

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# HÉMATOLOGIE CANCÉROLOGIE

## Adénopathies superficielles

III-291

Dr Nicolas BOISSEL  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.

# Adénopathies superficielles

## Objectifs :

- **Devant une adénopathie superficielle, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents**

- Les ganglions sont des organes lymphoïdes qui sont le siège du développement de la réponse immunitaire.
- Une adénopathie est un ganglion palpable cliniquement. Elle peut témoigner :
  - D'un processus infectieux, inflammatoire ou tumoral développé dans le territoire dont elle assure le drainage (adénopathie localisée).
  - D'un processus inflammatoire ou tumoral plus généralisé (polyadénopathie des infections virales, des leucémies).

## ETIOLOGIES

### 1. Adénopathies infectieuses

#### a) Adénopathies bactériennes (ou à micro-organismes apparentés)

- Satellites d'une porte d'entrée cutanée ou muqueuse, présentes dans le territoire ganglionnaire de drainage.
- Adénopathie suppurée à germes banaux : le plus souvent staphylocoque ou streptocoque, mais tous les pyogènes peuvent être en cause.
- Adénopathies satellites des maladies sexuellement transmissibles (généralement inguinales) :
  - \* Syphilis primaire (*Treponema pallidum*) :
    - Ganglion inguinal (" préfet de l'aisne ") unique satellite du chancre d'inoculation.
  - \* Chancre mou (*Haemophilus Ducreyi*).
  - \* Maladie de Nicolas-Favre (*Chlamydia trachomatis*).
- Adénopathies (épitrochléenne, axillaire) satellites d'une pathologie d'inoculation :
  - \* Pasteurellose (*Pasteurella multocida* ou *septica*) :
    - Transmission par griffure ou morsure animale, piqûre végétale.
    - Incubation de quelques heures.
    - Signe locaux ++ (lymphangite, arthrite, phlegmon des gaines).
  - \* Tularémie (*Pasteurella tularensis*) :
    - Transmission par manipulation d'un rongeur (lièvre ++).
    - Incubation de 4 jours en moyenne.
    - Ulcération cutanée et adénopathie satellite.
  - \* Maladie des griffes du chat (*Bartonella henselae*, *Afipia felis*) :

- Transmission par griffure ou piqûre végétale.
- Incubation de 7 à 60 jours.
- Adénopathie unique ou multiple du territoire de drainage (volumineuse, parfois douloureuse).

#### *b) Autres adénopathies bactériennes*

- Mycobactéries : tuberculose ganglionnaire, lèpre lépromateuse.
- Brucellose.
- Syphilis secondaire (adénopathies cervicales, occipitales)

#### *c) Adénopathies virales*

- Adénopathies généralement bilatérales et symétriques (+++).
- Etiologies fréquentes et banales : adénovirus, mononucléose infectieuse, rubéole, rougeole.
- Une étiologie à toujours rechercher : infection à VIH (+++) :
  - \* Adénopathies cervicales et axillaires infra-centimétriques.
  - \* Splénomégalie fréquemment associée.
- Plus rarement : cytomégalovirus, zona ou herpès (adénopathie satellite), hépatites virales.

#### *d) Adénopathies parasitaires*

- Toxoplasmose (adénopathies cervicales postérieures).
- Leishmaniose viscérale.
- Parasitose extra-européennes : filariose lymphatique (primo-infestation), trypanosomiasis (phase d'invasion), histoplasmosis.

#### *e) Adénite post-vaccinale*

## 2. Adénopathies des maladies systémiques

- Il s'agit le plus souvent d'adénopathies généralisées :
  - Sarcoïdose (ganglion cervical, épitrochléen).
  - Connectivite : lupus érythémateux disséminé (LED), polyarthrite rhumatoïde (PR), maladie de Still.
  - Etiologies plus rares : syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie de Kawasaki, histiocytose X, maladie de Whipple.

## 3. Métastases ganglionnaires des cancers solides

- Elles sont généralement localisées dans le territoire de drainage lymphatique :
  - Adénopathies cervicales : cancer de la thyroïde ou cancer de la sphère ORL (cavité buccale, amygdales, pharynx, cavum, larynx).
  - Adénopathies sus-claviculaires : cancer broncho-pulmonaire, cancers digestifs (ganglion de Troisier sus-claviculaire gauche), cancer testiculaire.
  - Adénopathies axillaires : cancer du sein.
  - Adénopathie inguinale : cancer de la région périnéale, de l'anus.
- Dans tous les cas, un examen du territoire cutané drainé doit rechercher un cancer cutané (mélanome, carcinome spinocellulaire).

## 4. Adénopathies des hémopathies malignes

- Il peut s'agir d'adénopathies diffuses bilatérales et symétriques dans les hémopathies à dissémination hématogène :
  - Leucémie lymphoïde (LLC).
  - Macroglobulinémie de Waldenström.
  - Leucémie aiguë : lymphoblastique plus fréquemment que myéloblastique.
- Les adénopathies sont volontiers localisées ou asymétriques dans les hémopathies à dissémination lymphatique :
  - Lymphomes malins non hodgkiniens (LNH), principalement de haut grade.

- Maladie de Hodgkin.
- Il n'y a pas (sauf exception) d'adénopathie dans les syndromes myéloprolifératifs, ni dans les syndromes myélodysplasiques, ni dans le myélome.

Etiologie	Adénopathie unique ou localisées	Polyadénopathie
Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Adénite suppurée</li> <li>● Syphilis primaire (inguinal &gt; cervical)</li> <li>● Maladie des griffes du chat</li> <li>● Tuberculose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Syndromes mononucléotiques (EBV, VIH, CMV, toxoplasmose)</li> <li>● Syphilis secondaire</li> </ul>
Hémopathies	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Maladie de Hodgkin</li> <li>● Lymphome non Hodgkinien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● LLC</li> <li>● Maladie de Waldenström</li> <li>● LAL</li> </ul>
Maladies systémiques	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lupus érythémateux disséminé</li> <li>● Maladie de Still</li> </ul>
Métastase	+++	+/-

## 5. Autres étiologies

- Au cours des dermatoses prurigineuses étendues (psoriasis, eczéma), il est fréquent d'observer des adénopathies axillaires et inguinales.
- Réactions d'hypersensibilité médicamenteuses : hypersensibilité aux hydantoïnes (Dihydan®), maladie sérique.

# DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

## 1. Les adénopathies non pathologiques

- Toute adénopathie palpable n'est pas forcément pathologique. On peut palper des adénopathies, en l'absence de toute pathologie évolutive :
  - Adénopathies inguinales.
  - Adénopathies axillaires chez les travailleurs manuels.
  - Sujets maigres.
- Chez l'adulte, toute adénopathie sus-claviculaire doit être considérée comme pathologique.
- Le diagnostic d'adénopathie non pathologique ne doit être retenu qu'avec prudence :
  - Les adénopathies doivent être de petite taille (diamètre inférieur à 1 cm), de consistance souple ou ferme (mais jamais dure), mobiles et indolores, sans signes inflammatoires.
  - Le bilan clinique et biologique (NFS, VS) doit être normal.
  - Le volume de l'adénopathie ne doit pas augmenter (surveillance +++).

## 2. Eliminer une tuméfaction non ganglionnaire

- Le problème ne se pose que devant une tuméfaction unique située dans une aire ganglionnaire :
  - Quelle que soit l'aire ganglionnaire il peut s'agir d'un lipome (cas le plus fréquent), d'un kyste sébacé, d'un neurinome, d'un fibrome.
  - Une *tuméfaction inguinale* peut être en rapport avec une hernie inguinale ou crurale, un abcès froid, un anévrysme artériel ou une ectasie veineuse.
  - Une *tuméfaction cervicale* peut être d'origine glandulaire (thyroïde, parotide, glande sous-maxillaire). Il peut s'agir d'un kyste branchial, d'une tumeur du glomus carotidien, d'un anévrysme artériel.
  - Dans la *région axillaire* le principal diagnostic différentiel est l'hydrosadénite (infection des glandes sébacées).

# BILAN ETIOLOGIQUE

## 1. Interrogatoire

- L'interrogatoire est un temps fondamental (+++).
- Date de début, circonstances d'apparition et évolution des adénopathies. On peut différencier les adénopathies aiguës, subaiguës et chroniques.
- Signes de maladie vénérienne récente, contagé vénérien ou tuberculeux, piqûre ou blessure, morsure ou griffure par un animal (maladie des griffes du chat, pasteurellose, tularémie, mais également germes banaux), piqûre par une épine végétale.
- Age :
  - Les adénopathies de l'enfant et de l'adolescent sont souvent infectieuses ou banales.
  - Une adénopathie chez un sujet d'âge mûr ou un sujet âgé doit toujours faire rechercher une pathologie maligne (+++).
- Profession et loisirs :
  - Les travaux manuels peuvent orienter vers une adénopathie satellite d'une blessure.
  - Les contacts avec les animaux peuvent orienter vers la tularémie, la brucellose.
- Facteurs de risque de VIH.
- Origine ethnique et séjours en pays d'endémie parasitaire.
- Existence de signes généraux (+++) :
  - Fièvre, frissons, sueurs nocturnes, prurit diffus.
  - Asthénie, anorexie, amaigrissement.

## 2. Examen clinique

### a) Examen ganglionnaire

- Il faut préciser le nombre exact, le siège et la taille (schéma daté) du ou des ganglions. Toutes les aires ganglionnaires doivent être palpées : cervicales (occipitale, spinale, mastoïdienne, sous-angulo-maxillaire, sous-maxillaire, sous-mentale, jugulo-carotidienne haute, moyenne et basse), sus-claviculaires, axillaires, épitrochléennes, inguinales, rétro-crurales.
- On différenciera :
  - \* Des adénopathies dans plusieurs territoires ganglionnaires. Quand elles sont multiples, on parle de polyadénopathie.
  - \* Les adénopathies localisées à un seul territoire ganglionnaire (un ou plusieurs ganglions).
- On apprécie les caractères du ganglion, en différenciant :
  - \* Les adénopathies cliniquement inflammatoires : douleurs, rougeur, chaleur. L'adénopathie peut être mobile ou fixée par une périadénite. On s'oriente vers une étiologie infectieuse bactérienne.

- \* Les adénopathies évoquant une étiologie maligne (métastases, lymphomes) : consistance dure, adhérence à la peau et/ou aux tissus sous-jacents, absence de signes inflammatoires. Il faut noter que les adénopathies malignes sont habituellement indolores.
- \* Les adénopathies sans signes inflammatoires ni signes tumoraux.
- Parfois, on se trouve devant une tuméfaction ganglionnaire non inflammatoire avec fistulisation, apparaissant lors de l'évolution d'une maladie non traitée : tuberculose, maladie de Nicolas-Favre, maladie des griffes du chat, tularémie, chancre mou.

#### **b) Examen loco-régional**

- Quand il existe une ou plusieurs adénopathies dans le même territoire ganglionnaire, l'examen du territoire de drainage est fondamental (+++).
- On recherche une porte d'entrée infectieuse (effraction cutanée même minime, blessure, morsure, piqûre, ulcération muqueuse, dermatose surinfectée), une lymphangite, un syndrome tumoral.
  - \* *Adénopathies inguinales* :
    - Périnée (organes génitaux externes, examen au speculum chez la femme, anus).
    - Membre inférieur (sans oublier les pieds).
  - \* *Adénopathies épitrochléennes et axillaires* :
    - Membre supérieur (notamment la main).
    - Palpation du sein chez la femme en cas d'adénopathies axillaires.
  - \* *Adénopathies cervicales* :
    - Revêtement cutané de la tête et du cou.
    - Muqueuses oro-pharyngées, amygdales.
    - Palpation de la loge thyroïdienne.
    - Rhinopharynx et larynx (examen ORL spécialisé).
    - Dents et gencives (examen stomatologique).
  - \* *Adénopathies sus-claviculaires gauches drainent des territoires profonds* :
    - Thorax.
    - Abdomen.
    - Testicule.

#### **c) Examen général**

- Poids, température.
- On recherche :
  - \* Une splénomégalie, une hépatomégalie, un syndrome tumoral abdominal.
  - \* Une pharyngite, une angine.
  - \* Le retentissement d'adénopathies profondes : syndromes compressifs (syndrome cave supérieur, ictère, colique néphrétique...).
- Examen cutané.

### **3. Examen complémentaire de première intention**

#### **a) Dans tous les cas une NFS peut montrer :**

- Un syndrome mononucléosique.
- Une lymphocytose atypique.

#### **b) Quand les adénopathies sont présentes dans plusieurs territoires ganglionnaires, ou quand elles sont présentes dans un seul territoire ganglionnaire, mais sans cause loco-régionale évidente :**

- Electrophorèse des protéides sériques, CRP , VS.
- Radiographie du thorax.
- Sérologies : MNI-test, HIV, toxoplasmose, CMV.
- LDH (hémapathie lymphoïde).
- bilan hépatique.

- IDR.

*c) Une ponction ganglionnaire à l'aiguille fine (cytoponction) permet de réaliser un adénogramme :*

- Ponction à l'aiguille sous-cutanée ou intra-musculaire du ganglion fixé entre deux doigts.
- Le suc ganglionnaire est chassé par une seringue sur une lame et étalé comme pour un frotis sanguin.

*d) En fonction de la clinique, les examens suivants doivent également être demandés :*

- Prélèvement à visée bactériologique, coloration de Gram.
- Prélèvement pour recherche de mycobactéries, coloration de Ziehl.
- Recherche de Bartonelle par PCR (maladie des griffes du chat).

