  - Atteintes osseuses
  - Atteintes cutanées
- Les signes B sont également fréquents
- La masse tumorale peut être importante, il faut donc penser à prévenir un éventuel syndrome de lyse

➲ Lymphome à cellules du manteau

- Ce lymphome a longtemps été considéré comme un LNH indolent parce que les cellules lymphomateuses apparaissent petites et différenciées et que leur potentiel de multiplication est assez faible
- Cependant, le pronostic est sombre, avec une survie inférieure à 30% à 5 ans
- L'envahissement médullaire est très fréquent
- Une atteinte digestive peut être au 1er plan
- Sur le plan génétique, il est caractérisé par la translocation t(11;14), mettant en rapport le gène codant pour la cycline D1 et le gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines

➲ Lymphomes anaplasiques

- Ils peuvent être cutanés primitifs

➲ Lymphome T angio-immunoblastique

- Il existe une hyperplasie vasculaire liée à la prolifération lymphomateuse
- L'atteinte est souvent d'emblée disséminée
- Les signes B sont fréquents
- Un syndrome d'activation macrophagique peut être présent
- Le tableau peut mimer celui d'une infection sévère, responsable d'une errance diagnostique initiale
- On observe classiquement une atteinte cutanée, soit tumorale, soit une simple éruption érythémateuse

➲ Lymphome T périphérique sans spécificité

- C'est, avec le lymphome T angio-immunoblastique, un des plus fréquents des lymphomes T
- Le diagnostic est retenu après avoir éliminé les autres lymphomes T plus caractéristiques
- Il est souvent disséminé, avec une atteinte médullaire fréquente

➲ Lymphomes NK/T

- Ils sont souvent localisés dans les fosses nasales
- Ils sont associés à l'EBV et plus fréquents en Asie
- Ils sont de très mauvais pronostic

➲ Lymphome T anaplasique à grandes cellules

- Il peut être cutané primitif ou systémique
- La positivité du marqueur Alk chez certains malades est de bon pronostic

➲ Maladie de Sézary

- C'est un lymphome T agressif, cutané et disséminé
- Il peut compliquer l'évolution d'un mycosis fongoïde
- Il est de mauvais pronostic
- Les cellules tumorales ont un aspect morphologique caractéristique avec un noyau « cérébriforme » (en forme de cerveau)

➲ Lymphome cérébral

- Le type histologique le plus fréquent est le lymphome B diffus à grandes cellules
- Il peut être primitif ou secondaire à un lymphome disséminé

Attention piège

- Un lymphome disséminé peut donner une atteinte cérébrale secondaire
- A l'inverse, un lymphome cérébral primitif ne donne jamais d'atteinte disséminée secondaire

3. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE SUSPICION DE LYMPHOME

3.1. Diagnostic positif

3.1.1. Examen clinique

➲ Interrogatoire

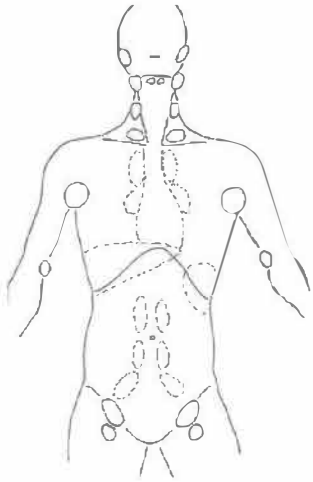
- Antécédents
- Traitements
- Allergies
- Habitudes de vie :
  - Alcool
  - Tabac
  - Toxicomanie
- Histoire de la maladie :
  - Date d'apparition et évolution des adénopathies
- Facteurs de risque des lymphomes de Hodgkin et non hodgkiniens
- Présence d'animaux dans l'entourage

➲ Examen général

- Constantes vitales, dont la température
- Recherche d'une altération de l'état général **et de signes B** :
  - Perte de poids involontaire
  - Anorexie
  - Asthénie

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Fébricule au long cours
- Score ECOG ou OMS de l'état général



➲ Le syndrome tumoral : généralités

- Consigné sur un schéma daté signé
- Le syndrome tumoral clinique peut être divisé en :
  - Adénopathies superficielles
  - Syndrome tumoral médiastinal
  - Hépatomégalie
  - Splénomégalie
  - Syndrome tumoral ORL
  - Syndrome tumoral neurologique
  - Syndrome tumoral ophtalmologique
  - Syndrome tumoral testiculaire
  - Syndrome tumoral cutané

➲ Adénopathies *(cf. chapitre « Adénopathie superficielle »)*

Les adénopathies sont le plus souvent :

- Indolores
- Fermes
- Non inflammatoires
- Non compressives

Il faut caractériser l'ensemble des adénopathies :

- Nombre
- Taille
- Localisation :
  - Aires cervicales
  - Aires axillaires
  - Aires épi-trochléennes (au niveau de la trochlée, partie de l'articulation du coude)
  - Aires inguinales
  - Aires rétro-crurales
  - Aires poplitées

➲ Risque du syndrome tumoral médiastinal = le syndrome cave supérieur

- Le syndrome cave supérieur est un syndrome lié à la compression de la veine cave supérieure dans le médiastin
- Il peut être causé par un lymphome ou par toute autre compression
- Il regroupe différents signes :
  - Œdème facial
  - Comblement des creux sus-claviculaires par de l'œdème
  - Turgescence du réseau veineux sublingual et des veines jugulaires
  - Circulation veineuse thoracique collatérale, uniquement si le syndrome cave supérieur est d'évolution lente
  - Compression trachéale : toux sèche, dyspnée haute
- Une complication possible du syndrome cave supérieur : la thrombose complète de la veine cave supérieure :
  - Apparition ou aggravation brutale des signes du syndrome cave supérieur
  - Douleur cervicale
  - Douleur thoracique
  - Signes inflammatoires locaux

➲ Syndrome tumoral

- **Abdominal :**
  - Hépatomégalie
  - Splénomégalie
  - Masse d'origine digestive

- **ORL** :
  - Examen des amygdales, des végétations et de l'ensemble de l'anneau de Waldeyer (lymphome de Hodgkin +++)
- **Neuro** :
  - Signes évocateurs d'un processus expansif intracrânien :
    - › Syndrome d'hypertension intracrânienne (la masse comprime)
    - › Déficit neurologique en tâche d'huile (la masse détruit)
    - › Crises convulsives (la masse irrite)
  - Signes évocateurs d'une compression médullaire
- **Ophtalmo** :
  - Baisse de l'acuité visuelle en cas d'infiltration rétinienne
- **Testiculaire** :
  - Tumeur testiculaire
- **Cutané :**
  - Aspects très variables, souvent infiltrés

➲ Le reste de l'examen hématologique

- Recherche d'un syndrome d'évolutivité des hémopathies :
  - Ce syndrome concerne le plus souvent les hémopathies lymphoïdes, et typiquement les lymphomes
  - On parle souvent de syndrome d'évolutivité des lymphomes
  - Ces signes d'évolutivité sont parfois appelés « signes B », en rapport avec la classification d'Ann Arbor (voir ci-dessous)
  - Il est composé de 3 signes :
    - › Amaigrissement inexpliqué de plus de 10% du poids du corps en moins de 6 mois
    - › Fièvre inexpliquée > 38°C de plus de 8 jours
    - › Sueurs nocturnes profuses
- Recherche d'un syndrome d'insuffisance médullaire :
  - Syndrome anémique
  - Syndrome infectieux
  - Syndrome hémorragique

🧠 A retenir

Performans status ECOG

ACTIVITE	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même Alité ou en chaise en permanence	4

3.1.2. . Confirmation

➲ Généralités

- Le diagnostic positif de lymphome repose sur la biopsie chirurgicale d'une adénopathie
- Cet examen consiste à prélever l'adénopathie la plus accessible possible

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Conditions de la biopsie

- La biopsie chirurgicale doit être réalisée avant le début de tout traitement, et en particulier avant de débuter les corticoïdes :
  - Les corticoïdes sont des cytotoxiques pour les cellules des hémopathies lymphoïdes, donc pour les cellules lymphomateuses
  - Donc, si l'adénopathie est liée à une hémopathie lymphoïde, l'administration de corticoïdes va provoquer la nécrose des cellules malignes, ce qui rendra le diagnostic impossible
  - Il faut alors attendre 2 à 3 semaines que l'hémopathie se développe à nouveau pour re-biopsier, ce qui retarde d'autant le diagnostic

➲ Objectifs de la biopsie

- Prélever la plus grosse adénopathie possible :
  - La plus grosse adénopathie est souvent la plus pathologique, donc celle pour laquelle le diagnostic anatomopathologique sera le plus facile
- Prélever suffisamment de matériel pour les analyses qui seront nombreuses :
  - 1 ou plusieurs adénopathies si elles sont petites
  - Si elles sont volumineuses, 1 fragment suffit
- Prélever l'adénopathie dans l'aire ganglionnaire la plus haute possible :
  - Il existe souvent de petites adénopathies au niveau inguinal, satellites d'infections banales (ongle incarné, fissures...), qui peuvent parasiter l'analyse
  - De plus, les complications du geste sont plus importantes au membre inférieur

➲ L'analyse du produit de biopsie

- L'adénopathie doit être envoyée à l'état frais au laboratoire
- Une fois au laboratoire, le matériel est divisé en 3 fragments :
  - 1 fragment sera fixé en paraffine, puis coloré pour l'analyse anatomopathologique standard
  - 1 fragment sera congelé pour l'analyse immuno-histochimique et pour l'analyse en biologie moléculaire
  - 1 fragment sera utilisé frais pour tenter de réaliser un caryotype
- L'analyse anatomopathologique et immuno-histochimique est essentielle à la bonne prise en charge d'un lymphome, elle va permettre de :
  - Poser le diagnostic de lymphome
  - Préciser de quel type de lymphome il s'agit :
    - › Lymphome de Hodgkin
    - › Lymphome non hodgkinien

➲ Différence avec le curage ganglionnaire

- Le curage ganglionnaire vise à retirer tous les ganglions d'une aire ganglionnaire (mêmes normaux)
- La biopsie ne prend qu'1 ou 2 adénopathies (donc pathologiques = hypertrophiées)
- Le curage ganglionnaire est un geste thérapeutique préventif, donc une fois le diagnostic posé
- Il est indiqué dans certains cancers solides, il n'est jamais indiqué en Hématologie

🗣 A retenir

Place de la ponction ganglionnaire dans le diagnostic de lymphome

- La ponction ganglionnaire peut orienter le diagnostic, mais ne peut en aucun cas suffire à affirmer le diagnostic (voir le chapitre « Adénopathies superficielles »)

→ Si le diagnostic de lymphome est confirmé, on peut **passer** aux explorations suivantes :

- Bilan d'extension
- Bilan d'évolutivité
- Bilan étiologique et pronostique
- Bilan pré-thérapeutique, recherche de complications

3.2. Bilan d'extension

→ Le bilan d'extension est essentiel pour 2 raisons :

- Il apprécie le pronostic
- Il conditionne la prise en charge thérapeutique

➲ Clinique

- C'est l'examen détaillé ci-dessus

➲ Paraclinique systématique

- Scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien (TAP) avec injection de produit de contraste iodé :
  - Permet de préciser le syndrome tumoral superficiel et surtout profond :
    - › Adénopathies OU hépatosplénomégalie
    - › Envahissement tissulaire
  - Examen uniquement morphologique, mais très précis
- TEP scanner :
  - C'est l'examen roi de l'évaluation de la réponse au traitement dans les lymphomes
  - Il a surtout un intérêt dans le lymphome de Hodgkin et les lymphomes agressifs
  - Il faut donc en réaliser un au diagnostic pour avoir un point de départ
  - Il est morphologique et fonctionnel : on peut savoir si la masse observée est hypermétabolique ou non :
    - › Cette notion est très intéressante parce que certaines masses sont « cicatricielles » = non actives = fibreuses
    - › On évalue donc mieux la réponse au traitement
  - - Par contre, il est moins précis qu'un scanner TAP du point de vue morphologique
- Biopsie ostéo-médullaire :
  - Permet de rechercher un envahissement médullaire
- Bilan phosphocalcique :
  - Permet de rechercher des arguments supplémentaires pour une atteinte osseuse

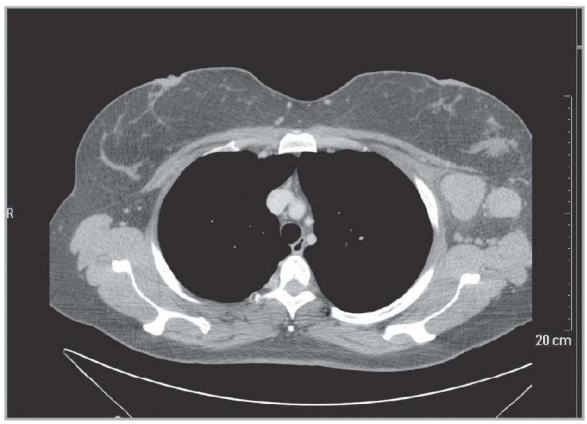
➲ Paraclinique selon point d'appel clinique

- Ponction lombaire, elle est réalisée :
  - En cas d'anomalies à l'examen neurologique
  - Systématiquement dans les lymphomes de haut grade, **en particulier les lymphomes lymphoblastiques et le lymphome de Burkitt**
  - Systématiquement lorsque le lymphome intéresse certaines régions :
    - › Localisation lymphomateuse ORL
    - › Localisation lymphomateuse testiculaire
    - › Localisation lymphomateuse ovarienne
    - › Localisation lymphomateuse mammaire

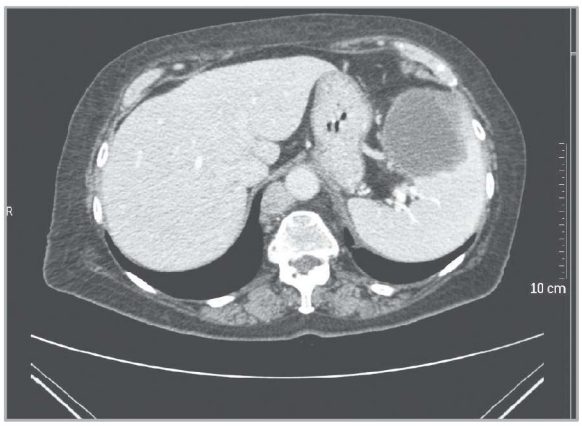
➲ Scanner cérébral et IRM cérébrale

- Scanner cérébral en cas d'anomalies à l'examen neurologique
- Ponction-biopsie hépatique en cas de doute sur la nature lymphomateuse d'une infiltration hépatique

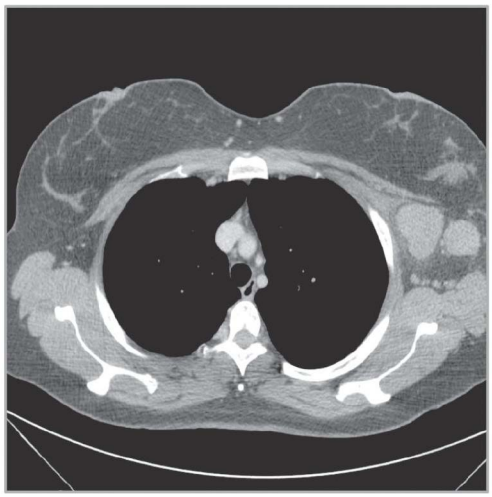
● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

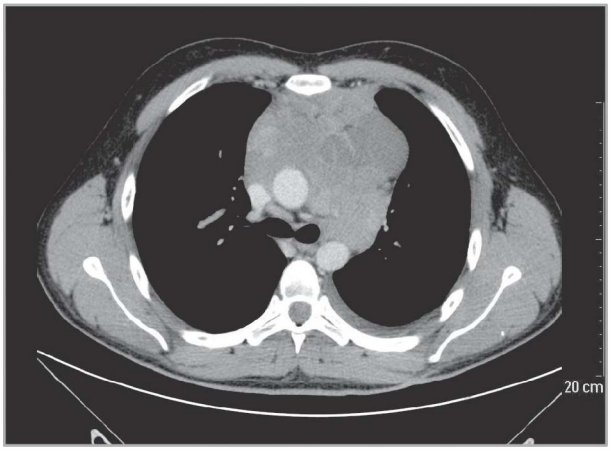


Adénomégalies axillaires gauches



Localisation splénique de lymphome





Adénomégalies médiastinales

3.3. Bilan d'évolutivité

➲ Clinique

- Syndrome d'évolutivité des lymphomes = signes B

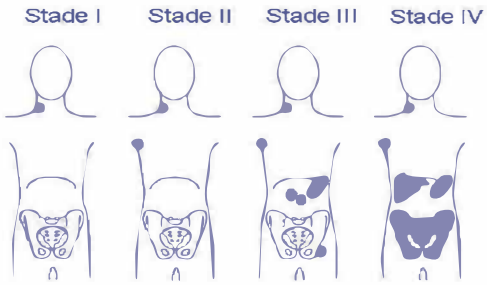
➲ Paraclinique

- CRP, fibrinogène
- LDH et β2 microglobuline : c'est un bon reflet de la masse tumorale et de l'évolutivité du lymphome

3.4. Classification d'Ann Arbor (on simplifie cette partie et on ne met que ce qui va suivre + l'encadré « Attention piège »)

- Initialement utilisée pour la maladie de Hodgkin, elle est désormais utilisée pour l'ensemble des lymphomes (exception faite des lymphomes T cutanés).

Stade I	1 seul territoire ganglionnaire ou 1 seule structure lymphocytaire (rate, thymus, anneau de Waldeyer) atteint
Stade II	Au moins 2 territoires ganglionnaires atteints, du même côté du diaphragme
Stade III	Atteinte de territoires ganglionnaires sus- et sous-diaphragmatiques
Stade IV	Atteinte viscérale : moelle osseuse, os, foie, poumon...
On note : A : si absence de signes cliniques d'évolutivité B : si présence d'au moins 1 de ces signes (d'où le nom signes B)	
On note : a : si absence de syndrome inflammatoire b : si présence d'un syndrome inflammatoire	
On note : S : en cas d'atteinte splénique (la rate étant considérée comme un territoire ganglionnaire) E : uniquement dans les stades IV, pour préciser que l'atteinte viscérale est liée à la contiguïté d'un territoire ganglionnaire (transmission locale), dans le cas contraire, l'atteinte est liée à une transmission hématogène, de moins bon pronostic	



Attention piège

1 territoire ganglionnaire = 1 aire de drainage ganglionnaire

- Dans la classification d'Ann Arbor, contrairement à la classification de Binet, 1 atteinte ganglionnaire bilatérale d'un même site compte pour 2 territoires

3.5. Bilan étiologique

MH - LNH

- Toujours penser au VIH, quel que soit le lymphome

Spécifique au LNH

- En fonction du type histologique de LNH, rechercher une étiologie infectieuse :
  - Bactéries :
    - *Helicobacter pylori* : lymphome du MALT
  - Virus :
    - VIH : marque l'entrée au stade SIDA
    - EBV : lymphome de Burkitt
    - VHC : lymphome de la zone marginale
    - Autres : HHV8, HTLV-1
    - Autres : HHV8, HTLV-1 dans certains lymphomes T

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

3.6. Autres éléments du bilan

➲ « Etude de l'ADN »

- Dans certains lymphomes, il est intéressant d'étudier l'ADN des cellules malignes :
  - Caryotype/FISH :
    - › Sur le prélèvement ganglionnaire encore frais
  - Biologie moléculaire :
    - › Sur la portion congelée du prélèvement
- Ces études ont un intérêt :
  - Diagnostique : surtout pour le lymphome folliculaire et le lymphome de Burkitt
  - Pronostique

➲ Bilan de 1ère intention des complications

- NFS
  - Lorsque le lymphome envahit la moelle osseuse, on peut observer des cellules lymphomateuses circulantes sur le frottis sanguin
  - Elles sont souvent décrites comme étant des « cellules difficiles à classer » (= CDC)
  - Dans ce cas, on réalise un immunophénotypage des cellules circulantes
- Bilan hépatique
- Electrophorèse des protéines sériques
- Ionogramme, urée, créatinine
- Bilan de coagulation

➲ Bilan pré-thérapeutique

- Bilan pré-transfusionnel
- Sérologies VIH, VHB, VHC, EBV, CMV, HTLV-1 :
  - Risque de réactivation après chimiothérapie
  - De plus, certains lymphomes sont associés à des infections virales
- Mesure de la fonction cardiaque par mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) isotopique ou par échographie trans-thoracique (ETT) :
  - L'ETT n'est nécessaire que s'il existe des antécédents cardiovasculaires
- Réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) et mesure de la DLCO (diffusion du CO) en cas de prescription de bléomycine (dans la maladie de Hodgkin)
- Pose d'une chambre implantable
- Pose d'un cathéter veineux central
- Bilan des comorbidités éventuelles
- Groupage HLA avec réalisation d'un arbre généalogique, en vue d'une éventuelle allogreffe de moelle
- CECOS ou protection ovarienne

4. PRONOSTIC

4.1. Généralités

- Il existe différents facteurs qui déterminent le pronostic d'un lymphome
- Selon les types de lymphomes, ils sont individuellement plus ou moins importants, c'est pour cela que l'on crée des scores spécifiques à chaque type de lymphome

4.2. Facteurs pronostiques généraux

- Relatifs au lymphome :
  - Type immuno-histologique de lymphome
  - Stade du lymphoma : classification d'Ann Arbor ++
  - Masse tumorale, cliniquement, avec les LDH et la β2 microglobuline
  - Présence de signes cliniques ou biologiques d'évolutivité
  - Anomalies cytogénétiques = anomalies rencontrées au caryotype
  - Anomalies détectées en biologie moléculaire
- Relatifs au terrain :
  - Age
  - Comorbidité
  - Score OMS
- Relatifs aux complications du lymphome :
  - Syndrome de lyse
  - Compressions
  - Insuffisance médullaire :
    - › Déficit immunitaire global
    - › Anémie
    - › Thrombopénie
- Relatifs à la réponse au traitement :
  - Qualité de la réponse initiale

Durée des rémissions

4.3. Facteurs pronostiques de la maladie de Hodgkin

- Les formes localisées, stades I et II, sont de bon pronostic
- Il existe un score pronostique pour les formes localisées, le score EORTC (1 point par élément) :
  - Au moins 4 aires ganglionnaires atteintes
  - Au moins 50 ans
  - Ratio diamètre masse médiastinale/diamètre thoracique transverse maximal > ou = 0,35
  - VS > ou = 30 en présence de signes B, > ou = 50 en l'absence de signes B
- 1 seul de ces éléments classe le patient dans le groupe « défavorable »
- Il existe un score pronostique pour les formes disséminées, stades III et IV, c'est le score de Hasenclever :

	0 point	1 point
Age	< 45 ans	≥ 45 ans
Sexe	Féminin	Masculin
Stade	III	IV
Leucocytes	< 15 000/mm^3	≥ 15 000/mm^3
Lymphocytes	> 600/mm^3	≤ 600/mm^3
Albumine	> 40 g/L	≤ 40 g/L
Hémoglobine	> 10,5 g/dL	≤ 10,5 g/dL

- Le score va de 0 (bon pronostic) à 7 (mauvais pronostic)
- Le pronostic est dit standard pour les scores allant de 0 à 2

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

4.4. Facteurs pronostiques des LNH à grandes cellules B

- C'est l'Index Pronostique International (= IPI), il est obtenu par l'addition de 5 variables :
  - Age : 1 point si le patient a plus de 60 ans
  - Stade Ann Arbor : 1 point si III ou IV
  - LDH : 1 point si supérieur à la normale
  - Etat général : 1 point si le score OMS est supérieur à 1
  - Atteinte d'au moins 2 sites extra-ganglionnaires
- Le score va de 0 (bon pronostic) à 5 (mauvais pronostic)
- Il existe un score aaIPI à 3 variables, ajusté à l'âge :
  - Stade Ann Arbor : 1 point si III ou IV
  - LDH : 1 point si supérieur à la normale
  - Etat général : 1 point si le score OMS est supérieur à 1

4.5. Facteurs pronostiques du lymphome folliculaire

- C'est le score FLIPI, pour Follicular Lymphoma International Pronostic Index, il est obtenu par l'addition de 5 variables :
  - Age : 1 point si le patient a plus de 60 ans
  - Taux d'hémoglobine : 1 point si < 12 g/dL
  - LDH (lactate déshydrogénase) : 1 point si supérieur à la normale
  - Stade : 1 point si III ou IV
  - Nombre de territoire ganglionnaire atteint : 1 point si plus de 4 territoires ganglionnaires atteints
- Un score ≥ 3 est de mauvais pronostic

4.6. Facteurs pronostiques du lymphome à cellules du manteau

- C'est le score MIPI, pour *Mantle cell lymphoma International Pronostic Index,* il n'est pas à connaître pour l'ECN et tient compte de :
  - L'âge
  - Le score OMS
  - La leucocytose
  - Les LDH
- Il existe également un score MIPI « amélioré » ajoutant à ces variables la valeur du Ki67, donnée par l'étude anatomo-pathologique de la biopsie

5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les diagnostics différentiels des lymphomes sont toutes les autres causes d'adénopathies, pour plus de détails, voir le chapitre « Adénopathies superficielles ».

5.1. Adénopathies infectieuses

- Bactériennes :
  - Pyogènes : staphylocoque, streptocoques, (bactéries des infections dentaires, des otites, des sinusites, panaris, furoncle…)
  - Mycobactéries
  - *Bartonella henselæ* = maladie des griffes du chat
  - Syphilis, maladie du chancre mou et maladie de Nicolas-Favre
  - Brucellose, pasteurellose
  - Maladie de Whipple
  - Tularémie
  - Peste
- Virales :
  - EBV
  - VIH
  - CMV

  - Rubéole
  - Adénovirus
  - Varicelle
  - *Parvovirus* B19
  - Tous les virus respiratoires (virus des rhumes)
- Parasitaires :
  - Toxoplasmose
  - Leishmaniose viscérale
  - Filarioses
  - Trypanosomiase
- Mycotiques

5.2. Adénopathies inflammatoires

- Sarcoïdose
- Lupus érythémateux disséminé
- Polyarthrite rhumatoïde
- Maladie de Gougerot-Sjögren
- Syndrome de Kawasaki
- Phlébite

5.3. Adénopathies malignes

- Hémopathies : essentiellement les hémopathies lymphoïdes :
  - Leucémie lymphoïde chronique
  - Leucémie aiguë lymphoblastique
- Cancers solides :
  - Cancer des voies aéro-digestives supérieures
  - Tumeurs cutanées
  - Tumeurs thyroïdiennes
  - Cancer du sein
  - Cancer digestif
  - Cancer rénal
  - Cancer prostatique
  - Cancer testiculaire
  - Cancer ovarien

6. COMPLICATIONS

6.1. Transformation

- Cette complication ne concerne que les LNH indolents
- Pendant son évolution, un LNH indolent peut se transformer en LNH agressif :
  - Par exemple : transformation d'un lymphome folliculaire en un lymphome à grandes cellules B
- L'examen clinique retrouve alors :
  - Une altération rapide de l'état général
  - L'apparition de signes B
  - Une évolution rapide du syndrome tumoral, avec asymétrie :
    - › Typiquement, une des petites adénopathies périphériques augmente rapidement de taille
- Du point de vue paraclinique, on observe :
  - Une élévation brutale des LDH

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

  - Le diagnostic de certitude est posé grâce à l'analyse anatomopathologique d'une biopsie chirurgicale d'une des adénopathies les plus grosses, les plus évolutives
- C'est l'équivalent du syndrome de Richter dans la LLC

A retenir

Evolution atypique = panique ?

- Il ne faut pas hésiter à re-biopsier un patient porteur d'un lymphome connu lorsque ce lymphome évolue de manière atypique
- Cette notion est surtout valable quand on suspecte la transformation d'un lymphome indolent en lymphome agressif

6.2. Syndrome de lyse

- Syndrome biologique induit par la libération massive et brutale de composants cellulaires après lyse de cellules malignes
- Il pose surtout problème pour les lymphomes qui ont une forte masse tumorale, ce sont le plus souvent les :
  - Lymphome Burkitt
  - Lymphome lymphoblastique
  - LNH à grandes cellules B
- Il peut être :
  - Spontané : les cellules tumorales lysent seules par manque de nutriment, apoptose, etc.
  - Secondaire à une corticothérapie
  - Secondaire à une chimiothérapie : celle-ci a justement pour but de détruire les cellules tumorales, de plus, les lymphomes sont le plus souvent très chimio-sensibles, un grand nombre de cellules est détruit en un court laps de temps
- Le diagnostic repose sur l'association :
  - Hyperuricémie
  - Hyperkaliémie
  - Hyperphosphorémie
  - Hypocalcémie
  - Insuffisance rénale aiguë
  - Elévation des LDH
- Le syndrome de lyse tumorale se complique souvent d'une insuffisance rénale par cristallisation d'acide urique et de phosphate de calcium dans le parenchyme rénal

6.3. Compressions

- Les signes cliniques dépendent de la structure comprimée :
  - Nerfs : déficit moteur, sensitif, sensoriel ou sympathique dans le territoire du nerf touché (exemple le plus fréquent : nerf alvéolaire inférieur : anesthésie de la houppe mentonnière)
  - Moelle épinière : syndrome rachidien, lésionnel et sous-lésionnel correspondant au niveau de compression
  - Veines : signes en amont correspondant à la difficulté de drainage veineux (exemple le plus fréquent : syndrome cave supérieur)
- La masse compressive peut être mise en évidence en imagerie :
  - Scanner
  - Echographie
  - IRM
- Des signes de la compression peuvent aussi être mis en évidence par :
  - Nerfs et moelle épinière : EMG
  - Veines : échographie Doppler

6.4. Insuffisance médullaire

- L'insuffisance médullaire peut être due à :
  - L'envahissement médullaire du lymphome
  - La toxicité des traitements

- Il se compose de :
  - Anémie, avec ses conséquences ischémiques, notamment cardiovasculaires
  - Thrombopénie, avec ses conséquences hémorragiques
  - Neutropénie, voir ci-dessous

6.5. Déficit immunitaire global

- Déficit cellulaire et humoral : désorganisation de l'immunité adaptative par les lymphocytes malins
- Déficit de l'immunité innée : neutropénie par envahissement médullaire ou toxicité des traitements

7. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Il faut favoriser, autant que possible, l'inclusion dans des essais thérapeutiques.

7.1. Du lymphome (hors programme)

Le parcours personnalisé de soins est déterminé durant une réunion de concertation pluridisciplinaire.

➲ Généralités

- Le traitement d'un lymphome dépend essentiellement de son type immuno-histologique et de son pronostic
- On peut schématiquement opposer 2 types de prises en charge :
  - Pour les LNH indolents :
    - › Leur évolution est très lente, un traitement n'est donc nécessaire qu'en cas de forte masse tumorale ou de complication
    - › Même si on met le patient en rémission, la rechute est constante
  - Pour la maladie de Hodgkin et les LNH agressifs :
    - › Le but est de mettre le patient en rémission complète et de diminuer le risque de rechute
    - › Puis de diminuer le risque de rechute avec des cures de consolidations

➲ Types de traitements

- Poly-chimiothérapie :
  - Les lymphomes sont des cancers globalement très chimio-sensibles
  - Les chimiothérapies sont toujours associées à une corticothérapie à forte dose, qui a un effet antitumoral dans les lymphomes (au moins au début de la prise en charge thérapeutique)
- Immunothérapie :
  - Le rituximab = MABTHERA® est un anticorps monoclonal anti-CD20
  - Le CD20 est une molécule exprimée sur la plupart des lymphocytes B
  - Ce traitement a révolutionné la prise en charge des lymphomes exprimant le CD20 à leur surface, en améliorant le taux de rémission complète et le taux de survie globale en association à la chimiothérapie conventionnelle
  - Brentuximab vedotin :
    - › Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-CD30 couplé à un agent toxique, la monométhylauristatine E, qui est un poison du fuseau mitotique
    - › L'anticorps monoclonal permet de cibler les cellules tumorales exprimant le CD30 qui seront ainsi pénétrées, de manière sélective, par l'agent toxique, entraînant leur apoptose
    - › Il est indiqué chez les patients ayant une maladie de Hodgkin ou un lymphome T anaplasique à grandes cellules en rechute ou réfractaire
- Radiothérapie :
  - Elle est utilisée dans les stades localisés
- Intensification et autogreffe :
  - Conditionnement par une chimiothérapie intensive, puis autogreffe de cellules souches hématopoïétiques précédemment recueillies (cf. chapitre « Greffe de moelle »)
- Allogreffe :
  - Elle peut être proposée chez les patients de très mauvais pronostic et qui sont en bon état général

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Thérapies ciblées :
  - Idélalisib : inhibiteur de la PI3Kinase (voie du BCR), utilisé dans le lymphome folliculaire en rechute
  - Ibrutinib : inhibiteur de la Bruton's Tyrosine Kinase (voie du BCR), utilisé dans le lymphome à cellules du manteau ou le lymphome lympho-plasmocytaire en rechute

Pour les futurs hématologues

Principaux protocoles utilisés pour les lymphomes (à titre indicatif)

LNH INDOLENTS	MALADIE DE HODGKIN	LNH AGRESSIFS
• Immuno-poly-chimiothérapie par : - R-FC : › Rituximab = MABTHERA® (uniquement lorsque le lymphome exprime le CD20) › Fludarabine › Cyclophosphamide = ENDOXAN® - R-CVP : › Rituximab = MABTHERA® (uniquement lorsque le lymphome exprime le CD20) › Cyclophosphamide = ENDOXAN® › Vincristine = ONCOVIN® › PREDNISONE® - R-CHOP : › Rituximab = MABTHERA® (uniquement lorsque le lymphome exprime le CD20) › Cyclophosphamide = ENDOXAN® › Doxorubicine › Vincristine = ONCOVIN® › PREDNISONE • On utilise rarement la radiothérapie	• Les poly-chimiothérapies utilisées sont : - ABVD : › Doxorubicine = ADRIBLASTINE® › Bléomycine › Vinblastine = VELBE® › Dacarbazine = DETICENE® - BEACOPP : › Bléomycine › Etoposide › Doxorubicine = ADRIBLASTINE › Cyclophosphamide › Vincristine = ONCOVIN › Procarbazine › PREDNISONE • Stades localisés (stades I et II) ↩ - Chimiothérapie et radiothérapie • Stades étendus (stades III et IV) : - Chimiothérapie renforcée en intensité de dose et en nombre de cure • L'autogreffe n'est utilisée que dans les rechutes	• Poly-chimiothérapie par : - R-CHOP : › Rituximab = MABTHERA® (uniquement lorsque le lymphome exprime le CD20) › Cyclophosphamide = ENDOXAN® › Doxorubicine › Vincristine = ONCOVIN® › PREDNISONE - R-ACVBP : › Rituximab = MABTHERA® (uniquement lorsque le lymphome exprime le CD20) › Doxorubicine = ADRIBLASTINE® › Cyclophosphamide › Vindésine › Bléomycine › PREDNISONE • L'autogreffe est proposée d'emblée en consolidation si le lymphome est de mauvais pronostic • On utilise rarement la radiothérapie

7.2. De ses complications

7.2.1. Syndrome de lyse

➲ Traitement étiologique et préventif

- Il comporte :
  - Une hyperhydratation par sérum salé isotonique
  - Un traitement hypo-uricémiant :
    - › Rasburicase = FASTURTEC®
    - › Allopurinol
- Une hyperhydratation et un traitement hypo-uricémiant sont systématiquement mis en place avant de débuter la chimiothérapie d'un lymphome, surtout s'il est à forte masse tumorale

➲ Traitement symptomatique

- Traitement symptomatique de :
  - L'hyperkaliémie
  - L'hyperphosphorémie
  - L'insuffisance rénale (jusqu'à l'Epuration Extra-Rénale si nécessaire)

- Alcalinisation uniquement si acidose métabolique, car elle favorise la formation de cristaux de phosphate de calcium
- L'hypocalcémie doit être respectée car sa supplémentation favorise également la formation de cristaux de phosphate de calcium

7.2.2. *Compressions*

➲ Traitement étiologique

- Il est indispensable

➲ Traitement symptomatique

- Les corticoïdes sont à la base du traitement symptomatique, ils ont 2 effets :
  - Effet antitumoral
  - Effet sur l'œdème réactionnel à la compression
- Cependant, il ne faut pas débuter la corticothérapie avant d'avoir réalisé les prélèvements diagnostiques (risque de négativer les prélèvements et de retarder le diagnostic étiologique)
- En cas de compression vasculaire avec thrombose d'amont, il faut mettre en place un traitement anticoagulant efficace

🧠 A retenir

Traitement en urgence du syndrome cave supérieur

- Oxygénothérapie
- Corticothérapie
- Chimiothérapie
- Traitement anticoagulant efficace

7.2.3. *Insuffisance médullaire*

➲ Transfusions

- Indications, seuils transfusionnels, modalités, complications et surveillance dans le chapitre « Transfusion sanguine »

➲ Facteurs de croissance granulocytaire

- On les utilise souvent en association avec la chimiothérapie pour diminuer la durée de la neutropénie secondaire à celle-ci

7.2.4. *Déficit immunitaire global*

➲ Traitement prophylactique

- Eradication des foyers infectieux avant la chimiothérapie
- Isolement protecteur en cas de neutropénie < 500 PNN/mm3
- Traitement prophylactique à discuter selon le degré et le type d'immunodépression :
  - Prévention des infections à virus du groupe herpès : valaciclovir 500 mg x 2/jour
  - Prévention de la pneumocystose : BACTRIM forte® 1 comprimé x 3/semaine, associé à une supplémentation en acide folique

➲ Traitements probabilistes des infections bactériennes

- Recommandations du traitement de la neutropénie fébrile : voir le chapitre « Agranulocytose médicamenteuse »

➲ Traitements spécifiques des infections déjà déclarées

- Dépendent de ces infections, mais en général les doses sont plus importantes et la durée de traitement plus prolongée (en raison de l'immunodépression)

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

8. SURVEILLANCE

8.1. Clinique

- Il faut rechercher de signes évocateurs de :
  - Récidive du lymphome
  - Complications du lymphome en lui-même
  - Complications liées aux traitements : effets indésirables de la chimiothérapie et de la radiothérapie
- Surveillance des effets indésirables des chimiothérapies utilisées, à court et à long terme, en particulier les sténoses coronaires, les hypothyroïdies et les cancers secondaires chez les patients guéris d'un lymphome de Hodgkin

8.2. Paraclinique

- TEP scanner :
  - C'est l'examen roi de l'évaluation de la réponse au traitement dans les lymphomes
  - Il est répété tout au long du plan de traitement
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) avec injection de produit de contraste iodé
- Surveillance des effets indésirables des chimiothérapies utilisées
- Essentiellement dans le lymphome de Hodgkin et les lymphomes agressifs

8.3. Fréquence

- Pour la maladie de Hodgkin et les LNH agressifs :
  - Plus on s'éloigne de la date du diagnostic, plus le risque de rechute est faible et plus la surveillance est espacée
- Pour les LNH indolents :
  - La rechute est obligatoire, on met donc en place une surveillance régulière pour dépister les rechutes précocement

8.4. Types de réponses

- Réponse complète
- Réponse partielle
- Maladie stable
- Maladie progressive

Différents guidelines internationaux définissent chaque type de réponse pour chaque type de lymphome.

FICHE FLASH

LYMPHOMES MALINS
ITEM N°316

Définition

- Syndromes lymphoprolifératifs chroniques : prolifération monoclonale de lymphocytes B le plus souvent (ou T parfois), à point de départ extra-médullaire au niveau du tissu lymphoïde
- Il en existe 3 types :
  - LNH de haut grade = agressif : évolution rapide
  - LNH de bas grade = indolent : prolifération lente de lymphocytes matures
  - Maladie de Hodgkin

Diagnostic positif

- Clinique :
  - Syndrome tumoral :
    - ADP : indolore, ferme, non inflammatoire, non compressive
    - HMG, SMG
    - Syndrome tumoral médiastinal, ORL, neurologique, testiculaire ou cutané
  - Syndrome d'évolutivité des lymphomes = signes B :
    - Amaigrissement > 10% en 6 mois
    - Fièvre > 38°C pendant > 8 jours
    - Sueurs nocturnes
  - Syndrome d'insuffisance médullaire : anémie, infections, hémorragies
  - Signes généraux : AEG, prurit
- Paraclinique :
  - Biopsie chirurgicale d'une ADP pour analyse anatomopathologique

Bilan

- Biopsie chirurgicale d'une ADP (et non ponction)
- Bilan d'extension :
  - Imagerie : TDM-TAP et TEP
  - BOM
  - Bilan phosphocalcique
  - +/- Bilan d'extension neurologique : PL ; TDM cérébrale ; IRM cérébrale
- Bilan d'évolutivité (pronostique) :
  - CRP, Fg, LDH, β2 microglobuline
- Bilan des complications :
  - NFS, iono, fonction rénale, BH, EPP, hémostase
- Bilan étiologique :
  - Sérologie VIH toujours
  - +/- Pour LNH : recherche d'*Helicobacter*, EBV, VHC
- Bilan génétique (diagnostique et pronostique) : caryotype FISH, biologie moléculaire
- Bilan pré-thérapeutique :
  - Pré-transfusionnel : groupe ABO-Rhésus 2 déterminations
  - Pré-greffe : **groupage HLA et sérologies (VIH, VHB, VHC, EBV, CMV, HTLV)**
  - Pré-chimiothérapeutique : **ETT, CECOS**

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

Classification d'Ann Arbor

Stade I	1 seule aire ganglionnaire
Stade II	2 aires ganglionnaires du même côté du diaphragme
Stade III	Atteinte ganglionnaire sus- et sous-diaphragmatique
Stade IV	Atteinte viscérale

- On précise :
  - A (pas de signes d'évolutivité clinique)/B (évolutivité : fièvre, sueur, poids)
  - a (pas de syndrome inflammatoire)/b (syndrome inflammatoire biologique)
  - S : atteinte splénique
  - E : atteinte viscérale par contiguïté

Maladie de Hodgkin

- **Terrain** : adulte jeune (surtout entre 20 et 40 ans)
- **FdR** : EBV peut-être, toujours rechercher un VIH
- **Anapath** : prolifération monoclonale de cellules de Reed-Sternberg issues des LB :
  - Type hsitologique le plus fréquent : MH scléro-nodulaire

LNH

- **Terrain** : possible à tout âge, homme > femme
- FdR :
  - Infectieux : bactérie *(Helicobacter)*, virus **(VIH,** EBV, VHC)
  - Environnemental : pesticide
  - Médical : déficit immunitaire (VIH, immunosuppresseur, MAI, greffe)

LNH bas grade	• Lymphome folliculaire : évolution lente, longtemps asymptomatique • Lymphome lymphocytique, lymphome de la zone marginale, du MALT
LNH haut grade	• Lymphome B diffus à grandes cellules • Lymphome du manteau • Lymphome anaplasique

Diagnostics différentiels

- Les autres causes d'ADP :
  - Infectieuses :
    - › Bactériennes : pyogènes, mycobactéries, bartonelle, IST, brucellose...
    - › Virales : EBV, CMV, VIH, rubéole, adéno V...
    - › Parasitaire : toxo, leishmaniose, filariose...
  - Malignes :
    - › Hémopathies : LLC, LAL
    - › Tumeurs solides
  - Inflammatoires : sarcoïdose, LED, PR, SGS...

Pronostic

- Variable selon le type de lymphome
- Facteurs pronostiques :
  - Généraux :
    - › Caractéristiques du lymphome : type histologique, stade, masse tumorale, évolutivité, anomalies cyto-génétiques
    - › Terrain : âge, comorbidités
    - › Complications : syndrome de lyse, compression, insuffisance médullaire
    - › Réponse au traitement : importance et durée

- Pour les LNH à grandes cellules B : score IPI
- Pour le lymphome folliculaire : score FLIPI
- Pour le lymphome de Hodgkin : score EORTC pour les formes localisées, score Hasenclever pour les formes disséminées

➲ Complications

- **Syndrome de lyse** : spontané ou lors de la chimiothérapie :
  - Hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphorémie, hypocalcémie
  - Risque d'insuffisance rénale
- **Compressions** : nerveuse, médullaire ou veineuse :
  - Traitement en urgence du syndrome cave supérieur :
    - › Oxygénothérapie
    - › Corticothérapie
    - › Chimiothérapie
    - › Traitement anticoagulant efficace
- **Insuffisance médullaire**
- **Immunodépression**

➲ Traitement

- Du lymphome :
  - Poly-chimiothérapie + corticothérapie forte dose
  - Immunothérapie : Ac anti-CD20
  - Radiothérapie
  - Intensification et autogreffe
- Des complications :
  - Syndrome de lyse :
    - › Traitement étiologique
    - › Traitement préventif : hyperhydratation et traitement hypo-uricémiant
    - › Traitement symptomatique :
- De l'hyperkaliémie, l'hyperphosphorémie, l'insuffisance rénale
- Alcalinisation si acidose
- Respect de l'hypocalcémie
  - Compressions :
    - › Traitement étiologique
    - › Traitement symptomatique : corticoïdes
  - Insuffisance médullaire : transfusions, GCSF
  - Immunodépression : éradication des foyers infectieux, prophylaxie herpès (valaciclovir) et pneumocystose (Bactrim®)
- Surveillance

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

MYELOME MULTIPLE DES OS

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Diagnostiquer un myélome multiple des os | Connaître la démarche diagnostique en présence d'une gammapathie monoclonale

Plasmocytose médullaire > 10% | Ig monoclonale | Anémie multifactorielle | Insuffisance rénale | Atteinte osseuse ostéolytique | Hypercalcémie | Classification de Salmon et Durie, score ISS

1. DEFINITION

1.1. La maladie

- Le myélome multiple des os = myélome multiple = MM = maladie de Kahler, est un syndrome lymphoprolifératif chronique
- Le terme « maladie de Kahler » est ancien et désuet
- La maladie correspond à une prolifération **monoclonale** de **plasmocytes matures**
- Le phénotype de ces plasmocytes leur confère une **localisation essentiellement médullaire** (c'est la localisation du plasmocyte normal)
- La cinétique d'évolution est très variable d'un patient à l'autre, certains patients ayant un myélome d'emblée très agressif et fatal en quelques mois, d'autres un myélome évoluant et restant asymptomatique sur plus de 10 ans
- Ces plasmocytes monoclonaux sont responsables de la synthèse d'une **immunoglobuline** (Ig) **monoclonale** qui peut être :
  - Complète : 2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères
  - Incomplète : chaîne légère seule

1.2. Ses conséquences

- Les plasmocytes du MM **envahissent la moelle :** anémie, thrombopénie et/ou neutropénie
- Ils vont provoquer :
  - Une **immunodépression humorale,** par inhibition de la lymphopoïèse B, avec pour conséquence une hypogammaglobulinémie
  - **Une résorption osseuse** par l'intermédiaire d'un mécanisme ostéoclastique
- L'**immunoglobuline monoclonale** qu'ils sécrètent aura elle aussi de nombreuses conséquences : néphrotoxicité, hyperviscosité, maladies de dépôts et/ou activité contre un antigène spécifique (rare)

2. GENERALITES

2.1. Terrain

- Sujet âgé de plus de 50 ans (pic de fréquence à 65 ans, n'existe pas chez l'enfant)

2.2. Fréquence

- C'est la 2ème hémopathie maligne la plus fréquente en France, derrière les lymphomes
- On diagnostique 4 500 nouveaux cas/an en France

➲ Circonstances du diagnostic

- Examen systématique (maladie asymptomatique) : électrophorèse des protides sériques, calcémie, NFS. Anomalie biologique retrouvée fortuitement sur un bilan systématique
- Evolution d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) devant une augmentation du taux d'Ig à l'EPS, des signes cliniques, des complications
- Caractère symptomatique (évolué) du myélome multiple :
  - Douleurs osseuses, fracture pathologique, compression médullaire
  - Hypercalcémie symptomatique (douleurs abdominales, polyuro-polydipsie, troubles neurologiques)
  - Insuffisance rénale aiguë
  - Complication infectieuse révélatrice

3. DIAGNOSTIC POSITIF

🧠 A retenir

Les 3 éléments du diagnostic positif sont :

- Envahissement médullaire par + de 10% de plasmocytes
- Présence d'une immunoglobuline monoclonale
- Présence de lésions ostéolytiques

→ **La présence de 2 de ces 3 éléments** permet de poser le diagnostic.

3.1. Signes cliniques évocateurs

➲ Signes de résorption osseuse

- **Douleurs osseuses** : d'horaire mixte, nocturnes et insomniantes, d'aggravation progressive, intenses, résistantes aux antalgiques de niveaux I et II, localisées et fixes
- **Impotence fonctionnelle**
- **Radiculalgies**

➲ Syndrome d'hyperviscosité

Il accompagne une hyperprotidémie majeure et peut comprendre :

- Céphalées
- Troubles de la vigilance, jusqu'au coma
- Vertiges
- Acouphènes
- Hypoacousie
- Phosphènes
- Diminution de l'acuité visuelle
- Asthénie
- Anorexie
- Rarement : thromboses artérielles et/ou veineuses

➲ Autres

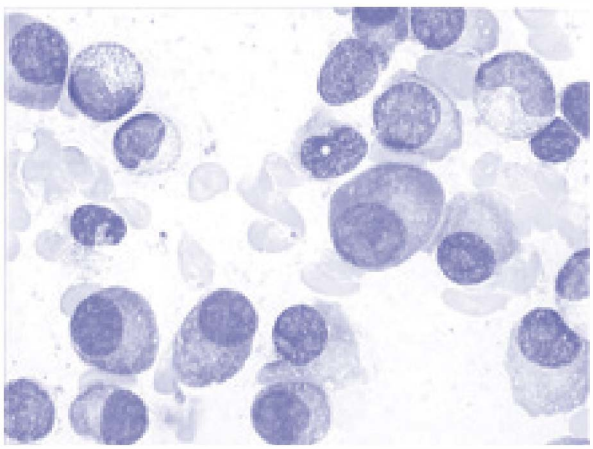
- Altération de l'état général
- Syndrome tumoral rare : tumeurs osseuses, mais pas d'hépatosplénomégalie ou d'adénopathies

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

3.2. Mise en évidence de la prolifération plasmocytaire

➲ Myélogramme

- **Plasmocytose médullaire supérieure à 10%**
- Les plasmocytes sont souvent dystrophiques, mais ces anomalies morphologiques ne sont ni nécessaires ni suffisantes au diagnostic
- Il est parfois normal, lorsque la prolifération plasmocytaire médullaire n'est pas homogène, il faut alors répéter les myélogrammes, voire faire une biopsie ostéo-médullaire



➲ Immunophénotypage médullaire

- Il peut être réalisé dans les cas douteux
- Il confirme alors le diagnostic en montrant des cellules avec un immunophénotype de plasmocyte (CD79a+, VS38c+, CD138+, CD38+) et qui sont clonales (possédant toutes la même chaîne légère λ ou κ)

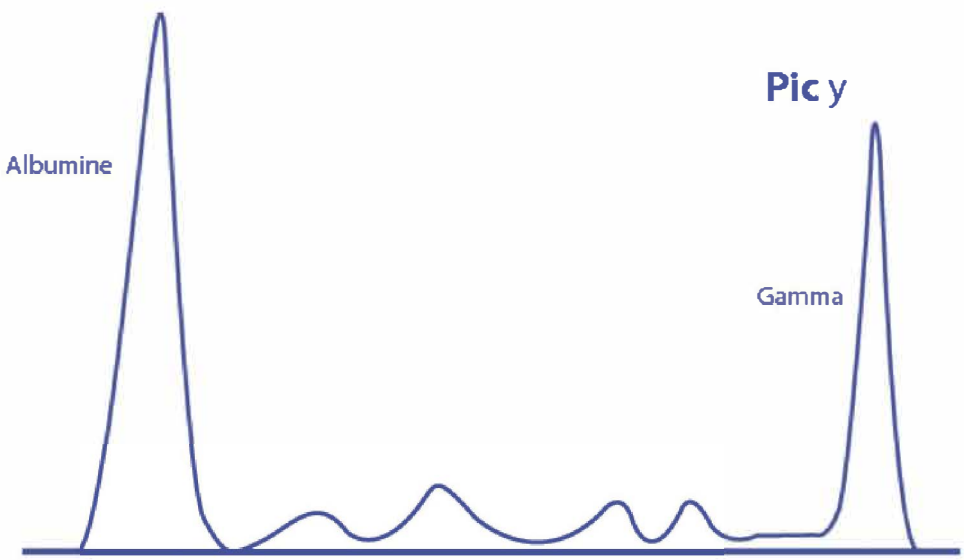
➲ Autre

- Plasmocytes circulants sur la NFS (rare)

3.3. Mise en évidence de l'immunoglobuline monoclonale

➲ Electrophorèse des protéines sériques

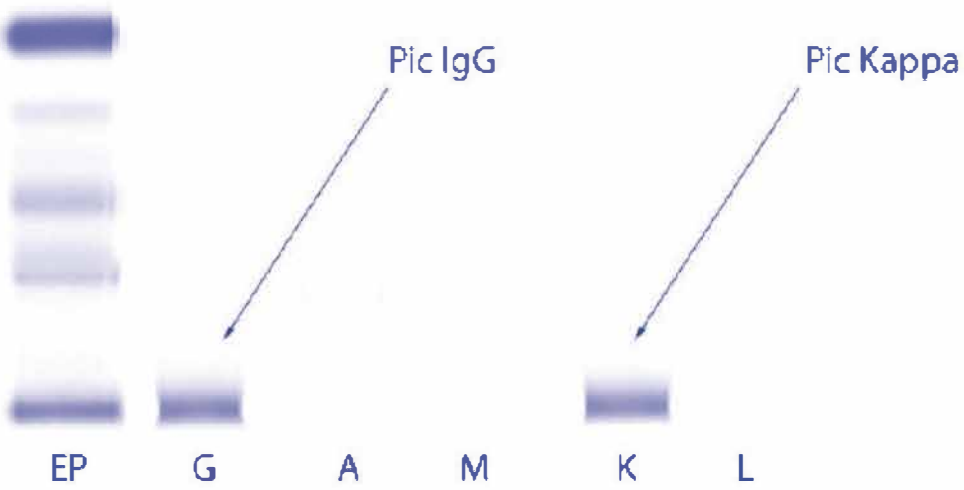
- On observe un pic étroit et élevé dans la zone des gammaglobulines, moins fréquemment dans celle des bêtaglobulines. Cet examen ne permet que de suspecter une immunoglobuline monoclonale, mais pas d'affirmer sa présence



➲ Immunofixation = immunoélectrophorèse des protéines sériques

Affirme le caractère monoclonal de l'immunoglobuline et donne son type :

- Chaînes lourdes : γ, α, δ, ε ou m => IgG dans 60% des cas, IgA dans 40% des cas, IgD, IgE et IgM rarement
- Chaînes légères : κ ou λ => chaîne légère k dans 60% des cas, λ dans 40% des cas



Immunofixation plasmatique : Mise en évidence IgG Kappa monoclonale

➲ Protéinurie de Bence-Jones et Immunoélectrophorèse urinaire

2 méthodes permettent de mettre en évidence des chaînes légères ayant été filtrées par le rein :

- Méthode chimique avec recherche d'une protéine thermolabile, c'est la protéinurie de **Bence-Jones.** Technique uniquement qualitative et désuète
- Immunoélectrophorèse des protéines urinaires des 24 heures : méthode immunologique avec utilisation d'anticorps anti-κ ou λ, permet d'affirmer la présence d'un pic monoclonal. Technique qualitative et également quantitative

Le composant monoclonal urinaire est le plus souvent constitué de chaînes légères, mais parfois d'une immunoglobuline monoclonale complète.

Attention, ces protéines ne sont pas dépistées par la bandelette urinaire !

➲ Mesure des chaînes légères libres sériques

- Permet de mesurer le taux de chaîne légère libre k et l, un déséquilibre dans le rapport κ/l fait évoquer la production monoclonale de l'une des 2 chaînes légères
- Permet également de suivre la maladie résiduelle
- Est essentiellement indiquée dans les myélomes peu ou pas sécrétants
- Un ratio κ/l > 100 est un nouveau critère de traitement

➲ Autres

- Hyperprotidémie
- VS élevée
- Présence d'hématies en rouleaux au frottis sanguin, qui est un signe d'hyperprotidémie

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

Pour comprendre

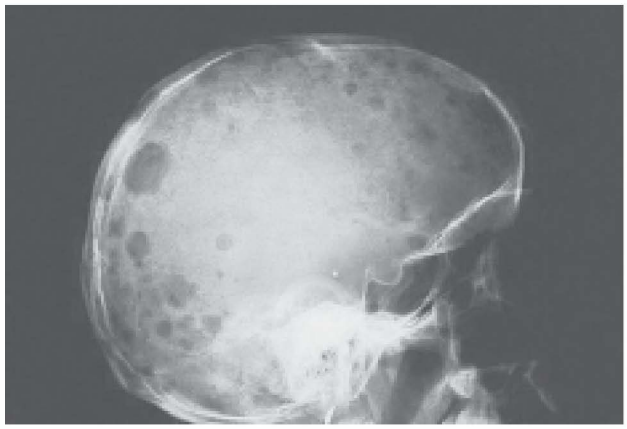
Protéinurie de Bence-Jones

- Elle correspond aux chaînes légères monoclonales filtrées passivement par le glomérule
- Elle a d'abord été mise en évidence comme étant une protéine thermolabile dans les urines, technique encore utilisée mais rarement, car elle ne permet pas de quantifier la protéinurie de Bence-Jones, ni de savoir si elle est composée de chaînes légères κ ou λ
- Elle peut également être mise en évidence par l'immunoélectrophorèse des protéines urinaires des 24 heures, cette technique permet de quantifier la protéinurie de Bence-Jones et de savoir si elle est composée de chaînes légères κ ou λ
- Non dépistée par la BU
- La technique de référence est l'immunoélectrophorèse des protéines urinaires

3.4. Mise en évidence de la résorption osseuse

➲ Radiographies standards du squelette axial et des os longs proximaux

- Comprend : crâne, rachis complet (cervical, dorsal, lombaire et sacré), bassin, gril costal, fémurs et humérus
- Peut mettre en évidence :
  - Des géodes : régions de lyse osseuse, bien délimitées = à l'emporte-pièce, arrondies, homogènes, sans condensation périphérique
  - Une déminéralisation osseuse diffuse
- Ces lésions sont dues à la sécrétion par les plasmocytes d'OAF : *Osteoclast Activating Factor* = facteurs activateurs des ostéoclastes = IL-1, IL-6, TNF...





Entre la partie « Radiographies standards du squelette axial et des os longs proximaux » et « Autre », rajouter 2 lignes :

➲ IRM du rachis entier et du bassin

- Cet examen est aujourd'hui recommandé au diagnostic dans les guidelines internationaux
- Il permet de mettre en évidence une atteinte osseuse dans 50% des cas où les radiographies standards sont normales, ce qui confère un plus mauvais pronostic au patient
- Il permet de mettre en évidence des lésions ostéolytiques, une épidurite, une compression médullaire ou une déminéralisation osseuse disséminée donnant un aspect en « poivre et sel »

➲ TEP scanner

- Uniquement du domaine de la recherche clinique
- Permet de mettre en évidence des lésions non visibles sur les radiographies standards
- Aurait un intérêt dans le suivi sous traitement, une disparition des hyperfixations osseuses témoignant d'une bonne réponse thérapeutique, à l'inverse des radiographies standards ou de l'IRM qui peuvent continuer à mettre en évidence des lésions osseuses séquellaires

➲ Autre

- Hypercalcémie

3.5. Les différents types de MM

Selon les résultats de ces différents examens, on pourra établir le diagnostic de MM, ainsi que son type précis :

- Myélome multiple des os IgG, IgA, IgD, IgE ou IgM avec chaîne légère κ ou λ
- Myélome multiple des os à chaînes légères κ ou λ
- MM avec 2 pics
- MM non excrétant (rare), le diagnostic est porté sur l'envahissement médullaire et les lésions ostéolytiques

A retenir

Le myélome multiple à chaînes légères

- Les plasmocytes tumoraux ne sécrètent qu'une chaîne légère, κ ou λ (mais pas de chaîne lourde)
- Cette chaîne légère est filtrée en majeure partie par le rein, elle n'est donc pas retrouvée sur l'immunoélectrophorèse des protéines sériques, il n'y a pas non plus d'hyperprotidémie ni d'augmentation de la VS
- On retrouve la chaîne légère monoclonale à l'immunoélectrophorèse des protéines urinaires des 24 heures et sur la mesure des chaînes légères libres sériques
- Il est important de noter que les chaînes légères ne sont pas détectées par la BU, même à des taux très élevés
- L'atteinte rénale est plus fréquente et plus grave que dans les autres types de MM

A retenir

Myélome à VS normale

- Absence de pic :
  - MM à chaînes légères
  - MM non excrétant
  - MM non sécrétant
  - MM avec Ig à activité cryoglobuline

3.6. Bilan initial

Diagnostic

- Examen clinique avec recherche de signes de résorption osseuse
- Mise en évidence de la prolifération plasmocytaire : myélogramme
- Mise en évidence de l'immunoglobuline monoclonale :
  - Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques
  - Electrophorèse et immunoélectrophorèse des urines concentrées
- Mise en évidence de la résorption osseuse :
  - Radiographies standards du squelette axial et des os longs proximaux
  - IRM du rachis entier et du bassin

Pronostic

- Albuminémie
- β2 microglobuline
- Calcémie
- NFS
- Créatininémie
- Etude cytogénétique en FISH avec recherche de la délétion 17p, de t(4;14) supprimer la délétion 13q qui n'est finalement pas pronostique d'après les récentes publications (facteur de confusion dans les études)
- CRP, LDH

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Pré-thérapeutique

- Bilan pré-transfusionnel
- Sérologies hépatites B et C (risque de réactivation après chimiothérapie)

➲ Complications

- Examen clinique
- NFS
- Dosage pondéral des immunoglobulines
- Urée, créatinine, ionogramme
- Protidémie, calcémie
- IRM du rachis entier = pan-rachidienne
- Rechercher une cryoglobulinémie

4. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

4.1. Autres hémopathies à plasmocytes

➲ Plasmocytome solitaire

- Prolifération plasmocytaire en une tumeur unique et localisée :
  - Osseuse le plus souvent
  - Mais peut aussi être extra-osseuse (voies aéro-digestives supérieures, tube digestif)
- Le diagnostic est posé sur la ponction ou la biopsie de la lésion
- Le myélogramme est normal
- Une immunoglobuline monoclonale circulante peut être retrouvée, mais de manière inconstante
- Cette entité peut évoluer en plasmocytomes multiples, voire en myélome multiple
- Le traitement est d'abord local (radiothérapie ou chirurgie d'exérèse), mais une chimiothérapie peut être nécessaire

➲ Leucémie à plasmocyte

- Plasmocytose sanguine supérieure à 2 x 109/L
- Présence fréquente d'un syndrome tumoral : hépatomégalie, splénomégalie, adénopathies
- Elle peut représenter la présentation clinique initiale, mais est plus souvent observée en fin d'évolution d'un MM
- Le pronostic est sombre

➲ Maladie des chaînes lourdes

- C'est un syndrome lymphoprolifératif chronique B, où les cellules malignes (proches des plasmocytes) sécrètent une immunoglobuline ne comprenant qu'une chaîne lourde (absence de chaîne légère)
- Cette chaîne lourde peut être α, γ ou m
- Les maladies des chaînes lourdes γ et m sont rarissimes
- La maladie des chaînes lourdes α est moins rare :
  - Atteint surtout les enfants et les adultes jeunes du bassin méditerranéen ou du Moyen-Orient
  - Les cellules tumorales envahissent préférentiellement les muqueuses digestives (site de sécrétion habituel des IgA), ce qui entraîne un syndrome de malabsorption
  - Peut évoluer vers un lymphome du grêle
  - Une infection à *Helicobacter pylori* semble être responsable de la phase initiale de cette maladie

➲ Amylose AL primitive

- Syndrome lymphoprolifératif à faible potentiel multiplicatif
- Prolifération plasmocytaire médullaire peu importante
- Ces plasmocytes sécrètent une immunoglobuline monoclonale dont la chaîne légère a la capacité particulière de précipiter en des dépôts insolubles au niveau de nombreux tissus de l'organisme

- Ces dépôts sont appelés substance amyloïde AL
- Ils vont altérer la fonction du tissu qu'ils envahissent :
  - Cœur (l'atteinte cardiaque est la principale cause de décès dans cette maladie) : insuffisance cardiaque, troubles du rythme et de la conduction
  - Rein : protéinurie, puis syndrome néphrotique avec évolution vers une insuffisance rénale
  - Système nerveux : neuropathies périphériques, dysautonomie (hypotension orthostatique, troubles du transit, troubles mictionnels, etc.)
  - Tube digestif : glossite, dysphagie, douleurs abdominales, troubles du transit. Cette symptomatologie peut être liée à une dysautonomie ou à une malabsorption
- Le diagnostic est porté sur la mise en évidence de la substance amyloïde sur une biopsie d'un tissu atteint :
  - On biopsie d'abord les glandes salivaires accessoires ou la graisse sous-cutanée abdominale (tissus souvent atteints par le dépôt amyloïde), mais une biopsie « d'organe » est parfois nécessaire (biopsie myocardique, PBR, biopsie neuromusculaire, biopsie digestive, etc.)
  - La coloration au rouge Congo montre une biréfringence typique de la substance amyloïde
  - L'immunohistochimie confirme le caractère AL de cette substance amyloïde
- Le pronostic est lié au type d'organe atteint : pronostic très sombre en cas d'atteinte cardiaque, mauvais en cas d'atteinte rénale
- Le traitement est basé sur celui du MM
- En cas d'atteinte cardiaque ou rénale trop importante, la greffe d'organe doit être envisagée rapidement