*e) L'adénogramme apprécie la composition cellulaire de l'adénopathie mais pas son architecture (+++). Il peut montrer (figure ..) :*

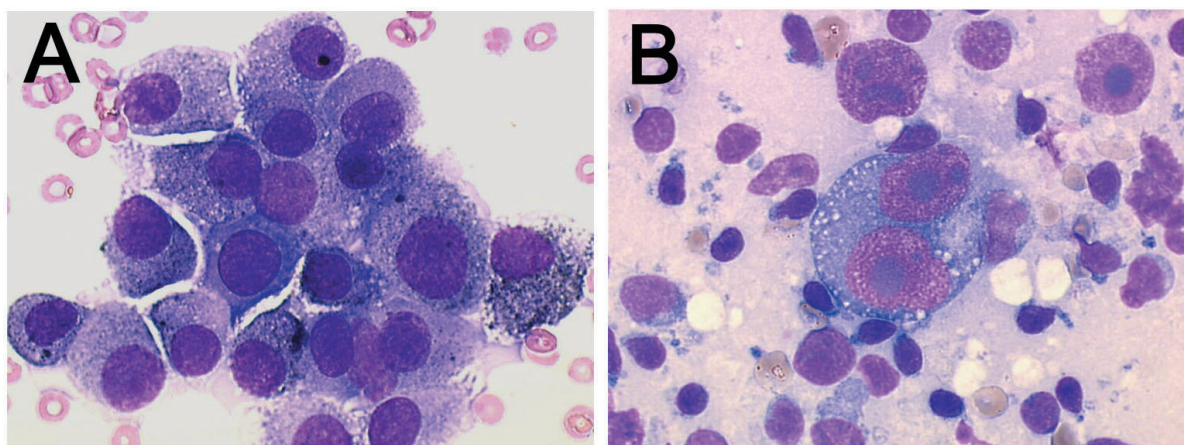
- Des cellules extra-hématopoïétiques plus ou moins en amas (métastase).
- Des cellules lymphomateuses (LNH).
- Des cellules de Sternberg (Hodgkin).
- Des cellules épithélioïdes et giganto-cellulaires. Il peut s'agir d'une tuberculose, mais également d'une sarcoïdose, d'une syphilis.
- Mais la ponction peut être un échec ou montrer des signes non spécifiques (adénopathie réactionnelle).
- **L'adénogramme suspecte un diagnostic qui doit être confirmé par l'examen histologique +++.**
- Certains diagnostics cytologiques permettent de surseoir à la biopsie :
  - \* Adénite suppurée.
  - \* Métastase (recherche de primitif).
  - \* L'aspect " réactionnel " d'une adénopathie inférieure à 1 cm non suspecte cliniquement peut conduire à une surveillance rapprochée.

*f) La biopsie ganglionnaire s'impose en cas d'anomalie de la ponction ganglionnaire, en cas d'adénopathie chez l'adulte, en cas d'adénopathie persistante chez l'enfant.*

- La biopsie ganglionnaire doit être organisée en collaboration avec le chirurgien ou le radiologue interventionniste et l'anatomopathologiste. Ce doit être la biopsie exérèse d'un ganglion entier et du ganglion le plus volumineux dans une polyadénopathie. La biopsie partielle est à proscrire et il faut éviter de biopsier les polyadénopathies inguinales en raison du risque de lymphorrhée et de l'aspect souvent peu significatif des ganglions inguinaux. Le ganglion doit être adressé au laboratoire d'anatomopathologie, sitôt prélevé dans une compresse imbibée de sérum physiologique.
- L'anatomopathologiste doit effectuer :
  - \* Un examen microscopique, une coupe du ganglion selon son grand axe.
  - \* Des appositions sur lames pour une étude cytologique.
  - \* Une cryopréservation immédiate pour des études immunohistochimiques sur coupes à congélation et/ou pour des techniques de biologie moléculaire ultérieures.
  - \* Une fixation des tranches de sections dans les fixateurs nécessaires (liquide de bouin, formol...) à la bonne conservation de la morphologie tissulaire.
  - \* Eventuellement, une étude cytogénétique (envoi d'un fragment au laboratoire de cytogénétique).
- En fonction des données cliniques, les prélèvements pourront être adressés aux laboratoires de bactériologie, mycobactériologie, virologie et parasitologie.

## POINTS FORTS

- **Diagnostics différentiels**
  - Adénopathies non pathologiques (notamment inguinales +)
  - Autres tuméfactions
- **Examen clinique :**
  - Interrogatoire ++
  - Aspect du ganglion, examen de toutes les aires ganglionnaires
  - Examen loco-régional, du territoire de drainage ++
- **Cytoponction ganglionnaire (cytoponction):**
  - Examen facile, rapide, peu honéreux mais dépendant du cytologiste
  - Autres examens dans le même temps (culture, coloration de Ziehl, PCR Bartonelle) +++
  - Orientation diagnostique (+++) à confirmer par l'histologie
- **Histologie ganglionnaire (biopsie) :**
  - Diagnostic de certitude (lymphome, hyperplasie réactionnelle) +++



**Figure. Adénogrammes.**

(A) Métastase de mélanome : cellules extra-hématopoïétiques en amas contenant des grains de mélanine. (B) Cellule de Reed-Sternberg fortement évocatrice de maladie de Hodgkin. Dans ce cas, une biopsie pour examen histologique doit confirmer le diagnostic (Dr. M.-T. Daniel, Hôp. Saint-Louis, Paris).



# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# HÉMATOLOGIE

## Agranulocytose médicamenteuse : conduite à tenir

I-10-143

Dr Nicolas BOISSEL  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.

# Agranulocytose médicamenteuse : conduite à tenir

## Objectifs :

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

- L'agranulocytose est définie par la disparition des polynucléaires neutrophiles (PNN) circulants.
- Une neutropénie est discrète entre 1000 et 1500/mm<sup>3</sup>, modérée entre 500 et 1000/mm<sup>3</sup>, sévère en dessous de 500/mm<sup>3</sup>. La définition d'agranulocytose s'étend aux formes sévères de neutropénie, qui s'accompagnent d'un risque infectieux comparable.
- L'agranulocytose fébrile est une situation d'urgence car l'infection est gravissime et entraîne, en l'absence de traitement antibiotique, le décès dans la grande majorité des cas (+++).

## PHYSIOPATHOLOGIE

- La forme aiguë typique des agranulocytoses est due à un mécanisme immuno-allergique.
- Les causes toxiques sont plus fréquentes et s'accompagnent régulièrement d'une atteinte des autres lignées hématopoïétique.

### 1. Les agranulocytoses immuno-allergiques

- D'installation brutale, elles apparaissent 1 à 3 semaines après le début du traitement, ou parfois immédiatement en cas de sensibilisation préalable.
- Trois mécanismes sont théoriquement possibles :
  - Les anticorps sont dirigés contre le complexe médicament-protéines de surface cellulaire.
  - Les anticorps sont dirigés contre un complexe médicament-molécule plasmatique. Les complexes immuns formés par leur interaction s'absorbent à la surface de la cellule.
  - Plus rarement, le médicament altère la membrane du PNN et démasque un antigène induisant la formation d'anticorps (procaïnamide)..
- Dans tous les cas, la lyse dépend de l'activation du complément.

- Les cellules cibles de cette réaction immunologique sont des cellules de la lignée granulocytaire : inhibition de la granulopoïèse (action sur les précurseurs médullaires), destruction des PNN circulants.
- Ce mécanisme a été identifié pour l'amidopyrine, les anti-thyroïdiens de synthèse, les sulfamides.

## 2. Les agranulocytoses toxiques

- D'installation plus progressive, l'agranulocytose est liée ici à un effet directement cytotoxique du médicament sur les précurseurs médullaires et dépend de la dose totale reçue.
- On distingue :
  - Les drogues cytotoxiques chez tous les individus.
    - \* La toxicité médullaire est globale (pancytopénie, aplasie médullaire), mais la neutropénie peut être la manifestation initiale.
    - \* Utilisées à titre de traitements anticancéreux ou immunosuppresseurs, leur toxicité est attendue et dépistée par la surveillance de la NFS.
  - Les drogues dont la toxicité ne se manifeste que chez certains sujets (susceptibilité individuelle = idiosyncrasie). C'est le cas pour les neuroleptiques dérivés de la phénothiazine, par exemple.

Mécanisme	Immuno-allergique	Toxique
● Toxicité	médiée par des anticorps	directe
● Effet dose	-	+++
● Délai initial	1 à 3 semaines	variable (dose dépendant)
● Délai à la réintroduction	Diminué (1-2 jours)	Identique
● Atteinte des autres lignées	+/-	++

## 3. Médicaments responsables

- Tout médicament ayant été pris par le patient est a priori suspect (+++). Toutefois, certains sont plus souvent retrouvés.
- Les classes médicamenteuses les plus fréquemment retrouvées sont :
  - Les antalgiques avec, en premier lieu, l'amidopyrine et la noramidopyrine
  - Les anti-inflammatoires : AINS, colchicine, sels d'or
  - Les sulfamides hypoglycémifiants, anti-bactériens et diurétiques (thiazidiques)
  - Les psychotropes anticonvulsivants, phénothiazines et tricycliques
  - Les antithyroïdiens de synthèse
  - Les anti-infectieux : beta-lactamines, phénicolés, rifampycine, quinine
  - Les anticoagulants : AVK dérivés de l'indane-dione, ticlopidine
  - Les antiarythmiques : quinidinique
- Une liste non exhaustive de médicaments responsables d'agranulocytose est présentée dans le tableau 2. Cette liste n'inclut aucune chimiothérapie.

<p style="text-align: center;"><b>Antibiotiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pénicilline</b></li> <li>- <b>Sulfamides</b> : sulfaméthoxazole</li> <li>- Céphalosporines</li> <li>- <b>Chloramphénicol</b></li> <li>- Antituberculeux : rifampicine, isoniazide</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Psychotropes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Phénotiazines</b> : chlorpromazine, lévomépromazine, thioridazine</li> <li>- <b>Anticonvulsivants</b> : phénytoïne, carbamazépine</li> <li>- Tricycliques : clomipramine, imipramine</li> <li>- Anxiolytiques : diazépam, méprobamate</li> <li>- Levodopa</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Antiviraux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zidovudine</li> <li>- Ganciclovir, aciclovir</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Antithyroïdiens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carbimazole</li> <li>- Méthythiouracile</li> <li>- Propylthiouracile</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Antimalariques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pyriméthamine</li> <li>- Quinine</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Hypoglycémiants</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Sulfamides</b> : chlorpropamide, glibenclamide...</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Antiulcéreux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-H2 : cimétidine, ranitidine</li> <li>- oméprazole</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Diurétiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Thiazidiques</b> : chlorothiazide</li> <li>- Acétazolamide</li> <li>- Spironolactone</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Anti-inflammatoires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Colchicine</b></li> <li>- <b>AINS</b> oxyphenbutazone, phénylbutazone indométhacine piroxicam ibuprofène, kétoprofène, diclofénac</li> <li>- Sels d'or</li> <li>- D-pénicilline</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Cardiovasculaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IEC : capropril</li> <li>- Beta-bloquants : propranolol,</li> <li>- Antiarythmiques : ajmaline, procainamide, quinidine, disopyramide</li> <li>- AVK : pindione</li> <li>- Antiagrégant : ticlopidine</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Autres</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Allupurinol</b></li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Antalgiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Amidopyrine, noramidopyrine</b></li> <li>- paracétamol</li> </ul>

## DIAGNOSTIC

### 1. Examen clinique

- Une découverte systématique de l'agranulocytose est relativement rare en dehors de la surveillance :
  - D'une aplasie après chimiothérapie.
  - De l'effet secondaire attendu d'un médicament non cytotoxique (anti-convulsivant, anti-thyroïdien...)
- Le tableau infectieux est habituellement d'installation brutale, de type septicémique (tachycardie, frisson, hypotension artérielle).
- L'absence de PNN au foyer infectieux explique certaines particularités cliniques :
  - Atteinte ulcéro-nécrotique des muqueuses.

- Parfois, absence de foyer infectieux clinique par défaut de réponse inflammatoire locale (foyer parfois démasqué lors du retour des pnn sur le site infectieux).
- On peut retrouver :
  - Une angine ulcéro-nécrotique évocatrice du diagnostic d'agranulocytose (+++).
  - Une pneumopathie s'accompagnant de signes auscultatoires et radiologiques parfois peu importants.
  - Une infection des tissus mous, notamment de la face ou périnéale.
  - Une cholécystite, une appendicite parfois pauci-symptomatiques.
  - Une candidose buccale, notamment en cas de mucite ou d'angine ulcéro-nécrotique.
- Cette infection peut se compliquer d'emblée d'un état de choc.
- Un syndrome hémorragique peut témoigner :
  - De l'atteinte de la lignée plaquettaire.
  - D'une coagulation intra-vasculaire disséminée associée à l'agranulocytose.

## 2. Bilan biologique

### a) Hémogramme : à pratiquer devant toute infection grave (+++)

- Leucopénie avec agranulocytose, ou souvent neutropénie sévère (< 500/mm<sup>3</sup>).
- Une lymphopénie est également fréquente.
- Une anémie et une thrombopénie modérées ne sont pas exceptionnelles (elles sont présentes en cas d'aplasie après chimiothérapie).

### b) Myélogramme

- Réalisé rapidement, il confirme le diagnostic (+++).
- Il montre :
  - \* Une moelle de richesse normale ou diminuée,
  - \* Des lignées érythroblastique et mégacaryocytaire normales,
  - \* Une atteinte de la lignée granuleuse avec :
    - Soit une absence de précurseurs granuleux. La récupération de PNN prendra 10 à 15 jours.
    - Soit un aspect de pseudo-blocage de la différenciation granuleuse, le plus souvent au stade de promyélocyte avec disparition des myélocytes et des métamyélocytes. La récupération de PNN est généralement plus rapide (< 1 semaine)
  - \* L'absence d'autre étiologie (envahissement, dysmyélopoïèse).
- Il n'est réalisé en cas d'aplasie post-chimiothérapie que si celle-ci se prolonge anormalement.