Pour comprendre

Différence entre amylose AL primitive et secondaire

- L'amylose AL primitive : c'est une maladie à part entière caractérisée par une prolifération plasmocytaire médullaire et des dépôts de substance amyloïde AL. La prolifération des plasmocytes est très faible (absence d'excès de plasmocytes au myélogramme) et le pronostic de la maladie est conditionné par l'atteinte d'organe
- L'amylose AL secondaire : elle est secondaire à un syndrome lymphoprolifératif. Il existe aussi des dépôts de substance amyloïde AL. Le pronostic est conditionné par l'atteinte d'organe, mais également par la prolifération des cellules du syndrome lymphoprolifératif (des plasmocytes tumoraux dans le MM)

4.2. Gammapathie monoclonale bénigne ou MGUS

Généralités

- Gammapathie monoclonale bénigne = MGUS = *monoclonal gammopathy of undetermined significance* = immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée
- Elle est de plus en plus fréquente avec l'âge : > 1% entre 60 et 70 ans 5 à 8% après 80 ans
- Elle est totalement asymptomatique, donc de découverte fortuite
- Son risque principal est une évolution en hémopathie lymphoïde, avec en 1er lieu le MM. Une MGUS évolue en hémopathie lymphoïde avec une fréquence de 10% à 10 ans et 20% à 20 ans

Description

- Présence d'une immunoglobuline monoclonale affirmée par l'immunofixation des protéines sériques
- Absence d'hémopathie lymphoïde ou d'amylose AL sur le bilan clinique et paraclinique. La MGUS est un diagnostic d'élimination, il est donc posé après avoir éliminé les autres maladies avec présence d'une immunoglobuline monoclonale
- Une MGUS peut être :
  - Isolée (= idiopathique)
  - Associée à une maladie auto-immune
  - Associée à une virose, le pic monoclonal disparaît après la fin de l'infection virale, on parle alors d'**immunoglobuline monoclonale réactionnelle**

Diagnostics à éliminer

- Myélome multiple des os (surtout si pic IgG ou IgA)
- Maladie de Waldenström (surtout si pic IgM)

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Autres hémopathies lymphoïdes (LLC, lymphome, etc.)
- Amylose AL primitive

➲ Bilan à réaliser

- Clinique, recherche :
  - De signes de résorption osseuse
  - D'un syndrome d'insuffisance médullaire
  - D'un syndrome tumoral
  - D'arguments cliniques pour une amylose
- Paraclinique :
  - Myélogramme (il peut être évité chez les patients de plus de 70 ans chez qui le reste du bilan est normal)
  - Radiographies standards du squelette axial et des os longs proximaux, +/- IRM rachidienne
  - Créatininémie
  - Protéinurie des 24 heures avec immunoélectrophorèse des protéines urinaires et recherche de protéinurie de Bence-Jones
  - Calcémie
  - NFS
  - Dosage pondéral des immunoglobulines, à la recherche d'une hypogammaglobulinémie
- Si tout ce bilan est normal, avec un pic inférieur à 30 g/L et une protéinurie de Bence-Jones négative ou minime, on peut poser le diagnostic de MGUS. Mais il faudra reconsidérer ce diagnostic à chacun des bilans que comportera la surveillance

➲ Surveillance

- Sa fréquence dépend du type d'immunoglobuline et des résultats du bilan initial
- Habituellement, elle est d'abord semestrielle pendant 1 an, puis annuelle si le pic reste stable. Si des anomalies sont détectées au bilan initial ou aux bilans suivants, sans qu'un autre diagnostic puisse être posé (exemple : 8% de plasmocytes médullaires pour un MM), la surveillance sera plus rapprochée
- Elle comporte :
  - Examen clinique
  - Electrophorèse des protéines sériques
  - NFS
  - Créatininémie
  - Protéinurie des 24 heures
  - Calcémie

4.3. AUTRES

➲ Maladie de Waldenström

- C'est une hémopathie lymphoïde chronique B rare, caractérisée par :
  - Une prolifération de lymphoplasmocytes (cellules mixtes entre un lymphocyte et un plasmocyte, donc hémopathie mixte entre un lymphome et un myélome)
  - Un pic monoclonal de type IgM
- Il n'y a pas d'atteinte osseuse, ni d'atteinte rénale (en dehors d'une amylose secondaire)
- Le syndrome tumoral est possible (hémopathie proche du lymphome)
- Le syndrome d'hyperviscosité est beaucoup plus fréquent que dans le MM, ainsi que le phénomène d'hématies en rouleaux. Cela est dû à la structure pentamérique des IgM qui augmente de manière plus importante la viscosité plasmatique

➲ Le syndrome POEMS

- POEMS est un acronyme anglais pour :
  - **P**olyneuropathie
  - **O**rganomégalie
  - **E**ndocrinopathie

- **M**onoclonal *gammopathy* = gammapathie monoclonale
- ***S**kin changes* = signes cutanés

- Les 5 éléments du syndrome ne sont pas toujours présents au moment du diagnostic
- 2 critères sont indispensables au diagnostic :
  - Neuropathie axonale démyélinisante
  - Gammapathie monoclonale IgG ou IgA, avec une chaîne légère l le plus souvent

➲ Ostéoporose

- Déminéralisation diffuse, mais sans géodes et avec un bilan de MM normal

5. PRONOSTIC

➲ Score pronostic international = ISS = *International Staging System*

Il est devenu la référence, il est basé sur :

- L'albuminémie > ou < 35 g/L
- Le taux de β2 microglobuline plasmatique < 3,5 mg/L ou > 5,5 mg/L

Il comporte 3 stades :

- Stade I = bon pronostic = survie médiane de 62 mois : MM avec albuminémie ≥ 35 g/L et β2 microglobuline plasmatique < 3,5 mg/L
- Stade II = pronostic intermédiaire = survie médiane de 44 mois : les autres
- Stade III = mauvais pronostic = survie médiane de 29 mois : MM avec β2 microglobuline plasmatique ≥ 5,5 mg/L

Une variante plus récente de ce score existe, il s'agit du R-ISS (pour ISS révisé) et combine :

- Le score ISS
- Les LDH
- Les anomalies cytogénétiques en FISH

➲ Classification de Salmon et Durie

- Elle est plus ancienne et tend à être remplacée par le score ISS de façon systématique
- Elle reflète la masse tumorale
- A connaître pour l'ECN tout de même

🗣 A retenir

Classification de Salmon et Durie

	Stade I	Stade II	Stade III
Immunoglobuline monoclonale en g/L	IgG < 50 IgA < 30	50 < IgG < 70 30 < IgA < 50	IgG > 70 IgA > 50
Chaîne légère urinaire en g/24 heures	< 4	4 à 12	> 12
Hémoglobine en g/dL	> 10	8,5 à 10	< 8,5
Calcémie en mmol/L	< 2,4 (normale)	2,4 à 3	> 3
Nombre de lésions osseuses	0	≤ 3	> 3

Fonction rénale :

- A : normale (créatininémie < 160 µmol/L)
- B : insuffisance rénale (créatininémie > 160 µmol/L)

Très classique, cette classification tend à être remplacée par l'ISS

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Type de MM

- Certains types de MM sont de plus mauvais pronostic :
  - MM à chaînes légères
  - MM IgD
  - Les MM avec une chaîne légère λ sont globalement plus graves que ceux avec une chaîne légère κ (qu'il y ait une chaîne lourde ou non)

➲ Age

- Plus le patient est âgé, plus le pronostic est mauvais
- Il s'agit d'un des facteurs pronostiques les plus importants car il conditionne la possibilité de réaliser une autogreffe ou non

➲ Cytogénétique

- Avec un caryotype médullaire, il est difficile parce que les plasmocytes poussent mal. On préfère donc souvent une étude cytogénétique en FISH sur frottis médullaire
- Les facteurs pronostiques cytogénétiques restent controversés, on peut retenir 2 anomalies de mauvais pronostic :
  - Délétion 17p
  - Translocation (4;14)

➲ Autres

- Mauvaise réponse au traitement, chimiorésistance
- CRP, LDH élevés

6. COMPLICATIONS

6.1. Envahissement médullaire

➲ Anémie

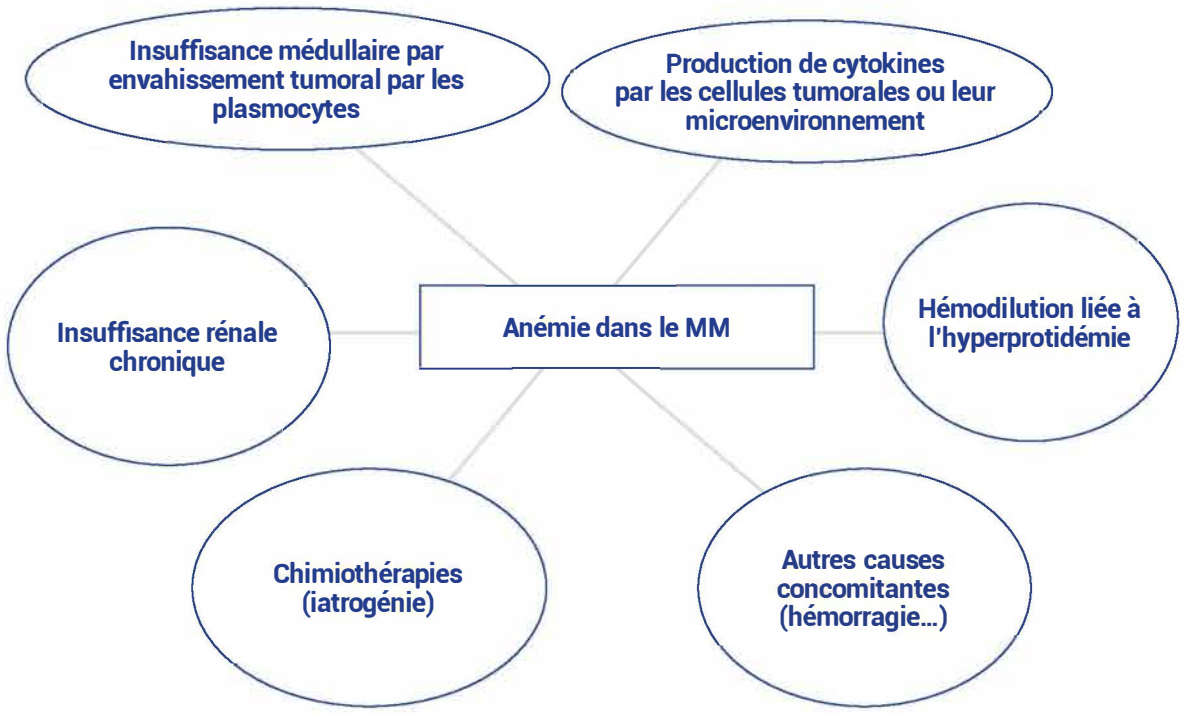
- Avec ses conséquences cardiovasculaires, sur la qualité de vie, etc.
- Voir item 209 « Anémie chez l'adulte et chez l'enfant »

➲ Thrombopénie

- Avec ses conséquences hémorragiques

➲ Neutropénie

- Cf. Complications infectieuses



6.2. Immunodépression

➲ Infections à répétition

- Bactériennes : notamment pulmonaires
- Virales : VZV (sous la forme de zona récidivant), HSV
- Fungiques

➲ Etiologies

Elles sont multiples :

- Neutropénie
- Immunodépression humorale par atteinte des lymphocytes B normaux, elle se traduit par une hypogammaglobulinémie
- Immunodépression cellulaire

Ces éléments peuvent être dus à :

- Un envahissement médullaire par les plasmocytes tumoraux
- Une toxicité des chimiothérapies = immunodépression iatrogène

➲ Bilan

- Examen clinique
- NFS
- Dosage pondéral des immunoglobulines
- Bilan infectieux lorsqu'il existe une symptomatologie évocatrice, avec en 1er lieu la fièvre

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

Pour comprendre

Immunodépression et myélome

- Atteinte des polynucléaires neutrophiles :
  - Infections essentiellement **bactériennes** (cocci Gram positif et bacille Gram négatif), aiguës et engageant rapidement le pronostic vital
  - Plus la neutropénie est profonde, plus le risque infectieux est important. Il commence en dessous de 500 PNN/mm3 et devient majeur en dessous de 200 PNN/mm3
  - Après 8 à 10 jours de neutropénie, il existe un risque important d'infection **fungique**
- Atteinte des lymphocytes B = immunodépression humorale :
  - Infections récidivantes, entre autres à germes encapsulés (pneumocoques, *Hæmophilus*, etc.), à type de sinusite, pneumopathie, diarrhée infectieuse
  - Récurrences virales (VZV, HSV)
- Atteinte de l'immunité cellulaire :
  - Infections virales (herpès, zona)
  - Pneumocystose
  - Tuberculose

Les complications infectieuses sont la 1ère cause de mortalité dans le MM.

6.3. Complications osseuses

Type

- Fractures pathologiques, sur un os fragilisé par :
  - Des géodes
  - Une déminéralisation osseuse diffuse
- Douleurs

Bilan

- Radiographies standards des os fracturés
- Scanner : utile pour l'évaluation précise des lésions osseuses (l'exemple typique est la lésion vertébrale, où l'on doit rechercher un recul du mur postérieur, etc.)

6.4. Complications neurologiques

Compressions nerveuses

- Compression médullaire, compression radiculaire et plus rarement compression de nerfs périphériques

Neuropathies périphériques

- Elles sont très fréquentes dans le MM et sont principalement dues à :
  - Une maladie de dépôt
  - La iatrogénie

Bilan

- **IRM :** utile pour l'évaluation précise du retentissement des lésions osseuses sur les tissus mous (l'exemple typique est la lésion vertébrale, où l'on doit rechercher un retentissement sur la moelle épinière)
- **EMG :** intéressant dans les neuropathies périphériques

6.5. Complications rénales

- Elles sont plus graves et plus fréquentes dans le MM à chaînes légères

6.5.1. Néphropathies tubulaires liées à l'immunoglobuline monoclonale

➲ Rein myélomateux

- Les chaînes légères produites par le MM franchissent librement le glomérule et ne sont pas réabsorbées par le tubule rénal. Elles sont donc excrétées dans les urines
- Dans certaines conditions, ces chaînes légères vont s'associer aux protéines de Tamm-Horsfall (protéine normale de l'anse de Henlé) pour former des agrégats protéiques. Ceux-ci vont obstruer les tubules rénaux (distaux et collecteurs). Il existe alors une insuffisance rénale aiguë par obstruction tubulaire
- Conditions qui favorisent la formation d'agrégats :
  - Type de chaîne légère, en effet, selon leur séquence en acides aminés, les chaînes légères peuvent être plus ou moins toxiques sur le rein, parce qu'elles formeront plus ou moins facilement d'agrégats
  - Toutes les causes d'atteintes rénales non liées à l'immunoglobuline :
    - › Hypovolémie efficace
    - › Hypercalcémie
    - › Syndrome de lyse tumorale
    - › Médicaments néphrotoxiques
    - › Infiltration rénale plasmocytaire
    - › Pyélonéphrites

➲ Syndrome de Fanconi

- Acidose rénale tubulaire avec dysfonction globale du tube contourné proximal
- Le tubule rénal proximal ne réabsorbe plus l'eau, les bicarbonates, le phosphate, le potassium, le glucose, les acides aminés, etc.
- Chez l'adulte, le MM est la 1ère cause de syndrome de Fanconi
- Il faut y penser devant une hypo-uricémie et une hypophosphorémie

6.5.2. Néphropathies glomérulaires liées à l'Immunoglobuline monoclonale

Elles peuvent se présenter en un syndrome néphrotique, un syndrome néphritique ou un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive.

Elles ont 3 étiologies principales en plus du MM en lui-même :

- Amylose AL secondaire
- Maladie de Randall secondaire
- Cryoglobulinémie

6.5.3. Néphropathies non liées à l'immunoglobuline monoclonale

Toutes les complications rénales ci-dessous peuvent aggraver ou déclencher la précipitation des chaînes légères dans les tubules rénaux.

➲ Hypovolémie efficace

- Sur un sepsis, une déshydratation, etc.
- Provoque une insuffisance rénale fonctionnelle, peut aller jusqu'à la nécrose tubulaire aiguë

➲ Hypercalcémie

- Néphrocalcinose
- Lithiases calciques
- Toujours accompagnée d'une déshydratation

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Syndrome de lyse tumorale

- Précipitation rénale de cristaux de phosphate de calcium

➲ Médicaments néphrotoxiques

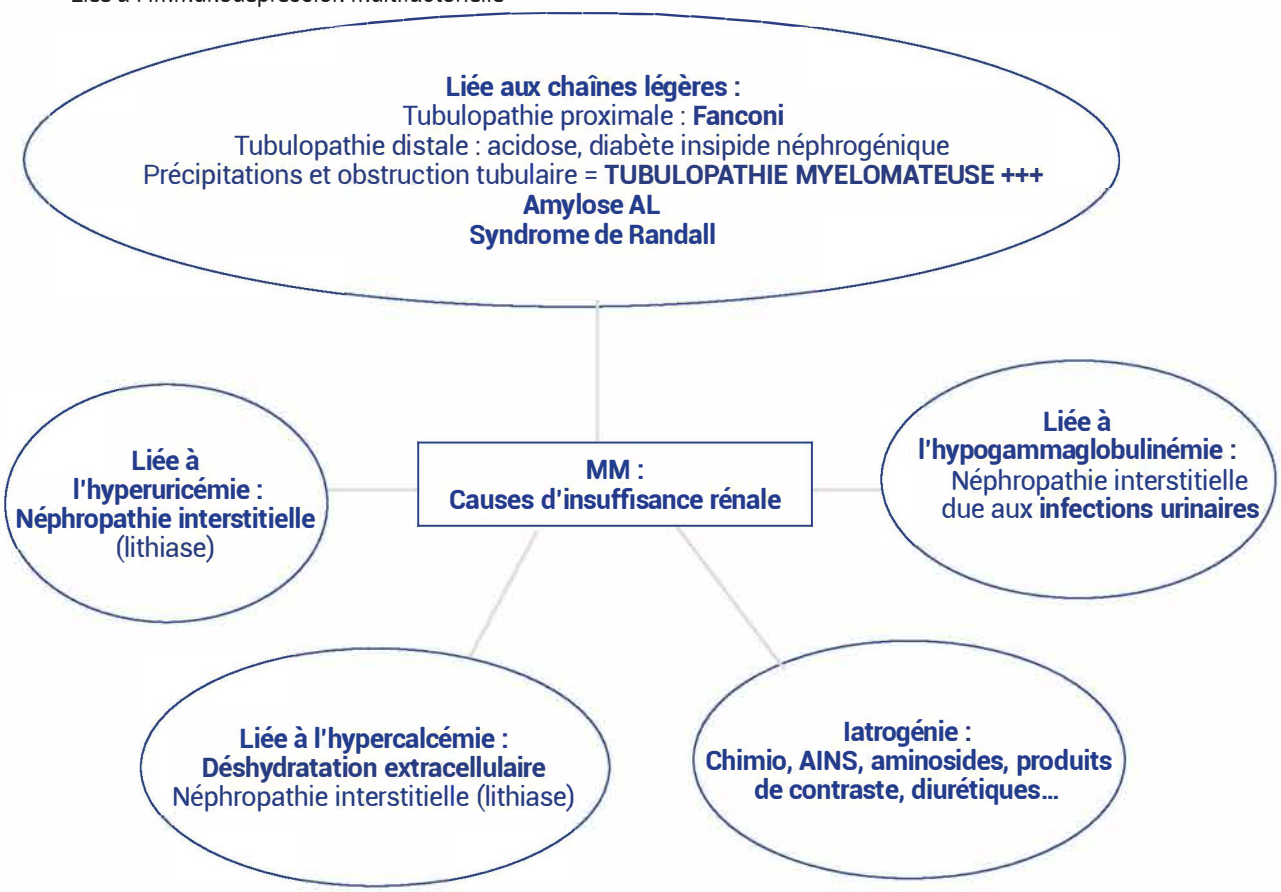
- Les médicaments suivants doivent être utilisés avec beaucoup de précautions (entre autres, une bonne hydratation) et avec une surveillance étroite :
  - Produits de contraste iodés
  - AINS
  - IEC
  - ARAII
  - Aminosides
  - Diurétiques

➲ Prolifération plasmocytaire

- Qui envahit le parenchyme rénal = infiltration rénale plasmocytaire
- Associée à des MM agressifs ou avancés dans leur évolution

➲ Pyélonéphrite

- Liée à l'immunodépression multifactorielle



→ La ponction-biopsie rénale peut poser le diagnostic précis de l'atteinte rénale, mais permet surtout de préciser le pronostic.

6.6. Hypercalcémie

➲ Définition

- Calcémie corrigée supérieure à 2,6 mmol/L
- Rappel : calcémie corrigée = calcémie mesurée + 0.025 x (40 – albuminémie)

➲ Conséquences

- Troubles de l'hydratation : fuite hydrosodée, avec déshydratation extracellulaire puis globale. Cette diminution de la volémie efficace peut provoquer une insuffisance rénale aiguë (d'abord fonctionnelle puis par nécrose tubulaire)
- Troubles neurologiques :
  - Troubles de la vigilance jusqu'au coma
  - Syndrome confusionnel
- Troubles abdominaux :
  - Anorexie
  - Constipation, jusqu'à l'iléus paralytique
  - Douleurs abdominales
- Troubles cardiaques :
  - Tachycardie sinusale
  - Troubles du rythme ventriculaire
- ECG : PR long, QT court, ondes T plates

🗣 A retenir

Signes ECG d'hypercalcémie

- Moyen mnémotechnique « Ta Raquette Plate Perd son Rythme » :
  - Tachycardie sinusale, Raccourcissement du QT, ondes T Plates, PR long, troubles du Rythme ventriculaires et supraventriculaires

6.7. Syndrome d'hyperviscosité plasmatique

➲ Définition

- Augmentation pathologique de la viscosité du plasma
- Dans le MM, il est dû à l'immunoglobuline sécrétée en grande quantité
- Il est beaucoup plus fréquent dans la maladie de Waldenström que dans le MM, en effet, la structure pentamérique des IgM augmente de manière plus importante la viscosité plasmatique

➲ Clinique

- Céphalées
- Troubles de la vigilance, jusqu'au coma
- Vertiges
- Acouphènes
- Hypoacousie
- Phosphènes
- Diminution de l'acuité visuelle
- Asthénie
- Anorexie
- Rarement : thromboses artérielles et/ou veineuses

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Fond d'œil

- C'est le meilleur examen pour évaluer le syndrome d'hyperviscosité, il peut retrouver :
  - Un œdème papillaire
  - Des hémorragies rétiniennes
  - **ET SURTOUT UNE DILATATION DES VEINES RETINIENNES +++**

6.8. Maladies de dépôt (dans le MM)

➲ Amylose AL secondaire

- Elle est secondaire à un syndrome lymphoprolifératif
- Elle est due à des dépôts de substance amyloïde AL
- Le pronostic est conditionné par l'atteinte d'organe (mêmes atteintes que l'amylose AL primitive, cf. ci-dessus), mais également par la prolifération des cellules du syndrome lymphoprolifératif (des plasmocytes tumoraux dans le MM)

➲ Maladie de Randall secondaire

- Elle est également secondaire à un syndrome lymphoprolifératif
- Elle est due à des dépôts de chaînes légères (principalement κ), mais qui ne forment pas de substance amyloïde
- Atteinte rénale principalement (surtout glomérulaire avec un syndrome néphrotique), mais aussi hépatique et cardiaque

➲ Bilan

- Biopsies de différents sites, adaptées aux points d'appels cliniques, à la recherche :
  - De dépôts amyloïdes, argument pour le diagnostic d'amylose
  - De dépôts de chaînes légères rouge Congo négatifs, argument pour le diagnostic de maladie de Randall
- Sans point d'appel clinique, on peut réaliser une biopsie sous-cutanée abdominale, une biopsie des glandes salivaires accessoires ou une biopsie rectale

6.9. Cryoglobulinémie de types I et II

➲ Définition

- Les cryoglobulines sont des immunoglobulines sériques qui précipitent à des températures froides (< 37°C)
- Dans le MM, elles peuvent correspondre à :
  - Une immunoglobuline monoclonale elle-même cryo-précipitante (type I)
  - Une immunoglobuline monoclonale reconnaissant spécifiquement la fraction Fc d'immunoglobulines polyclonales, pour former des complexes immuns qui sont cryo-précipitants (type II)

➲ Circonstances diagnostiques

- Elles sont souvent découvertes lors d'examens systématiques réalisés devant une hémopathie ou une maladie auto-immune
- Elles ont des manifestations variées :
  - Purpura vasculaire, signe d'une vascularite
  - Autres atteintes vasculaires déclenchées par le froid : syndrome de Raynaud, acrocyanose, ulcères
  - Arthralgies
- Atteintes rénales glomérulaires
- Neuropathies périphériques

➲ Diagnostic positif

- Prélèvement sanguin maintenu à 37°C, puis placé à 4°C pendant 7 jours. En cas de cryoglobulinémie, le précipité n'apparaîtra qu'à 4°C

La cryoglobulinémie de type III

- Elle ne rentre pas dans le cadre de cet exposé, puisqu'elle est caractérisée par des complexes immuns qui ne comprennent pas de composant monoclonal

7. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

- Le MM est une maladie jusqu'à aujourd'hui incurable (en dehors de l'allogreffe), la rechute est donc constante. Cependant, son pronostic s'est bien amélioré récemment, avec l'avènement de nouvelles thérapeutiques
- Le parcours personnalisé de soins est déterminé durant une réunion de concertation pluridisciplinaire

7.1. Du myélome multiple (hors programme)

D'authentiques MM sont parfois peu symptomatiques, il vaut mieux alors ne pas les traiter, ils peuvent rester stables pendant longtemps. Pour déterminer si un MM doit être traité ou non, on utilise les critères CRAB. La présence d'un seul de ces critères indique un traitement.

Pour les futurs hématologues

Les critères CRAB

C : hyperCalcémie, avec une calcémie ≥ 2,75 mmol/L

R : insuffisance Rénale, avec une créatininémie ≥ 20 mg/L (≥ 117 mmol/L)

A : Anémie, avec une hémoglobine < 10 g/dL

B : lésions osseuses (***B**one lesion*), lésion lytique (1 seule suffit) ou déminéralisation osseuse diffuse (à l'ostéodensitométrie)

Ne pas confondre : les critères CRAB ne sont ni des critères diagnostiques, ni des critères pronostiques, ils ne permettent que de savoir si l'on doit débuter un traitement ou non.

Il existe depuis 2014 de nouveaux critères de traitement :

- Un ratio κ/λ > 100 sur le dosage des chaînes légères libres sériques
- Une plasmocytose médullaire > 60%
- > 1 lésion focale à l'IRM

7.1.1. Les différents traitements

Corticoïdes

- Une des bases du traitement du MM. Les corticoïdes induisent l'apoptose de nombreuses cellules de l'immunité, dont les plasmocytes
- Un MM devient de moins en moins cortico-sensible avec le temps

Alkylants

- Melphalan, cyclophosphamide
- Effets secondaires principaux : myélotoxicité, cancers secondaires notamment myélodysplasies et leucémies aiguës myéloblastiques, toxicité vésicale

Inhibiteurs du protéasome

- Bortézomib = VELCADE® (IV, SC), carfilzomib (IV) et ixazomib (*per* os)
- Effets secondaires principaux : troubles digestifs, thrombopénie, neuropathie périphérique (surtout bortézomib, mais toxicité moindre avec la forme SC), cardiotoxicité et néphrotoxicité (carfilzomib)

IMiDs

- Thalidomide, lénalidomide = REVLIMID®, pomalidomide
- Effets : immunomodulateurs, inhibiteurs de l'angiogenèse, agents proapoptotiques

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Effets indésirables principaux : maladie thrombo-embolique veineuse, cytopénies, neuropathie périphérique, troubles digestifs

➲ Anticorps monoclonaux

- Anti-CD38 : daratumumab
- Anti-CS1 : elotuzumab
- Ce sont de nouveaux médicaments actuellement en phase d'essais cliniques et très prometteurs

➲ Radiothérapie

- Elle est indiquée dans :
  - Traitement des douleurs osseuses sur lésion maligne ostéolytique, la radiothérapie pourrait par ailleurs diminuer le risque fracturaire
  - Traitement des compressions médullaires (indication discutée)

➲ Autogreffe

- Il s'agit d'une chimiothérapie intensive, en règle générale par melphalan à haute dose, suivie de la réinjection de cellules souches périphériques autologues, préalablement prélevées au patient, afin de raccourcir la durée de l'aplasie induite par le melphalan
- Elle est indiquée chez le sujet jeune (moins de 65 ans)
- Elle s'effectue en chambre stérile d'Hématologie

➲ Allogreffe

- Aujourd'hui abandonnée dans le myélome multiple en dehors d'essais cliniques en raison de sa trop grande toxicité
- C'était le seul traitement potentiellement curateur du myélome

7.1.2. Les différents schéma thérapeutiques

➲ Sujet jeune (< 65 ans)

- Phase d'induction :
  - Comportant 3 à 4 cures de chimiothérapies non aplasiantes
  - Le plus souvent association VELCADE®-THALIDOMIDE-DEXAMETHASONE, VELCADE®-REVLIMID®-DEXAMETHASONE, VELCADE®-CYCLOPHOSPHAMIDE-DEXAMETHASONE
- Autogreffe :
  - Intensification thérapeutique par MELPHALAN haute dose
  - Suivie de la réinjection de cellules souches autologues préalablement prélevées au patient
  - Aplasie de 5 à 10 jours
  - Hospitalisation en secteur stérile
- Phase de consolidation :
  - 2 cures des mêmes chimiothérapies qu'à l'induction
- Phase d'entretien :
  - De plus en plus utilisée
  - Elle fait appel aux IMiDs pour une durée de 2 ans en général
- Traitement des rechutes :
  - Ce traitement dépend :
    - › De la ligne thérapeutique
    - › Des traitements antérieurs et de la qualité de la réponse à ces traitements antérieurs
    - › De l'âge et de l'état général du patient

➲ Sujet âgé (> 65 ans)

- Il existe de nombreux protocoles, les plus utilisés sont :
  - Melphalan + prednisone + thalidomide
  - Melphalan + prednisone + VELCADE®
  - Lénalidomide + dexaméthasone

- Pas d'autogreffe car trop toxique
- Traitement des rechutes :
  - Ce traitement dépend :
    - › De la ligne thérapeutique
    - › Des traitements antérieurs et de la qualité de la réponse à ces traitements antérieurs
    - › De l'âge et de l'état général du patient

7.2. De ses complications

7.2.1. *Envahissement médullaire*

➲ Facteurs de croissance

- EPO

➲ Transfusions

- Voir item « Transfusion sanguine »

➲ Règles hygiéno-diététiques

- Pour la thrombopénie :
  - Pas d'activités à risque traumatique
  - Brossage des dents avec une brosse très souple ou simples bains de bouche
  - Pas de rasage avec lame
  - Contre-indication des IM

7.2.2. *Immunodépression*

➲ Traitement prophylactique

- Traitement substitutif par immunoglobulines polyvalentes en cas d'hypogammaglobulinémie profonde et/ou symptomatique (infections récidivantes)
- Eradication des foyers infectieux
- Traitement prophylactique spécifique :
  - Des infections à virus du groupe herpès : valaciclovir 500 mg x 2/jour
  - De la pneumocystose : BACTRIM forte® 1 comprimé x 3/semaine, associé à une supplémentation en acide folique
  - Vaccination antipneumococcique et antigrippale, le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie
- Contre-indication des vaccins vivants

➲ Traitements spécifiques des infections déjà déclarées

- Dépend de ces infections, mais en général les doses sont plus importantes et la durée de traitement plus prolongée (en raison de l'immunodépression)

7.2.3. *Complications osseuses*

➲ Traitement symptomatique

- Traitement antalgique, allant souvent jusqu'au palier III
- Corset
- Kinésithérapie
- Cimentoplastie : introduction percutanée de ciment liquide dans le corps vertébral
- Kyphoplastie : introduction de ciment à forte viscosité après dilatation par des ballons placés dans le corps vertébral
- Radiothérapie localisée

➲ Bisphosphonates

- Ils diminuent aussi bien les douleurs que le risque de fracture

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

7.2.4. Complications neurologiques

➲ Compressions

- Le traitement repose sur une décompression chirurgicale
- Dans les cas de compressions médullaires, la prise en charge consiste souvent en une laminectomie, puis une ostéosynthèse postérieure

➲ Neuropathie périphérique

- Traitement symptomatique adapté à la symptomatologie :
  - Gêne continue : antidépresseurs tricycliques
  - Gêne paroxystique : anticonvulsivants

A retenir

Suspicion de compression médullaire = URGENCE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

- Demander une IRM pan-médullaire en urgence
- Laminectomie de décompression en urgence par un neurochirurgien ou un chirurgien orthopédique
- +/- Radiothérapie localisée
- Corticothérapie en urgence

7.2.5. Complications rénales

➲ Traitement préventif

Eviter les situations aggravant l'atteinte rénale :

- Bonne hydratation
- Contrôle de la calcémie
- N'utiliser les médicaments suivants qu'en cas de nécessité absolue :
  - Produits de contraste iodés
  - AINS
  - IEC
  - ARAII
  - Aminosides
  - Diurétiques
- Traitement précoce d'une éventuelle pyélonéphrite

➲ Traitement symptomatique

- Selon l'atteinte observée

7.2.6. Syndrome d'hyperviscosité plasmatique

➲ Traitement symptomatique

- Echanges plasmatiques

7.2.7. Traitement symptomatique

- URGENCE THERAPEUTIQUE
- REHYDRATATION par du sérum salé isotonique
- Pas d'alcalinisation des urines
- Bisphosphonates
- Corticothérapie par DEXAMETHASONE après myélogramme du diagnostic en urgence
- Epuration extra-rénale nécessaire dans certains cas

7.2.8. *Maladies de dépôts*

➲ Traitement symptomatique

- Une greffe d'organe (cœur ou rein) peut permettre de gagner du temps pour le traitement étiologique

7.2.9. *Cryoglobulinémie*

➲ Traitement symptomatique

- Dans les formes graves, on peut discuter les échanges plasmatiques

8. SURVEILLANCE

➲ Clinique

- Examen clinique, en insistant sur la recherche de :
  - Douleurs osseuses
  - Signes évocateurs de complication

➲ Paraclinique

- Le meilleur critère de réponse thérapeutique est la diminution du taux du composant monoclonal sur l'électrophorèse des protides sériques :
- Réponse partielle :
  - Diminution de 50% du pic sur l'électrophorèse des protéines sériques
  - Diminution du taux d'excrétion des chaînes légères dans les urines de 75%
- Réponse complète : disparition de l'Ig monoclonale et normalisation du myélogramme
- Lorsqu'un patient est stable (en abstention thérapeutique ou sous traitement), 4 examens simples permettent une surveillance efficace :
  - NFS
  - Electrophorèse des protéines sériques
  - Créatininémie
  - Calcémie

➲ Fréquence

- Dépend du stade évolutif de la maladie : plus espacée en rémission, plus rapprochée en maladie évolutive ou en présence de complications

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

FICHE FLASH

MYELOME MULTIPLE DES OS
ITEM N°317.1

Définition

- Syndrome lymphoprolifératif chronique : prolifération monoclonale de plasmocytes (LB) matures, présents au niveau médullaire et produisant une Ig monoclonale complète ou non

Diagnostic positif

- **Terrain :** adulte > 50 ans, parfois lors de l'évolution d'une MGUS
- **Clinique :**
  - Parfois asymptomatique
  - Douleurs osseuses, fracture pathologique, compression médullaire
  - Syndrome d'hyperviscosité
  - Signes généraux : AEG
  - Complications : symptômes d'hypercalcémie, insuffisance rénale aiguë, infection favorisée par l'immunodépression, insuffisance médullaire...
- Paraclinique : il faut 2 éléments sur 3 pour affirmer le diagnostic :
  - Myélogramme : **plasmocytose médullaire > 10%** (et souvent dystrophie)
  - EPP avec immunofixation : pic (sauf dans les myélomes à chaîne légère) et mise en évidence d'une **Ig monoclonale** (le plus souvent de type IgG ou IgA avec une chaîne légère kappa)
  - Radiographies squelette axial et os longs : **lésions ostéolytiques**

Bilan

- Bilan diagnostique :
  - Myélogramme (voire BOM si besoin)
  - VS, protidémie
  - EPP avec immunofixation et dosage pondéral des Ig (voire dosage des chaînes légères libres sériques)
- Bilan des complications :
  - NFS (anémie, insuffisance médullaire)
  - Bilan phosphocalcique avec albumine (+/- ECG)
  - Urée, créatinine
  - Protéinurie des 24 heures avec immunoélectrophorèse (protéinurie à base de chaîne légère ou d'Ig complète, jamais détectée à la BU)
- Bilan d'imagerie :
  - Radiographies : crâne, rachis, bassin, gril costal, fémurs et humérus
  - IRM du rachis entier et du bassin
- Bilan pronostique : LDH, β2 microglobulinémie, âge, FISH
- Bilan pré-thérapeutique : **bilan** pré-transfusionnel, pré-corticoïdes, ECG +/- ETT

Diagnostic différentiel

- **Les hémopathies à plasmocytes :** plasmocytome solitaire, leucémie à plasmocytes, maladie des chaînes lourdes, amylose AL primitive
- **Les MGUS :** diagnostic d'élimination
- **Autres :** maladie de Waldenström (pic IgM), POEMS syndrome, ostéoporose

Pronostic

- Score ISS :

Stade I	Stade II	Stade III
Albumine > 35 g/L **et** β2 microglobulinémie < 3,5 mg/L	Albumine > ou < 35 g/L	β2 microglobulinémie > 5,5 mg/L

- **Classification de Salmon et Durie :**

	Stade I	Stade II	Stade III
Ig monoclonale (g/L)	IgG < 50 IgA < 30	50 < IgG < 70 30 < IgA < 50	IgG > 70 IgA > 50
Protéinurie (g/24 heures)	< 4	4 à 12	> 12
Hg en g/dL	> 10	8,5 à 10	< 8,5
Ca++ en mmol/L	< 2,4 (normale)	2,4 à 3	> 3
Lésions osseuses	0 lésion	≤ 3	> 3

- **Facteurs péjoratifs : âge, MM** à chaînes légères, MM à IgD, FISH

Complication

- Envahissement et insuffisance médullaire
- Immunodépression et infections
- Complications osseuses : douleurs, fractures pathologiques
- Complications neurologiques : compression, neuropathie périphérique
- Néphropathies : tubulaires (tubulopathie du myélome, maladie de Fanconi), glomérulaires (amylose AL, maladie de Randall, cryoglobulinémie), par hypovolémie, hypercalcémie, syndrome de lyse, iatrogénie, infiltration plasmocytaire, infection
- Syndrome d'hyperviscosité plasmatique
- Hypercalcémie
- Maladie à dépôts : amylose Al, maladie de Randall
- Cryoglobulinémie

Traitement

- Traitement du myélome :
  - Indiqué si présence de critères **CRAB :** hyper**C**alcémie (> 2,75 mmol/L), insuffisance **R**énale (créat > 117 µmol/L), **A**némie (< 10 g/dL), atteinte osseuses (***B**one lesion*)
  - Traitements : corticoïdes ++, chimiothérapie, thérapies ciblées, autogreffe de CSH (voire allogreffe), radiothérapie
  - La rechute est inéluctable

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Traitement des complications :
  - Envahissement médullaire : transfusions et règles hygiéno-diététiques
  - Immunodépression : éradication des foyers infectieux, perfusion d'immunoglobulines, prophylaxie (valaciclovir et Bactrim®), vaccinations (antigrippale et antipneumococcique)
  - Atteinte osseuse : antalgiques, corset, kiné, cimentoplastie, radiothérapie, kyphoplastie, bisphosphonates
  - Atteinte neurologique : laminectomie en urgence en cas de compression médullaire, antalgiques des douleurs neuropathiques
  - Insuffisance rénale : éducation et éviction des facteurs favorisants (attention aux médicaments)
  - Hypercalcémie : hydratation (NaCl), bisphosphonates, diurèse forcée (Lasilix®), voire EER

GAMMAPATHIE MONOCLONALE

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Connaître la démarche diagnostique en présence d'une gammapathie monoclonale

EPS et IEPS | MGUS | MMO | Waldenström | Hyperviscosité | Complications liées à l'activité anticorps de l'Ig

1. DEFINITION

➲ La maladie

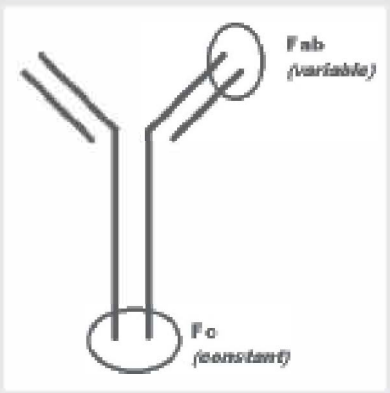
- Les immunoglobulines sont synthétisées par des lymphocytes B activés (le plus souvent lymphoplasmocytes ou plasmocytes). Un clone de lymphocyte B activé ne peut synthétiser qu'un type d'immunoglobuline
- Normalement, les immunoglobulines sont synthétisées de manière polyclonale et régulée, par différents clones de lymphocytes B
- Dans le cas des immunoglobulines monoclonales, un clone de lymphocyte B va proliférer en excès et synthétiser son immunoglobuline de manière dérégulée
- Immunoglobuline monoclonale = dysglobulinémie monoclonale

➲ Ses conséquences

- Les conséquences sur l'état de santé du patient sont de 2 ordres :
  - Retentissement de la prolifération B
  - Pathogénicité de l'immunoglobuline en elle-même

Pour comprendre

L'immunoglobuline



- Les immunoglobulines se composent de 2 chaînes légères et de 2 chaînes lourdes reliées entre elles par des ponts disulfures
- Une immunoglobuline comporte 2 parties :
  - Partie Fab (formée des domaines variables des chaînes légères et des domaines variables des chaînes lourdes) : elle est variable et porteuse du site récepteur de l'antigène
  - Partie Fc (formée des domaines constants des chaînes lourdes) : elle est constante et a de nombreux rôles : fixation du complément, chimiotactisme, catabolisme

Il existe 5 types de chaînes lourdes :

- m : compose l'IgM, synthétisée par un lymphoplasmocyte lors de la réponse immunologique primaire, elle est pentamérique et peu spécifique de l'antigène
- γ : compose l'IgG, synthétisée par un plasmocyte lors de la réponse immunologique secondaire, elle est monomérique et très spécifique de l'antigène
- α : compose l'IgA, synthétisée par un plasmocyte lors de la réponse immunologique au niveau des muqueuses
- δ : compose l'IgD, synthétisée à la surface des lymphocytes B naïfs
- ε : compose l'IgE, synthétisée par un plasmocyte lors de la réponse immunologique contre les parasites et au cours des mécanismes allergiques

• Il existe 2 types de chaînes légères :

- k
- λ

2. GENERALITES

➲ Terrain

- Pathologie du sujet âgé

➲ Fréquence

- La fréquence des immunoglobulines monoclonales augmente avec l'âge, elle atteint plus de 5% des patients après 80 ans

➲ Circonstances du diagnostic

Elles peuvent être classées en 3 parties :

- Fortuite : bilan systématique
- Conséquences de la prolifération B :
  - AEG
  - Douleurs osseuses, fractures, compressions
  - Syndrome d'insuffisance médullaire
  - Infections à répétition
  - Hyperleucocytose
  - Syndrome tumoral
- Conséquences de l'immunoglobuline monoclonale elle-même :
  - Activité anticorps :
    - › Neuropathie périphérique
    - › Anémie hémolytique auto-immune
    - › Purpura thrombopénique immunologique
    - › Cryoglobulinémie de type II
    - › Anticoagulant circulant
    - › Maladie des agglutinines froides
  - Autres :
    - › Syndrome d'hyperviscosité
    - › Amylose
    - › Maladie de Randall
    - › Maladie des chaînes lourdes
    - › Cryoglobulinémie de type I
    - › Atteinte rénale : néphropathie glomérulaire ou tubulaire
    - › Syndrome POEMS

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

A retenir

Le syndrome d'hyperviscosité

- Il accompagne une hyperprotidémie majeure et peut comprendre :
  - Céphalées
  - Troubles de la vigilance, jusqu'au coma
  - Vertiges
  - Acouphènes
  - Hypoacousie
  - Phosphènes
  - Diminution de l'acuité visuelle
  - Asthénie
  - Anorexie
  - Rarement : thromboses artérielles et/ou veineuses
- Demander en urgence un fond d'œil pour confirmer le diagnostic, il montrera :
  - Une dilatation des veines rétiniennes +++
  - Un œdème papillaire
  - Des hémorragies rétiniennes en flammèche
- Il est bien amélioré par les échanges plasmatiques, mais le traitement étiologique est essentiel

3. DIAGNOSTIC POSITIF

Une immunoglobuline monoclonale peut être mise en évidence de différentes manières :

Electrophorèse des protéines sériques

- On observe un pic étroit et élevé dans la zone des gammaglobulines. Cet examen ne permet que de suspecter une immunoglobuline monoclonale, mais pas d'affirmer sa présence

Immunofixation = immunoélectrophorèse des protéines sériques

- Affirme le caractère monoclonal de l'immunoglobuline et donne son type :
  - Chaînes lourdes : g, a, d, e ou m
  - Chaînes légères : k ou l

Composant monoclonal urinaire

- 2 méthodes permettent de mettre en évidence des chaînes légères ayant été filtrées par le rein :
  - Méthode chimique avec recherche d'une protéine thermolabile, c'est la protéinurie de Bence-Jones. Technique uniquement qualitative. Cette technique est désuète +++
  - Immunoélectrophorèse des protéines urinaires des 24 heures : méthode immunologique avec utilisation d'anticorps anti-k ou l, permet d'affirmer la présence d'un pic monoclonal. Technique qualitative et également quantitative. C'est le gold standard +++

Le composant monoclonal urinaire est le plus souvent constitué de chaînes légères, mais parfois d'une immunoglobuline monoclonale complète

A retenir

La protéinurie de Bence-Jones

- Elle correspond aux chaînes légères monoclonales filtrées passivement par le glomérule
- Elle a d'abord été mise en évidence comme étant une protéine thermolabile dans les urines, technique encore utilisée, mais rarement car elle ne permet pas de quantifier la protéinurie de Bence-Jones ni de savoir si elle est composée de chaînes légères k ou l
- Elle peut également être mise en évidence par l'immunoélectrophorèse des protéines urinaires des 24 heures, cette technique permet de quantifier la protéinurie de Bence-Jones et de savoir si elle est composée de chaînes légères k ou λ

➲ Mesure des chaînes légères libres sériques

- Permet de mesurer le taux de chaîne légère libre k et l, un déséquilibre dans le rapport k/l fait évoquer la production monoclonale de l'une des 2 chaînes légères

➲ Autres

- Hyperprotidémie
- VS élevée
- Présence d'hématies en rouleaux, qui est un signe d'hyperprotidémie

Pour comprendre

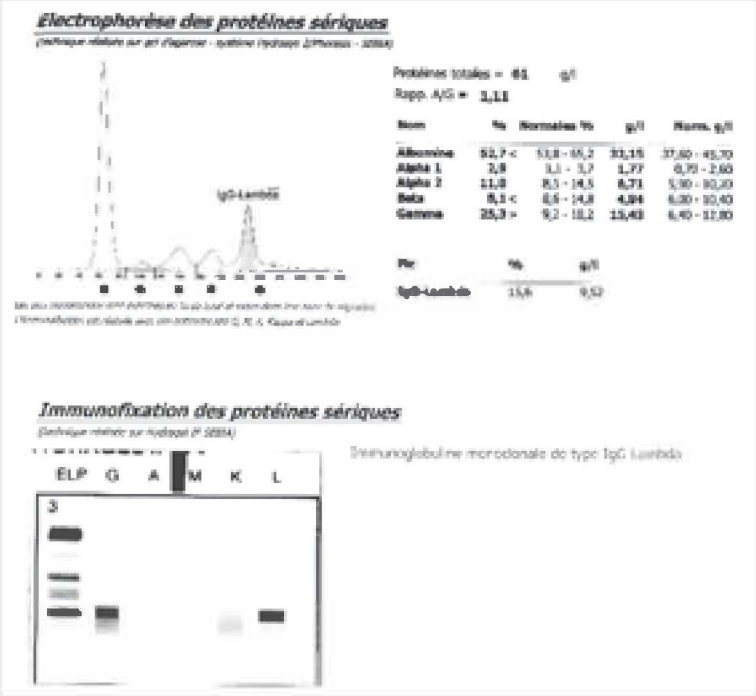
L'électrophorèse des protéines sériques

L'EPS permet la séparation des protéines du sérum en 5 fractions.

En effet, les protéines du sérum, soumises à un champ électrique vont migrer différemment selon leur charge et leur poids moléculaire.

Les 5 différentes fractions protéiques mises en évidence sont :

- L'albumine
- Les a1 et a2 globulines (zones de migration des protéines de l'inflammation : haptoglobuline, CRP...)
- Les b globulines (zone de migration des IgA, de la transferrine...)
- Les gammaglobulines (zone de migration des Ig)



4. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

➲ Elévation des a globulines

- Syndrome inflammatoire
- Syndrome néphrotique

➲ Elévation des b globulines

- Carence martiale (transferrine)
- Hypothyroïdie

➲ Hypergammaglobulines polyclonales

- Hépatopathies chroniques
- Maladies auto-immunes
- Infections virales (VIH, hépatites), bactériennes, parasitaires

5. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

5.1. Etiologies

On peut classer les étiologies des gammapathies monoclonales selon leur fréquence :

➲ Causes fréquentes

- MGUS à IgG/A/M 60%
- Myélome multiple 20%
- Amylose AL primitive 8%
- LLC/lymphomes non hodgkiniens 5%
- Maladie de Waldenström = lymphome lympho-plasmocytaire 3%
- Immunoglobuline monoclonale réactionnelle

➲ Causes rares

- Maladie des chaînes lourdes
- Infections
- Hépatopathies chroniques
- Maladies auto-immunes

On peut aussi les classer selon que l'Ig monoclonale soit une IgM ou non (IgG/A principalement) :

➲ IgM

- MGUS à IgM
- Maladie de Waldenström = lymphome lympho-plasmocytaire
- LLC/lymphomes non hodgkiniens
- Immunoglobuline monoclonale réactionnelle
- Raretés : myélome à IgM, maladie des chaînes lourdes m, amylose à IgM

➲ IgG/A

- MGUS à IgG/A
- Myélome multiple
- Amylose AL primitive
- Immunoglobuline monoclonale réactionnelle
- Raretés : maladie des chaînes lourdes α ou γ

🗣 A retenir

La fréquence des étiologies d'une immunoglobuline monoclonale

- MGUS : 60%
- Myélome multiple : 20%
- Amylose AL primitive : 8%
- LLC et lymphomes non hodgkiniens : 5%
- Maladie de Waldenström : 3%
- Autres : rares

5.2. Bilan étiologique de 1ère intention

5.2.1. *Examen clinique*

Il faut rechercher des signes pouvant orienter vers une des étiologies détaillées plus loin.

➲ Conséquences de la prolifération B

- AEG
- Douleurs osseuses, fractures, compressions
- Syndrome d'insuffisance médullaire
- Infections à répétition
- Hyperleucocytose
- Syndrome tumoral

➲ Conséquences de l'immunoglobuline monoclonale elle-même

- Syndrome d'hyperviscosité plasmatique
- Signes de vascularite au froid
- Signes de neuropathies périphériques
- Signes de thrombose
- Signes évocateurs de complication d'une amylose
- Syndrome de malabsorption

5.2.2. *Paraclinique*

➲ Examens du diagnostic positif de l'immunoglobuline monoclonale

- Electrophorèse des protéines sériques
- Immunoélectrophorèse des protéines sériques
- Recherche d'une protéinurie de Bence-Jones
- Dosage pondéral des immunoglobulines sériques
- Protidémie
- VS et CRP
- Eventuellement, mesure des chaînes légères libres sériques

➲ Examens à visée étiologique

- Myélogramme/biopsie ostéo-médullaire (pas toujours en 1ère intention, cf. ci-dessous)
- NFS (myélome multiple)
- Calcémie (myélome multiple)
- Radiographies standards du squelette axial et des os longs proximaux (comprend crâne, rachis complet [cervical, dorsal, lombaire et sacré], bassin, gril costal, fémurs et humérus) (myélome multiple)

➲ Examens à la recherche de complications

- Recherche d'une activité cryoglobulinémie
- Recherche d'anticoagulant circulant
- Test de Coombs si présence d'une anémie
- Recherche d'anticorps anti-plaquettes si thrombopénie

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

A retenir

Indications du myélogramme devant une immunoglobuline monoclonale

- Le myélogramme est un examen clef dans le diagnostic étiologique d'une immunoglobuline monoclonale
- Chez la plupart des patients, il est réalisé systématiquement
- Cependant, dans 2 types de situations, on ne fera pas de myélogramme devant une immunoglobuline monoclonale :
  - Patients qui ne pourront de toute façon pas recevoir de traitements en raison :
    - D'un état général très dégradé
    - D'un âge avancé
    - De comorbidités
  - Patients qui, quel que soit le diagnostic étiologique, ne réuniront pas les critères nécessaires à l'instauration d'un traitement (exemple d'un myélome multiple sans aucun critère CRAB [voir le chapitre « Myélome multiple »] ou d'une maladie de Waldenström stable et sans complication). On surveillera ces patients régulièrement avec NFS, calcémie, créatininémie et radiographies standards du squelette axial et des os longs proximaux. On ne réalisera le myélogramme que devant l'apparition de symptômes ou d'anomalies biologiques ou radiologiques

5.3. Gammapathie monoclonale bénigne ou MGUS

Généralités

- Gammapathie monoclonale bénigne = MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance = immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée
- Elle est de plus en plus fréquente avec l'âge : > 1% entre 60 et 70 ans, 5 à 8% après 80 ans
- Elle est totalement asymptomatique, donc de découverte fortuite
- Son risque principal est une évolution en hémopathie lymphoïde, avec en 1er lieu le myélome multiple. Une MGUS évolue en hémopathie lymphoïde avec une fréquence de 10% à 10 ans et 20% à 20 ans. Une MGUS à IgG/A risque d'évoluer en myélome, en amylose AL, tandis qu'une MGUS à IgM risque d'évoluer en maladie de Waldenström, en LLC ou en lymphome non hodgkinien

Description

- Présence d'une immunoglobuline monoclonale affirmée par l'immunofixation des protéines sériques
- Absence de signes cliniques évocateurs d'une autre étiologie. La MGUS est un diagnostic d'élimination, il est donc posé après avoir éliminé les autres maladies avec présence d'une immunoglobuline monoclonale :
  - Taux d'Ig monoclonale < 30 g/L
  - Plasmocytose médullaire < 10%
  - Absence de lésions osseuses, d'anémie, d'atteinte rénale, d'hypercalcémie
- Une MGUS peut être :
  - Isolée (= idiopathique)
  - Associée à une maladie auto-immune
  - Associée à une virose, le pic monoclonal disparaît après la fin de l'infection virale, on parle alors d'immunoglobuline monoclonale réactionnelle

5.4. Myélome multiple des os

Cf. item 317.1 « Myélome multiple des os ».

C'est la 2ème cause la plus fréquente d'immunoglobuline monoclonale circulante. Il est détaillé dans le chapitre correspondant.

Diagnostic

- Le diagnostic positif du myélome multiple repose sur 3 éléments :
  - Envahissement médullaire par + de 10% de plasmocytes d'aspect atypique
  - Présence d'une immunoglobuline monoclonale
  - Présence de lésions ostéolytiques
- La présence de 2 de ces 3 éléments permet de poser le diagnostic

5.5. Autres étiologies

5.5.1. *Amylose AL primitive*

➲ Physiopathologie

- Prolifération plasmocytaire médullaire, mais très peu importante
- Ces plasmocytes sécrètent une immunoglobuline monoclonale dont la chaîne légère a la capacité particulière de précipiter en des dépôts insolubles au niveau de nombreux tissus de l'organisme
- Ces dépôts sont appelés substance amyloïde AL

➲ Complications

Ces dépôts vont altérer la fonction du tissu qu'ils envahissent :

- Cœur (l'atteinte cardiaque est la principale cause de décès dans cette maladie) : insuffisance cardiaque, troubles du rythme et de la conduction
- Rein : protéinurie, puis syndrome néphrotique avec évolution vers une insuffisance rénale
- Système nerveux : neuropathies périphériques, dysautonomie (hypotension orthostatique, troubles du transit, troubles mictionnels, etc.)
- Tube digestif : glossite, dysphagie, douleurs abdominales, troubles du transit. Cette symptomatologie peut être liée à une dysautonomie ou à une malabsorption

➲ Diagnostic

Il est porté sur la mise en évidence de la substance amyloïde sur une biopsie d'un tissu atteint :

- On biopsie d'abord les glandes salivaires accessoires ou la graisse sous-cutanée abdominale (tissus souvent atteints par le dépôt amyloïde), mais une biopsie « d'organe » est parfois nécessaire (biopsie myocardique, PBR, biopsie neuromusculaire, biopsie digestive, etc.)
- La coloration au rouge Congo, montre une biréfringence typique de la substance amyloïde
- L'immunohistochimie confirme le caractère AL de cette substance amyloïde (anticorps anti-k ou l)

➲ Pronostic

- Il est lié au type d'organe atteint : pronostic très sombre en cas d'atteinte cardiaque, mauvais en cas d'atteinte rénale

➲ Traitement

- Il est basé sur celui du MM
- En cas d'atteinte cardiaque ou rénale trop importante, la greffe d'organe doit être envisagée rapidement

A retenir

Différences entre amylose AL primitive et secondaire

- L'amylose AL primitive : c'est une maladie à part entière caractérisée par une prolifération plasmocytaire médullaire et des dépôts de substance amyloïde AL. La prolifération des plasmocytes est très faible (absence d'excès de plasmocytes au myélogramme) et le pronostic de la maladie est conditionné par l'atteinte d'organe
- L'amylose AL secondaire : elle est secondaire à un syndrome lymphoprolifératif. Il existe aussi des dépôts de substance amyloïde AL. Le pronostic est conditionné par l'atteinte d'organe, mais également par la prolifération des cellules du syndrome lymphoprolifératif (par exemple des plasmocytes tumoraux dans le MM)

5.5.2. *Maladie des chaînes lourdes*

➲ Physiopathologie

- C'est un syndrome lymphoprolifératif chronique B, où les cellules malignes (proches des plasmocytes) sécrètent une immunoglobuline ne comprenant qu'une chaîne lourde
- Cette chaîne lourde peut être α, γ ou m
- Les maladies des chaînes lourdes g et m sont rarissimes
- Atteint surtout les enfants et les adultes jeunes du bassin méditerranéen ou du Moyen-Orient

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Les cellules tumorales envahissent préférentiellement les muqueuses digestives (site de sécrétion habituel des IgA), ce qui entraîne un syndrome de malabsorption
- Peut évoluer vers un lymphome du grêle
- Une infection à *Helicobacter pylori* semble être responsable de la phase initiale de cette maladie

5.5.3. Maladie de Waldenström

➲ Physiopathologie

- C'est une hémopathie lymphoïde chronique B rare, caractérisée par :
  - Une prolifération de lympho-plasmocytes (cellules mixtes entre un lymphocyte et un plasmocyte, donc hémopathie mixte entre un lymphome et un myélome)
  - Un pic monoclonal de type IgM

➲ Signes cliniques

- Pas d'atteinte osseuse ni d'atteinte rénale (en dehors d'une amylose secondaire)
- Syndrome tumoral possible (hémopathie proche du lymphome)
- Syndrome d'hyperviscosité fréquent, ainsi que le phénomène d'hématies en rouleaux. Cela est dû à la structure pentamérique des IgM qui augmente de manière plus importante la viscosité plasmatique
- Hémorragies par thrombopathie et diminution de la fibroformation
- Neuropathie périphérique par activité anti-MAG
- Cryoglobulinémie

5.5.4. Le syndrome POEMS

POEMS est un acronyme anglais pour :

- **P**olyneuropathie
- **O**rganomégalie
- **E**ndocrinopathie
- *Monoclonal gammopathy* = gammapathie monoclonale
- *Skin changes* = signes cutanés

Les 5 éléments du syndrome ne sont pas toujours présents au moment du diagnostic.

2 critères sont indispensables au diagnostic :

- Neuropathie axonale démyélinisante
- Gammapathie monoclonale IgG ou IgA, avec une chaîne légère l le plus souvent

5.5.5. Maladie de Randall

➲ Définition

- Prolifération monoclonale B avec des dépôts de chaînes légères (principalement κ), mais qui ne forment pas de substance amyloïde

➲ Circonstances diagnostiques

- Cette maladie se présente principalement avec une atteinte rénale (surtout glomérulaire avec un syndrome néphrotique), mais aussi hépatique et cardiaque

➲ Diagnostic

- Il est histologique : dépôt rouge Congo négatif, mais marqué par des anticorps anti-κ ou λ

➲ Etiologies

- Elle est secondaire à un syndrome lymphoprolifératif : myélome multiple, maladie de Waldenström, LLC, lymphomes, etc.

® EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

	MGUS	MYELOME MULTIPLE	AMYLOSE AL PRIMITIVE	MALADIE DE WALDENSTROM
Ig monoclonale	• **Ig < 30 g/L** • **PBJ < 1 g/L**	• **IgG ou IgA > 30 g/L** • **PBJ > 1 g/L**	• **Chaînes légères λ le plus souvent**	**IgM > 3 g/L**
Signes cliniques et biologiques	• Aucun	• AEG • Douleurs osseuses • **C :** hypercalcémie • **R :** insuffisance rénale • **A :** anémie • **B (b**one) : lésions osseuses	• Cœur (l'atteinte cardiaque est la principale cause de décès dans cette maladie) : insuffisance cardiaque, troubles du rythme et de la conduction • Rein : protéinurie, puis syndrome néphrotique avec évolution vers une insuffisance rénale • Système nerveux : neuropathies périphériques, dysautonomie (hypotension orthostatique, troubles du transit, troubles mictionnels, etc.) • Tube digestif : glossite, dysphagie, douleurs abdominales, troubles du transit. Cette symptomatologie peut être liée à une dysautonomie ou à une malabsorption	• Pas d'atteinte osseuse ni rénale • Syndrome tumoral • Syndrome d'hyperviscosité • Hémorragie
Myélogramme	• Plasmocytes < 10% • Infiltration lympho-plasmocytaire < 10%	• Plasmocytes > 10%	• Plasmocytes < 10% • Infiltration lympho-plasmocytaire < 10%	• Infiltration lympho-plasmocytaire > 10%

6. SYNDROMES OU MALADIES LIES AUX PROPRIETES PROPRES DE L'IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

Ce sont des **conséquences** de l'immunoglobuline monoclonale, pas des étiologies.