### c) Bilan infectieux

- Réalisé en urgence, il ne retarde pas l'administration d'une antibiothérapie (+++).
- Il comprend chez tout patient neutropénique :
  - \* Des hémocultures en périphérie et sur tout dispositif veineux implantable (cathéter, site implantable).
  - \* Une radiographie de thorax.
  - \* Un examen cyto-bactériologique des urines (absence de leucocyturie +++).
  - \* Un prélèvement de gorge en cas de point d'appel, plus systématique chez les enfants.
  - \* Une coproculture en cas de point d'appel.

### d) Autre bilan biologique

- Ionogramme sanguin, créatininémie, urée plasmatique,
- Bilan inflammatoire : CRP,
- Bilan hépatique,
- Hémostase : TP, TCA, fibrinogène (rares CIVD)
- Bilan prétransfusionnel (aplasie post-chimiothérapie).

### 3. Diagnostic étiologique = interrogatoire (+ + +)

- C'est une enquête " policière " vis-à-vis du patient, de son entourage, de son médecin.
- Il doit préciser tous les médicaments pris par le patient et les dates précises du début des traitements.
- Le lien causal entre une prise médicamenteuse et la survenue d'un évènement indésirable, ici l'agranulocytose, est établi par la méthode d'imputabilité.
- **L'imputabilité** se divise en imputabilité intrinsèque et imputabilité extrinsèque :
  - Imputabilité intrinsèque :
    - \* Elle repose sur des critères liés au patient et à la prise médicamenteuse.
    - \* Les critères chronologiques évaluent le délai de survenue de l'évènement en fonction de la prise du médicament, de son arrêt et de sa réintroduction éventuelle (ici : délai habituel de 1 à 3 semaines pour une agranulocytose immuno-allergique).
    - \* Les critères sémiologiques évaluent le diagnostic clinique, et les éventuelles étiologies non médicamenteuses (ici : clinique, hémogramme, myélogramme).
  - Imputabilité extrinsèque :
    - \* Elle repose sur les données de la littérature.
    - \* Elle est d'autant plus forte que l'évènement indésirable a été fréquemment décrit en association la prise d'un médicament donné.
    - \* L'ensemble des effets indésirables est répertorié à l'AFSSAPS et transmis à l'OMS.
- L'enquête étiologique est parfois rendue difficile par la multiplicité des prises médicamenteuses. Il conviendra alors de suspendre le plus de médicaments possible.
- Les tests biologiques permettant d'impliquer le médicament sont rarement réalisés (problèmes de sensibilité et de spécificité) :
  - Recherche d'anticorps anti-granulocytaires.
  - Recherche d'anticorps leucocytotoxiques.
  - Inhibition de la pousse des progéniteurs granuleux (CFU-GM) en présence du sérum du patient et du médicament.

### 4. Diagnostic différentiel

- Une neutropénie peut accompagner toute infection sévère. Elle n'est généralement pas aussi profonde ( $> 500/\text{mm}^3$ ). En cas de doute, le myélogramme infirme le diagnostic d'agranulocytose.
- Les autres causes de neutropénie isolée sévère sont :
  - Neutropénies virales : VIH, EBV, VHB, parvovirus B19.
  - Neutropénies auto-immunes : LED, thyroïdite de Hashimoto, Maladie de Wegener.
  - Syndrome de Felty : polyarthrite rhumatoïde, splénomégalie et neutropénie dans un contexte de prolifération à LGL.
  - Neutropénie familiale cyclique.
  - Neutropénie constitutionnelle : syndrome de Kostmann, neutropénie cyclique.
- La neutropénie ethnique correspond à une neutropénie physiologique de margination. Elle est observée chez les sujets de race noire. Elle est fluctuante, supérieure à  $500/\text{mm}^3$  et ne s'accompagne pas d'épisodes infectieux.
- En cas de pancytopénie, les autres diagnostics différentiels sont exposés dans la question N° 316.

## TRAITEMENT

- L'agranulocytose fébrile est une urgence thérapeutique (+ + +).

### 1. Mesures générales

- **Hospitalisation**
- **Mesure de protection du patient neutropénique :**
  - Chambre seule.

- Mesures d'asepsie : surblouse, bavette, surchaussure.
- L'intensité de ces mesures dépend beaucoup des équipes. Le patient n'est habituellement pas hospitalisé en chambre stérile (à flux laminaire).
- **Voie veineuse périphérique**, remplissage vasculaire en fonction de l'hémodynamique
- **Oxygénothérapie nasale** si besoin.
- **Bains de bouche** pluriquotidiens :
  - Prévention de la surinfection fongique de lésions érosives (angine ulcérée).
  - Bicarbonate 14%, fungizone, Hextril® (hexétidine).
- Une décontamination digestive n'est pas systématique (agranulocytose de courte durée).
- **Surveillance** :
  - Clinique : température, hémodynamique (surveillance cardiotensionnelle continue si besoin), fonction respiratoire, foyer infectieux.
  - Biologique : NFS, CRP, hémocultures (si frissons ++), autres prélèvements à visée bactériologique en fonction de la symptomatologie.

## 2. Antibiothérapie = urgence (+++)

- La réalisation des prélèvements bactériologiques ne doit pas retarder l'administration de l'antibiothérapie.
- **Antibiothérapie double, parentérale, en urgence** :
  - Association habituelle d'une beta-lactamine et d'un aminoside active sur les BGN du tube digestif et les CG+ de la bouche (streptocoques essentiellement) :
    - \* Beta-lactamine :
      - C3G : Claforan® (céfotaxime), Rocéphine® (ceftriaxone), Fortum® (ceftazidime).
      - Ureïdopénicilline + inhibiteur de beta-lactamase : Tazocilline® (pipéracilline + tazobactam).
    - \* Aminoside : amikacine, gentamycine, netromycine.
  - L'association ceftazidime+amikacine, particulièrement active sur *Pseudomonas aeruginosa*, est parfois réservée à une deuxième ligne antibiotique (fonction de la flore locale, surtout lors des aplasies post-chimiothérapie).
  - L'existence d'une porte d'entrée cutanée (dispositif implantable douloureux, folliculite...) doit faire évoquer une infection à staphylocoque. On associe alors un glycopeptide (Vancocine®, vancomycine).
  - En cas de persistance de la fièvre sans point d'appel infectieux :
    - \* L'antibiothérapie est généralement modifiée au bout de 48 heures par élargissement du spectre aux staphylocoques et au pyocyanique si cela n'a pas été le cas auparavant.
    - \* Un antifongique est prescrit si la fièvre persiste au-delà de 5 jours où en cas de point d'appel (aspergillose pulmonaire, candidose systémique...).
- La prescription d'une transfusion de granulocytes reste exceptionnelle et limitée aux infections graves (cellulites de la face, du périnée) non contrôlées par l'antibiothérapie.

## 3. Prise en charge de l'agranulocytose

- **Arrêt du médicament responsable**, ou du maximum de médicaments si celui-ci n'est pas formellement identifié. L'incident est déclaré à l'antenne de **pharmacovigilance**.
- Bien que **les facteurs de croissance de type G-CSF** (Granocyte®, Neupogen®) n'aient pas l'AMM dans cette indication, ils sont fréquemment prescrits en cas :
  - De neutropénie prolongée.
  - De sepsis grave.

## PRONOSTIC ET EVOLUTION

- **Le pronostic des agranulocytoses** est lié à l'évolution de l'infection et donc :
  - A la précocité de l'administration du traitement antibiotique.

- A l'arrêt précoce du médicament impliqué.
- A la durée de la neutropénie.
- Au terrain sous-jacent (âge, pathologie préexistante).
- **La guérison de l'agranulocytose** survient dans pratiquement 100% des cas entre 10 et 15 jours après l'arrêt du médicament responsable.
- **La prévention des agranulocytose** est fondamentale :
  - Prévention primaire : diminution de prescription (indications à peser) des principaux médicaments responsables.
  - Education du patient à qui l'on fournit (ainsi qu'au médecin traitant), la liste écrite de tous les médicaments potentiellement responsables d'une récurrence et donc définitivement interdits.
- Le recensement des médicaments responsables d'agranulocytose passe par la déclaration systématique de tout nouveau cas au centre de pharmacovigilance (+++).

### POINTS FORTS

- Mécanisme : immuno-allergique ou toxique
- Urgence thérapeutique :
  - Prélèvements bactériologiques : hémocultures, ECBU, Rx Thorax, pvt gorge, coproculture
  - Antibiothérapie dès les prélèvements réalisés
- Diagnostic = myélogramme
- Arrêt du ou des médicaments impliqués après enquête d'imputabilité
- Pronostic = infection, guérison de l'agranulocytose # 100%
- Déclaration à la pharmacovigilance
- Prévention ++



# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# HÉMATOLOGIE

## Anémies

III-297

Dr Nicolas BOISSEL  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.

# Anémies

## Objectifs :

- **Devant une anémie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents**

- Une anémie est définie par la diminution de la concentration sanguine d'hémoglobine (Hb) dans le sang.
- Après avoir éliminé une fausse anémie par hémodilution, le bilan du retentissement, de la tolérance de l'anémie et son exploration doivent être systématiques.
- Certaines causes d'anémies héréditaires (drépanocytose, thalassémies) ou acquises (anémie hémolytique auto-immune, anémie mégalo-blastique) ont été détaillées en annexe. La carence martiale est le sujet de la question n°222.

## DIAGNOSTIC POSITIF

### 1. Signes cliniques

- Les signes cliniques d'une anémie traduisent soit l'hypoxie tissulaire, soit les mécanismes d'adaptation cardiovasculaires (le cœur réagissant en augmentant le débit cardiaque). On peut distinguer schématiquement deux grands types de tableaux cliniques :

#### a) *L'anémie aiguë*

- L'anémie aiguë est mal tolérée.
- Le tableau est grave associant des signes d'anémie et d'hypovolémie : asthénie, pâleur, dyspnée, sueurs, soif intense (si hémorragie aiguë), tachycardie, hypotension artérielle ; au maximum état de choc cardio-circulatoire (marbrures, refroidissement des extrémités, troubles de conscience).

#### b) *L'anémie subaiguë ou chronique*

- La tolérance est très variable et dépend de :
  - \* L'intensité de l'anémie. Le risque de mauvaise tolérance augmente au-dessous de 8 g/dl d'hémoglobine.
  - \* La rapidité d'installation de l'anémie. Les anémies apparaissant très progressivement sont bien tolérées.
  - \* Le terrain sur lequel survient l'anémie : âge du patient, état cardiovasculaire du patient (l'anémie peut décompenser une insuffisance coronarienne ou une insuffisance cardiaque).

#### c) *Les signes d'anémie sont :*

- Symptomatologie :
  - \* Asthénie (+++).

- \* Dyspnée d'effort (+++).
- \* Palpitations, vertiges, parfois angor (+++).
- \* Plus rarement céphalées, accouphènes.
- A l'examen :
  - \* Pâleur cutanéomuqueuse (conjonctives).
  - \* Tachycardie, souffle systolique cardiaque anorganique (par augmentation du débit cardiaque).
  - \* Décompensation d'une insuffisance cardiaque gauche (oedème pulmonaire).

## 2. Le diagnostic positif est biologique

- L'anémie est définie par la diminution de la concentration d'hémoglobine dans le sang :
  - Hb < 13 g/dl chez l'homme.
  - Hb < 12 g/dl chez la femme et l'enfant.
  - Hb < 11 g/dl chez la femme enceinte.
  - Hb < 14 g/dl chez le nouveau-né.

## 3. Fausse anémie par hémodilution

- Les variations du volume plasmatique peuvent modifier le taux d'hémoglobine. On peut ainsi avoir des erreurs :
  - Fausse anémie par hémodilution :
    - \* Splénomégalie.
    - \* Grossesse (>2<sup>ème</sup> trimestre).
    - \* Immunoglobuline monoclonale (Maladie de Waldenström, myélome).
    - \* Surcharge volémique, insuffisance cardiaque.
  - Une hémococoncentration peut masquer une anémie : déshydratation, panhypopituitarisme, insuffisance surrénale chronique.
- Dans les cas difficiles (par exemple anémie avec volumineuse splénomégalie), on peut avoir recours à la mesure isotopique du volume globulaire total, à l'aide d'hématies marquées au chrome 51.

# PHYSIOLOGIE

- Le globule rouge est une cellule circulante anucléée dont le constituant essentiel est l'hémoglobine qui permet le transport de l'oxygène (O<sub>2</sub>) des poumons vers les tissus.
- Le globule rouge est formé dans la moelle osseuse (érythropoïèse) sous la forme de réticulocyte, qui se transforme en globule rouge dans le sang circulant.
- La durée de vie moyenne du globule rouge est de 110-120 jours (+++).
- Il est détruit par phagocytose intra-tissulaire (hémolyse physiologique). Un taux d'hémoglobine stable signifie l'existence d'un mécanisme régulateur qui assure l'équilibre entre l'hémolyse physiologique et l'érythropoïèse. Ce renouvellement quotidien permanent porte sur environ 1/120<sup>e</sup> de la masse globulaire.

## 1. L'Hémoglobine

- L'hémoglobine est une chromoprotéine formée de deux parties :

### a) La globine

- Partie protéique, la globine est un tétramère formé de 4 chaînes polypeptidiques identiques deux à deux.
- Chez l'adulte on trouve :
  - \* 97 à 98 % d'hémoglobine A (HbA).
  - \* Moins de 3 % d'hémoglobine A<sub>2</sub> (HbA<sub>2</sub>).

\* Seulement des traces d'hémoglobine foetale (HbF).