Ces syndromes peuvent survenir :

- Dans le cadre d'une authentique hémopathie maligne : myélome, Waldenström, amylose AL, LLC...
- Dans le cadre d'une MGUS à IgG/A/M. Dans ce cas, on parle désormais de MGCS (= monoclonal gammopathy of clinical significance = gammapathie monoclonale de signification clinique). Il n'y a pas les éléments diagnostiques suffisants pour une hémopathie maligne, mais il existe tout de même des symptômes en lien avec l'immunoglobuline monoclonale. Les organes les plus touchés sont les reins (tubule ou glomérule), le système nerveux périphérique, la peau. Les mécanismes de ces atteintes sont très variés et nombreux, et dépendent des propriétés de l'immunoglobuline monoclonale

6.1. Cryoglobulinémie

➲ Définition

- Les cryoglobulines sont des immunoglobulines sériques qui précipitent à des températures froides (< 37°C)
- Elles peuvent correspondre à :
  - Une immunoglobuline monoclonale elle-même cryo-précipitante (type I)
  - Une immunoglobuline monoclonale qui reconnaît spécifiquement la fraction Fc d'immunoglobulines polyclonales, pour former des complexes immuns cryo-précipitants (type II)

➲ Circonstances diagnostiques

- Elles sont souvent découvertes lors d'examens systématiques réalisés devant une hémopathie ou une maladie auto-immune
- Elles ont des manifestations variées :
  - Atteintes vasculaires : purpura vasculaire, syndrome de Raynaud, acrocyanose, ulcères
  - Atteintes articulaires : arthralgies
  - Atteintes rénales glomérulaires
  - Atteintes neurologiques : neuropathies périphériques

➲ Diagnostic positif

- Recherche d'une activité cryoglobulinémie : prélèvement sanguin maintenu à 37°C, puis placé à 4°C pendant 7 jours, en cas de cryoglobulinémie, le précipité n'apparaîtra qu'à 4°C

➲ Etiologies

- Primitive (pas de cause retrouvée)
- Secondaire à :
  - Un syndrome lymphoprolifératif : myélome multiple, maladie de Waldenström, LLC, lymphomes, etc.
  - Une infection à VHC (cryoglobulinémie de type II)
  - Une autre infection virale, une infection bactérienne, parasitaire
  - Une maladie auto-immune

➲ La cryoglobulinémie de type III

- Elle ne rentre pas dans le cadre de cet exposé, puisqu'elle est caractérisée par des complexes immuns qui ne comprennent pas de composant monoclonal

6.2. Autres

➲ Anticoagulant circulant

- Dépend de la cible de l'anticorps :
  - Anticorps antiphospholipide => thromboses
  - Anticorps anti-VIII => hémophilie acquise

➲ Maladie des agglutinines froides

- Anémie hémolytique auto-immune, mais seulement au froid. L'immunoglobuline monoclonale a des propriétés particulières qui font qu'elle ne détruit les globules rouges qu'au froid

➲ Anémie hémolytique auto-immune

- Liée à l'activité anticorps de l'immunoglobuline monoclonale
- Cf. chapitre « Anémie »

➲ Purpura thrombopénique immunologique

- Lié à l'activité anticorps de l'immunoglobuline monoclonale
- Cf. chapitre « Thrombopénie »

A retenir

Neuropathie périphérique et immunoglobuline monoclonale

- Elles ont 2 étiologies principales : activité anticorps de l'immunoglobuline monoclonale, contre la myéline (Ac anti-MAG, etc.) ou contre d'autres constituants des neurones
  - On parle de neuropathie à anti-MAG. Le diagnostic positif repose sur la mise en évidence des anticorps anti-MAG dans le sérum et sur l'électro-neuro-myogramme mettant en évidence une neuropathie démyélinisante à prédominance sensitive. Le traitement repose sur le cyclophosphamide (ENDOXAN®) et/ou les anticorps anti-CD20 comme le rituximab
  - Maladies de dépôts : amylose AL principalement

ANNALES INTERNAT, ECN		
Année, dossier	**Enoncé**	**Questions**
2004 **Dossier 8**	Amylose primitive AL révélée par un syndrome néphrotique impur	• **Question 8 :** Poser le diagnostic d'amylose primitive AL • **Question 9 :** Citer les différentes atteintes d'organe de l'amylose primitive AL

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

FICHE FLASH

GAMMAPATHIE MONOCLONALE
ITEM N°317.2

Définition

- Prolifération monoclonale d'un clone de lymphocytes B, à l'origine de la synthèse dérégulée d'une Ig monoclonale en excès

Diagnostic positif

- **Terrain :** sujet âgé
- **Circonstances diagnostiques :**
  - Asymptomatique, découverte fortuite sur un bilan
  - Signes de prolifération B :
    - AEG, douleurs osseuses, insuffisance médullaire, infections, syndrome tumoral, hyperleucocytose
  - Signes liés à l'Ig monoclonale :
    - Par son activité Ac : **neuropathie, AHAI, PTI,** cryo, ACC, maladie des agglutinines froides
    - Par sa synthèse en excès : hyperviscosité, thrombose, amylose, maladie de Randall (au niveau rénal), maladie des chaînes lourdes, cryo, atteinte rénale, POEMS
- **Confirmation diagnostique :**
  - EPP : suspicion devant la présence d'un pic dans les gammaglobulines
  - Immunofixation : **affirme la monoclonalité** de l'Ig et donne son type

Bilan

- **Bilan de confirmation diagnostique :**
  - EPS et IEPP
  - Recherche de chaînes légères dans les urines (protéinurie de Bence-Jones)
  - Immunoélectrophorèse des protéines urinaires des 24 heures
  - Dosage pondéral des Ig **sériques**
  - Mesure des chaînes légères libres plasmatiques
  - Bilan d'hyperviscosité : VS, protidémie, frottis sanguin
- **Bilan étiologique :**
  - **A la recherche d'un MMO : NFS, calcémie, bilan radiographique,** ± myélogramme
- **Bilan des complications :**
  - Bilan dysimmunitaire : recherche de cryo, ACC, Coombs, Ac anti-plaquette
  - NFS
  - Fonction rénale

Etiologies

- MGUS :
  - **Terrain :** la fréquence augmente avec l'âge
  - **Clinique :** asymptomatique donc découverte fortuite
  - **Risque :** évolution vers une hémopathie lymphoïde (MMO ++)
  - **Diagnostic d'élimination :** critères :
    - Taux d'Ig monoclonale < 30 g/L
    - Plasmocytose **médullaire < 10%**
    - Pas d'anémie, d'hypercalcémie, d'atteinte rénale ou osseuse
  - **Prise en charge :** pas de traitement, surveillance

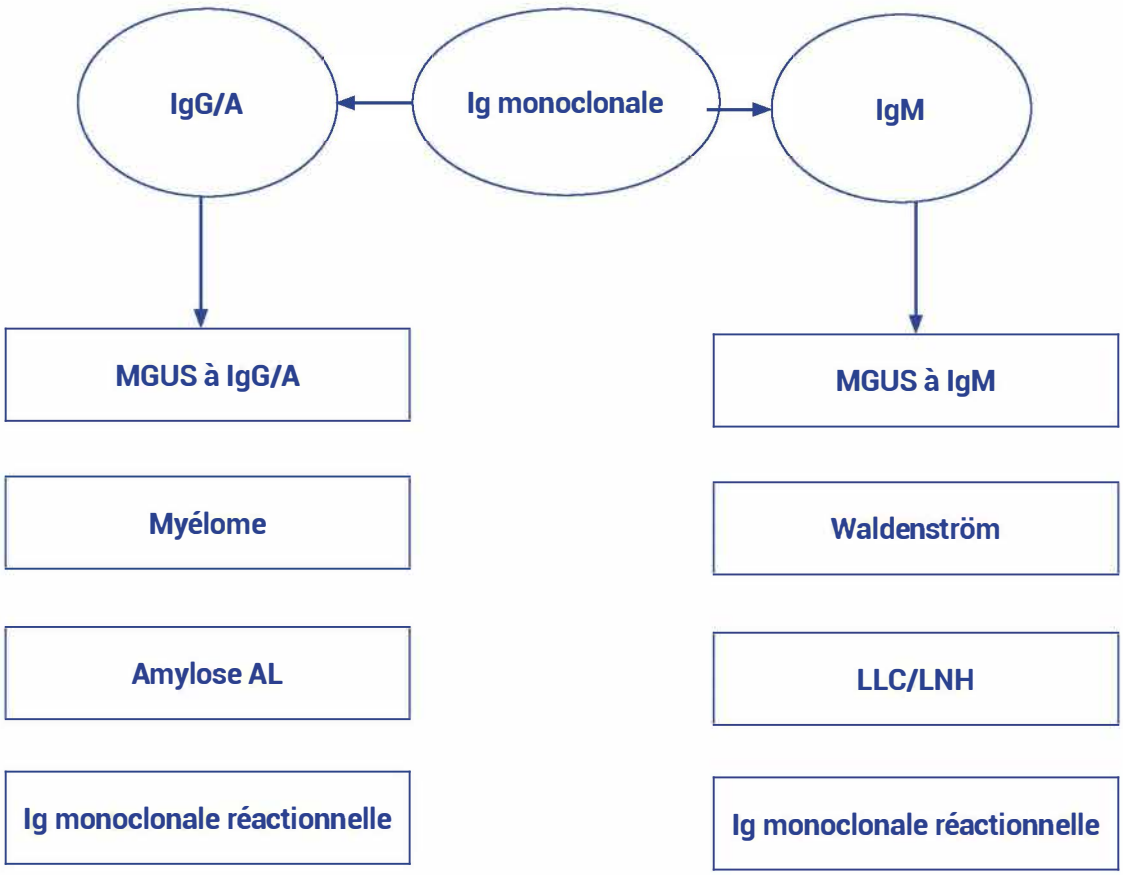
- MMO :
  - 2 éléments sur 3 parmi :
    - › Plasmocytose **médullaire > 10%**
    - › Ig monoclonale (IgG ou A > 30 g/L)
    - › Lésions osseuses
- Amylose AL primitive :
  - **Définition :** prolifération de plasmocytes médullaires synthétisant une Ig monoclonale, dont la chaîne légère précipite dans les tissus, constituant la substance amyloïde AL
  - **Clinique :** conséquences des dépôts :
    - › Atteinte cardiaque, rénale, neurologique et digestive
  - Diagnostic positif :
    - › Biopsie (BGSA, de graisse sous-cutanée, d'organe) avec coloration au rouge Congo
- Maladie de Waldenström :
  - **Définition :** prolifération de lympho-plasmocytes **sécrétant une Ig** monoclonale de type IgM
  - **Clinique :** syndrome tumoral, hyperviscosité, sans atteinte rénale ni osseuse
- POEMS syndrome :
  - Polyneuropathie
  - Organomégalie
  - Endocrinopathie
  - Monoclonale gammapathie
  - *Skin* = signes cutanés
- *Hémopathies lymphoïdes :* LLC, LNH
- Maladie des chaînes lourdes
- Ig monoclonale réactionnelle dans un contexte d'infection virale

➲ Diagnostic différentiel

- **Elévation des α globulines : syndrome inflammatoire, syndrome néphrotique**
- **Elévation des β globulines :** carence martiale, hypothyroïdie
- **Hypergammaglobulinémies :** hépatopathies chroniques, MAI, infections

➲ Remarques sur la cryoglobulinémie

- **Définition : Ig sériques précipitant à des températures froides**
- **Clinique :**
  - Atteinte vasculaire : purpura, Raynaud, acrocyanose, ulcère
  - Atteinte articulaire : arthralgies
  - Atteinte rénale glomérulaire
  - Neuropathie périphérique
- **Diagnostic paraclinique :** recherche d'une activité cryoglobulinémie à 37 puis 4°C
- **Types de cryoglobulinémie :**
  - Type 1 : Ig monoclonale
  - Type 2 : contingents monoclonal et polyclonal avec complexes immuns
  - Type 3 : complexes immuns purement polyclonaux
- **Etiologies :**
  - Primitive
  - Secondaire : syndrome lymphoprolifératif, infection (VHC), MAI


Ig monoclonale
IgG/A
IgM
MGUS à IgG/A
Myélome
Amylose AL
Ig monoclonale réactionnelle
MGUS à IgM
Waldenström
LLC/LNH
Ig monoclonale réactionnelle

TRANSFUSION SANGUINE ET PRODUITS DERIVES DU SANG : INDICATIONS, COMPLICATIONS. HEMOVIGILANCE

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Expliquer les risques transfusionnels, les règles de prévention, les principes de traçabilité et d'hémovigilance | Prescrire une transfusion des médicaments dérivés du sang | Appliquer les mesures immédiates en cas de transfusion mal tolérée.

CGR, plaquettes, PFC | Seuils transfusionnels | Groupe-rhésus 2 déterminations | RAI de moins de 72h | Contrôle ultime au lit du malade (Beth-Vincent) | Dossier transfusionnel | Accident transfusionnel | Hémovigilance

1. GENERALITES

1.1. Les groupes sanguins

➲ Généralités

- Le groupe sanguin d'une personne est l'ensemble des anti gènes portés par ses cellules sanguines
- Il est donc composé des :
  - Groupe érythrocytaire
  - Groupe leucocytaire
  - Groupe plaquettaire
- En fait on utilise souvent le terme « groupe sanguin » pour parler uniquement du groupe érythrocytaire
- Chacun des anti gènes du groupe érythrocytaire peut être classé en systèmes que l'on va détailler ci-dessous
- On n'évoquera pas les groupes leucocytaire et plaquettaire qui sont moins importants en pratique courante

➲ Système ABO

- C'est le système principal et le plus immunogène
- Il y a 4 groupes possibles, liés à la présence ou non des 2 anti gènes du système ABO, l'anti gène A et l'anti gène B :
  - Groupe A : présence de l'anti gène A et absence de l'anti gène B
  - Groupe B : présence de l'anti gène B et absence de l'anti gène A
  - Groupe AB : présence de l'anti gène A et de l'anti gène B
  - Groupe O : absence de l'anti gène A et de l'anti gène B

➲ Système ABO

- Les anti gènes du système ABO sont présents sur de nombreuses cellules :
  - Hématies
  - Endothélium vasculaire
  - Plaquettes
  - Hépatocytes
  - Cellules rénales
  - etc.

- L'organisme synthétise des IgM contre les anti gènes du système ABO qu'il ne possède pas
  - Groupe A : présence d'anti corps anti -B et absence d'anti corps anti -A
  - Groupe B : présence d'anti corps anti -A et absence d'anti corps anti -B
  - Groupe AB : absence d'anti corps anti -A et anti -B
  - Groupe O : présence d'anti corps anti -A et anti -B
- Ces anti corps sont :
  - Réguliers : présents chez tous les individus, selon leur groupe (tous les patients de groupe A ont des anti corps anti -B)
  - Naturels : présents dès les premiers mois de la vie, sans allo-immunisation apparente, c'est-à-dire que l'organisme synthétise ces anti corps sans jamais avoir rencontré l'anti gène correspondant

A RETENIR

- Tous les anti corps dirigés contre les anti gènes des groupes sanguins, sauf ceux dirigés contre le système ABO, sont :
  - Irréguliers : non présents chez tous les individus
  - Immuns : ils résultent d'une allo-immunisation antérieure par :
    - Transfusion d'un anti gène absent chez le patient
    - Passage trans-placentaire au cours d'une grossesse, d'un anti gène absent chez la patiente

Système Rhésus = système RH

- Il comporte de nombreux anti gènes, les plus importants en pratique clinique étant :
  - L'anti gène D (= RH1), il est soit :
    - Présent : on parle de Rhésus positif
    - Absent : on parle de Rhésus négatif
  - Les anti gènes C (= RH2) et c (= RH4), ce sont 2 allèles = 2 versions d'un même gène
  - Les anti gènes E (= RH3) et e (= RH5), ce sont 2 allèles = 2 versions d'un même gène
- Les anti gènes du système Rhésus ne sont présents que sur les hématies
- Les différents groupes Rhésus sont donc :
  - RH+CCEE = RH1+2+3+4-5-
  - RH-CCEE = RH1-2+3+4-5-
  - RH+ccEE = RH1+2-3+4+5-
  - RH-CCEe = RH1-2+3+4-5+
  - RH+cCee = RH1+2+3-4+5+
  - RH-ccee = RH1-2-3-4+5+
  - Etc.

Autres

- Il existe de nombreux autres systèmes, mais comme les antigènes de ces systèmes sont moins immunogènes, leur importance clinique est moindre :
  - Système Kell : l'antigène K (= KEL 1) est le plus immunogène de ce groupe
  - Système Duffy
  - Système Kidd
  - Système MNS
  - Système P
  - Système Lutheran
  - Système Lewis
  - Système Diégo
  - Système Indian
  - Etc.

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

1.2. Physiopathologie des transfusions

➲ Généralités

- Lors d'une transfusion, on introduit directement dans la circulation du receveur des antigènes qui sont potentiellement étrangers
- Ces antigènes peuvent donc provoquer une immunisation, c'est-à-dire la production d'anticorps spécifiques par le receveur
- Sauf dans le cas d'une incompatibilité ABO, où les anticorps sont déjà présents

➲ Conséquences

- La présence de ces anticorps, réguliers ou non, peut avoir plusieurs conséquences lors de la réintroduction de l'antigène pour lequel ils sont spécifiques :
  - Uniquement si l'antigène est présent sur les hématies :
    - › Agglutination des hématies transfusées
    - › Hémolyse des hématies transfusées :
- Conséquences métaboliques
- Inefficacité transfusionnelle globulaire
  - Uniquement si l'antigène est présent sur les plaquettes :
    - › Inefficacité transfusionnelle plaquettaire
  - Pour tous les antigènes :
    - › Syndrome inflammatoire plus ou moins important
    - › Réactions allergiques

➲ Compatibilité érythrocytaire

- On parle de compatibilité lorsqu'un patient ne présente pas d'anticorps pour les antigènes présents sur les hématies transfusées
- Pour le système ABO où les anticorps sont réguliers et naturels :
  - Groupe A :
    - › Présence d'anticorps anti-B et absence d'anticorps anti-A
    - › Donc compatible avec les groupes A et O
  - Groupe B :
    - › Présence d'anticorps anti-A et absence d'anticorps anti-B
    - › Donc compatible avec les groupes B et O
  - Groupe AB :
    - › Absence d'anticorps anti-A et anti-B
    - › Donc compatible avec les groupes A, B, AB et O = receveur universel
  - Groupe O :
    - › Présence d'anticorps anti-A et anti-B
    - › Donc compatible uniquement avec le groupe O
    - › Mais il peut être donné à tous = donneur universel

➲ Compatibilité érythrocytaire

- Pour tous les autres systèmes, les anti corps sont irréguliers et immuns, donc il n'y aucun anti corps au départ
- Mais si le patient rencontre un anti gène étranger, il va développer des agglutinines irrégulières dirigées contre cet anti gène :
  - La RAI devient positive (voir ci-dessous)
  - Le patient devient incompatible pour les hématies portant cet anti gène précis
  - Exemple :
    - › Un patient A RH1 + et KEL1 – reçoit un concentré érythrocytaire A RH1 + et KEL1 +
    - › Rien ne se passe pendant la transfusion
    - › Mais le patient va s'immuniser contre l'anti gène KEL1 qui lui est étranger
    - › Il fabrique des anti corps anti -KEL1, il devient donc incompatible avec les hématies KEL1+
    - › Les anti corps anti -KEL1 sont des agglutinines irrégulières, la RAI se positive donc
    - › Si on retransfuse des hématies KEL1+ à ce patient, les anti corps spécifiques vont se fixer sur ces hématies, avec les conséquences décrites ci-dessus

ATTENTION PIEGE

La compatiblité érythrocytaire

- Pour bien comprendre la compatibilité érythrocytaire, il ne faut pas oublier qu'un concentré érythrocytaire ne contient pas d'anti corps (ou des quanti tés minimes)
- Donc si on transfuse un concentré érythrocytaire de groupe O à un patient de groupe A, c'est une transfusion compatible
- Même si le donneur possède des anti corps anti -A (et anti -B), il n'y a aucune conséquence pour le receveur de groupe A parce que ces anti corps ne sont pas présents dans le concentré érythrocytaire
- Tout cela n'est bien sûr valable qu'en l'absence d'agglutine irrégulière

1.3. Mesures pré-transfusionnelles

Groupage ABO

La règle des 4 x 2

- Les prélèvements sanguins sont réalisés par 2 infirmières différentes, à 2 moments différents
- Par 2 techniques différentes
  - Epreuve plasmatique : identifie les anti corps anti-A et anti-B présents dans le plasma
  - Epreuve globulaire : identifie les anti gènes A et B présents sur les hématies
- Chacune de ces techniques est réalisée par 2 personnes différentes sur chacun des 2 prélèvements
- Les réactifs utilisés pour ces techniques doivent être issus de 2 lots différents

➲ Autre groupage

- Un groupage standard contient en plus du groupage ABO :
  - L'indentification de l'anti gène D (= RH1)
  - L'indentification des autres anti gènes Rhésus : C, E, c, e (= RH2, 3, 4 et 5)
  - L'indentification de l'anti gène K (= KEL1)
- On réalise parfois un groupage étendu, comportant, selon les situations, tout ou partie des systèmes connus de groupes sanguins
- Les indications de groupage étendu = phénotypage étendu sont :
  - Allo-immunisation anti-érythrocytaire complexe
  - Pour valider l'identification d'une agglutinine irrégulière
  - A titre préventif chez les patients polytransfusés

A RETENIR

Caractéristiques de la carte de groupe

- Pour être valide, une carte de groupe doit comporter :
  - Le nom complet du patient, avec sa date de naissance, sans aucune erreur (du type inversion nom de jeune fille/nom marital, Marie à la place de Marie-Louise, etc.)
  - Les deux doubles déterminations sur deux prélèvements différents
  - Le nom du laboratoire
  - Le nom du biologiste et sa signature
- Pour être valide, elle ne doit pas :
  - Etre écrite à la main
  - Comporter d'autocollant

➲ RAI

- = Recherche d'Agglutinine Irrégulière
- Elle consiste en un dépistage de la présence d'anti corps irréguliers et immuns dirigés contre des anti gènes érythrocytaires (= dépistage d'agglutinines irrégulières)
  - On utilise pour cela un panel d'hématies de groupe O mais comportant à leur surface la majorité des anti gènes susceptibles d'être à l'origine d'un accident transfusionnel

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Si ce dépistage est positif, on cherche ensuite à identifier l'anti gène contre lequel est/sont dirigée(s) la ou les agglutinines irrégulières
  - On pourra par exemple identifier un anti corps anti -KEL1
- Avant toute transfusion de concentré érythrocytaire, on doit disposer du résultat d'une RAI datant de moins de 72 heures
  - Moins de 48 heures pour les patients polytransfusés
  - Moins de 21 jours si dans les 6 mois précédents le patient n'a pas :
    - › Reçu de transfusion
    - › Reçu de greffe
    - › Eté enceinte

POUR COMPRENDRE

Les RAI

- Les agglutinines irrégulières sont synthétisées par le système immunitaire lorsque celui-ci est rentré en contact avec un anti gène érythrocytaire étranger.
- Ce processus de synthèse d'anti corps prend un certain temps, il n'est pas immédiat.
- Des agglutinines irrégulières peuvent donc apparaître alors qu'elles n'existaient pas quelques jours avant.
- Ceci explique pourquoi la RAI doit dater :
  - De moins de 72h pour un cas standard
  - De moins de 48h pour un patient polytransfusé qui rencontre potentiellement beaucoup d'anti gènes étrangers, il faut donc contrôler plus souvent
  - Moins de 21 jours dans les cas décrits ci-dessus, puisque dans ce cas le patient n'a pas pu s'immuniser entre-temps puisqu'il n'a rencontré aucun anti gène érythrocytaire étranger pendant 6 mois

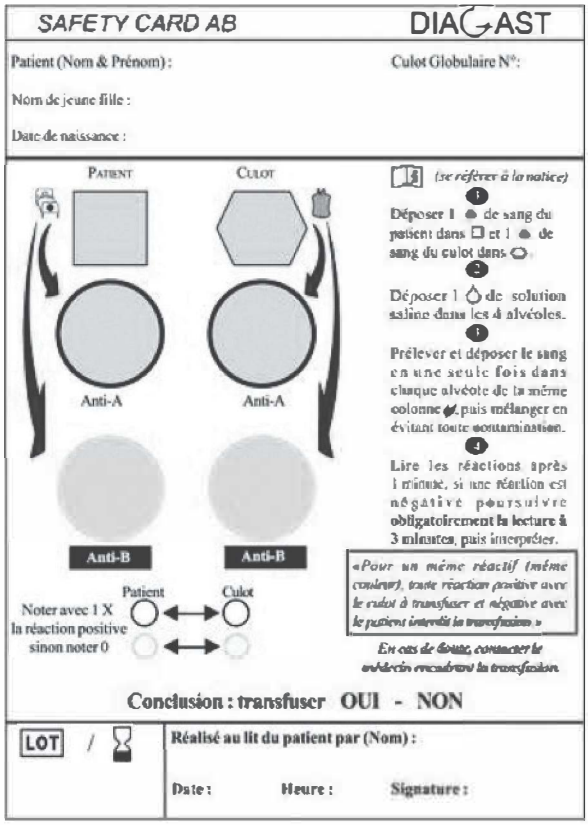
➲ Contrôle de conformité à la réception du produit sanguin labile

- Vérification de l'identité du patient
- Vérification du groupe sanguin du patient sur sa carte de groupe et de l'ensemble du dossier transfusionnel
- Vérification de l'identité du produit sanguin
- Vérification des conditions de transport et de l'intégrité du produit sanguin labile
- Vérification de la concordance des identités
- Un produit sanguin labile doit être utilisé dans les 6 heures suivant sa réception

➲ Contrôle ultime au lit du malade

- Ce dernier contrôle est réalisé par une infirmière sous la responsabilité d'un médecin
- Il comporte :
  - Une vérification de l'identité du patient
  - Une vérification du groupe sanguin du patient sur sa carte de groupe
  - Une vérification de l'identité du produit sanguin
  - Une vérification de la concordance des identités
  - La réalisation d'une carte PTU = Carte Pré-Transfusionnelle Ultime
- La carte PTU vérifie la compatibilité ABO par la méthode de Beth Vincent
  - Elle n'est donc utilisée que pour les concentrés érythrocytaires
  - On fait réagir une goutte de sang du patient avec des anticorps anti-A et avec des anticorps anti-B :
    - › Si on observe une agglutination avec les anticorps anti-A, le patient possède l'antigène A
    - › Si on observe une agglutination avec les anticorps anti-B, le patient possède l'antigène B
  - On fait réagir une goutte de sang du produit sanguin avec des anticorps anti-A et avec des anticorps anti-B
    - › Si on observe une agglutination avec les anticorps anti-A, les hématies du produit sanguin possèdent l'antigène A
    - › Si on observe une agglutination avec les anticorps anti-B, les hématies du produit sanguin possèdent l'antigène B
  - On peut alors reconstituer le groupe du patient et celui du concentré érythrocytaire

- S'il n'y a pas d'incompatibilité ABO, on peut lancer la transfusion
  - › Il faut que le concentré érythrocytaire soit compatible avec le patient
  - › Donc les groupes ne doivent pas nécessairement être identiques
  - › Exemple : concentré de groupe O et patient de groupe A : les groupes ne sont pas identiques mais ils sont compatibles



POUR COMPRENDRE

La réaction de Beth Vincent

- Pour bien comprendre la réaction de Beth Vincent, il faut retenir qu' :
  - on ne mélange pas le sang du patient et le concentré érythrocytaire
  - il n'y a pas d'anti corps anti -A ou anti -B dans le concentré érythrocytaire
- Il ne faut raisonner qu'avec :
  - les anti corps présents sur la carte
  - les anti gènes présents sur les hématies

➲ Sérologies virales

- Sérologie VIH, VHC, VHB
- Elles ne sont plus obligatoires ni en pré, ni en post-transfusionnel

A RETENIR

- En cas d'incompatibilité ABO, les conséquences peuvent être gravissimes (voir ci-dessous le paragraphe « Complications »)
- C'est pourquoi il existe de nombreuses vérifications sur ce système

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

A RETENIR

Les mesures pré-transfusionnelles

- Examen clinique complet, avec évaluation de la tolérance de la cytopénie
- Information du patient et recueil de son consentement éclairé
- 2 déterminations du groupe sanguin
- Une RAI
- Compatibilisation si nécessaire
- Ouverture d'un dossier transfusionnel
- Prescription horodatée du produit sanguin par un médecin identifié, sur une ordonnance nominative, en précisant l'heure prévue de transfusion
  - Pour un concentré plaquettaire, ajouter la numération plaquettaire et le poids du patient
- Contrôle ultime au lit du malade :
  - Vérification de l'identité du patient
  - Vérification du groupe sanguin du patient sur sa carte de groupe
  - Vérification de l'identité du produit sanguin
  - Réalisation d'une carte PTU

2. ORIGINE DES PRODUITS SANGUINS

➲ Don de sang total

- On prélève en moyenne 450 mL de sang sur un donneur, mais ce volume dépend du poids.
- On peut faire un maximum de 5 dons par an pour un homme et 3 dons par an pour une femme, entre 18 et 65 ans.
- Ce don est ensuite centrifugé pour individualiser 3 produits :
  - Un concentré érythrocytaire
  - Un concentré plaquettaire
  - Une unité de plasma

➲ Aphérèse

- Cette technique est détaillée dans le chapitre « Définitions utiles »
- Elle est déclinée de deux manières pour les dons du sang :
  - Cytaphérèse : prélèvement des plaquettes
  - Plasmaphérèse : prélèvement du plasma
- Cette technique permet de récolter une plus grande quanti té de plaquettes ou de plasma, sur un même donneur, que lors d'un prélèvement de sang total.

➲ Plasma

- Le plasma peut être conservé tel quel, pour être utilisé en tant qu'unités de plasma frais congelé
- Il sert aussi à l'élaboration des produits sanguins stables

➲ Sélection des donneurs

- C'est un élément essentiel à la prévention :
  - Des complications du don du sang
  - Des complications infectieuses des transfusions
- Elle comporte :
  - Un interrogatoire poussé, suivi d'un examen clinique adapté
  - NFS
  - Groupage étendu, dont rhésus
  - RAI
  - Sérologies :
    - › VIH
    - › VHC
    - › VHB

  - › CMV
  - › EBV
  - › HTLV-1 et 2
  - › Syphilis
- PCR :
  - › VIH
  - › VHC
  - › VHB
  - › HTLV-1 et 2
  - › CMV

POUR LES FUTURS HEMATOLOGUES

• Certains composants du sang peuvent être obtenus autrement que par des dons du sang :
  - Protéines recombinantes synthétisées par génie génétique, de plus en plus utilisées
  - Hémoglobine artificielle, pour l'instant impossible à utiliser en clinique

3. LES DIFFERENTS PRODUITS SANGUINS ET LEURS MODALITES DE PRESCRIPTION

3.1. Produits sanguins labiles

3.1.1. Les concentrés érythrocytaires (selon les recommandations de l'AFSSAPS)

➲ Généralités

- Il s'agit d'un concentré d'hématies issu d'un don unique de sang total
- Le volume d'un concentré érythrocytaire est d'environ 250 mL, son hématocrite varie de 60 à 80%
- Conservation à 4°C
- Utilisation avant 35 jours de conservation

➲ Les différentes transformations possibles

- Déleucocytation :
  - Consiste à retirer tous les leucocytes du concentré érythrocytaire
  - Cette transformation a pour but de diminuer le risque immunologique et infectieux
  - Elle est obligatoire pour tous les produits sanguins labiles depuis 1998
- Déplasmatisation :
  - Consiste à retirer les dernières traces de protéines plasmatiques du concentré érythrocytaire
- Cryoconservation :
  - Consiste à conserver le concentré érythrocytaire par congélation, après adjonction d'un antigel
- Irradiation :
  - Consiste à utiliser des doses de 25 à 45 grays pour empêcher les cellules contenues dans le concentré érythrocytaire de se multiplier
  - Cette transformation a pour but d'empêcher une éventuelle GVH post-transfusionnelle chez les patients profondément immunodéprimés (voir ci-dessous)

➲ Les différentes qualifications possibles

- Standard :
  - Le concentré érythrocytaire respecte au minimum les compatibilités ABO et RH1
- Phénotypé :
  - Le concentré érythrocytaire respecte au minimum les compatibilités ABO, RH1, RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1
- Compatibilisé :
  - On teste, au laboratoire, la compatibilité du concentré érythrocytaire et du patient

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- On prélève un tube de sang au patient, on extrait son sérum, que l'on met en contact avec le concentré érythrocytaire
  - › Si il y a compatibilité, on n'observe pas d'agglutination
  - › Si il y a incompatibilité, on observe une agglutination
- Comme la RAI, l'épreuve de compatibilisation n'est valable que 72 heures

• CMV négatif :
- Le concentré érythrocytaire est recueilli auprès d'un donneur séronégatif pour le CMV
- En fait la déleucocytation constitue déjà une bonne protection contre la transmission du CMV

3.1.2. Les autres

➲ Concentré plaquettaire

• Concentré plaquettaire standard (= CPS) :
- 1 unité de plaquettes est issue d'un don de sang total
- La posologie habituellement utilisée est d'une unité pour 10 kg de poids
- Il faut donc pooler 6 à 8 unités pour fabriquer un concentré plaquettaire standard, ce qui augmente le risque immunologique et infectieux

• Concentré plaquettaire d'aphérèse (= CPA) :
- Un CPA contient assez de plaquettes pour un patient de poids moyen
- Un CPA est issu d'un seul donneur qui a été recueilli par cytaphérèse, les risques immunologiques et infectieux sont donc diminués

• Pour la transfusion de concentré plaquettaire, il faut respecter autant que possible les groupes ABO.

• Comme les concentrés érythrocytaires, les concentrés plaquettaires sont systématiquement déleucocytés.