### b) L'hème

- Elle comprend la protoporphyrine et un atome de fer ferreux Fe<sup>2+</sup>. Chaque sous-unité de globine porte une molécule d'hème.
- La première étape de la synthèse de l'hème est la formation de l'acide delta-amino-lévulinique (ALA) grâce à l'ALA synthétase et la vitamine B6.

## 2. L'Erythropoïèse

- C'est un phénomène adaptatif, la moelle pouvant multiplier sa production par 8 à 10. Sa durée est d'environ 1 semaine. Cette cinétique de l'érythropoïèse peut être étudiée par l'étude du métabolisme du fer 59.

### a) Le compartiment des cellules souches

- Les cellules souches sont définies comme des cellules capables à la fois d'auto-renouvellement et de différenciation.
- Elles ne sont pas identifiables morphologiquement (elles ont l'aspect de cellules immatures : les blastes) mais par leur capacité à former des colonies in vivo et in vitro.
- On distingue :
  - \* Les cellules souches myéloïdes multipotentes (CFU-S) à l'origine de toutes les lignées myéloïdes.
  - \* Les cellules souches déterminées, c'est-à-dire engagées irréversiblement, vers une lignée. Concernant la lignée érythroblastique, on a successivement les BFU-E et les CFU-E. La pousse spontanée de ces progéniteurs est évaluée dans la maladie de Vaquez.

### b) Aspects morphologiques de la lignée érythroblastique (myélogramme)

- Les cellules de la lignée érythroblastique, identifiables sur un frottis médullaire (où elles représentent 10 à 30 % des éléments), comprennent successivement : le proérythroblaste, l'érythroblaste basophile, l'érythroblaste polychromatophile, l'érythroblaste acidophile.

### c) L'érythropoïèse est caractérisée par deux processus parallèles

- **La multiplication cellulaire** (mitose) et la synthèse d'ADN. Elle s'arrête au stade d'érythroblaste acidophile. Chaque mitose se traduit par la diminution de la quantité de cytoplasme jusqu'à l'expulsion du noyau par l'érythroblaste acidophile qui donne naissance à un réticulocyte.
- **La synthèse protéique**, principalement axée vers la production d'hémoglobine, dont la concentration intra-cellulaire augmente progressivement lors de la maturation érythroïde. Lorsque cette concentration atteint un seuil suffisant, la synthèse d'ADN s'arrête. Un défaut de production d'hémoglobine entraînera donc un excès de mitoses et une diminution de la taille des érythrocytes produits.

### d) Le réticulocyte

- C'est une cellule anucléée qui passe dans le sang où il est identifiable sur le frottis (colorants vitaux). Sa numération (normalement 20.000 à 80.000/mm<sup>3</sup>) est le reflet de la production médullaire. En 48 heures, il se transforme en globule rouge " mature ".
- Des fragments nucléaires peuvent persister dans le réticulocyte et sont physiologiquement éliminés par la rate. En cas de splénectomie ou d'asplénisme, ces fragments sont visibles dans les érythrocytes et sont appelés " corps de Jolly ".

### e) Régulation hormonale de l'érythropoïèse

- L'érythropoïétine (EPO) est la principale cytokine régulatrice de l'érythropoïèse. Elle est produite par le rein (cellules endothéliales des capillaires péri-tubulaires). L'hypoxie est le principal stimulus de la sécrétion d'EPO par le rein.
- L'EPO stimule la différenciation des CFU-E en pro-érythroblastes, ainsi que la synthèse de

l'hémoglobine dans les érythroblastes jeunes.

*f) Facteurs nécessaires à l'érythropoïèse.*

- **Le fer** utilisé dans la synthèse de l'hémoglobine est cédé aux érythroblastes principalement par sa protéine de transport plasmatique appelée transferrine ou sidérophiline. Il a trois origines :
  - \* Principalement l'hémolyse physiologique par les cellules phagocytaires (circuit de réutilisation +++).
  - \* Réserves tissulaires (principalement dans les hépatocytes sous forme de ferritine).
  - \* Alimentation (absorption intestinale au niveau du duodénum et du jéjunum proximal).
- **La vitamine B12** et l'acide folique sont indispensables à la synthèse de l'ADN et donc aux mitoses. Ces deux vitamines sont apportées par l'alimentation et sont absorbées par le tube digestif à un niveau différent : jéjunum proximal pour les folates, iléon distal pour la vitamine B12 (nécessitant l'association avec le facteur intrinsèque sécrété dans l'estomac). Les réserves tissulaires (hépatiques) sont importantes pour la vitamine B12 (3-4 ans) mais faibles pour les folates (3-4 mois).
- Les autres facteurs nécessaires sont : cobalt, cuivre, zinc, acides aminés, vitamine B6 (cofacteur de l'ALA synthétase), vitamine C, vitamine E, vitamine B2.

### 3. Hémostase physiologique

- Elle touche principalement les globules rouges âgés où la diminution des activités enzymatiques a de nombreuses conséquences notamment au niveau membranaire. Elles est due à la phagocytose intratissulaire par les phagocytes mononucléés, et siège principalement dans la moelle et accessoirement dans le foie et la rate. Moins de 10 % est intravasculaire.
- Le fer est réutilisé par l'hématopoïèse.
- L'hème est transformé en bilirubine libre secondairement glycoro-conjuguée par les cellules hépatiques.

## PHYSIOPATHOLOGIE DES ANEMIES

### 1. Anémies par excès de perte des hématies

- Un excès de perte est compensé par une hyper-réticulocytose qui apparaît après un délai de 3 jours.

*a) Hémorragies aiguës :*

- Le taux d'hémoglobine ne reflète qu'avec retard la perte sanguine (GR et plasma)
- Des hémorragies répétées entraînent une carence martiale qui empêchent la régénération médullaire.

*b) Hémostase*

- Raccourcissement de la durée de vie des hématies, qui peut être appréciée par l'étude de la demi-vie des hématies marquées au chrome 51.
- L'hémolyse peut-être de siège intra-tissulaire (par les cellules phagocytaires) ou intra-vasculaire.
- On distingue les causes
  - \* Corpusculaires : anomalies de membrane, déficits enzymatiques érythrocytaires, hémoglobinopathies. La maladie de Machiafava-Micheli est la seule étiologie acquise.
  - \* Extra-corpusculaires : immunologiques (anticorps), mécaniques, toxiques ou toxiniques, infectieuses (paludisme, sepsis).

## 2. Anémies par insuffisance de production médullaire

### a) Insuffisance quantitative de l'érythropoïèse

- La lignée érythroïde est touchée isolément (érythroblastopénie) ou avec d'autres lignées hématopoïétiques. Dans ce deuxième cas, les mécanismes sont :
  - \* Une aplasie médullaire (insuffisance quantitative des trois lignées).
  - \* Un envahissement médullaire par des cellules anormales (d'origine hématopoïétique ou extra-hématopoïétique).
  - \* Une myélofibrose.
  - \* Les causes endocriniennes (hypothyroïdie, insuffisance hypophysaire).
  - \* Une insuffisance rénale (diminution de production d'EPO).
  - \* Un syndrome inflammatoire .

### b) Insuffisance qualitative de l'érythropoïèse

- L'érythropoïèse est inefficace. La lignée érythroïde est présente en quantité normale voire augmentée.
- Déficit de synthèse de l'hémoglobine :
  - \* Ce déficit entraîne un excès de mitose afin d'atteindre une concentration en hémoglobine normale dans la cellule et donc une microcytose + + +.
  - \* Les mécanismes sont :
    - Carence en fer.
    - Anomalies du métabolisme du fer : syndrome inflammatoire, certaines anémies sidéroblastiques, anomalies congénitales du transport du fer.
    - Anomalie de synthèse de la globine : thalassémie (déficit de synthèse d'une des chaînes de la globine). Une hémolyse participe à l'anémie dans cette étiologie.
- Déficit de synthèse de l'ADN :
  - \* Ce déficit diminue le nombre de mitose et se traduit donc par une macrocytose + + +.
  - \* Les mécanismes sont :
    - Les anémies mégalo-blastiques (carence en folate, vitamine B12).
    - Drogues inhibant le métabolisme des acides nucléiques (antifoliques, antipyrimidines, antipurines).
    - Anomalie constitutionnelle (dysérythropoïèses congénitales).
- Les syndromes myélodysplasiques :
  - \* Anomalie acquise de la cellule souche hématopoïétique.
  - \* Le déficit est également quantitatif (Cf. Question).

## DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

- Après dépistage de l'anémie, l'analyse d'un hémogramme complet permet d'orienter le diagnostic étiologique.

### 1. Les paramètres à analyser

- Le VGM (volume globulaire moyen) =  $(Ht \times 10) / (\text{nombre de GR})$  (N : 80-100 fl) :
  - Une microcytose (<80 fl) oriente vers un défaut de production de l'hémoglobine.
  - Une macrocytose (>100 fl) doit faire rechercher une augmentation du taux de réticulocytes à l'origine de " fausse macrocytose ".
- La CCMH (concentration corpusculaire moyenne en Hb) =  $(Hb \times 100) / (Ht)$  (N : 32-36 g/dL) :
  - L'hypochromie (<32 g/dl) à la même valeur diagnostique qu'une microcytose.
- La TCMH (teneur corpusculaire moyenne en Hb) =  $(Hb \times 100) / (\text{nombre de GR})$  (N : 27-32 pg) :
  - Présente moins d'intérêt que la CCMH.

- Le taux de réticulocyte (N : 25.000-100.000/mm<sup>3</sup>) :
  - Le résultat est interprété en valeur absolue + + +.
  - L'anémie est régénérative si ce taux est augmenté.
- Le reste de la numération des leucocytes et des plaquettes :
  - Recherche d'une bi ou tri-cytopenie.

## 2. Cette analyse permet de distinguer

- Les anémies microcytaires et/ou hypochromes :
  - VGM < 80 fl et/ou CCMH < 32 g/dl.
- Les anémies régénératives :
  - Réticulocytes > 150.000/mm<sup>3</sup>.
  - Elles sont normo- ou macrocytaires.
- Les anémies normocytaires, normochromes et arégénératives.
- Les anémies macrocytaires arégénératives.

## 3. Les anémies microcytaires et/ou hypochromes

- Elles témoignent d'une insuffisance de synthèse de l'Hb.
- Elles ne sont régénératives qu'après correction de l'origine de l'anémie.
- Un premier bilan doit comprendre un bilan martial et inflammatoire (cf. N°222).
- Ce bilan élimine les deux étiologies les plus fréquentes :
  - Une carence martiale.
  - Une anémie inflammatoire.
- En cas de normalité de ce bilan, on évoque :
  - Une thalassémie par l'électrophorèse de l'Hb.
    - \* le plus souvent une beta-thalassémie mineure.
  - Une anémie sidéroblastique :
    - \* Myélogramme et coloration de Perls (sidéroblastes en couronne).
    - \* Forme héréditaire rare et non acquise plutôt macrocytaire (cf. N°161).
  - Une intoxication au plomb (saturnisme) :
    - \* S'associe à une hémolyse.
    - \* Le frottis sanguin montre des hématies à ponctuations basophiles.
    - \* Le diagnostic repose sur :
      - La symptomatologie associée (manifestations neurologiques, digestives, rénales...).
      - La plombémie, la plomburie spontanée ou provoquée par les chélateurs (EDTA), le dosage de protoporphyrine-zinc sanguine, de l'ALA urinaire.
- L'exceptionnelle atransferrinémie congénitale peut être révélée par un fer sérique et une transferrinémie basses et une ferritinémie augmentée.

## 4. Les anémies régénératives

- Il existe trois formes d'anémies régénératives :
  - Les anémies carencielles en cours de traitement (carence martiale, en folate ou vitamine B12).
  - Les anémies par hémorragie aiguë (diagnostic clinique).
  - Les anémies hémolytiques qui sont évoquées ici :

### a) Diagnostic positif d'une anémie hémolytique

- Signes cliniques :
  - \* Schématiquement, on décrit deux tableaux :
    - Soit une hémolyse aiguë intravasculaire.
    - Soit une hémolyse intratissulaire subaiguë ou chronique.
  - \* Dans toute hémolyse, on peut retrouver, associés aux signes d'anémie :
    - Une splénomégalie de taille modérée.
    - Un ictère cutanéomuqueux (parfois absent dans les hémolyses aiguës).

- \* Le tableau d'hémolyse aiguë intra-vasculaire s'installe brutalement :
  - Malaise général intense avec fièvre, frissons, céphalées, vomissements, douleurs lombaires et abdominales.
  - Pâleur intense.
  - Etat de choc.
  - Urines rares, de couleur porto.
- Signes biologiques :
  - \* L'hypermélocytose, témoin de la régénération.
  - \* L'effondrement du taux d'haptoglobine sérique (+++).
  - \* Elévation de la bilirubine libre.
  - \* Elévation des LDH sériques (non spécifique).
  - \* Dans le cadre de l'hémolyse aiguë :
    - Elévation de l'hémoglobulinémie.
    - Apparition d'une hémoglobinurie.

### b) Orientation diagnostique

- L'interrogatoire précisera :
  - \* Le sexe. Un déficit en G6PD est lié à l'X et touche donc essentiellement le sexe masculin. Les crises hémolytiques sont déclenchées par l'ingestion de fèves (favisme) ou de médicaments oxydants.
  - \* L'âge (en pédiatrie, il faudra s'orienter d'emblée vers une anémie hémolytique congénitale).
  - \* L'origine ethnique du patient.
  - \* Les antécédents familiaux souvent orientés vers une étiologie héréditaire.
  - \* La notion de séjour en zone d'endémie palustre.
  - \* Toute prise médicamenteuse récente.
  - \* L'existence de transfusions récentes.
  - \* La survenue récente d'une infection virale.
- La situation clinique :
  - \* Devant une hémolyse aiguë, il faut d'abord éliminer :
    - Un processus infectieux : crise de paludisme, septicémie bactérienne, pneumopathie atypique à mycoplasme.
    - Une hémolyse post-transfusionnelle en cas de transfusion.
    - Une anémie hémolytique immuno-allergique médicamenteuse.
    - Une micro-angiopathie thrombotique.
    - Un déficit en G6PD.
  - \* L'examen recherche d'emblée des signes clinique pouvant évoquer certaines étiologies.
- Le bilan biologique de première intention :
  - \* La numération formule sanguine peut apporter des renseignements importants :
    - Présence d'une hyperlymphocytose, d'une leuconéutropénie, d'une thrombopénie.
    - Dans les formes aiguës ou fébriles, recherche de plasmodium sur le frottis sanguin et goutte épaisse, hémocultures.
    - Etude de la morphologie des hématies sur le frottis sanguin essentielle (Figure) +++ :
      - ▲ Schizocytes orientant vers une micro-angiopathie thrombotique ou une autre cause d'hémolyse mécanique.
      - ▲ Hématies à ponctuations basophiles orientant vers une intoxication au plomb, saturnisme ou un syndrome thalassémique.
      - ▲ Corps de Heinz intra-érythrocytaire orientant vers un déficit en G6PD,
      - ▲ Sphérocytes orientant vers une maladie de Minkowski-Chauffard mais également vers une anémie hémolytique auto-immune. Les sphérocytes ont un volume globulaire normal.
      - ▲ Hématies en forme de faucille (drépanocytes) de la drépanocytose.
      - ▲ Hématies en cibles (thalassémies).
      - ▲ Une autoagglutination (agglutinine froide).



- \* Le test de Coombs direct peut être positif dans toutes les hémolyses immunologiques :
  - Hémolyse auto-immune.
  - Immuno-allergie médicamenteuse.
  - Hémolyse post-transfusionnelle.
- \* Le bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène, D-Dimères) recherche des signes de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) qui peuvent être présent dans certaines microangiopathies thrombotiques.
- Les radiographies du thorax recherchent des adénopathies médiastinales (lymphome), une pneumopathie infectieuse (mycoplasme), une image de cancer primitif ou secondaire.
- L'électrophorèse de l'hémoglobine. Elle permettra d'affirmer le diagnostic d'hémoglobinopathie. Le prélèvement doit être effectué le plus rapidement possible car toute transfusion globulaire récente risque de fausser les résultats. On peut diagnostiquer :
  - Une thalassémie (voir annexe).
  - Une drépanocytose : soit homozygote (absence d'hémoglobine A, présence d'hémoglobine S), soit hétérozygote (majorité d'hémoglobine A, présence de moins de 50 % d'hémoglobine S).

### c) *Les examens paracliniques de seconde intention dans les cas difficiles*

- Le dosage des enzymes érythrocytaires. Il n'y a pas d'intérêt à les effectuer d'emblée, car en période d'hyperréticulocytose il peut y avoir des faux négatifs (les réticulocytes contenant plus d'enzymes que les hématies matures). Le dosage doit être effectué à distance d'un épisode d'hémolyse aiguë : G6PD, pyruvate kinase.
- Les tests d'hémolyse des hématies in vitro. Ils sont effectués quand on soupçonne une hémolyse par anomalie membranaire ou enzymatique, ou une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchiafava-Micheli. On peut effectuer :
  - \* Le test au sucrose et surtout le test de Ham-Dacie (test de lyse en sérum acidifié) qui permet de suspecter une HPN.
  - \* L'étude de l'auto-hémolyse spontanée des hématies à 37°C. Elle est augmentée dans la maladie de Minkowski-Chauffard (dans ces cas l'anomalie est prévenue par l'addition de glucose). Cette anomalie n'est pas spécifique car pouvant s'observer dans les anémies hémolytiques auto-immunes.
  - \* Dans la maladie de Minkowski-Chauffard, il existe une augmentation de la fragilité des hématies aux solutions hypotoniques.
  - \* L'ektacytométrie en gradient osmolaire étudie les anomalies de déformabilité des hématies.
- Dans les cas douteux, une étude de la durée de vie des hématies marquées peut être utile. Elle permet, outre d'affirmer l'hyperhémolyse et son siège, de déterminer le mécanisme de l'hémolyse.

### d) *Les étiologies des anémies hémolytiques*

- On les classe en fonction du mécanisme de l'hémolyse.
- Les hémolyses extra-corporelles sont toutes acquises :
  - \* Les hémolyses immunologiques. On distingue :
    - Les hémolyses auto-immunes.
    - Les hémolyses immuno-allergiques médicamenteuses.
    - Les hémolyses par allo-anticorps : hémolyses post-transfusionnelles, maladie hémolytique du nouveau-né.
  - \* Les hémolyses non immunologiques. On distingue :
    - Les hémolyses infectieuses : paludisme, septicémies bactériennes.
    - Les hémolyses " mécaniques " : MAT (syndrome hémolytique et urémique de l'enfant, syndrome de Moschowitz de l'adulte, HTA maligne, éclampsie, vascularite, cancers glandulaires mucosécrétants avec métastases, hémangiomes), prothèse valvulaire cardiaque, circulations extra-corporelles.
    - Les autres causes sont rares : saturnisme, piqûres d'insectes, morsures de serpents.

- Les hémolyses congénitales sont toutes de nature corpusculaire :
  - \* Les anomalies de la membrane érythrocytaire : sphérocytose héréditaire, elliptocytose, acanthocytose, stomatocytose.
  - \* Les déficits enzymatiques : déficit en G6PD (hémolyses aiguës le plus souvent), déficit en pyruvate kinase (hémolyses chroniques).
  - \* Les hémoglobinopathies : soit thalassémies (diminution du taux de synthèse d'une ou plusieurs chaînes de la globine ; alpha ou bêta-thalassémies), soit hémoglobinoses (anomalies de structure de la globine, la plus fréquente est la drépanocytose ou hémoglobines S, mais il existe des hémoglobines C, des hémoglobines D, des hémoglobines E et des hémoglobines instables).
- La maladie de Marchiafava-Micheli :
  - \* Elle est rare mais particulière car c'est la seule hémolyse corpusculaire qui soit acquise. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchiafava-Micheli est une anémie hémolytique acquise due à une susceptibilité accrue des globules rouges à l'activité lytique du complément.
  - \* Il s'agit d'une maladie clonale qui touche une cellule souche hématopoïétique qui a subi une mutation pour la synthèse de l'ancrage phospholipidique de protéines membranaires, et en particulier, de protéines régulant la lyse induite par le complément : CD55 et CD59.
  - \* L'expression clinique de la maladie associe des épisodes hémoglobinuriques à une anémie hémolytique chronique mais qui peut prendre la forme d'une pancytopénie à moelle riche ou d'une aplasie médullaire.
  - \* Son évolution est grevée de complications thrombotiques sévères (en particulier, le syndrome de Budd-Chiari) hémorragiques ou infectieuses, ou transformation en leucémie aiguë.
  - \* Le diagnostic est affirmé par des tests d'hémolyse in vitro, et à présent, par des mesures en cytométrie de flux des protéines membranaires déficientes à la surface des autres cellules sanguines (polynucléaires, monocytes).

## 5. Les anémies normocytaires, normochromes et arégénératives

### a) Démarche diagnostique

- Certains contextes doivent être évoqués d'emblée :
  - \* Un syndrome inflammatoire.
  - \* Une insuffisance rénale.
  - \* Une hypothyroïdie.
- Dans tous les autres cas, un myélogramme est indispensable+++.
- Le myélogramme permet de juger de la richesse médullaire et de rechercher :
  - \* La présence de cellules anormales (blastes, cellules lymphoïdes anormales, plasmocytes, cellules métastatiques...).
  - \* Une dysmyélopoïèse.
- Une moelle pauvre doit faire pratiquer une biopsie ostéo-médullaire (BOM).

### b) Le myélogramme montre une moelle de richesse normale

- Les érythroblastopénies :
  - \* Disparition ou diminution extrême des érythroblastes de la moelle osseuse, sans atteinte des autres lignées.
  - \* Il existe une forme congénitale, diagnostiquée chez le petit enfant, et responsable d'une érythroblastopénie chronique : c'est la maladie de Blackfan et Diamond.
  - \* Les érythroblastopénies acquises peuvent être aiguës ou chroniques :
    - Les formes aiguës (durée habituelle : 1 à 2 semaines) sont d'origine soit médicamenteuse, soit virale. C'est alors souvent une infection à parvovirus B 19 survenant sur un terrain privilégié : anémie hémolytique congénitale comme la sphérocytose héréditaire ou une hémoglobinopathie.

- Les formes chroniques sont de nature auto-immune. Elles sont associées soit à un thymome, soit à un syndrome lymphoprolifératif, en particulier une leucémie lymphoïde chronique. Il existe des formes idiopathiques.
- Les envahissements médullaires par un processus néoplasique :
  - \* Le diagnostic repose sur le myélogramme et surtout sur la biopsie médullaire (BOM).
  - \* Association fréquente à d'autres cytopénies sanguines (cf. question conduite à tenir devant une pancytopénie).
  - \* Il peut s'agir :
    - d'une hémopathie maligne : leucémie aiguë, lymphome malin non hodgkinien, maladie de Hodgkin, myélome.
    - de métastases médullaires d'un cancer solide.
- Les myéلودysplasies (cf. Q. 161).

**c) Le myélogramme montre une moelle de richesse diminuée :**

- L'aplasie médullaire :
  - \* La présence d'une bi- ou tricytopénie est fréquente (cf. Pancytopénie, N°316).
  - \* La BOM affirme la pauvreté de la moelle et ne montre pas de fibrose ++.
- La myélofibrose :
  - \* Le frottis sanguin montre des dacryocytes (hématies en larme), une poïkylocytose et parfois une érythroblastose (cf. Pancytopénie, N°316).
  - \* La BOM est indispensable pour authentifier la fibrose.

## 6. Les anémies macrocytaires arégnératives

- Une anémie macrocytaire doit faire éliminer une anémie régénérative +++

**a) Démarche diagnostique :**

- Devant une anémie modérée (Hb > 10 g/dl) et une macrocytose modérée (VGM < 110 fl), on doit éliminer par la clinique :
  - \* Une prise médicamenteuse favorisante (hydroxyurée et autres antimétabolites, sulfamides, anti-épileptiques...).
  - \* Un éthylysme chronique.
  - \* Une hypothyroïdie.
  - \* Une hépatopathie (cirrhose, hépatique chronique).
- Dans les autres cas, le myélogramme s'impose +++.
- Le myélogramme permet de juger de la richesse médullaire et de rechercher :
  - \* La présence de cellules anormales (blastes, cellules lymphoïdes anormales, plasmocytes, cellules métastatiques...).
  - \* Une mégalo-blastose.
  - \* Une dysmyélopoïèse.

**b) Les étiologies des anémies macrocytaires arégnératives :**

- les anémies mégalo-blastiques :
  - \* Carence en folates et/ou vitamine B12.
  - \* Recherche de signes extra-hématologiques essentiellement présents dans les carences en vitamine B12 (cutanéomuqueux, sclérose combinée de la moelle).
  - \* Dosage des folates sériques et érythrocytaires et de la vitamine B12 sérique
  - \* Hémolyse biologique (baisse de l'haptoglobine, hyperbilirubinémie libre, augmentation des LDH).
  - \* Enquête étiologique +++.
- les anémies non mégalo-blastiques :
  - \* Syndrome myéلودysplasique ++ (cf. Question N°161).
  - \* Aplasie médullaire.
  - \* Envahissement médullaire (hémopathie, métastase).
  - \* Rares dysérythro-poïèses congénitales.

## POINTS FORTS

- Parmi les 3 lignées myéloïdes, la lignée érythroïde est la plus informative :
  - Origine centrale/périphérique (réticulocytes)
  - VGM et CCMH
- > En cas de bi/tricytopenie, il faut raisonner sur ces anomalies
- La démarche diagnostique doit être un automatisme
  - Anémie microcytaire
    - \* Bilan martial/inflammatoire
    - \* Puis électrophorèse de l'Hb
    - \* Puis myélogramme (exceptionnellement)
  - Anémie normo et macrocytaire :
    - \* Anémies régénérative
      - Eliminer une carence traitée, une hémorragie aiguë
      - Bilan d'hémolyse
    - \* Anémie arégénérative
      - Sauf exception, myélogramme +++

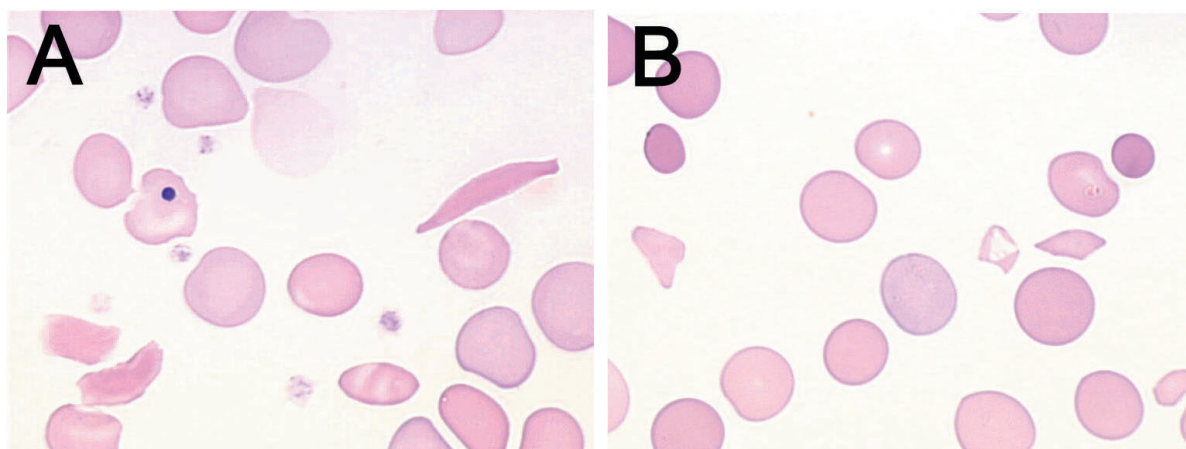


Figure. Hémogrammes. (A) Hématie en forme de faucille (drépanocyte) et corps de Jolly témoignant d'un asplénisme fonctionnel chez un patient déranocytaire. (B) Anisocytose (tailles différentes) et schizocytes chez un patient présentant une microangiopathie thrombotique. Une polychromatophilie (couleurs différentes) est présente sur les deux frottis et témoigne de l'hyperréticulocytose dans ces deux formes d'anémie hémolytique (Dr. M.-T. Daniel, Hôp. Saint-Louis, Paris).