➲ Plasma frais congelé

• Il existe plusieurs techniques pour diminuer le risque de transmission virale :
- Plasma viro-inactivé :
  - › Le plasma est soumis à l'action de solvants et de détergents qui détruisent les virus
- Plasma sécurisé par quarantaine :
  - › Le plasma est congelé puis utilisé qu'après avoir contrôlé que le donneur ne s'est pas séropositivé après 3 mois
- Plasma solidarisé :
  - › Si le patient a reçu un produit sanguin donné, on donne le plasma issu du même donneur que les produits sanguins précédemment utilisés

➲ Concentré granulocytaire

• Ce sont des concentrés de polynucléaires neutrophiles obtenus par cytaphérèse

• La tolérance de ces concentrés granulocytaires est très mauvaise, notamment sur le plan pulmonaire

➲ Sang total reconstitué

• Mélange de concentré érythrocytaire, de concentré plaquettaire et de plasma ou d'albumine

3.2. Produits sanguins stables

➲ Albumine

• Obtenue à partir de plasma

• Produits disponibles :
- Albumine 20% isooncotique
- Albumine 4% hyperoncotique

➲ Immunoglobulines

• Obtenues à partir de grandes quantités de plasma

• Elles sont polyvalentes, c'est-à-dire dirigées contre plusieurs antigènes :
- Tous les antigènes reconnus par tous les patients ayant contribué au don

- Sous types :
  - Ig polyvalentes
  - Ig spécifiques
    - › Ig anti D
    - › Ig anti-tétaniques
    - › Ig anti-rabiques

➲ Facteurs de la coagulation purifiés

- A partir de plasma, on ne sélectionne qu'une seule protéine et on la purifie après inactivation virale du plasma
- Exemples :
  - Concentrés de facteur VIII
  - Concentrés de facteur XI
  - Concentrés de facteur Willebrand

➲ Autres

- PPSB : concentré des facteurs pro-coagulants vitamine K dépendants, donc des facteurs II, VII, IX et X
- Concentrés de protéines C
- Concentrés d'antithrombine III

4. INDICATIONS

4.1. Transfusion de concentrés érythrocytaires

➲ Indication de transfusion en elle-même (selon les recommandations de l'AFSSAPS)

- En pratique, la transfusion de concentré érythrocytaire est indiquée en dessous d'un certain seuil d'hémoglobine, qui diffère selon le contexte
- Mais la notion de seuil transfusionnel est critiquée parce que l'indication de transfusion est complexe, prenant en compte :
  - La tolérance clinique de l'anémie
  - Le caractère aigu ou chronique de l'anémie
  - L'étiologie de l'anémie
  - L'existence d'un traitement alternatif (supplémentation en fer, en vitamine, etc)
  - La présence d'un déficit volémique associé
  - L'âge du patient
  - Son degré d'activité habituelle
  - Le pronostic du patient
  - La présence d'antécédents cardio-vasculaires
  - L'examen clinique cardio-vasculaire
  - Ses comorbidités
  - Le taux d'hémoglobine
  - Le choix du patient
- Anémie aiguë :
  - 7 g/dL chez les personnes sans antécédents particuliers.
  - 8-9 g/dL chez les personnes ayant des antécédents cardio-vasculaires.
  - 10 g/dL chez les personnes ne tolérant pas cliniquement les concentrations inférieures ou atteintes d'insuffisance coronaire aiguë ou d'insuffisance cardiaque avérée.
- Anémie chronique :
  - 10 g/dL : les indications sont rares et restreintes aux patients atteints de pathologie cardio-pulmonaire manifestant des signes d'intolérance.
  - 8 g/dL : les indications sont restreintes aux patients devant être actifs et limités dans leur activité, ainsi qu'aux personnes ayant des antécédents cardio-vasculaires.
  - 6 g/dL : la transfusion est généralement indiquée, sauf en cas de bonne tolérance, c'est à dire en cas d'anémie d'installation très progressive (anémie de Biermer, anémies ferriprives, certaines anémies hémolytiques chroniques, anémie de l'insuffisance rénale chronique).

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Indication de transfusion en elle-même (selon les recommandations de l'AFSSAPS)

- Anémie en hématologie et en oncologie :
  - 8 g/dL lorsque la correction spontanée de l'anémie n'est pas prévisible à court terme.
  - Il peut toutefois être plus élevé, jusqu'à 9-10 g/dL dans les circonstances qui augmentent la consommation d'O2 :
    - › Infections sévères
    - › Bronchospasmes
    - › Complications pulmonaires
    - › Complications cardiaques réduisant la réserve fonctionnelle cardiaque (ischémie myocardique, fibrillation auriculaire).

➲ Degrés d'urgence de la transfusion (selon les recommandations de l'AFSSAPS)

- Il existe 3 degrés d'urgence pour la transfusion de concentré érythrocytaire :
- «Urgence vitale immédiate» :
  - Distribution du concentré érythrocytaire sans délai
  - Ni les groupes, ni la RAI ne sont obligatoires
    - › Le prélèvement des 2 déterminations reste indispensable pour avoir un résultat fiable
    - › Dans le cas contraire, il faudra attendre 120 jours pour en avoir une fiable (puisque avant ce délai, des hématies du donneur pourront encore circuler chez le receveur)
  - Un concentré érythrocytaire O RH1- KEL1- est délivré. On garde ce type de concentré érythrocytaire dans le SUV (stock d'urgence vitale)
- «Urgence vitale» :
  - Distribution du concentré érythrocytaire dans un délai inférieur à 30 min
  - Des groupes conformes sont nécessaires
  - La RAI n'est pas obligatoire
- «Urgence relative»
  - Distribution du concentré érythrocytaire dans un délai de 2 à 3 heures
  - Les groupes et la RAI sont nécessaires

➲ Type de concentré érythrocytaire indiqué

- Déplasmatisation :
  - Intolérance aux protéines plasmatiques
  - Antécédents de purpura post-transfusionnel
- Cryoconservation :
  - Phénotype érythrocytaire rare
  - Patient poly-immunisé
- Irradiation :
  - Déficits immunitaires de l'immunité adaptative cellulaire :
    - › Patients ayant bénéficié d'une autogreffe ou d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
    - › Certaines chimiothérapies comme la fludarabine
    - › Déficits congénitaux
    - › Prématurés
- Phénotypé :
  - Femmes en âge de procréer :
    - › La transfusion en concentré érythrocytaire phénotypé diminue le risque d'alloimmunisation
    - › Une allo-immunisation peut avoir des conséquences fœtales lors d'une grossesse éventuelle (voir le chapitre « Anémie »)

➲ Type de concentré érythrocytaire indiqué

    - › Cette indication est réglementairement obligatoire
  - Patients déjà allo-immunisés :
    - › Cela diminue le risque d'une autre allo-immunisation
    - › Cette indication est réglementairement obligatoire
  - Patients poly-transfusés
  - Souhaitable chez tout patient ayant une espérance de vie raisonnable

- Compatibilisé :
  - Patients présentant, ou ayant présenté, ou suspectés de présenter un ou plusieurs alloanticorps érythrocytaires
  - Cette indication est réglementairement obligatoire
- CMV négatif :
  - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques lorsque le donneur et le receveur sont CMV négatifs
  - Une primo-infection CMV chez un patient ayant bénéficié d'une allogreffe de moelle est gravissime

4.2. Transfusion de concentrés plaquettaires

➲ Indication de transfusion en elle-même

- En pratique, la transfusion de concentré plaquettaire est indiquée en dessous d'un certain seuil de plaquettes, qui diffère selon le contexte
- Mais la notion de seuil transfusionnel est critiquée parce que l'indication de transfusion est complexe, prenant en compte :
  - La présence d'un syndrome hémorragique
  - L'étiologie de la thrombopénie : centrale ou périphérique
  - L'existence d'un traitement alternatif (corticothérapie, immunoglobulines polyvalentes, etc.)
  - Le pronostic du patient
  - Ses comorbidités
  - La nécessité d'un geste invasif et le type de geste invasif
  - Le taux de plaquettes
  - Le choix du patient
- Recommandations du nombre de plaquettes nécessaires pour les actes de chirurgie :
  - Détartrage dentaire ≥ 20-30.000 plaquettes/mm^3
  - Anesthésie dentaire régionale ≥ 30.000 plaquettes/mm^3
  - Extractions dentaires ou autre chirurgie mineure ≥ 50.000 plaquettes/mm^3
  - Chirurgie majeure ≥ 80.000 plaquettes/mm^3
  - Neurochirurgie majeure ≥ 100.000 plaquettes/mm^3
- En l'absence de geste invasif particulier, les seuils transfusionnels habituels sont :
  - Pas de fièvre : < 10-20.000 plaquettes/mm^3
  - Fièvre > 38,5°C : < 20-30.000 plaquettes/mm^3

4.3. Autres

➲ Plasma frais congelé

- Hémorragie aiguë entraînant un déficit global des facteurs de la coagulation
- Coagulopathie de consommation, c'est une complication fréquente des CIVD (voir le chapitre « Syndrome hémorragique d'origine hématologique »)
- Déficit congénital d'un facteur de la coagulation pour lequel il n'existe pas de concentré purifié
- Echanges plasmatiques

➲ Concentré granulocytaire

- Infection grave et non maîtrisée chez un patient profondément neutropénique

➲ Sang total reconstitué

- Hémorragie aiguë massive (pour éviter un « syndrome d'hémodilution », voir le paragraphe « Complications »)
- Exsanguino-transfusion du nouveau-né

➲ Albumine

- Hypoprotidémies symptomatiques sur le plan du déficit oncotique
- Echanges plasmatiques
- Insuffisances hépatiques
- Ponctions d'ascites itératives et abondantes

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Immunoglobulines

- Ig polyvalentes :
  - Déficits immunitaires
  - Hémopathies malignes...
- Ig anti D : prévention de l'allo-immunisation materno-fœtale
- Ig anti-tétaniques : sérothérapie du sujet exposé non ou mal vacciné
- Traitement immuno-modulateur d'une pathologie dysimmunitaire

➲ Facteurs de la coagulation purifiés

- Facteurs VIII et IX : Hémophilie
- Facteur Willebrand : maladie de Willebrand
- PPSB : Complications des AVK
- Fibrinogène : CIVD, fibrinolyse...

🧠 A RETENIR

Transfusion d'Ig anti-D

- But : Prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle
- Indications :
  - Toute femme Rh-, en âge de procréer, ayant une transfusion Rh+
  - Prévention au cours de la grossesse en cas de risque de passages d'hématies fœtales
- Au premier trimestre (Risque modéré de passage d'hématies fœtales) :
  - Toute fausse couche spontanée ou menace de FCS du 1er trimestre
  - Toute interruption de grossesse (IVG ou IMG), quel que soit le terme et la méthode utilisée
  - Grossesse môlaire
  - Grossesse extra-utérine (GEU)
  - Métrorragies
  - Choriocentèse (biopsie de villosités choriales), amniocentèse
  - Réduction embryonnaire
  - Traumatisme abdominal
  - Cerclage cervical
- Aux deuxième et troisième trimestres (Risque important de passage d'hématies fœtales) :
  - Interruption médicale de grossesse
  - Fausse couche spontanée tardive
  - Mort fœtale in utero (MFIU)
  - Version par manœuvres externes (VME)
  - Traumatisme abdominal ou pelvien (quel que soit le terme de la grossesse)
  - Intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne (quel que soit le terme de la grossesse)
  - Prélèvement ovulaire : Amniocentèse, cordocentèse, placentocentèse
  - Accouchement, quelle que soit la voie

🧠 A RETENIR

Transfusion et bonnes pratiques

- Les 3 documents obligatoires à donner à la sorti e d'un patient transfusé sont :
  - Courrier indiquant la transfusion avec ses caractéristiques :
    - › Nombre de produits sanguins transfusés
    - › Qualification des produits sanguins transfusés
    - › Tolérance de la transfusion, complications immédiates apparues
  - Ordonnance pour une RAI et des sérologies virales 3 mois plus tard (n'est plus obligatoire)
  - Carte de groupe sanguin

5. COMPLICATIONS

5.1. Généralités

➲ Liste des complications

- Lorsqu'une complication liée à une transfusion est aiguë, on l'appelle « accident transfusionnel »
- Les différents accidents transfusionnels sont :
  - Complications infectieuses :
    - › Bactériennes
    - › Virales
    - › Parasitaires
  - Complications immunologiques :
    - › Hémolyse
    - › Allergie
    - › Syndrome frisson-hyperthermie
    - › Réaction du greffon contre l'hôte
    - › Purpura post-transfusionnel aigu
    - › TRALI
  - Surcharge :
    - › Surcharge volémique
    - › Surcharge en citrate
    - › Surcharge en fer post-transfusionnelle
    - › Transfusion inefficace :
    - › Transfusion globulaire inefficace
    - › Transfusion plaquettaire inefficace
  - Dilution des plaquettes et des facteurs de coagulation

➲ Conduite à tenir devant un accident transfusionnel

- En urgence
- Arrêt de la transfusion
- Prise en charge diagnostique :
  - Monitorage en continu des constantes vitales
  - Examen clinique complet à la recherche d'une étiologie, avec essentiellement :
    - › Rechercher un syndrome infectieux
    - › Recherche d'arguments pour une hémolyse : ictère, splénomégalie
    - › Recherche d'arguments pour une allergie : urticaire, bronchospasme, œdème de Quincke
    - › Auscultation cardio-pulmonaire
  - Prélever :
    - › Une série d'hémoculture
    - › NFS
    - › RAI
    - › Bilan d'hémolyse : LDH, bilirubine, haptoglobine, test de Coombs direct et indirect, schizocytes
    - › Ionogramme, urée, créatinine
    - › Selon l'examen clinique :
- Recherche d'anticorps anti-HLA et anti-leuco-plaquettaires
- Doser tryptase et histamine
- Prise en charge thérapeutique, selon le diagnostic :
  - Mesures de réanimation si nécessaire
  - Biantibiothérapie probabiliste (type C3G + aminoside) en cas de fièvre avec signes de gravité
  - Antihistaminiques, corticoïdes, adrénaline
  - Diurétiques de l'anse

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

Conduite à tenir devant un accident transfusionnel

- Prise en charge réglementaire (uniquement si suspicion de complication infectieuse ou immunologique) :
  - Envoyer la poche pour étude :
    - Bactériologique
    - Virologique
  - Immuno-hématologique
  - Vérifier :
    - L'identité du patient
    - L'identité sur le produit sanguin
    - La carte de groupe
    - La carte PTU
  - Prévenir l'hémovigilance et déclarer l'accident transfusionnel dans les 48 heures

5.2. Complications infectieuses

Bactériennes

- Elles peuvent être dues à :
  - Une bactériémie chez le donneur au moment du don
  - Une poche perméable
  - Une contamination lors de la manipulation de la poche
  - De mauvaises conditions de conservation
- N'importe quelle bactérie peut potentiellement être en cause
- Les complications infectieuses bactériennes peuvent aller jusqu'au choc septique

Virales

- Infections à :
  - VIH : risque résiduel de transmission de 1 transfusion/3.500.000
  - VHB : risque résiduel de transmission de 1 transfusion/640.000
  - VHC : risque résiduel de transmission de 1 transfusion/10.000.000
  - Parvovirus B19
  - CMV :
    - Les mesures préventives diminuent de beaucoup le risque de transmission du CMV
    - Cependant cette infection est très grave chez un immunodéprimé
    - Les patients non immunisés contre le CMV (=séronégatifs) et immunodéprimés reçoivent donc des produits sanguins de donneurs séronégatifs pour le CMV
  - HTLV-1
  - *West Nile Virus*

Autres

- Parasitaires :
  - Paludisme
  - Toxoplasmose
  - Trypanosomiase
  - Filariose
  - Babésiose
- Fongique
- Prion

Prévention

- De nombreuses précautions sont utilisées pour éviter la transmission d'agents infectieux lors d'une transfusion :
  - Sérologies virales étendues et recherche des comportements à risque chez les donneurs
  - Déleucocytation des produits sanguins
  - Solvants et détergents de décontamination virale
  - Filtres

5.3. Complications immunologiques

5.3.1. *Hémolyse*

➲ Mécanismes

- Hémolyse intravasculaire ou intratissulaire liée à la présence d'anticorps dirigés contre les hématies transfusées :
  - Incompatibilité ABO : agglutinines régulières
  - Allo-immunisation anti-érythrocytaire : agglutinines irrégulières

➲ Physiopathologie

- Le tableau peut aller de la gravité extrême (accident mortel) à la simple inefficacité transfusionnelle
- La physiopathologie associe :
  - Réaction immunitaire systémique avec décharge cytokinique
  - Conséquences de l'hémolyse aiguë : hyperkaliémie, acidose
  - Microembolisations diffuses d'agrégats globulaires
  - CIVD

➲ Clinique

1. Le tableau grave

- Il survient pendant la transfusion d'un concentré érythrocytaire
- Il est dû à une hémolyse intravasculaire médiée par le complément et peut comporter :
  - Malaise
  - Frissons
  - Hyperthermie
  - Sueurs
  - Flush
  - Céphalées
  - Douleurs lombaires très évocatrices
  - Oppression thoracique
  - Angoisse
  - Décompensation hémodynamique
    - › Hypotension artérielle
    - › Tachycardie
    - › Choc
  - Décompensation respiratoire :
    - › Polypnée
    - › Désaturation
  - Syndrome hémorragique lié à une CIVD
  - Oligo-anurie

2. Le tableau intermédiaire survient de 2 à 5 jours après la transfusion, l'hémolyse est donc retardée

- Il est dû à une hémolyse intratissulaire splénique et peut comporter :
  - Signes biologiques d'hémolyse avec ictère visible cliniquement
  - Splénomégalie

3. Le tableau bénin est celui d'une inefficacité transfusionnelle (voir ci-dessous)

- Il est dû à une hémolyse intratissulaire splénique a *minima*

➲ CAT en cas d'hémolyse intravasculaire aiguë

- Prise en charge commune (voir 5.1)
- Prélèvements spécifiques :
  - Vérification du groupe sanguin
  - Bilan d'hémolyse (test de Coombs direct, RAI)

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

5.3.2. *Allergie*

➲ Généralités

- Les allergènes peuvent être :
  - Des anti gènes leuco-plaquettaires étrangers
  - Des IgA chez les patients présentant un déficit congénital en IgA
- Quel que soit le produit sanguin transfusé, il reste potentiellement toujours des traces d'anti gènes leuco-plaquettaires ou d'IgA
  - Ces traces sont suffisantes pour déclencher une réaction allergique
  - Pour les IgA, on arrive à diminuer fortement le risque d'allergie en proposant des produits sanguins déplasmatisés

➲ Clinique

- Urticaire, flush
- Bronchospasme
- Diarrhée
- Œdème de Quincke
- Choc anaphylactique

➲ CAT

- Prise en charge commune (voir 5.1)
- Anti-allergie : anti -histaminiques, corticoïdes, adrénaline
- Prévention des transfusions ultérieures : produits sanguins déplasmatisés, anti histaminiques

5.3.3. *Syndrome frisson-hyperthermie*

➲ Généralités

- C'est un accident très fréquent
- Cette complication peut être due à :
  - La présence d'anticorps anti-HLA et anti -leuco-plaquettaires qui ont été fabriqués par le receveur au fur et à mesure des transfusions ou à l'occasion d'une grossesse
    - › Ces anti corps reconnaissent des antigènes leuco-plaquettaires étrangers
    - › Ils peuvent également être à l'origine d'une ineffi cacité transfusionnelle
  - La libération d'interleukines par les polynucléaires neutrophiles et les plaquettes transfusés (IL-1, IL-6)

➲ Clinique

- Il survient pendant la transfusion et/ou jusqu'à 6 heures après, il associe :
  - Malaise
  - Frissons
  - Hyperthermie
  - Sueurs
- Il n'y a jamais de choc et l'évolution est rapidement favorable sous paracétamol, antihistaminique, voire corticothérapie

➲ CAT

- Prise en charge commune (voir 5.1)
- Prévention des transfusions ultérieures : antihistaminiques

ATTENTION PIEGE

Syndrome frisson-hypertermie

Devant une symptomatologie à type de frisson et hyperthermie au cours ou au décours de la transfusion, éliminer tous les diagnostics différentiels avant de conclure à un Syndrome frisson-hypertermie.

5.3.4. *Réaction du Greffon contre l'Hôte (GVH)*

Physiopathologie

- C'est un accident très rare
- Les produits sanguins transfusés peuvent contenir des cellules immuno-compétentes du donneur
- Chez un patient très immunodéprimé, ces cellules peuvent se développer et agresser le receveur qui est alors reconnu comme étranger
- Ces cellules attaquent alors bruyamment :
  - L'épiderme
  - L'épithélium du tube digestif
  - Le foie
- Pour plus de détails sur la GVH, voir le chapitre « Greffe de moelle »

CAT préventive

- Irradiation des produits sanguins

5.3.5. *Purpura post-transfusionnel aigu*

Physiopathologie

- C'est un accident rarissime
- La physiopathologie est mal comprise :
  - Le patient développe des allo-anticorps contre un antigène plaquettaire qui lui est inconnu (le plus souvent HPA-1 = PLA1)
  - Il a rencontré cet antigène sur des plaquettes qu'on lui a transfusées

Tableau

- On observe une thrombopénie périphérique 1 à 2 semaines après la transfusion de plaquettes

5.3.6. *« TRALI »*

Généralités

- TRALI = Transfusion Related Acute Lung Injury
- C'est un accident rarissime
- Des anticorps du donneur dirigés contre les polynucléaires activent ces derniers qui libèrent des cytokines toxiques sur l'épithélium pulmonaire
- On pose le diagnostic en mettant en évidence ces anticorps :
  - Dans le plasma du receveur
  - Dans la poche de produit sanguin
  - Sur les polynucléaires du receveur

Tableau

- C'est celui d'une pneumopathie interstitielle aiguë et grave, survenant quelques heures après la transfusion

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

POUR LES FUTURS HEMATOLOGUES

- Ces différentes complications immunologiques bien individualisées ici sont en réalité souvent intriquées
- Exemples :
  - Syndrome frisson-hyperthermie + manifestations allergiques
  - Syndrome frisson-hyperthermie + hémolyse

5.3.7. *Réaction du Greffon contre L'hôte (GVH)*

Physiopathologie

- C'est un accident très rare
- Les produits sanguins transfusés peuvent contenir des cellules immuno-compétentes du donneur
- Chez un patient très immunodéprimé, ces cellules peuvent se développer et agresser le receveur qui est alors reconnu comme étranger
- Ces cellules attaquent alors bruyamment :
  - L'épiderme
  - L'épithélium du tube digestif
  - Le foie
- Pour plus de détails sur la GVH, voir le chapitre « Greffe de moelle »

CAT préventive

- Irradiation des produits sanguins

5.3.8. *Purpura post-transfusionnel aigu*

Physiopathologie

- C'est un accident rarissime
- La physiopathologie est mal comprise :
  - Le patient développe des allo-anticorps contre un antigène plaquettaire qui lui est inconnu (le plus souvent HPA-1 = PLA1)
  - Il a rencontré cet antigène sur des plaquettes qu'on lui a transfusées

Tableau

- On observe une thrombopénie périphérique 1 à 2 semaines après la transfusion de plaquettes

5.3.9. *« TRALI »*

Généralités

- TRALI = Transfusion Related Acute Lung Injury
- C'est un accident rarissime
- Des anticorps du donneur dirigés contre les polynucléaires activent ces derniers qui libèrent des cytokines toxiques sur l'épithélium pulmonaire
- On pose le diagnostic en met ant en évidence ces anticorps :
  - Dans le plasma du receveur
  - Dans la poche de produit sanguin
  - Sur les polynucléaires du receveur

Tableau

- C'est celui d'une pneumopathie interstitielle aiguë et grave, survenant quelques heures après la transfusion

POUR LES FUTURS HEMATOLOGUES

- Ces différentes complications immunologiques bien individualisées ici sont en réalité souvent intriquées
- Exemples :
  - Syndrome frisson-hyperthermie + manifestations allergiques
  - Syndrome frisson-hyperthermie + hémolyse

5.4. Surcharge

Surcharge volémique

- Cette complication est secondaire à une insuffisance cardiaque gauche, à cause d'une augmentation rapide de la volémie par la transfusion
- C'est la plus fréquente des complications transfusionnelles
- Elle apparaît surtout après une transfusion de concentré érythrocytaire ou de plasma frais congelé
- Les mesures de prévention sont très efficaces :
  - Transfusion lente, chez les sujets à risque on passe un concentré érythrocytaire sur deux heures (durée maximum autorisée)
  - Examen clinique entre chaque produit sanguin, voire pendant la transfusion, avec auscultation cardio-pulmonaire, quantification de la dyspnée et mesure de la tension artérielle
  - Aux premiers signes de surcharge volémique, on administre de petites doses de furosémide de manière préventive

Surcharge en citrate = hypocalcémie

- Le citrate est l'anticoagulant présent dans les produits sanguins labiles
  - C'est un chélateur du calcium (le calcium est un composant indispensable à la coagulation, voir le chapitre « Syndrome hémorragique d'origine hématologique »)
- La surcharge en citrate se rencontre uniquement lors de transfusions massives en produits sanguins labiles
- Elle s'exprime par une hypocalcémie et ses conséquences :
  - Paresthésies
  - Troubles musculaires, de la crampe à la crise de tétanie
  - Troubles du rythme cardiaque
- Le traitement préventif repose simplement sur l'administration de gluconate de calcium IV lors de transfusions massives

Surcharge en fer post-transcriptionnelle

- La surcharge en fer post-transfusionnelle est une surcharge tissulaire en fer proportionnelle au nombre de concentrés érythrocytaires reçus
  - Les concentrés érythrocytaires sont riches en fer
  - Les hématies transfusées ont une durée de vie moindre que des hématies normales
  - Une quantité importante de fer est libérée lors de cette hémolyse précoce
  - De plus, dans les syndromes myélodysplasiques, le fer est peu réutilisé par une érythropoïèse déficitaire
- C'est une complication tardive des transfusions en concentrés érythrocytaires
- La surcharge en fer est un facteur de mortalité important :
  - Insuffisance cardiaque
  - Cirrhose
  - Endocrinopathies
- Les sujets les plus à risque, donc les plus transfusés en concentrés érythrocytaires, sont les patients atteints de :
  - β-thalassémie, la surcharge en fer constitue d'ailleurs le principal facteur pronostique au cours de la β-thalassémie majeure
  - Syndrome myélodysplasique de bas risque
- Le meilleur dépistage de la surcharge post-transfusionnelle en fer est la mesure du coefficient de saturation de la sidérophilinecouplé à celle de la féritine
- Le dosage de la ferritinémie est également utilisé dans le suivi

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ Surcharge en fer post-ranscriptionnelle

- Le traitement repose sur la chélation du fer
  - Dans les autres hémochromatoses, le traitement le plus utilisé est la saignée
  - Ce traitement n'est pas utilisable ici puisqu'il diminue le taux d'hémoglobine, déjà bas chez ces patients nécessitant des transfusions
  - Les trois chélateurs du fer disponibles sont :
    - › Déféroxamine = DESFERAL®, administration IV et très contraignante
    - › Défériprone = FERRIPROX®, administration PO
    - › Déférasirox = EXJADE®, administration PO

5.5. Transfusion inefficace

➲ Transfusion globulaire inefficace

- = Baisse du rendement transfusionnel globulaire
- En moyenne, un concentré érythrocytaire doit augmenter le taux d'hémoglobine de 1 g/dL. Si ce chiffre n'est pas atteint, il existe une baisse du rendement transfusionnel globulaire
- Etiologies :
  - Saignement
  - Hémolyse auto-immune
  - Hémolyse allo-immune :
    - › Agglutinines régulières, donc incompatibilité ABO (rare)
    - › Agglutinines irrégulières (fréquent)
  - Concentré érythrocytaire proche de la péremption
    - › Transfusion
    - › plaquettaire
    - › inefficace
- = Baisse du rendement transfusionnel plaquettaire
- Lorsque les besoins transfusionnels sont supérieurs à 2 concentrés plaquettaires par semaine, il existe une baisse du rendement transfusionnel plaquettaire
- Etiologies :
  - Cause immunologique, on parle alors de « résistance aux plaquettes » :
    - › Présence d'allo-anticorps dirigés contre les antigènes plaquettaires
    - › Ces anticorps se sont développés au fur et à mesure des transfusions ou à l'occasion d'une grossesse
  - Splénomégalie
  - Consommation excessive des plaquettes :
    - › Fièvre
    - › CIVD
    - › Sepsis
    - › Micro-angiopathie thrombotique
    - › Thromboses
  - Concentré plaquettaire proche de la péremption
  - Incompatibilité ABO (les plaquettes expriment les antigènes ABO)

5.6. Dilution des plaquettes et des facteurs de la coagulation

➲ Physiopathologie

- Lors de la transfusion massive et exclusive de concentrés érythrocytaires, à cause d'un saignement aigu par exemple, la concentration en plaquettes et en facteurs de la coagulation diminue
  - Il existe une perte de sang total, mais on n'apporte que des hématies et des solutés de remplissage
  - On parle parfois de « syndrome d'hémodilution »

➲ Prévention

- Dans ces situations, il faut donc apporter un équivalent de sang total reconstitué :
  - Concentrés érythrocytaires

- Concentrés plaquettaires
- Plasma frais congelé

6. INFORMATION DU PATIENT AVANT UNE TRANSFUSION

➲ Modalités d'information

- Oralement et par écrit
- Consigner les informations délivrées dans le dossier médical
- Information réglementairement obligatoire
- La décision de transfusion peut être prise alors que le patient est inconscient :
  - Il faut alors l'informer dès son réveil

➲ Contenu de l'information

- L'indication de la transfusion n'est retenue que lorsque le rapport bénéfices/risques est favorable :
  - Bénéfices :
    - › Expliquer les conséquences de l'anémie sur l'état de santé
    - › Expliquer les conséquences de la thrombopénie sur l'état de santé
  - Risques :
    - › Fréquents : surcharge volémique, syndrome frisson-hypethermie, surcharge en fer (à long terme et uniquement en cas de poly-transfusion)
    - › Rares : autres complications immunologiques, complications infectieuses bactériennes
    - › Rarissimes : complications infectieuses virales et parasitaires
- Expliquer l'utilité du bilan pré-transfusionnel

7. HEMOVIGILANCE

➲ Organisme

- Centralisation au sain de l'EFS (= établissement français du sang) de toutes les activités concernant les produits sanguins :
  - Collecte
  - Préparation
  - Contrôles et hémovigilance
  - Distribution

➲ Traçabilité

- Elle repose sur la tenue du dossier transfusionnel
- Elle est réglementairement obligatoire et dépend de l'EFS et de l'établissement de soin utilisant le produit sanguin
- On doit savoir facilement :
  - Qui a reçu un produit sanguin donné
  - Quels produits sanguins un patient donné a reçus

➲ Déclaration des incidents transfusionnels

- Tout incident au cours d'une transfusion, au décours d'une transfusion ou suspecté d'origine transfusionnelle doit obligatoirement être signalé dans les 6 heures :
  - Au correspondant d'hémovigilance de l'établissement de soin
  - Au correspondant d'hémovigilance de l'EFS
- Tous deux doivent rédiger une fiche d'événement indésirable receveur (= FEIR) et la font parvenir aux autorités de tutelles dans un délai maximum de 48 heures

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

8. ALTERNATIVES AUX TRANSFUSIONS

➲ De concentré érythrocytaire

- Transfusion autologue programmée : on prélève le sang du patient avant un traitement à risque d'anémie, comme une intervention chirurgicale lourde
- EPO : facteur de croissance des érythroblastes
- Fer
- Vitamines B9 et B12
- Hémoglobines artificielles (recherche)
- Production ex-vivo de globules rouges (recherche)

➲ De concentré plaquettaire

- Transfusion autologue programmée : on prélève les plaquettes du patient avant un traitement à risque de thrombopénie, comme une chimiothérapie lourde
- TPO : facteur de croissance des mégacaryocytes
- Substituts plaquettaires (recherche)

ANNALES INTERNAT, ECN		
Année, dossier	**Enoncé**	**Questions**
2009 **Dossier 3**	Hémorragie digestive	• **Question 3 :** Indications des transfusions de culots érythrocytaires
2009 **Dossier 4**	Hémoptysie	• **Question 4 :** Indications des transfusions de culots érythrocytaires

REFERENCES	
AFSSAPS	Transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives, août 2002
XXIIIème conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence	Transfusion érythrocytaire en réanimation, 23 octobre 2003
SFAR	Transfusions de globules rouges, 17 octobre 1993

FICHE FLASH

TRANSFUSION ITEM N°325

Groupe sanguin

- **Groupe ABO: 4 groupes**
  - groupe A : AgA +, AgB-, Ac anti A-, Ac anti B+
  - groupe B : Ag A-, Ag B+, Ac anti A+, Ac anti B-
  - groupe AB : AgA+ et AgB+, Ac anti A- et anti B-
  - groupe O : AgA- et AgB-, Ac anti A+ et anti B+

Dans ce système, les Ac sont dits réguliers et naturels; dans tous les autres systèmes, il s'agit d'Ac irréguliers et immuns que l'on détecte par les RAI

- Rhésus: Ag D (le plus important), il défi nit si le sujet est rhésus + ou rhésus -

Compatibilité

- **Groupe A :** transfusion de CGR A ou O
- **Groupe B :** transfusion de CGR B ou O
- **Groupe AB :** transfusion de CGR A ou B ou AB ou O (receveur universel)
- **Groupe O :** transfusion de CGR O (donneur universel)