## ANNEXE I : LES THALASSEMIES

- Les thalassémies sont des hémoglobinopathies caractérisées par une diminution de synthèse d'une des chaînes de l'hémoglobine (Hb). Cette diminution de synthèse est liée à une anomalie génétique transmise sur le mode autosomique récessif.
- Le déficit de synthèse porte sur :
  - Soit la chaîne  $\alpha$  de l'Hb (a-thalassémie).
  - Soit sur la chaîne  $\beta$  de l'Hb (b-thalassémie).
- Le déficit de synthèse est dû à des anomalies génétiques polymorphes : on parle donc de syndrome thalassémique.

## PHYSIOLOGIE

### 1. Les hémoglobines normales

- Toutes les Hb sont des tétramères constituées de 4 sous-unités, identiques deux à deux : les chaînes de globines.
- Plusieurs types d'Hb se succèdent au cours de la vie et à tout moment il en existe plusieurs.
  - **Chez le fœtus**, on trouve deux types d'Hb :
    - \* Principalement l'Hb fœtale (Hb F) :  $\alpha_2\gamma_2$  (90 %).
    - \* Minoritairement l'Hb A :  $\alpha_2\beta_2$  (5 à 10 %), son taux augmentant progressivement.
  - Chez l'enfant et chez l'adulte, on trouve deux ou trois types d'Hb, dont les pourcentages respectifs sont :
    - \* Principalement l'Hb A :  $\alpha_2\beta_2$  (97-98 %).
    - \* Accessoirement l'Hb A2 :  $\alpha_2\delta_2$  (< 3 %).
    - \* Peu ou pas l'Hb foetale :  $\alpha_2\gamma_2$  (traces, ou < 1 %).
- La commutation chaîne  $\gamma$  vers chaîne  $\beta$  est progressive, plus rapide en fin de grossesse et au cours des premiers mois de la vie.
- Le profil électrophorétique de l'adulte est atteint 6 mois après la naissance (+++).

### 2. Les gènes de l'hémoglobine

- Les gènes de l'Hb sont répartis en 2 familles situées sur des chromosomes différents.
- L'expression de ces gènes varie au cours du développement ontogénique, expliquant les différents types d'Hb observés et leur répartition.

#### a) La famille des gènes de type $\alpha$

- Pour la chaîne  $\alpha$ , il existe 2 gènes fonctionnels ( $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ ) dans leurs régions codantes identiques situés sur le chromosome 16. Ces 2 gènes contribuent de manière équivalente à la synthèse des chaînes  $\alpha$ . Un individu possède donc au total 4 gènes  $\alpha$  (+++).
- Les gènes  $\alpha$  commencent à s'exprimer pendant la vie embryonnaire, et s'expriment pleinement pendant la vie foetale. Ceci explique qu'un déficit en chaînes  $\alpha$  va se traduire dès la vie foetale ou la naissance.

#### b) La famille des gènes de type $\beta$

- Pour les chaînes  $\beta$ , il existe un seul gène fonctionnel  $\beta$  par chromosome 11, chacun codant pour 50 % des chaînes  $\beta$  (+++).
- Le gène  $\beta$  commence à s'exprimer pendant la vie foetale. Son degré d'expression augmente progressivement, mais n'atteindra son maximum que plusieurs semaines après la naissance. Un déficit en chaîne  $\beta$  ne s'exprime donc généralement qu'à partir du 3<sup>ème</sup> mois de vie (+++).

## LES $\beta$ -THALASSEMIES

- Elles sont observées :
  - Dans les populations du bassin méditerranéen : Italie du sud, Grèce, Turquie, Afrique du Nord.
  - Mais également au Moyen Orient (Syrie), en Inde, en Extrême Orient (sauf au Japon), en Afrique noire.
- On distingue les homozygotes et les hétérozygotes. Mais le type de l'anomalie touchant l'un ou les deux gènes  $\beta$  est variable :
  - Dans la majorité des cas, il s'agit d'une mutation ponctuelle.
  - Plus rarement il s'agit d'une délétion.
  - Une fusion entre deux gènes par crossing-over est possible comme dans l'hémoglobine Lepore (fusion  $\delta$ - $\beta$ ).

### 1. Les $\beta$ -thalassémies majeures (maladie de Cooley)

- Elles touchent les homozygotes.

#### a) *Physiopathologie*

- Le déficit en chaînes  $\beta$  a pour conséquences :
  - \* L'accumulation et la précipitation des chaînes alpha libres en excès :
    - Dans les érythroblastes entraînant un avortement intra-médullaire.
    - Dans les globules rouges circulants (raccourcissement de leur durée de vie).
  - \* Une anémie ayant un double mécanisme :
    - Anémie centrale par érythropoïèse inefficace.
    - Anémie périphérique par hyperhémolyse (principalement dans la rate).
  - \* La formation d'Hb foetale, présente dans la majorité des globules rouges circulants, dont l'affinité pour l'oxygène est augmentée. Il en résulte :
    - Une hypoxie tissulaire chronique qui, dans le rein, stimule la production d'EPO.
    - En conséquence, il y a une hyperstimulation médullaire, aboutissant à une hyperplasie médullaire majeure, prédominant sur la lignée érythroblastique. L'inefficacité de l'érythropoïèse rend cette hyperstimulation peu efficace.
- Les principales manifestations sont la conséquence de :
  - \* L'anémie sévère avec hypoxie chronique (anémie symptomatique, retard de croissance).
  - \* L'hyperhémolyse (splénomégalie, lithiase pigmentaire).
  - \* L'hyperplasie médullaire avec retentissement osseux (expansion des cavités médullaires des os) et syndrome dysmorphique : corticales minces, fractures faciles, crâne en "tour" (bosses frontales et occipitales, aspect radiologique en poil de brosse).
  - \* L'érythropoïèse inefficace qui entraîne une surcharge ferrique de l'organisme, aggravée par les transfusions nécessaires au traitement (retentissement cardiaque, endocrinien).

#### b) *Diagnostic biologique*

- Anémie sévère (Hb < 7 g/dl), microcytaire et hypochrome.
- Anomalies morphologiques de GR (frottis sanguin) : poikilocytose (schizocytes, leptocytes), ponctuations basophiles.
- Augmentation du chiffre des réticulocytes, érythroblastes circulants.
- Hémolyse : hyperbili-rubinémie libre, LDH élevé, haptoglobine effondrée.
- Fer sérique et ferritinémie augmentés.
- Electrophorèse de l'Hb :
  - \* Prédominance de l'Hb foetale (60-98 %).
  - \* Hb A<sup>2</sup> en quantité variable.
  - \* Absence d'Hb A (+++) (ou diminution dans les formes avec production d'une chaîne  $\beta$  anormale).

## 2. Les $\beta$ -thalassémies intermédiaires

- Beaucoup plus rares que la forme majeure. Elles atteignent des sujets homozygotes qui conservent une production résiduelle important de chaîne  $\beta$ .
- Il s'agit d'une entité de définition purement clinique : ces patients maintiennent spontanément un taux d'Hb entre 7 et 9 g/dl.
- La physiopathologie et le diagnostic biologique sont identiques aux formes majeures. L'hyperplasie médullaire est très importante.

## 3. Les $\beta$ -thalassémies mineures

- Il s'agit du syndrome touchant les sujets hétérozygotes.
- Les signes cliniques sont absents. Rarement, on peut avoir une discrète splénomégalie.
- La diminution de synthèse de l'Hb entraîne *microcytose et hypochromie*. Le taux d'Hb est maintenu en augmentant le nombre de GR.
- Le diagnostic biologique repose sur :
  - Pseudopolyglobulie : élévation du nombre de GR avec un taux d'Hb normal (parfois discrètement abaissé, mais  $>$  à 10 g/dl).
  - Microcytose et hypochromie.
  - Réticulocytes normaux ou parfois discrètement augmentés.
  - Electrophorèse de l'Hb :
    - \* Augmentation de l'HbA<sub>2</sub> ( $>$  3,5 %).
    - \* Parfois augmentation de l'Hb foetale (1 à 3 %).

# LES $\alpha$ -THALASSEMIES

- Elles sont observées principalement dans les populations du Sud-Est asiatique (Extrême Orient). Mais elles se voient également en Afrique noire et sur le pourtour méditerranéen.
- Les conséquences cliniques dépendent de l'importance du déficit en chaînes alpha, c'est à dire du nombre de gènes alpha fonctionnels restant.
- On distingue :

### a) *L'hydrops foetalis ou Anasarque foeto-placentaire.*

- Absence totale de chaîne  $\alpha$ .
- Chez le fœtus, il existe un mélange d'Hb Bart ( $\gamma_4$ ) et d'Hb H ( $\beta_4$ ). Ces Hb sont peu ou pas fonctionnelles.
- Cette anomalie est incompatible avec la vie : soit mort foetale in utero soit décès à la naissance.

### b) *L'hémoglobinose H (--/ $\alpha$ -)*

- Présence de 3 gènes non fonctionnels.
- Il existe une anémie hémolytique dès la naissance.
- Le diagnostic repose chez le jeune enfant sur :
  - \* Anémie hémolytique, ictère, splénomégalie, hépatomégalie, déformations.
  - \* Microcytose et hypochromie, corps de Heinz intra-érythrocytaires.
  - \* Electrophorèse de l'hémoglobine : présence d'Hb H ( $\beta_4$ ) (et d'Hb Bart ( $\gamma_4$ ) à la naissance).

### b) *L'alpha-thalassémie mineure (2 gènes $\alpha$ fonctionnels : --/ $\alpha\alpha$ ou - $\alpha$ / $\alpha$ ).*

- Présence d'Hb Bart ( $\gamma_4$ ) à la naissance.
- Chez l'adulte, il existe une pseudo-polyglobulie microcytaire, mais l'électrophorèse de l'Hb est normale.

- c) *L'alpha-thalassémie silencieuse (- $\alpha$ / $\alpha\alpha$ )* :
- Elle est totalement silencieuse chez l'adulte.
  - L'électrophorèse de l'Hb est normale.

## AUTRES THALASSEMIES

---

- Delta-béta thalassémie :
  - Chez l'homozygote, augmentation de l'Hb foetale sans augmentation de l'HbA<sub>2</sub>.
  - Chez l'hétérozygote, augmentation modérée de l'Hb foetale.
- Persistance héréditaire de l'Hb foetale (PHHF) :
  - Cette forme est liée à la synthèse nulle de la chaîne  $\beta$  avec dérégulation du gène  $\gamma$ .
  - Il en résulte un taux élevé d'Hb foetale.
  - Habituellement, il n'existe aucune symptomatologie clinique.
- Hb Lepore :
  - Elle est en rapport avec un crossing-over entre les gènes  $\beta$  et  $\delta$ .
  - A l'électrophorèse, on met en évidence une Hb Lepore à chaîne hybride  $\delta$ - $\beta$ .
  - Le tableau clinique est celui d'une thalassémie.

## ANNEXE II : LA DREPANOCYTOSE

---

- La drépanocytose (hémoglobinose S) ou anémie à hématies falciformes est la plus fréquente hémoglobinopathie rencontrée en France.
- Elle atteint essentiellement les sujets noirs. Très fréquente chez les noirs américains (10 %), elle a une répartition variable en Afrique, s'observant essentiellement dans les zones d'endémies palustres, pouvant atteindre 0 à 40 % de la population selon les régions.

## GENETIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE

---

### 1. Génétique

- La drépanocytose est due à la mutation du codon 6 (GAH \* GTG) du gène  $\beta$  de la globine, ce qui entraîne le remplacement de l'acide glutamique par une valine.
- La transmission se fait sur le mode autosomal récessif. La présentation clinique et le pronostic sont fondamentalement différents chez l'homozygote et l'hétérozygote.

### 2. Physiopathologie

- L'hémoglobine S (sickle) polymérise dans l'état conformationnel désoxygéné ce qui aboutit à la falciformation des hématies (drépanocytes).
- Cette polymérisation dépend :
  - De la concentration d'HbS dans le globule rouge, ce qui explique que la polymérisation ne survienne que chez l'homozygote S et non chez l'hétérozygote A/S, sauf en cas d'hypoxémie sévère et peut être dans les zones médullaires des reins.
  - De la présence d'HbF qui diminue la polymérisation donc la falciformation.
  - De facteurs physico-chimiques qui favorisent la désoxygénation : (+++)
    - \* La baisse de la P<sub>O</sub><sub>2</sub>.
    - \* La baisse du pH.



- \* L'augmentation de la CCMH.
- \* L'augmentation de la température.
- \* L'augmentation de la 2,3 DPG.
- La falciformation rend les hématies indéformables et provoque un ralentissement circulatoire allant jusqu'à la thrombose (les thromboses sont particulièrement fréquentes dans la rate, la moelle osseuse et le placenta).
- La symptomatologie de la drépanocytose est donc thrombotique et aussi hémolytique (+++).

## DREPANOCYTOSE HOMOZYGOTE

- Elle est caractérisée par des accidents sévères récidivants et invalidants, et un pronostic variable, souvent grave en pays sous-développé.

### 1. Histoire de la maladie

- Sous l'effet protecteur de l'hémoglobine foetale, les trois premiers mois de l'enfant drépanocytaire sont asymptomatiques.

#### a) De trois mois à trois ans

- L'anémie et la splénomégalie apparaissent.
- Le syndrome main-pied est en fait la première complication souvent révélatrice de la maladie :
  - \* Son maximum de fréquence se situe entre 6 et 18 mois.
  - \* Il se caractérise par une tuméfaction aiguë et douloureuse du dos des mains et des pieds avec impotence fonctionnelle. La peau est tendue, luisante et douloureuse. L'œdème peut s'étendre aux paumes, aux phalanges et aux plantes. L'atteinte peut parfois être limitée à une seule extrémité.
  - \* La crise main-pied s'accompagne de fièvre (38°C à 38,5°C) en l'absence de toute surinfection. La poussée dure 3 à 5 jours et n'entraîne pas de déglobulisation. Toute persistance des signes cliniques impose la recherche d'une ostéite (salmonelle).
- Deux risques majeurs menacent la vie de l'enfant de cet âge :
  - \* L'infection aiguë à pneumocoque est le risque le plus grand (entraînant une mortalité de 25 % des enfants drépanocytaires avant 5 ans en l'absence de traitement). Elle est remarquable par sa brutalité et sa diffusion : poumons, méninges, sang. D'autres germes peuvent être rencontrés : Haemophilus, salmonelles, colibacilles.
  - \* La séquestration splénique constitue la seconde urgence :
    - Elle réalise un collapsus plus ou moins brutal avec baisse de l'hématocrite, troubles de la conscience, accroissement rapide et douloureux de la rate.
    - Sa survenue est liée à l'existence d'un tissu splénique fonctionnel. La séquestration est telle, qu'il se produit une anémie aiguë parfois mortelle. Le traitement est simple : c'est la transfusion rapide. En cas de récurrence, la splénectomie peut se discuter.

#### b) De quatre à quinze ans

- C'est l'âge des crises vaso-occlusives hyperalgiques répétées à type de douleurs articulaires, abdominales ou thoraciques :
  - \* Parfois déclenchées par une infection, un traumatisme, elles surviennent aussi de façon inopinée.
  - \* La question du diagnostic différentiel avec une infection se pose : syndrome thoracique aigu/pneumopathie, crise ostéo-articulaire/ostéite.
  - \* Elles retentissent sur le moral et la scolarité de l'enfant (+++).
- Les accidents graves sont plus rares à cet âge : accidents vasculaires cérébraux, thromboses des corps caverneux, thromboses pulmonaires.

- Les infections urinaires et les ostéomyélites existent mais sont moins dramatiques.

### c) *Après quinze ans*

- Les crises algiques sont moins fréquentes, les accidents de déglobulisation moins fréquents.
- Par contre les atteintes dégénératives de la maladie apparaissent :
  - \* Rétinopathie.
  - \* Ulcère de jambe.
  - \* Lésions pulmonaires.
  - \* Lésions ostéo-articulaires variées (nécrose aseptique de hanche, ostéomyélite...)
  - \* Insuffisance rénale chronique.
  - \* Lithiase vésiculaire.
  - \* Retard pubertaire.
  - \* Insuffisance cardiaque et respiratoire, HTAP.
  - \* Cirrhose.
  - \* Hémochromatose.
- En France, l'espérance de vie des drépanocytaires augmente régulièrement et dépasse actuellement probablement 50 ans.

## 2. Diagnostic

- Le diagnostic doit être évoqué devant toute crise douloureuse chez un sujet de race noire :
  - Douleurs inflammatoires migratrices et récidivantes des poignets et des chevilles chez l'enfant.
  - Crises abdominales pseudo-chirurgicales.
  - Douleurs thoraciques ou lombaires.
- L'hypoxie est souvent retrouvée comme cause déclenchante : voyage en avion, sport violent, anesthésie ou affection pulmonaire.
- L'examen clinique retrouve une splénomégalie chez l'enfant mais celle-ci disparaît rapidement : fibrose progressive par micro-infarctus répétés aboutissant à une atrophie splénique complète vers l'âge de 6 ans.
- La NFS et le frottis sanguin retrouvent :
  - Une anémie normocytaire normochrome régénérative, en règle très bien supportée avec des chiffres d'hémoglobine autour de 6 à 9,5 g/dl.
  - Des corps de Jolly témoignant de l'atrophie splénique.
  - Des hématies falciformes spontanées dont le taux augmente en hypoxie et des signes d'érythroïtose accrue :
    - \* Erythroblastose, ponctuations basophiles, polychromatophilie.
- L'étude de l'hémoglobine montre :
  - Le remplacement de l'HbA par l'HbS.
  - Le taux d'HbA<sub>2</sub> est normal.
  - L'HbF est modérément augmentée (5 à 15 %).

## 3. Traitement

- Il repose sur la prévention des crises occlusives en évitant les facteurs favorisants. L'information du malade, de la famille est fondamentale.
- L'anémie en phase stationnaire ne nécessite pas de transfusion (+++).
- La prescription d'acide folique prévient l'anémie carencielle.

### a) *Le traitement de la crise drépanocytaire*

- Antalgiques sans hésiter à recourir aux antalgiques majeurs (morphine).
- Hydratation par voie parentérale et alcalinisation en cas d'acidose.
- Oxygénation par sonde nasale.
- Repos au chaud.
- Traitement des facteurs déclenchants (infections +++).

- On ne doit transfuser qu'en cas d'anémie très sévère ou mal tolérée.
- Les échanges transfusionnels ont plusieurs indications :
  - \* En urgence : AVC, priapisme, thrombose rétinienne, accident pulmonaire aigu.
  - \* En différé : accidents vaso-occlusifs non résolutifs et infections persistantes.
  - \* En prévention : grossesse et anesthésie générale.

**b) Le traitement de ces crises est surtout préventif :**

- Par éviction des facteurs déclenchants :
  - \* Eviter le froid, l'hypoxie, antipyrétiques (aspirine) si fièvre, bonne hydratation dès les premières douleurs.
- Prévention des infections :
  - \* Vaccinations habituelles, vaccination anti-pneumococcique, anti-hémophilus.
  - \* Prophylaxie des infections pneumococciques par la pénicilline au long cours.
  - \* Vaccination contre l'hépatite B.
  - \* Prophylaxie palustre en zone endémique.

**c) La surveillance**

- Elle comprend un bilan initial, clinique et biologique, une surveillance minimale à chaque consultation trimestrielle et un bilan annuel ou plus fréquent selon la sévérité de la maladie.

**d) Autres thérapeutiques**

- L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est réservée aux formes sévères de la maladie.
- Une stimulation de l'expression de l'hémoglobine foetale peut-être obtenue par l'hydroxyurée (Hydrea®).
- La thérapie génique est une technique prometteuse sur laquelle se fondent beaucoup d'espoirs.

#### **4. Le diagnostic anténatal et le conseil génétique**

- Ils sont indispensables en raison de la fréquence de la maladie, de l'utilité du diagnostic précoce et de son faible coût.

## **DREPANOCYTOSE HETEROZYGOTE**

---

- Elle est en principe totalement asymptomatique, il n'y a pas d'anémie. Des accidents aigus de microthromboses peuvent cependant survenir en cas d'anoxie grave. L'électrophorèse montre un taux d'Hb S inférieur à 50 %. Le conseil génétique s'impose en cas de mariage entre hétérozygotes pour le dépistage des formes homozygotes.

# ANNEXE III : ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE

## CLASSIFICATIONS

### 1. Classification immunologique

#### a) Les auto-anticorps dits " chauds " (80 %)

- Ils sont définis par une fixation sur le globule rouge, maximale à 37°C ; on en distingue 3 types selon les résultats du test de Coombs :
  - \* Test de Coombs direct positif de type IgG seules.
  - \* Test de Coombs direct positif mixte IgG + complément (ce sont les plus fréquentes).
  - \* Test de Coombs direct positif de type complément seul.
- L'auto-anticorps est une IgG de spécificité anti-rhésus (antigène appartenant au système du groupe sanguin érythrocytaire rhésus).

#### b) Les auto-anticorps dits " froids " (20 %)

- Les auto-anticorps froids ou encore appelés agglutinines froides sont des auto-anticorps dont l'amplitude thermique de fixation s'étend de 0 à 30°C (pour une amplitude maximale à 4°C), mais par définition n'atteignant pas 37°C.
- In vivo, ces auto-anticorps se fixent sur les globules rouges lors d'une baisse de la température, en particulier dans la microcirculation, notamment cutanée. Cette fixation entraîne celle des fractions du complément. Lors du réchauffement à 37°C, ces auto-anticorps se dissocient des globules rouges mais les fractions du complément restent fixées sur ceux-ci.
- Le test de Coombs direct à 37°C est donc positif mais de type complément seul (+++).
- La recherche d'agglutinine froide, qui est une réaction d'agglutination qui s'effectue à 4°C en mettant en présence le sérum du patient et des globules rouges tests, est positive.
- L'auto-anticorps est une IgM de spécificité généralement anti-Ii.

#### c) L'exceptionnelle hémolysine biphasique (de Donath-Landsteiner)

- Il s'agit est une IgG anti-P qui provoque l'hémolyse à 37°C en présence de complément, après incubation avec les globules rouges à 4°C.
- Responsable de l'hémoglobinurie paroxystique " a frigore ".

### 2. Classification étiologique

- L'anémie hémolytique auto-immune est soit idiopathique (1/3 des cas), soit secondaire à une maladie sous-jacente (2/3 des cas).
- **Hémopathie lymphoïde maligne :**
  - La leucémie lymphoïde chronique est la maladie la plus souvent associée à une anémie hémolytique auto-immune (7 à 25 % des cas selon les séries).
  - Beaucoup plus rarement, il s'agira d'un lymphome malin non hodgkinien, d'une maladie de Waldenström et de façon exceptionnelle d'une maladie de Hodgkin.
- **Maladie auto-immune :**
  - En premier lieu, il s'agit du lupus érythémateux disséminé. Le plus souvent l'anémie hémolytique survient au cours de l'évolution d'un lupus connu.
  - Il peut s'agir également d'un syndrome de Sjögren, d'une dermato-polymyosite, d'une sclérodermie, d'une polyarthrite rhumatoïde, d'une vascularite du type périartérite noueuse.
  - Il a également été décrit des anémies hémolytiques auto-immunes au cours d'une myasthénie.

nie, d'une cirrhose biliaire primitive, d'une maladie de Biermer, d'une thyroïdite d'Hashimoto, d'une rectocolite hémorragique, d'une hyperthyroïdie, d'une hépatite chronique active.

- **Tumeurs solides :**

- Cancer du poumon, colon-rectum, estomac, pancréas, rein et kystes ovariens.

- **Pathologies infectieuses**

- Le plus souvent, ces anémies hémolytiques sont de type auto-anticorps froids et ont une évolution aiguë régressive (+++)

- Il s'agit de la pneumopathie atypique à mycoplasme (le plus classique), de la mononucléose infectieuse, de l'infection à CMV, de la grippe, des oreillons, de la rougeole, de l'hépatite virale, de la listériose, et de la miliaire tuberculeuse.

- Au cours de l'infection VIH, le test de Coombs direct peut être positif mais, à la différence du purpura thrombopénique auto-immun périphérique, l'hémolyse auto-immune est rarement observée.

- **Déficit immunitaire congénital.**

- **Médicaments :**

- L'anémie hémolytique auto-immune médicamenteuse la plus connue résulte des traitements par l'alpha-méthyl-dopa (Aldomet®).

- Une auto-immunisation est observée chez environ 10 % des patients traités, mais une hémolyse seulement chez environ 1 %.

- Autre médicament impliqué : la Lévo-dopa.

- **Anémies hémolytiques auto-immunes et pathologies myéloïdes :**

- Elles sont très rares, elles ont été décrites au cours de splénomégalie myéloïde, de leucémie myélomonocytaire chronique ou de syndromes myélodysplasiques.

- **Maladie chronique des agglutinines froides :**

- Les auto-anticorps sont des IgM monoclonales sans prolifération lymphoïde maligne, le plus souvent anti-I et à chaînes légères Kappa.

- **L'hémoglobinurie paroxystique " a frigore " :**

- Exceptionnelle, elle est généralement idiopathique.

## DIAGNOSTIC

### 1. Diagnostic clinique

#### a) *Tableau d'hémolyse intratissulaire subaiguë ou chronique*

- Association de signes d'anémie : asthénie, dyspnée d'effort, vertiges, céphalées, angor.

- A l'examen :

- \* Pâleur cutanéomuqueuse, tachycardie, souffle systolique cardiaque anorganique.

- \* Ictère cutanéomuqueux ou subictère conjonctival, urines foncées.

- \* Splénomégalie, de volume modéré.

- Toute anémie hémolytique chronique, quelle que soit sa cause peut être responsable d'une splénomégalie et d'un fébricule (< 38°C).

#### b) *Tableau d'hémolyse aiguë intravasculaire*

- Il s'agit de l'apparition brutale d'un tableau grave mettant en jeu le pronostic vital : malaise général intense avec fièvre à 38-39°C, frissons, céphalées, vomissements, douleurs lombaires et abdominales,

- A l'examen clinique :

- \* Pâleur intense et apparition d'un état de choc avec collapsus cardio-circulatoire.

- \* Parfois, urines de couleur porto.