Déroulement d'une transfusion

- **Groupage ABO-Rh :** selon la règle des 4x2 : 2 déterminations
  - 2 prélèvements par 2 infirmières à 2 moments différents
  - analyse par 2 personnes différentes,
  - avec 2 techniques différentes sur chaque prélèvement : épreuve plasmatique et épreuve globulaire
  - au moyen de 2 lots de réactifs différents
- **RAI :** recherche d'Ac irréguliers immuns contre les Ag érythrocytaires :
- Il faut des RAI de moins de 72h avant toutes transfusions (48h pour les polytransfusés, 21j si pas d'antécédent de transfusion, greffe, grossesse dans les 6 mois)
- **Sérologies prétransfusionnelles :** facultatives
- **Information et recueil du consentement**
- **Prescription horodatée du PSL par un médecin** en précisant le degré d'urgence
- **Contrôle de conformité à réception du PSL :** conformité du groupe du patient et du groupe du PSL, vérification de l'intégrité du PSL qui doit être utilisé dans les 6h
- **Contrôle ultime au lit du malade :**
  - vérification de l'identité et du groupe sanguin du patient
  - vérification de l'identité du produit
  - réalisation de la carte pré-transfusionnelle ultime : pour vérification ultime de la compatibilité selon la méthode de Beth-Vincent
- **Surveillance pendant toute la durée de la transfusion :** tolérance, constantes, fièvre, frissons...
- **Mise à jour du dossier transfusionnel**
- **Contrôle des RAI :** à 3 mois

Groupe sanguin

- Groupe ABO : 4 groupes
  - groupe **A** : AgA +, AgB-, Ac antiA-, Ac antiB+
  - groupe **B : Ag A-, Ag B+, Ac** antiA+, Ac antiB-
  - groupe AB : AgA+ et AgB+, Ac antiA- et antiB-
  - groupe O : AgA- et AgB-, Ac antiA+ et antiB+

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

Dans ce système, les Ac sont dits réguliers et naturels; dans tous les autres systèmes, il s'agit d'Ac irréguliers et immuns que l'on détecte par les RAI

- **Rhésus:** Ag D (le plus important), il définit si le sujet est rhésus + ou rhésus -

➲ Compatibilité

- **Groupe A :** transfusion de CGR A ou O
- **Groupe B :** transfusion de CGR B ou O
- **Groupe AB :** transfusion de CGR A ou B ou AB ou O (receveur universel)
- **Groupe O :** transfusion de CGR O (donneur universel)

➲ Déroulement d'une transfusion

- **Groupage ABO-Rh :** selon la règle des 4 x 2 : 2 déterminations
  - 2 prélèvements par 2 infirmières à 2 moments différents
  - analyse par 2 personnes différentes,
  - avec 2 techniques différentes sur chaque prélèvement : épreuve plasmatique et épreuve globulaire
  - au moyen de 2 lots de réactifs différents
- **RAI :** recherche d'Ac irréguliers immuns contre les Ag érythrocytaires :
- Il faut des RAI de moins de 72h avant toutes transfusions (48h pour les polytransfusés, 21j si pas d'antécédent de transfusion, greffe, grossesse dans les 6 mois)
- **Sérologies prétransfusionnelles :** facultatives
- **Information et recueil du consentement**
- **Prescription horodatée du PSL par un médecin** en précisant le degré d'urgence
- **Contrôle de conformité à réception du PSL :** conformité du groupe du patient et du groupe du PSL, vérification de l'intégrité du PSL qui doit être utilisé dans les 6h
- **Contrôle ultime au lit du malade :**
  - vérification de l'identité et du groupe sanguin du patient
  - vérification de l'identité du produit
  - réalisation de la carte pré-transfusionnelle ultime : pour vérification ultime de la compatibilité selon la méthode de Beth-Vincent
- **Surveillance pendant toute la durée de la transfusion :** tolérance, constantes, fièvre, frissons...
- **Mise à jour du dossier transfusionnel**
- **Contrôle des RAI :** à 3 mois

➲ Indications

- Transfusion de CGR :
  - anémie aiguë :
    - › Hb < 7 g/dL pour la population générale
    - › < 8 g/dL si antécédent cardiovasculaire
    - › < 10 g/dL si insuffisance coronaire aiguë
  - anémie chronique :
    - › < 6 g/dL toujours
    - › < 8 g/dL si retentissement sur les activités de la vie quotidienne
    - › < 10 g/dL si antécédent cardiopulmonaire
- Transfusion en urgence vitale immédiate (en O-), en urgence vitale ou urgence relative
- Transfusion de plaquettes :
  - en l'absence de fièvre : seuil < 10-20.000 plaquettes/mm^3
  - si fièvre > 38,5°C : seuil < 20-30.000 plaquettes/mm^3
  - manifestations hémorragiques

- Transfusion de PFC :
  - hémorragie aiguë, CIVD

➲ Accidents transfusionnels

- Complications infectieuses :
  - Bactériennes
  - Virales
  - Parasitaires
  - Þ prévention : interrogatoire des donneurs, déleucocytation
- Complications immunologiques :
  - Hémolyse
  - Allergie
  - Syndrome frisson-hyperthermie (diagnostic d'élimination)
  - Réaction du greffon contre l'hôte
- Surcharge :
  - Surcharge volémique (fréquent++)
  - Surcharge en citrate
  - Surcharge en fer post-transfusionnelle
- **Transfusion inefficace :**
  - Transfusion globulaire inefficace
  - Transfusion plaquettaire inefficace
- Dilution des plaquettes et des facteurs de coagulation

➲ Pec d'un accident transfusionnel

- **Prise en charge en urgence :**
  - arrêt immédiat de la transfusion
- prise en charge diagnostique :
  - clinique : constantes, recherche de signes infectieux, signes d'hémolyse, signes d'allergie, auscultation
  - paraclinique : **NFS, RAI, HAA, bilan d'hémolyse, fonction rénale, recherche d'Ac anti-HLA** ou anti-leucoplaquettaires, tryptase et histamine
- prise en charge thérapeutique étiologique : selon la cause suspectée
  - infection : biantibiothérapie probabiliste (C3G+aminoside)
  - allergie : corticoïdes, adrénaline, antihistaminiques
  - surcharge : diurétiques
- prise en charge règlementaire : pour les accidents infectieux ou immunologiques
  - conserver la poche pour analyse
  - vérifier la compatibilité patient/PSL
  - déclarer l'accident à l'hémovigilance dans les 48h

PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES ANTITHROMBOTIQUES

LES OBJECTIFS DU CNCI :

Prescrire et surveiller un traitement anti-thrombotique à titre préventif et curatif, à court et à long terme (P)

HNF, HBPM, Arixtra et AVK | Traitement curatif ou préventif | Education du patient | Risque hémorragique | Surveillance de l'efficacité : TCA, INR | Surveillance de la tolérance : plaquettes

1. HEPARINES A DOSE CURATIVE

1.1. Généralités

➲ Mécanisme d'action

- Polysaccharide de taille variable qui se lie à l'Anti-Thrombine (AT) grâce à une séquence pentasaccharidique spécifique.
- Cette fixation entraîne une augmentation importante (x 1000) de l'activité anti coagulante de l'AT (pour rappel, l'AT active l'inactivation de la thrombine (= facteur IIa), et des facteurs Xa, IXa, XIa, XIIa)
- Les chaînes courtes (<18 saccharides) ne peuvent pas fixer à la fois l'anti thrombine et la thrombine et n'ont alors qu'une activité anti -Xa
  - HNF (chaîne longue) = activité anti -IIa et anti -Xa
  - HBPM (chaîne plus courte) : activité anti -Xa essentiellement, faible activité anti -IIa
  - Fondaparinux (chaîne la plus courte) : activité anti -Xa uniquement

➲ Pharmacocinétique

- Héparine non fractionnée :
  - En IV : demi-vie très courte (30-90min), nécessitant une administration continue (IVSE)
  - En SC : demi-vie d'environ 10 heures, mauvaise biodisponibilité
  - Elimination par le système endothélial donc peut être prescrit en cas d'insuffisance rénale
  - Ne passe pas la barrière fœto-placentaire
- Héparine de bas poids moléculaire et Arixtra® (fondaparinux)
  - Meilleure biodisponibilité et demi-vie plus longue permettant des injections plus espacées que HNF et une efficacité prévisible
  - Elimination rénale (donc CI si Insuffisance rénale)

1.2. Modalités de prescription à dose curative

➲ Recherche des contre-indications

- Communes aux HNF, HBPM et Fondaparinux :
  - Allergie connue
  - Saignement actif
  - Lésion organique susceptible de saigner
  - Chirurgie ou traumatisme grave récent

  - ATCD de TIH (type II) : sauf fondaparinux
  - Trouble de l'hémostase
- Spécifique aux HBPM :
  - Insuffisance rénale sévère (clairance < 30 ml/min)
- Spécifique au Fondaparinux (Arixtra®) :
  - Insuffisance rénale sévère (clairance < 30 ml/min)
  - Grossesse et allaitement
  - Pas de contre-indication si ATCD de TIH
- Certaines contre-indications sont relatives (rapport bénéfice/risque à évaluer) : (liste non exhaustive)
  - Endocardite aiguë infectieuse
  - HTA déséquilibrée
  - Insuffisance rénale modérée (clairance entre 30 et 60 ml/min) : pour fondaparinux et HBPM

➲ Bilan préthérapeutique

- HNF : NFS, Plaquettes, TP, TCA
- HBPM : NFS, Plaquettes (Sauf pour Fondaparinux)

➲ Prescription (doses curatives)

- HNF (les plus fréquemment utilisées) :
  - Héparine sodique intra-veineuse continue : 500 UI/kg/24h ; souvent précédée d'un bolus pour une efficacité immédiate (50 UI/KG)
  - Héparine calcique sous-cutanée : Calciparine® : 500 UI/kg/24h (en 2 ou 3 inj sc/j) ; souvent précédée d'un bolus pour une efficacité immédiate (50 UI/KG)
- HBPM (les plus fréquemment utilisées, en retenir une seule !) :
  - Enoxaparine (Lovenox®) : 100 UI/Kg/12h : 2 injections s-c par jour
  - Tinzaparine (Innohep®) : 175 UI/Kg/24h : 1 injection s-c par jour
  - Daltéparine (Fragmine®) : 100 UI/Kg/12h (2 inj/j)
  - Nadroparine (Fraxiparine®) : 85 UI/Kg/12h (2 inj/j)
  - Nadroparine (Fraxodi®) : 171 UI/Kg/24h (1 inj/j)
- Fondaparinux : Arixtra® :
  - 7,5 mg en 1 injection s-c /jour si poids entre 50 et 100 kg
  - 5 mg si poids < 50 kg ; 10 mg si poids > 100 kg

1.3. Modalités de surveillance

➲ HNF

- Bilan Surveillance de l'efficacité biologique :
  - TCA (objectif entre 2 et 3 fois le témoin) : ne pas utiliser si anomalie préexistante du TCA
  - Activité anti-Xa (= héparinémie) (objectif entre 0,3 et 0,6 UI activité anti-Xa/ml)
  - A doser :
    - › Voie IVSE : à la 6ème heure après le début de l'injection puis 4 à 6h après chaque changement de posologie et systématiquement une fois par jour
    - › Voie Sous-cutanée : 1er prélèvement à mi-chemin entre les 2 premières injections, idem après chaque modification de dose
- Surveillance de la tolérance biologique :
  - Plaquettes 2 fois par semaine pendant 3 semaines puis 1 fois par semaine (risque de TIH)

➲ HBPM et Fondaparinux

- Pas de surveillance d'efficacité sauf dans les cas suivants :
  - Poids extrême (> 120 kg ou < 50 kg)
  - Insuffisance rénale modérée à sévère (entre 30-60 ml/min)
  - Sujets âgés
  - Risque de saignement particulier

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Si surveillance de l'efficacité nécessaire :
  - Activité anti -Xa (objectif variable selon l'HBPM utilisée)
  - PAS de suivi du TCA (inutile : peu ou pas d'allongement)
  - A doser : 4 à 6h après la 3ème injection sous-cutanée
- Surveillance de la tolérance biologique : (sauf pour fondaparinux)
  - Plaquettes 2 fois par semaine pendant 3 semaines puis 1 fois par semaine (risque de TIH)

A RETENIR

Surveillance biologique et clinique

En plus de la surveillance biologique décrite, ne pas oublier la surveillance clinique+++ :
- Amélioration de la pathologie traitée
- Absence de saignement (risque hémorragique)

1.4. Quelle héparine utiliser ?

HBPM

- Les HBPM ont actuellement remplacé les HNF dans une grande majorité des indications du fait d'une plus grande facilité d'utilisation (pas de surveillance de l'efficacité, moins d'injections)
- De plus, risque de TIH moindre que sous HNF
- Principales indications des HBPM :
  - Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire
  - ACFA (phase aiguë)
  - SCA ST+ et ST

HNF

- Utilisées préférentiellement si :
  - Désir de réversibilité rapide de l'anti coagulation
  - Insuffisance rénale sévère (cl < 30 ml/min)

Fondaparinux

- AMM dans les situations suivantes :
  - Traitement curatif des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses profondes

2. HEPARINES A DOSE PREVENTIVE

2.1. Evaluation du risque thrombo-embolique

Risque thromboembolique (élevé, modéré, faible)

- Dépend de 2 facteurs :
  - Type d'intervention chirurgicale ou nature de l'affection médicale
    - › Risque élevé = chirurgie pelvienne, chirurgie carcinologique, chirurgie orthopédique de la hanche et du genou
  - Facteurs de risque thrombo-embolique du patient (âge, ATCD de MTEV, cancer, immobilisation, traitement œstro-progestatif, grossesse et post-partum, obésité, syndrome myélo-prolifératif, troubles de la coagulation (ex : SAPL.)

2.2. Modalités de prescription

Risque faible

- Pas d'héparine préventive
- Bas de contention

➲ Risque modéré

- HBPM en première intention+++ (ou fondaparinux)
  - Enoxaparine (Lovenox®) : 2000 UI/24h
  - Tinzaparine (Innohep®) : 2500 UI/24h
  - Daltéparine (Fragmine®) : 2500 UI/24h
  - Nadroparine (Fraxiparine®) : 2850 UI/24h
  - Fondaparinux : 2,5 mg /24h
- HNF : Calciparine® SC : 5000 UI/12h (0,2 ml), pas de surveillance obligatoire de l'activité anti-Xa

➲ Risque élevé

- HBPM ou fondaparinux en première intention :
  - Enoxaparine (Lovenox®) : 4000 UI/24h
  - Tinzaparine (Innohep®) : 4500 UI/24h
  - Daltéparine (Fragmine®) : 5000 UI/24h
  - Nadroparine (Fraxiparine®) : 2850 UI/24h
  - Fondaparinux : 2,5 mg /24h
- HNF : Calciparine® SC : 5000 UI/12h ou /8h, avec objectif activité anti-Xa entre 1,2 et 1,3 fois le témoin

➲ Affection médicale aiguë : ont l'AMM :

- Héparine calcique : Calciparine® 5000 UI en s/c /12h ou /8h (contrôle de l'activité anti-Xa nécessaire si haut risque thrombo-embolique, avec objectif entre 1,2 et 1,3 fois le témoin)
- Daltéparine® 5000 UI en s/c/24h
- Enoxaparine® 4000 UI en s/c/24h
- Fondaparinux 2,5 mg en s/c/24 h

➲ Durée

- 8 à 10 jours en chirurgie (durée de l'immobilisation)
- Peut être prolongé 30 à 40 jours en orthopédie
- Durée de l'immobilisation en milieu médical

3. COMPLICATIONS LIEES AUX HEPARINES (HNF ET HBPM)

3.1. Hémorragie sous héparine (hnF ou hBPM)

➲ CAT Générale : idem que pour les AVK

- Recherche de signes de gravité+++
- Dosage urgent du TCA (ou activité anti-Xa)
- Evaluer rapidement l'intérêt d'un geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou radiologique
- Arrêter l'héparine si hémorragie grave
- Traitement symptomatique d'une hémorragie (geste local, remplissage, transfusion)
- Recherche d'une étiologie

➲ Prise en charge spécifique

- Antidote : sulfate de protamine (selon la dose d'héparine, l'heure de la dernière injection) (IVSE avec surveillance tensionnelle régulière)
- A réserver aux hémorragies graves car effets indésirables graves (choc anaphylactique, hypotension artérielle)

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

3.2. Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

➲ Généralités

- 2 types de thrombopénie sous héparine :
  - Type 1 : bénigne, d'origine non immune et d'apparition précoce sans complications thrombotiques et régressant malgré la poursuite du traitement par l'héparine
  - Type 2 (= TIH) : potentiellement grave, d'origine immune et en règle générale d'apparition plus tardive (entre J5 et J8 ++, parfois plus précoce si traitement récent par héparine, parfois plus tardivement)
- Plus fréquent sous HNF que sous HBPM
- Diagnostic difficile dans certains contextes (réanimation, post-op) car plusieurs étiologies sont possibles à la thrombopénie

➲ Prévention

- Primaire :
  - Respect des indications des héparines
  - Durée d'utilisation la plus courte possible (relai AVK précoce)
  - Utilisation préférentielle des HBPM
- Secondaire :
  - Remise d'un certificat ou port d'une carte avec informations sur la contre-indication formelle aux héparines

3.2.1. Suspicion diagnostique (quand rechercher une TIH ?)

➲ Evoquer le diagnostic

Patient sous héparine ET au moins un des éléments suivants

- Numération plaquettaire < 100 000/mm³ et/ou une chute relative des plaquettes sur deux numérations successives (plus de 30%) sous traitement par héparine
- Thromboses veineuses ou artérielles sous traitement par héparine
- Résistance à l'héparinothérapie avec extension du processus thrombotique initial
- Même si le patient n'est plus sous héparine, devant la survenue d'une thrombose ou d'une thrombocytopénie

  ¼ A noter : rareté++ des hémorragies lors d'une TIH

3.2.2. Bilan diagnostic si TIH suspectée :

➲ Faire systématiquement :

- Confirmer la thrombopénie par un nouveau prélèvement sur tube citraté pour éliminer une fausse thrombopénie à l'EDTA
- Recherche de CIVD systématique (Fg, D-dimères, TP, TCA, complexes solubles)
- Recherche en laboratoire spécialisé :
  - Anti corps anti -PF4 (test ELISA)
  - Test d'agrégation plaquettaire

➲ Confirmation diagnostique

- Repose sur un faisceau d'arguments :
  - Chronologie compatible
  - Sémiologie compatible (thrombose artérielle et/ou veineuse)
  - Biologie compatible (anti -PF4 et test d'agrégation)
  - Pas d'autre étiologie retrouvée à la thrombopénie
  - Normalisation après arrêt de l'héparine+++ : ré-ascension dès 48h après arrêt (le PLUS important !)

ATTENTION PIEGE

- La TIH peut exister sans thrombopénie ! (chute des plaquettes sans thrombopénie)
- Les deux types de tests (immunologique et fonctionnel) sont complémentaires et permettent d'améliorer la sensibilité (proche de 100%). Il est donc nécessaire d'effectuer systématiquement une recherche immunologique

3.2.3. *Conduite à tenir*

En urgence

- Arrêter l'héparine dès la suspicion diagnostique ++++
- Faire le bilan diagnostic sus-cité
- Recherche systématique de thrombose veineuse profonde et artérielle par doppler
- Traitement anti thrombotique substitutif : Danaparoïde sodique (Orgaran®) ou Lépirudine (Refludan®)
- Surveillance quotidienne des Plaquettes jusqu'à normalisation
- Puis relai AVK dès que plaquettes normalisées

NE PAS OUBLIER !

- Déclaration à la PHARMACOVIGILANCE++ (PMZ)
- Contre-indication à vie aux HBPM et HNF
- Port d'une carte
- Ne jamais utiliser les AVK seuls à la phase aiguë d'une TIH

POUR LES FUTURS HEMATOLOGUES

- Si pas de ré-ascension des plaquettes ou thrombose sous Orgaran®, évoquer une réaction croisée et prescrire du Refludan®
- Sous Orgaran® : surveillance activité anti -Xa et plaquettes

4. ANTI-VITAMINE K

4.1. Généralités

Principaux AVK commercialisés en France

- Fluindione (Previscan® 20 mg) : demi-vie longue (environ 30 heures), délai d'action 3 à 4 jours
- Warfarine (Coumadine® 2 et 5 mg) : demi-vie longue (environ 40 heures), délai d'action de 4 jours
- Acénocoumarol (Sintrom® : 4 mg et Minisintrom ® : 1 mg) : demi-vie courte (8-9 heures), délai d'action 2 à 4 jours

Contre-indications

- Toute situation à risque de saignement (saignement actif en cours, lésion susceptible de saigner, trauma récent, chirurgie, hypertension artérielle sévère non contrôlée, ulcère gastro-duodénal..)
- Insuffisance rénale sévère (Clairance < 20 ml/min)
- Trouble préexistant de l'hémostase
- Grossesse (1er et 3ème trimestre)

Mécanisme d'action

- Bloque le cycle métabolique de la vitamine K au niveau hépatique
- Synthèse des facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX, X, protéines C et S) altérée

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

A RETENIR

Demi-vie des AVK

- Ils sont tous per os
- Les AVK à demi-vie longue permettent d'obtenir une anti coagulation plus stable
- Le délai d'action dépend de chaque traitement mais dépend également de la demi-vie propre de chaque protéine de la coagulation : l'équilibre thérapeutique ne peut alors être atteint qu'au bout d'une semaine seulement.

4.2. Objectifs de l'INR

INR à 2,5 (entre 2 et 3)

- ACFA
- Maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)
- Prévention des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...
- Prévention de la récidive d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine
- Prothèse valvulaire biologique (durée = 3 mois)
- Prothèses mécaniques en position aortique : sans autre facteur de risque ou de 2ème génération
- Prothèses mécaniques en position tricuspide INR à 3,7 (entre 3 et 4,5)
- Prothèses mécaniques en position mitrale
- Prothèses mécaniques en position aortique : avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA...) ou de 1ère génération
- Valvulopathies mitrales (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) : dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelée en échographie transœsophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiographie

POUR COMPRENDRE

L'INR (International Normalized Ratio)

C'est un mode d'expression standardisé du temps de Quick (TQ) :

INR = (TQ patient (sec) / TQ témoin (sec)) ISI

(ISI = International Sensitivity Index : spécifique du réactif thromboplastine utilisé)

L'INR n'a pas d'unité et il est indépendant du réactif utilisé (donc peut être comparé même s'il est réalisé dans des laboratoires différents)

Chez un sujet non traité, l'INR est égal à 1

4.3. Relai héparine – AVK

Relais

- Précoce (dès que possible, souvent dès J1 de l'introduction d'héparine)
- Co-prescription héparine - AVK nécessaire jusqu'à équilibration du traitement :
  - 2 INR consécutifs 2 jours de suite dans la zone thérapeutique recherchée
  - Au moins 5 jours de co-prescription Héparine - AVK
- Débuter à la posologie susceptible d'être la dose d'équilibre à terme (ex : Préviscan® : 1 cp/j)
  - Débuter à demi-dose chez les personnes âgées (= plus de 75 ans ou plus de 65 ans) et polypathologiques
- Faire le 1er contrôle d'INR à 48h de la première prise
  - Objectif = recherche d'une hypersensibilité individuelle : un INR > 2 annonce un surdosage à l'équilibre
  - Puis 48h après chaque changement de posologie (modifier la posologie par ¼ de comprimé)
  - Puis quotidien jusqu'à l'obtention de 2 INR dans la zone thérapeutique 2jours de suite
  - L'héparine peut alors être stoppée

➲ Adaptation et surveillance de l'INR

- Rapprochée initialement (cf. ci-dessus)
- Puis espacement progressif si INR stable, jusqu'à intervalle maximal entre 2 INR de 1 mois.

➲ Exemple :

- 2 fois par semaine pendant 15 jours, puis
- 1 fois par semaine pendant 15 jours, puis
- tous les 15 jours pendant 1 mois
- puis tous les mois

- A chaque introduction d'un nouveau médicament

A RETENIR

Prescription le soir

Privilégier la prise des AVK le soir, pour pouvoir adapter l'INR plus rapidement (résultats du labo dans la journée à adaptation dès le soir même de la posologie si nécessaire)

4.4. Education du patient sous AVK

➲ Education du patient = SYSTEMATIQUE

- Donner un CARNET d'INFORMATION et de SURVEILLANCE
- Information du patient sur :
  - L'indication du traitement et de sa durée
  - L'objectif connu : INR cible
  - Les risques liés au traitement :
    - › Si INR infra-thérapeutique : risque thromboembolique : adapter le traitement avec l'aide du médecin traitant
    - › Si INR supra-thérapeutique : risque de saignement : adapter le traitement avec l'aide du médecin traitant
- Nécrose cutanée (rare)
- Surveillance mensuelle de l'INR
- Prise du traitement quotidien, à heure fixe

➲ Education du patient = SYSTEMATIQUE

- Conduite à tenir en cas de saignement : appel du médecin traitant et réalisation d'un INR en urgence ou consulter en urgence
- PAS d'activité à risque de traumatisme ou de saignement
- PAS d'automédication (risque d'interaction médicamenteuse) : Pas d'AINS
- Observance primordiale : Pas d'interruption du traitement sans avis médical
- Informer chaque médecin de la prise de ce traitement (dentiste, chirurgien, infirmier, biologiste)
- Règles alimentaires : une alimentation riche en vitamine K entraîne une résistance au traitement (choux, brocolis, épinards, abats,) et une alimentation pauvre en vit K potentialise le traitement (dénutrition, nutrition parentérale)
- Prévenir tous les prescripteurs

A RETENIR

CAT en cas d'oubli de prise

En cas d'omission, la dose oubliée peut être prise dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il est préférable de sauter cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée. Il devra signaler cet oubli lors du contrôle de l'INR et le noter dans son carnet de suivi.

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

ATTENTION PIEGE

AVK et interaction médicamenteuse

- Lors de chaque co-prescription, il faut :
  - Se référer au Vidal (« interaction médicamenteuse »)
  - Doser l'INR 3 à 4 jours plus tard pour rechercher un déséquilibre
- Il est contre-indiqué d'associer AVK et :
  - Acide acétylsalicylique à dose anti -inflammatoire (> 3 g/j)
  - AINS pyrazolés (phénylbutazone)
  - Miconazole (voie générale et gel buccal)
  - Millepertuis
- D'une manière générale il est déconseillé d'associer les AVK à tous les AINS

4.5. Gestion des AVK avant un acte chirurgical ou invasif

4.5.1. Avant un acte programmé

➲ Actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés, pouvant être réalisés sans interrompre les AVK

- Conditions :
  - INR compris entre 2 et 3, à contrôler avant le geste
  - Absence de risque médical associé (prise d'un autre médicament ou comorbidité interférant avec l'hémostase ou avec l'équilibre du traitement anti coagulant)
- Actes :
  - Chirurgie cutanée
  - Chirurgie de la cataracte
  - Actes de rhumatologie à faible risque hémorragique
  - Certains actes de chirurgie bucco-dentaire
  - Certains actes d'endoscopie digestive

➲ Actes programmés nécessitant l'interruption des AVK

- Objectif : INR au moment de l'intervention < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie
- Arrêt des AVK SANS relais pré-opératoire par héparine :
  - ACFA sans antécédent thrombo-embolique
  - Maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) à risque modéré
  - CAT : reprise des AVK dans les 24-48h ou si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé**
- Arrêt des AVK AVEC relai pré-opératoire par héparine :
  - Valves mécaniques (tout type)
  - ACFA avec antécédent thrombo-embolique
  - MTEV à risque élevé *
  - CAT : cf. ci-dessous les modalités du relais ; reprise des AVK dans les 24-48h ou , si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé**

* Thrombose veineuse profonde proximale et/ou embolie pulmonaire < 3 mois, MTEV récidivante idiopathique (n ≥ 2, au moins un accident sans facteur déclenchant). La mise en place d'un filtre cave en préopératoire est discutée au cas par cas

** L'héparinothérapie à dose curative ne doit pas être reprise avant la 6ème heure postopératoire. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris à la 6ème heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire précoce de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles

4.5.2. *Modalités du relais préopératoire avant un acte programmé*

➲ Héparines

- Les héparines en relais des AVK doivent être utilisées à dose curative
- Trois options sont possibles :
  - Héparine non fractionnée (HNF) à la seringue électrique
  - HNF sous-cutanée (2 ou 3 injections/j)
  - Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sous-cutanée (2 injections/jour)

➲ Modalités

- Mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention
  - Si l'INR est en zone thérapeutique, arrêt des AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et introduction des héparines à dose curative :
    - › 48 h après la dernière prise de fluindione (Previscan®) ou de warfarine (Coumadine®)
    - › 24 h après la dernière prise d'acénocoumarol (Sintrom®)
  - Si l'INR n'est pas en zone thérapeutique, l'avis de l'équipe médico-chirurgicale doit être pris pour adapter les modalités du relais
- Mesurer l'INR la veille de l'intervention : Objectif INR < 1,5
  - Les patients ayant un INR supérieur à 1,5 la veille de l'intervention reçoivent 5 mg de vitamine K per os
  - Un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention
- Privilégier les interventions le matin
- L'arrêt préopératoire des héparines est recommandé comme suit :
  - HNF intraveineuse à la seringue électrique : arrêt 4 à 6 h avant la chirurgie
  - HNF sous-cutanée : arrêt 8 à 12 h avant la chirurgie
  - HBPM : dernière dose 24 h avant l'intervention

4.5.3. *Avant un acte non programmé (chirurgie ou acte invasif urgent à risque hémorragique)*

➲ Modalités

- Mesurer l'INR à l'admission du patient et administrer 5 mg de vitamine K
- Si le délai requis pour l'intervention ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (objectif : INR < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie) par la seule vitamine K : administrer du concentré de complexe prothrombinique (CCP), appelé PPSB et contrôler l'INR avant l'intervention
- Un contrôle de l'INR est réalisé 6 à 8 h après l'intervention et la prise en charge postopératoire rejoint celle des actes programmés

5. COMPLICATIONS LIEES AUX AVK

5.1. Surdosage asymptomatique en AVK

➲ Généralités

- Asymptomatique = découverte fortuite lors du suivi régulier de l'INR (pas de saignement)
- Privilégier une prise en charge :
  - Ambulatoire si le contexte le permet (peu de comorbidités, pas d'ATCD de saignement, âge, patient entouré, bonne compréhension des instructions)
  - Nécessite une information claire : consulter en urgence si apparition d'un saignement ou de tout autre symptôme
  - Hospitalière si prise en charge ambulatoire à risque (terrain ou plusieurs FDR hémorragiques)

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

➲ CONDUITE A TENIR SELON L'INR

SI INR CIBLE = 2,5 (ENTRE 2 ET 3) : CAS LE PLUS FRÉQUENT

Règle des 4-6-10

- INR < 4 :
  - Pas de saut de prise
  - Pas d'apport de vitamine K
- 4 ≤ INR < 6 :
  - Saut d'une prise
  - Pas d'apport de vitamine K
- 6 ≤ INR < 10 :
  - Arrêt du traitement
  - 1 à 2 mg de vitamine K per os
- INR ≥ 10 :
  - Arrêt du traitement
  - 5 mg de vitamine K per os

SI INR CIBLE ≥ 3 (ENTRE 2,5 ET 3,5 OU 3,5 ET 4,5)

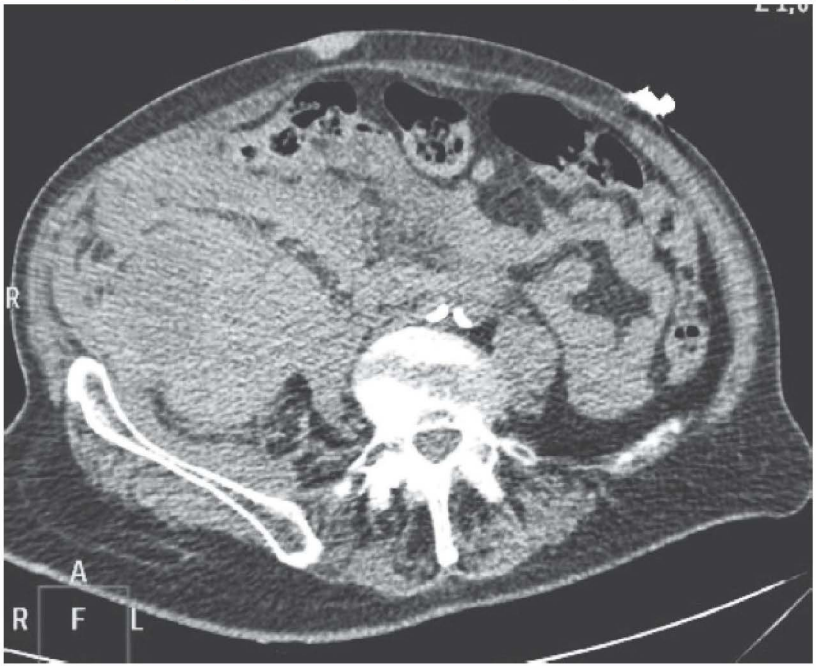
- 4 ≤ INR < 6 :
  - Pas de saut de prise
  - Pas d'apport de vitamine K
- 6 ≤ INR < 10 :
  - Saut d'une prise
  - Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale
- INR ≥ 10 :
  - Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

🧠 A RETENIR

Dans tous les cas

- Rechercher l'étiologie (inéraction médicamenteuse, modification du régime alimentaire...)
- Doser un nouvel INR le lendemain. S'il reste suprathérapeutique : reconduire les mêmes mesures.
- Adaptation de la posologie (selon la cause retrouvée)
- Mise à jour de l'éducation

5.2. CAT en cas d'hémorragie spontanée ou traumatique



TDM avec injection de produit de contraste : hématome rétropéritonéal sous AVK

5.2.1. *Classer la gravité des hémorragies*

➲ Hémorragie grave ou potentiellement grave : si au moins un critère suivant

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
- Instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc
  - Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie
  - Nécessité de transfusion de culots globulaires
  - Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :
    - › hémorragie intracrânienne et intraspinale
    - › hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire
    - › hémothorax, hémo et rétropéritoine, hémopéricarde
    - › hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge
    - › hémorragie digestive aiguë
    - › hémarthrose

→ Si aucun de ces critères : hémorragie non grave

5.2.2. *CAT en cas d'hémorragie non grave*

➲ Généralités

- Consulter en urgence le médecin traitant
- Une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est possible si :
  - l'environnement médico-social le permet
  - le type d'hémorragie le permet (ex : épistaxis)
- Sinon hospitalisation

➲ CAT

- Dosage de l'INR en URGENCE
- En cas de surdosage, les mêmes mesures de correction de l'INR que celles décrites précédemment sont recommandées.

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Dans tous les cas, la prise en charge ultérieure dépend du type d'hémorragie et de la réponse aux premières mesures hémostatiques. L'absence de contrôle de l'hémorragie (durée, reprise, etc.) par les moyens usuels peut être considérée comme un critère de gravité, et est à ce titre une indication de prise en charge hospitalière pour une antagonisation rapide.
- La recherche de la cause du saignement doit être réalisée.

5.2.3. CAT en cas d'hémorragie grave

➲ En URGENCE

- Prise en charge HOSPITALIERE, en URGENCE
- Doser l'INR en URGENCE
- Evaluer rapidement l'intérêt d'un geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou radiologique
- OBJECTIF = INR < 1,5
- En URGENCE :
  - Arrêt des AVK
  - Administrer 10 mg (per os ou IVL) de vitamine K
  - Antagonisation : Administrer CCP (concentré de complexe pro-thrombinique = PPSB) selon protocole si INR disponible ou à la dose de 25 UI/Kg si INR indisponible
  - Traitement symptomatique d'une hémorragie (geste local, remplissage, transfusion)

➲ Surveillance

- De l'hémostase : Contrôle de l'INR à 30 min et 6h
  - Si nouvel INR > 1,5 : refaire uniquement CCP selon protocole avec nouvel INR 6 à 8h plus tard puis quotidiennement
- Des complications de l'hémorragie : hémodynamiques, neurologiques et viscérales

🧠 A RETENIR

Hémorragie et anti coagulants

Toujours rechercher l'étiologie

Toujours remettre à jour l'éducation : INR cible, carnet

5.3. CAT en cas de traumatisme sous AVK

➲ En cas de traumatisme non crânien

- Mêmes mesures qu'en cas d'hémorragie non grave ou grave selon l'importance du traumatisme (trauma mineur = idem que pour hémorragie non grave, trauma important = idem que pour hémorragie grave)

➲ En cas de traumatisme crânien

- Hospitalisation systématique pendant au moins 24 heures
- Faire un scanner cérébral (recherche d'un saignement) :
  - Immédiatement si symptômes neurologiques
  - 4 à 6h plus tard dans les autres cas

6. ANTICOAGULANTS ET GROSSESSE

➲ Grossesse

- Les AVK sont contre-indiqués pendant le 1er (risque malformatif) et le 3ème (risque d'hémorragie) trimestre de grossesse
- Prescrire alors en cas de nécessité d'un traitement anti coagulant de l'héparine (HNF ou HBPM) : ne passe pas la barrière fœto-placentaire
- Attention : les HBPM n'ont pas l'AMM pendant la grossesse, mais il existe cependant un consensus pour leur utilisation

AVK et allaitement

- Contre-indication de l'allaitement en cas de traitement par Fluindione (Previscan®) car passage dans le lait maternel
- L'allaitement est possible en cas de traitement par coumarinique (Sintrom®, Minisintrom®, Coumadine®) car ces traitements passent très peu dans le lait maternel. En cas d'allaitement exclusif, l'apport de vitamine K1 au nourrisson est recommandé

7. ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES

Inhibiteurs des cyclo-oxygénases

- Acide acétylsalicylique (aspirine, kardegic)
- Mécanisme d'action :
  - Inhibe cyclo-oxygénase (Cox1 principalement) : acétylation irréversible
  - Donc inhibition de la synthèse de prostaglandines et de thromboxane A2
  - Donc absence de recrutement des plaquettes
- Effet anti agrégant dès 75 mg/j, dose recommandée entre 75 et 160 mg/j (pas d'effet anti-inflammatoire à ces doses, effets indésirables digestifs moindres)
- Efficacité systémique rapide : environ 30 min par voie orale, pas de bénéfice à la voie IV. Durée d'efficacité = le temps de la durée de vie des plaquettes (8-10 j)
- Effets-indésirables : ulcération gastro-duodénale, allergie

Thiénopyridines

- Ex : Clopidogrel (Plavix)
- Inhibiteurs du récepteur plaquettaire à l'ADP, empêchant ainsi l'activation plaquettaire et donc l'agrégation
- Posologie = 75 à 150 mg/j, dose de charge possible (4 à 8 cp de 75 mg en une prise pour permettre une efficacité plus rapide : 4 à 7 j pour la posologie classique et quelques heures avec la dose de charge)
- Durée d'action comme l'aspirine : 8-10 j, nécessitant un arrêt 10 j avant tout geste chirurgical à risque de saignement
- Peu d'effets indésirables (rash cutané, diarrhée)

Anti Gp-IIb-IIIa

- Ex : Abciximab (Reopro) : anti corps monoclonal murin humanisé
- Bloquent le récepteur anti-Gp-IIb-IIIa plaquettaire empêchant ainsi l'agrégation plaquettaire
- Voie IV uniquement
- Très efficace, donc risque hémorragique supérieur par rapport aux autres familles d'anti agrégants
- Seule indication actuelle : phase aigue des syndromes coronariens aigus à haut risque

Anti agrégants et chirurgie

- Chirurgie programmée :
  - A risque de saignement : arrêt du traitement 10 j avant l'intervention
  - Pas de risques : poursuite du traitement
  - Le risque de récidive thrombotique doit toujours être évalué avant un arrêt de traitement pour chirurgie et mesurer le rapport bénéfice/risque
  - En cas de bithérapie aspirine + clopidogrel : pas de règle le plus souvent on arrête un seul des 2 traitements pour la chirurgie mais cela dépend du type de chirurgie et du risque de récidive thrombotique. Evaluation au cas par cas.
- Chirurgie en urgence :
  - Le risque de saignement est important car eff et rémanent pendant 7-10j.
  - Hémostase locale soigneuse en peropératoire
  - En cas de saignement non contrôlé, transfusion de concentrés plaquettaires (une douzaine de culots sont nécessaires pour rétablir un taux de plaquettes suffisant)

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

Anti agrégants et...

- Grossesse : pas de contre-indication, au contraire il existe même des indications à ce traitement. Stopper si possible le traitement en début et fin de grossesse (risque hémorragique).
- Ponction lombaire/Péri-durale/rachi-analgésie : non contre-indiqués

POUR COMPRENDRE :

AINS classiques = inhibiteurs Cox1 et Cox2. Ils possèdent donc un effet anti agrégant plaquettaire via l'inhibition de la Cox1, mais cet effet est réversible.

AINS anti -cox2 : pas d'effet anti agrégant plaquettaire

Pas de potentialisation AINS-aspirine à dose anti agrégante car même mécanisme d'action, en revanche potentialisation AINS-clopidogrel car mécanisme différent

8. THROMBOLYTIQUES

Principe et indications

- Objectif : reperméabilisation d'un vaisseau thrombosé
- Mécanisme : activent le plasminogène en plasmine qui dissout le caillot (thrombine)
- Injection intra-veineuse, parfois intra-artérielle. En milieu spécialisé
- Indications principales :
  - AVC ischémique à la phase aiguë (< 4h30)
  - SCA-ST+ à la phase aigue
  - Embolie pulmonaire à haut risque de mortalité (hypotension artérielle ou état de choc)

Principaux produits existant

- Thrombolytiques de 1ère génération : streptokinase, urokinase : non sélectifs : activent le plasminogène qu'il soit ou non liés au thrombus, augmentant ainsi le risque hémorragique
- Thrombolytiques de nouvelle génération : altéplase (actilyse), tenecteplase (metalyse), reteplase (rapilysine) : séléctifs : activent uniquement le plasminogène au niveau du thrombus (car actifs uniquement quand liés à la fibrine)

Contre-indications

- Nombreuses : toutes situations pathologiques ou physiologiques à risque de saignement (chirurgie récente, traitement anti coagulant ou trouble de l'hémostase, traumatisme crânien récent, AVC récent, HTA sévère,)

Effets secondaires

- Hémorragie++++
- Allergie

ANNALES INTERNAT, ECN		
Année, dossier	**Enoncé**	**Questions**
2004 **Dossier 4**	Embolie pulmonaire et thrombophilie	• **Question 4 :** Diagnostic et conduite à tenir devant une thrombopénie induite par l'héparine de type II

REFERENCES	
SFAR	• Thrombopénie induite par l'héparine-Conférence d'experts 2002 • Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale - Recommandations pour la pratique clinique (RPC)- texte court 2005
HAS	• Recherche d'anti corps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine - Novembre 2005 • Prise en charge des surdosages, des accidents et du risque hémorragique liés à l'utilisation des anti vitamines K - Avril 2008
AFSSAPS	• Mise au point sur le bon usage des médicaments anti vitamine K (AVK) - Actualisation - Avril 2009

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

FICHE FLASH

TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE ITEM N°326

➲ Héparines (dose curative)

Contre-indications

- Communes : (HBPM, HNF, Arixtra®)
  - Allergie
  - Saignement actif
  - Lésion organique susceptible de saigner
  - Chirurgie ou traumatisme récents
  - Antécédent de tih2 (sauf Arixtra®)
  - Troubles de l'hémostase
- HBPM : insuffisance rénale sévère (clairance < 30 mL/min)
- Arixtra® : insuffisance rénale sévère, grossesse, allaitement

Prescription

- Bilan préthérapeutique : NFS plaquettes, TP-TCA
- HNF : 500 UI/kg/j (+/- bolus)
  - IVSE : Héparine sodique
  - SC : Héparine calcique Calciparine® (en 2 injections/j)
- HBPM :
  - Ex : tinzaparine Innohep® 175 UI/kg/j en 1 injection SC
- Arixtra® : 7,5 mg en 1 injection SC/j (si poids de 50 à 100 kg), 5 mg si poids < 50 kg et 10 mg si poids > 100 kg

Surveillance

- HNF :
  - Efficacité : TCA (objectif: 2-3) ou héparinémie (si anomalie du TCA), 6 h après la 1ère injection puis quotidiennement
  - Tolérance : plaquettes 2 x/semaine pour le risque de TIH
- HBPM :
  - Pas de surveillance de l'efficacité sauf cas particulier : alors surveillance activité anti-xa
  - Tolérance : plaquettes 2 x/semaine
- Arixtra® : pas de surveillance d'efficacité (sauf cas particulier : alors anti-xa) et pas de surveillance de tolérance

Indications

- HBPM en 1ère intention : EP, TVP, ACFA, SCA
- HNF : idem si insuffisance rénale
- Arixtra® : AMM pour TVP et EP

Héparines (dose préventive)

- Prescription après évaluation du risque thrombo-embolique : fort/modéré/faible
  - Type de chirurgie ou d'affection médicale en cause
  - Facteurs de risque de MTEV
- Risque faible : bas de contention seuls
- Risque modéré ou fort:
- HBPM ou Arixtra® en 1ère intention :
  - Enoxaparine Lovenox :
- Risque modéré : 0,2 ml soit 2000 UI/j en 1 injection SC

- Risque fort : 0,4 ml soit 4000 UI/j en 1 injection SC
  - Fondaparinux Arixtra 2,5 mg/j
- Ou HNF : Calciparine 5000 UI/12h (avec surveillance de l'activité anti-Xa seulement en cas de risque fort : objectif = 1,2 à 1,3 fois le témoin)

➲ AVK (Préviscan, Coumadine, Sintrom)

Contre-indications

- Toute situation à risque de saignement
- Insuffisance rénale sévère (clairance < 20 ml/min)
- Troubles de l'hémostase
- 1er et 3ème trimestres de la grossesse

Prescription

- Toujours *per* os, le soir
- Ex Préviscan : débuter à 1 cp, ajuster par de cp
- Surveillance de l'INR :
  - 48h après la 1ère prise,
  - Puis quotidiennement jusqu'à équilibre
  - Puis à chaque modification de posologie ou introduction d'un nouveau médicament
  - A terme : surveillance mensuelle

Objectif d'INR :

- 2 à 3 : ACFA, MTEV, prévention post-IDM compliqué, prothèse valvulaire biologique ou mécanique (aortique ou tricuspide)
- 3 à 4,5 : prothèse mécanique mitrale

Relai héparine-AVK

- Précoce (dès J1 du traitement par héparine)
- Arrêt de l'héparine : après 2 INR consécutifs en zone thérapeutique

Education

- CARNET
- Information sur l'indication du traitement
- Connaissance de l'INR cible
- Surveillance de l'INR : mensuelle
- Prise du traitement tous les jours à heure fixe
- Connaissance des risques du traitement
- Conduite à tenir en cas d'urgence
- Contre-indications : des activités à risque et de l'automédication
- Information de tous les praticiens
- Alimentation stable en vitamine K

© EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

ACCIDENTS DES ANTI-COAGULANTS
ITEM N°326

➲ Complications des AVK

Surdosage asymptomatique :

- Prise en charge ambulatoire si possible
- Cat en fonction de l'INR : (si INR cible entre 2 et 3)
  - INR < 4 : pas de saut de prise, pas de vitamine K
  - 4 < INR < 6 : saut d'une prise, pas de vitamine K
  - 6 < INR < 10 : arrêt du traitement, 1 à 2 mg de vitamine K per os
  - INR > 10 : arrêt du traitement, 5 mg de vitamine K per os
- Rechercher l'étiologie : interaction médicamenteuse, alimentation...
- Adapter la posologie du traitement
- Revoir l'éducation

Complications hémorragiques :

- Signes de gravité :
  - Hémorragie non contrôlable
  - Instabilité hémodynamique
  - Nécessité d'un geste hémostatique urgent
  - Nécessité de transfusion
  - Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel
- Hémorragie non grave :
  - Traitement symptomatique et prise en charge identique au surdosage
- Hémorragie grave :
  - Hospitalisation en urgence
  - INR en urgence
  - Traitement symptomatique de l'hémorragie en urgence
  - Arrêt des AVK
  - 10 mg de vitamine K per os
  - Antagonisation par CCP
  - Surveillance : INR à 30minutes puis 6h

➲ Complications des héparines

- Complications hémorragiques :
  - Recherche de signes de gravité
  - Dosage du TCA en urgence
  - Traitement symptomatique de l'hémorragie en urgence
  - Arrêt de l'héparine en urgence
  - +/- antidote si hémorragie grave : sulfate de protamine
  - Recherche d'une étiologie
  - Reprise de l'éducation
- Thrombopénie induite par l'héparine :
- Types :
  - Type 1 : bénigne, précoce, non immune, régressant spontanément
  - Type 2 = TIH : immune, plus tardive (entre J5 et J8), potentiellement grave

- Prévention
  - Primaire :
    - › Respect des indications des héparines
    - › Traitement le plus court possible
    - › Utilisation préférentielle des HBPM
  - Secondaire : contre-indication définitive des héparines (information et carte)
- Circonstances diagnostiques :
  - Thrombopénie : plaquettes < 100 000 ou diminution > 30%
  - Thromboses : artérielles ou veineuses sous traitement
  - Résistance au traitement : majoration du thrombus initial
- Bilan diagnostique :
  - Eliminer une fausse thrombopénie à l'edta : contrôle sur tube citrate
  - Bilan de CIVD : Fg, Ddimères, PDF, complexes solubles, TP-TCA
  - Bilan de confirmation en laboratoire spécialisé : test d'agrégation plaquettaire et recherche d'Ac anti-PF4
- Conduite à tenir :
  - Arrêt immédiat de l'héparine : dès la suspicion diagnostique
  - Bilan diagnostique et recherche de thrombose : échodoppler
  - Relai par un autre traitement anti-thrombotique :
    - › Danaparoïde sodique (Orgaran®)
    - › Lépirudine (Refludan®)
  - Surveillance quotidienne des plaquettes jusqu'à normalisation
  - Relai AVK
  - Mesures administratives : déclaration à la pharmacovigilance
  - Education : contre-indication à vie, carte

PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

1. GENERALITES

- Ce sont les anticoagulants les plus récents
- Ils sont arrivés sur le marché en 2008 et ont vu leurs indications élargies en 2011 et 2012
- Ils étaient jusqu'à récemment appelés NACO pour Nouveaux AntiCoagulants Oraux
- Ils présentent de nombreux avantages par rapport aux héparines et aux AVK, mais leurs inconvénients et l'absence de recul sur leurs effets à long terme imposent au prescripteur des règles de prudence
- Il en existe actuellement 3 sur le marché :
  - Le dabigatran (PRADAXA®)
  - Le rivaroxaban (XARELTO®)
  - L'apixaban (ELIQUIS®)

2. MECANISMES D'ACTION

- Ce sont des inhibiteurs directs, spécifiques et réversibles de certains facteurs de la coagulation :
  - Le facteur IIa (= la thrombine) pour le dabigatran
  - Le facteur Xa pour le rivaroXaban et l'apiXaban
- Cet effet anticoagulant est dose-dépendant

3. PHARMACOCINETIQUE

- Ils s'administrent tous par voie orale
- Délai d'action plus court que les AVK (pas de nécessité d'héparinothérapie initiale) : 2 à 4 heures
- Le dabigatran est en réalité un pro-médicament qui nécessite d'être hydrolysé par une estérase hépatique avant d'être actif
- La demi-vie est variable selon la molécule : aux alentours de 10-12 heures en moyenne
- L'élimination est essentiellement rénale pour le dabigatran et le rivaroxaban, alors qu'elle est majoritairement hépatique pour l'apixaban
- La liaison aux protéines plasmatiques est faible pour le dabigatran qui est donc dialysable, alors qu'elle est forte pour le rivaroxaban et l'apixaban qui ne sont pas dialysables

4. INDICATIONS

- Les 3 AOD sont indiqués dans la prophylaxie primaire de la maladie thrombo-embolique veineuse après une chirurgie programmée de prothèse totale de hanche ou de genou
- Les 3 AOD sont indiqués dans la prophylaxie des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale (FA) non valvulaire avec 1 ou plusieurs facteurs de risque. Cependant, le service médical rendu du dabigatran a récemment été jugé modeste par la HAS qui préconise l'utilisation des AVK en 1ère intention et celle des AOD en 2nde intention dans cette indication
- Le rivaroxaban est indiqué en traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP) et en préventif des récidives de TVP ou d'EP chez ces patients
- Les AOD ne sont **PAS** indiqués en cas de FA valvulaire ou de prothèse valvulaire mécanique

5. CONTRE-INDICATIONS

- Femme enceinte ou allaitante
- Insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/minute pour le dabigatran et le rivaroxaban ; < 15 mL/minute pour l'apixaban)
- Insuffisance hépatocellulaire
- Hémorragie, risque hémorragique (varices œsophagiennes, chutes à répétition chez un sujet âgé...), trouble de l'hémostase
- Interactions médicamenteuses

6. EFFETS INDESIRABLES

- Accidents hémorragiques potentiellement graves
- Réactions d'hypersensibilité
- Troubles digestifs avec le dabigatran

7. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- Les AOD sont des substrats de la P-gp
- Le rivaroxaban et l'apixaban ont un métabolisme hépatique au niveau du CYP 3A4
- Il ne faut pas associer les AOD aux AINS, aux dérivés quinidiniques, aux antimycotiques azolés, à certains antiépileptiques, à la rifampicine, aux antiprotéases (VIH), aux inhibiteurs de calcineurine (ciclosporine, tacrolimus) et aux autres antithrombotiques
- Il n'y a pas de nécessité de suivre un régime alimentaire spécifique comme avec les AVK

8. POSOLOGIE

- Elle est variable et dépend :
  - De la molécule
  - De l'indication
  - Du terrain : diminution de la posologie en cas d'insuffisance rénale ou de patient âgé

9. SURVEILLANCE

- Il n'y a pas de nécessité d'une surveillance biologique étroite (contrairement aux AVK avec le suivi de l'INR)
- Cependant, cela pose le problème de la possibilité de surveiller l'observance de ces médicaments
- De plus, les tests de la coagulation (TP, TCA) standards sont ininterprétables en cas de traitement par AOD
- En cas d'hémorragie grave ou de chirurgie urgente non programmée, il est possible de demander au laboratoire des dosages spécifiques (en appelant le biologiste +++) :
  - Des anti-Xa spécifiques en cas de patient traité par rivaroxaban ou apixaban
  - Dosage de l'hémoclot *thrombin inhibitor* en cas de patient traité par dabigatran

10. ANTAGONISATION

- En cas d'hémorragie grave menaçant le pronostic vital ou de chirurgie urgente non programmée, on peut utiliser des Concentrés de Complexe Prothrombinique (CCP)
- On peut avoir recours à l'hémodialyse en cas de prise de dabigatran

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

- Il existe 2 antidotes :
  - L'idarucizumab, un anticorps monoclonal, pour les patients sous dabigatran. Il est disponible depuis peu dans certains hôpitaux. Sa prescription est uniquement hospitalière
  - L'andexanet alpha, une protéine recombinante, pour les patients sous rivaroxaban ou apixaban. Il n'est pas encore disponible en France

11. AVANTAGES ET INCONVENIENTS PAR RAPPORT AUX AVK

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Délai d'action rapide	Pas de suivi possible
Pas besoin d'un suivi par INR	Pas d'antidote largement disponible
Risque hémorragique moindre	Indications plus restreintes
Pas de régime alimentaire spécifique	Pas de recul concernant la toxicité à long terme
	CI en cas d'insuffisance rénale
	Plus coûteux

APLASIE MEDULLAIRE

1. GENERALITES

Ce sont des insuffisances médullaires quantitatives pures, c'est-à-dire que la moelle est normale qualitativement mais ne produit plus un nombre suffisant de cellules sanguines.

2. DIAGNOSTIC

➲ Clinique

- Pas de syndrome tumoral
- Signes d'insuffisance médullaire
  - Signes d'anémie : dyspnée, pâleur...
  - Signes de thrombopénie : hémorragie...
  - Signes de leucopénie : infections ...

➲ NFS

- Anémie, thrombopénie et neutropénie = pancytopénie
- On peut ne trouver qu'une bicytopénie dans la phase débutante de l'aplasie médullaire

➲ Myélogramme

- Moelle pauvre
- L'intérêt du myélogramme, qui doit être réalisé rapidement, est donc surtout d'éliminer des diagnostics différentiels :
  - Leucémie aiguë et autres causes d'envahissement médullaire
  - Myélodysplasie

➲ Biopsie ostéomédullaire

- Elle pose le diagnostic
- Elimine les diagnostics différentiels plus sûrement que le myélogramme (qui peut toujours être hémodilué et donc faire méconnaître un envahissement médullaire)
- Retrouve une moelle de richesse diminuée, les logettes médullaires étant remplies d'adipocytes plutôt que de précurseurs myéloïdes

3. ETIOLOGIES

3.1 Aplasie médullaire acquise

➲ Idiopathique :

- C'est la première cause d'aplasie médullaire.
- L'origine est en réalité auto-immune.
- Le traitement est réservé aux formes sévères.
- Il repose sur les immunosuppresseurs (ciclosporine et sérum anti-lymphocytaire) ou l'allogreffe de moelle osseuse.
- Les androgènes et les agonistes de la TPO (thrombopoïétine) sont des alternatives.

- L'aplasie médullaire idiopathique peut être parfois associée à l'HPN (hémoglobinurie paroxystique nocturne), maladie rare caractérisée par un déficit acquis du gène PIG-A, responsable d'une sensibilité anormale des globules rouges au complément. Cette maladie se caractérise par une hémolyse chronique, une hémoglobinurie et la survenue de thromboses parfois révélatrices.

➲ Médicaments :

- Il ne faut pas les confondre avec les aplasies post-chimiothérapie
- On parle ici des « aplasies médullaires médicamenteuses accidentelles »
- Les médicaments en cause sont les suivants :
  - Thiophénicol
  - Chloramphénicol
  - Sulfamides
  - Sels d'or (autrefois utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde)
  - Phénylbutazone
  - Indométhacine
  - Phénothiazines
  - Amidopyrine
  - Hydantoïnes
  - Antithyroïdiens de synthèse

➲ Toxiques :

- Benzène
- Toluène
- Certains solvants industriels
- Insecticides
- Irradiation
- alcool

➲ Infections :

- Parvovirus B19
- VIH
- Virus des hépatites
- EBV
- CMV

➲ Aplasie pré-leucémique :

- L'aplasie médullaire peut précéder une leucémie aiguë, notamment chez l'enfant.

3.2 Aplasie médullaire congénitale

- Ce sont des étiologies rares d'origine génétique.
- Elles peuvent se compliquer de myélodysplasies ou de leucémies aiguës myéloblastiques secondaires en raison d'une fragilité de l'ADN favorisant les cassures chromosomiques.
- Maladie de Fanconi
- Dyskératose congénitale
- Syndrome de Schwachman

● EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

MYELOFIBROSE

Circonstances de découverte

- Cytopénies centrales :
  - Anémie
  - Thrombopénie
  - Neutropénie
- Erythromyélémie : myélémie déséquilibrée + érythroblastes circulants
- Anomalies morphologiques des hématies : hématies en larme, anisopoïkilocytose
- Splénomégalie

Diagnostic

Biopsie Ostéo Médullaire = BOM

- Excès de fibres de collagène dans la moelle :
  - Fibrose réticulinique si cet excès s'organise en réseau
  - Fibrose mutilante si cet excès s'organise en faisceaux qui désorganisent la moelle
  - Ostéo-myélo-sclérose si cet excès est colonisé par des ostéoclastes et des ostéoblastes

Myélofibroses secondaires =

- Myélofibrose apparaissant dans l'évolution d'une maladie de Vaquez ou d'une thrombocytémie essentielle
- Myélofibrose concomitante d'une hémopathie :
  - Syndrome myélodysplasique
  - LAM 7 = myélofibrose aiguë
  - Leucémie à tricholeucocytes
  - Certains lymphomes non hodgkiniens
- Myélofibrose concomitante de métastases médullaires d'un cancer solide
- Myélofibrose auto-immune

Myélofibrose primitive (MP) ou Splénomégalie Myéloïde

- C'est un syndrome myélo-prolifératif chronique
- La MP correspond à une prolifération monoclonale d'un progéniteur pluripotent, mais globalement orienté sur la lignée mégacaryoblastique
- Cette prolifération provoque une réaction du stroma médullaire (stroma = support), caractérisée par une multiplication des fibroblastes et une augmentation de leur production de collagène, c'est-à-dire caractérisée par une myélofibrose
- L'envahissement médullaire par cette fibrose va être responsable d'une métaplasie myéloïde de la rate (voire du foie), c'est-à-dire que la rate va jouer à nouveau un rôle hématopoïétique (comme avant la naissance), d'où la volumineuse splénomégalie caractéristique dans cette hémopathie.
- On retrouve dans 50% des cas une mutation V617F de JAK2, dans 25% des cas une mutation de CALR et dans 10% des cas une mutation de MPL. Ces trois mutations sont mutuellement exclusives, c'est-à-dire qu'elles ne surviennent pas ensemble. Dans les formes n'ayant aucune de ces 3 mutations (formes « triple négatives »), le pronostic est sombre.

- Il existe toujours une hyperactivation de la voie JAK-STAT, quelle que soit la mutation en cause.
- Diagnostic de MP selon l'OMS 2008 :
  - Biopsie ostéo-médullaire :
    - › Prolifération et atypies des mégacaryocytes
    - › Fibrose médullaire
  - Absence d'arguments pour un des diagnostics ci-dessous :
    - › Maladie de Vaquez
    - › Thrombocytémie essentielle
    - › Leucémie myéloïde chronique
    - › Syndrome myélodysplasique
  - Présence de la mutation V617F de JAK2 ou d'un autre marqueur clonal (CALR, MPL)
    - › Si on ne retrouve pas de marqueurs clonaux, on ne doit pas retrouver d'arguments pour une myélofibrose secondaire
  - Splénomégalie
  - Cytopénies centrales, et surtout l'anémie
  - Erythromyélémie
- Le principal risque est l'évolution vers une leucémie aiguë myéloblastique secondaire, de pronostic médiocre.
- Le traitement repose, dans les formes de pronostic défavorable, sur l'allogreffe et/ou les inhibiteurs de JAK2 (Ruxolitinib).
- Le pronostic de la myélofibrose primitive reste le plus mauvais parmi l'ensemble des syndromes myéloprolifératifs chroniques.

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE

Définition

- Le SAM = syndrome d'activation macrophagique, est un syndrome défini par un ensemble de signes cliniques, biologiques et cytologiques.
- Il est dû à une hyperactivation du système des monocytes-macrophages en réponse à un orage cytokinique produit par les lymphocytes T.

Signes cliniques

- Début brutal, symptomatologie bruyante.
- Altération majeure de l'état général
- Fièvre importante et fluctuante : **ce signe est toujours présent**
- Hépatosplénomégalie
- Adénopathies
- Signes respiratoires
- Signes neurologiques pouvant aller jusqu'au coma

Signes biologiques

- Pancytopénie
- Cytolyse hépatique
- Cholestase
- Hyperferritinémie majeure : **ce signe est toujours présent**
- Hypertriglycéridémie
- Hypofibrinogénémie voire CIVD
- Elévation des LDH
- Hyponatrémie par SIADH

Signes cytologiques

- Myélogramme en urgence
- Images d'**hémophagocytose** = on observe des macrophages qui phagocytent des hématies, des polynucléaires, des lymphocytes, des plaquettes, ainsi que des précurseurs hématopoïétiques
- **Attention ce signe peut être d'apparition tardive** : il ne doit pas faire retarder l'introduction en urgence du traitement (ETOPOSIDE +++)
- Ce signe n'est pas non plus spécifique du SAM : **avoir des images d'hémophagocytose au myélogramme n'est pas synonyme de SAM. ++**

Diagnostic positif

- Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, cytologiques.
- Certains scores permettent d'établir la probabilité d'avoir un SAM : ils reprennent l'ensemble des signes décrits ci-dessus.
- Exemple : le **H-score**, disponible sur le site internet de l'hôpital Saint Antoine.

Physiopathologie

- Activation incontrôlée des lymphocytes T
- Libération de cytokines
- Prolifération et activation massive des macrophages en conséquence de cet orage cytokinique
- Les macrophages vont alors phagocyter :
  - Les cellules du sang
  - Les précurseurs hématopoïétiques médullaires

Etiologies

- SAM primitifs = syndromes lymphohistiocytaires hémophagocytaires de l'enfant
  - Maladies héréditaires caractérisées par un défaut de la cytotoxicité des lymphocytes T ou NK
  - La rencontre avec un agent infectieux (notamment l'EBV) hyperactive ces lymphocytes qui ne peuvent pas exercer leur pouvoir cytotoxique : ils produisent un orage cytokinique qui va activer les macrophages.
- SAM secondaires :
  - Infection :
    - Virus, avec en premier lieu l'EBV
    - Bactéries
    - Parasites
    - Champignons
  - Syndromes lymphoprolifératifs :
    - Lymphome non hodgkinien
    - Maladie de Hodgkin
  - Maladies auto-immunes :
    - Lupus érythémateux disséminé
    - Maladie de Still
    - Polyarthrite rhumatoïde

Pronostic

- C'est un syndrome gravissime.
- La prise en charge diagnostique et thérapeutique est une URGENCE VITALE.
- 50% des SAM nécessitent un transfert en réanimation.
- Le taux de mortalité est de l'ordre de 60%.

Traitement

- ETOPOSIDE (VP16) en urgence
- Corticothérapie à forte dose
- Rituximab dans les lymphomes liés à l'EBV
- Traitement étiologique
- Mesures de réanimation

EDITIONS VERNAZOBRES-GREGO