- \* Secondairement apparaît un ictère franc.

- Le déclenchement des manifestations aiguës par le froid est évocateur de la présence d'auto-anticorps froids :
  - \* Accès d'hémolyse.
  - \* Troubles vasomoteurs des extrémités : acrocyanose, syndrome de Raynaud, possibilité de nécroses digitales.
- Entre ces deux tableaux, la coexistence est possible et tous les intermédiaires peuvent se voir.

## 2. Diagnostic biologique

### a) NFS et frottis sanguin

- L'anémie hémolytique est une anémie normochrome, normocytaire ou faussement macrocytaire car régénérative (+++).
- Le frottis peut montrer des sphérocytes (GR déformés par les anticorps fixé à sa surface).

### b) Bilan d'hémolyse

- L'haptoglobine est diminuée ou effondrée (quel que soit le mécanisme de l'hémolyse).
- Au bilan hépatique, il existe une élévation de la bilirubine libre sérique et une augmentation des LDH.
- En cas d'hémolyse aiguë intravasculaire, il existe également une hémoglobinurie avec risque d'insuffisance rénale aiguë et de coagulation intravasculaire disséminée.

### c) Affirmation de la nature auto-immune de l'hémolyse

- Le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune est affirmé dans la quasi totalité des cas par la positivité du **test de Coombs direct**.
  - \* Soit le test de Coombs direct est positif de type IgG seul ou IgG + complément : il s'agit alors d'auto-anticorps chauds.
  - \* Soit le test de Coombs direct est positif de type complément seul :
    - Il peut s'agir d'un auto-anticorps chaud faiblement présent et non détecté.
    - Il peut également s'agir d'une agglutinine froide (détachée).
    - La recherche d'agglutinine froide est donc systématique dans cette situation.
- Ce test peut être parfois positif dans d'autres cas d'anémie hémolytique immunologique en particulier immuno-allergique (importance du contexte clinique).
- Il ne signifie pas qu'il existe une hémolyse (il peut être positif sans qu'il y ait aucun signe d'hémolyse, même compensée).
- L'élution permet d'isoler l'auto-anticorps par sa dissociation de la surface des globules rouges et de déterminer ainsi sa spécificité contre un panel d'hématies de donneurs (de groupe sanguin connu).
- Le test de Coombs indirect permet de détecter dans le sérum du patient des anticorps réagissant contre des hématies de donneurs. Ce test permet de définir la spécificité de l'anticorps mais ne permet pas d'impliquer de façon ferme cet anticorps dans le mécanisme de l'hémolyse.

## 3. Diagnostics différentiels

- Il s'agit des anémies hémolytiques corpusculaires ou extra-corpusculaires (cf. N°297) et notamment des deux autres types d'anémie hémolytique d'origine immune :
  - Anémie hémolytique allo-immune.
  - Anémie hémolytique immuno-allergique.

## PRINCIPES DU TRAITEMENT

---

### 1. Traitement symptomatique

- Oxygénothérapie nasale.
- Prise en charge de l'état de choc et surveillance de la diurèse (risque de nécrose tubulaire aiguë).
- Thérapeutique transfusionnelle (culot réchauffé si anticorps froid) seulement si :
  - Anémie mal tolérée.
  - Inefficacité du traitement et notamment de la corticothérapie.
- Supplémentation en acide folique.

### 2. Traitement de fond

- Traitement étiologique (+++) de l'hémopathie, de la pathologie auto-immune, de l'infection...
- Corticothérapie à forte dose (prednisone, 1-2mg/kg/j, 3 semaines puis décroissance)
  - Réponse initiale favorable à la corticothérapie dans 80 % des cas.
  - Réponse à long terme variable avec risque de cortico-dépendance.
- Mesures attenantes à la corticothérapie.
- Eviter l'exposition au froid (pour les anticorps froids).

### 3. Autres thérapeutiques

- La splénectomie est pratiquée en seconde intention après échec ou résultat insuffisant de la corticothérapie (ou contre-indication formelle, ou encore cortico-dépendance à une posologie trop importante). Efficacité dans 60 % des cas.
- Les immunodépresseurs ne sont indiqués qu'en troisième intention après échec de la corticothérapie et de la splénectomie (azathioprine (Imurel®), cyclophosphamide (Endoxan®)).
- L'anticorps anti-CD20 (rituximab, Mabthera®) pourrait avoir un intérêt dans certaines formes réfractaires.
- Les échanges plasmatiques sont utilisés à la phase aiguë de certaines hémolyses.

## ANNEXE IV : ANEMIES MEGALOBLASTIQUES

### PHYSIOLOGIE

---

#### 1. Les folates

- Le terme de folates désigne l'acide folique et ses dérivés.
  - L'acide folique devient biologiquement actif après réduction en dihydrofolates (DHF) et en tétrahydrofolates (THF) par la dihydrofolate réductase.
  - Il y a ensuite formation de dérivés glutaminiques.
- Ils sont absorbés par un mécanisme actif, au niveau du duodénum et du jéjunum proximal.
- Les folates doivent être apportés par l'alimentation et sont donc des vitamines :
  - Les folates alimentaires, présents dans de nombreux aliments (légumes verts, fruits, foie), sont détruits par la cuisson.
  - Les besoins quotidiens, de l'ordre de 200 à 300 µg sont largement couverts par un régime équilibré, mais augmentent au cours de la croissance et de la grossesse.

- Les réserves principalement hépatiques sont faibles 7 à 12 mg et correspondent à une autonomie de 3 à 4 mois environ.

## 2. La vitamine B12

- La vitamine B12 désigne différentes cobalamines qui sont des molécules de structure porphyriniques.
- Le facteur intrinsèque (FI) est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales du corps et du fundus de l'estomac. Il se lie avec la B12 dans l'intestin et est indispensable à son absorption. Celle-ci s'effectue au niveau de l'iléon terminal (récepteur spécifique) sous la forme du complexe B12-FI.
- Le transport plasmatique de la B12 est assuré par trois protéines, les transcobalamines (TC) :
  - Les TC I et III sont produites en grande partie par les granulocytes. La TC I transporte la plus grande partie de la B12 mais ne peut pas la délivrer aux cellules.
  - La TC II sécrétée principalement par le foie et les cellules endothéliales vasculaires est la seule capable de délivrer la B12 aux cellules utilisatrices.
- Les besoins quotidiens sont estimés entre 2 et 5  $\mu\text{g}$ . Ils sont largement couverts par une alimentation équilibrée qui apporte la B12 dans le foie, avec les protéines animales, dans les laitages, les fruits de mer.
- L'organisme possède d'importantes réserves, principalement hépatiques, en B12 : 3 à 5 mg. Ceci permet une autonomie de 3 à 4 ans et, explique le caractère retardé des manifestations de la carence en B12.

## 3. Mécanisme de l'anémie mégaloblastique

- Les folates et la vitamine B12 sont nécessaires à la synthèse de l'ADN dans toutes les lignées cellulaires à renouvellement rapide : lignées hématopoïétiques, épithélium buccal, gastrique et intestinal.
- Au niveau de l'érythropoïèse, le défaut de synthèse de l'ADN se traduit par :
  - Une réduction du nombre des mitoses qui est la cause de la mégaloblastose (la taille des cellules diminue à chaque mitose).
  - Une érythropoïèse inefficace (hémolyse intramédullaire d'un pourcentage élevé d'érythroblastes) responsable de l'image d'une moelle riche contrastant avec une insuffisance de production (++).

# ETIOLOGIES

## 1. Etiologies des déficits en folate

- Carence d'apport alimentaire :
  - Dans toute malnutrition (notamment chez l'éthylique) et au cours de certaines habitudes alimentaires (absence de légumes verts ou leur cuisson systématique).
- Carence relative par augmentation des besoins :
  - Grossesse chez la multipare ou grossesse gémellaire, prématuré.
  - Anémies chroniques hémolytiques congénitales ou acquises (++).
  - Croissance, cancers, dermatoses exfoliantes.
  - La carence aiguë en folates (anémie et thrombopénie) s'observe en milieu de réanimation : infections sévères, insuffisance rénale, nutrition parentérale, hémodialyse.
- Malabsorption digestive :
  - Résection chirurgicale du grêle proximal. Autres atteintes : lymphomes, sclérodermies.
  - Entéropathies : maladie coeliaque, maladie de Whipple.
  - Sprue tropicale.



- Médicaments :
  - Antifoliques (inhibition de la dihydrofolate réductase) : méthotrexate (+++), triméthoprime (Bactrim®), triamterène (Teriam®).
  - Hydantoïnes (Dihydant®), barbituriques, salazopyrine, pyriméthamine.
- Ethylisme chronique et cirrhose :
  - Plusieurs mécanismes sont impliqués :
    - \* Malnutrition.
    - \* Besoins accrus.
    - \* Anomalies de l'utilisation.

## 2. Etiologie des déficits en vitamine B12

- La carence d'apport est exceptionnelle (végétarien strict, kwashiorkor).
- Malabsorption digestive d'origine gastrique par déficit en FI :
  - Gastrectomie totale, parfois partielle.
  - Gastrite atrophique non spécifique.
  - Maladie de Biermer (+++).
  - Déficit congénital sélectif en FI.
- Malabsorption digestive d'origine intestinale :
  - Résection distale du grêle.
  - Entéropathies : maladie de Crohn, lymphomes intestinaux.
  - Pullulation microbienne en amont d'une sténose ou dans une anse borgne.
  - Botriocéphale (parasite intestinal consommant de la B12).
  - Malabsorption congénitale sélective (maladie d'Imerslund-Gräsbeck).
- Insuffisances pancréatiques externes.
- Médicaments pouvant inhiber l'absorption (rare) :
  - Colchicine, néomycine, cholestyramine, phénytoïne.
- Déficiences congénitales touchant le transport ou l'utilisation :
  - Déficit en transcobalamine TC II.

# DIAGNOSTIC

---

## 1. Tableau clinique

- Syndrome anémique d'installation progressive, bien toléré.
- Un subictère est possible (hémolyse intramédullaire) surtout dans les carences en B12.
- Signes en rapport avec l'atrophie des muqueuses digestives :
  - Glossite atrophique avec sécheresse buccale, brûlures (aliments chauds et épicés), langue lisse, rouge, brillante, décapillée.
  - Dysphagie, douleurs abdominales, troubles dyspeptiques, constipation, diarrhée.
- Le syndrome neuro-anémique (+++) survient électivement dans les déficits en vitamine B12. Il peut même précéder l'anémie. Il est dû à une atteinte démyélinisante de certaines voies longues de la moelle (avec, cliniquement, prédominance aux membres inférieurs) :
  - Syndrome pyramidal : signe de Babinski bilatéral, hyperréflexivité ostéotendineuse.
  - Troubles de la sensibilité profonde, signe de Romberg, paresthésies, douleurs.
  - L'association des deux tableaux réalise la sclérose combinée de la moelle qui est évocatrice d'une carence en B12.

## 2. Tableau hématologique

### a) NFS et frottis sanguin

- Anémie macrocytaire (souvent VGM > 120 fl), arégénérative (+++).
- Fréquemment leuconéutropénie et/ou thrombopénie (le plus souvent modérées mais parfois

profondes).

- Frottis sanguin :
- Anisocytose, poïkylocytose.
- Polynucléaires de grande taille avec noyaux hypersegmentés (+ + +).
- Plaquettes géantes.

#### b) Myélogramme

- Moelle très riche, " bleue " (basophilie due à la synthèse d'ARN), érythroblastique.
- Mégalo-blastose : augmentation de taille des érythroblastes et de tous les précurseurs hématologiques.
- Asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique avec noyaux " jeunes " (chromatine fine) et cytoplasme acidophile (Hb).
- Augmentation de taille métamyélocytes (" géants "), mégacaryoblastes hypersegmentés.
- Elimine les autres causes centrales d'anémie macrocytaire arégénérative (cf.)

#### c) Signes d'hémolyse intramédullaire

- Augmentation de la bilirubine libre sérique.
- Diminution de l'haptoglobine.
- Augmentation des LDH (parfois très importante, en particulier au cours de la Maladie de Biermer).

### 3. Dosages vitaminiques

- Les dosages vitaminiques dans le sang, pratiqués avant toute vitaminothérapie sont indispensables pour affirmer le diagnostic de carence (cf. tableau)
- D'autres dosages permettent de s'affranchir des interférences entre ces dosages :
  - L'homocystéinémie est augmentée dans les carences en folates et en B12.
  - L'acide méthyl-malonique (dosage moins fréquent) n'est élevé que dans les carences en vitamine B12.

	Folates sériques	Folates intra-érythrocytaires	Vit. B12 sérique	Homocystéinémie	Acide méthyl-malonique
Carence en folates	↓↓ —	↓↓ —	= ou ↓	↑ —	=
Carence en B12	=	= ou ↓	↓↓ —	↑ —	↑ —
Carence mixte	↓↓ —	↓↓ —	↓↓ —	—	↑ —

### 4. Diagnostic étiologique

- L'interrogatoire est le premier temps de l'enquête diagnostique. Il permet de reconnaître les étiologies suivantes :
  - Malnutrition, éthyliste.
  - Accroissement des besoins.
  - Gastrectomie ou résection intestinale, sans supplémentation vitaminique.

- Etiologies médicamenteuses.
- En l'absence de ces étiologies, le bilan doit rechercher une malabsorption :
  - Soit maladie de Biermer.
  - Soit entéropathie et/ou pullulation microbienne :
    - \* Test de D-xylose, stéathorrhée des 24 heures.

## 5. Maladie de Biermer

- C'est une maladie auto-immune affectant principalement la femme après 40 ans. Elle est caractérisée par une malabsorption sélective de la vitamine B12 par tarissement de la sécrétion du FI.
- Elle est parfois associée à un diabète, à un vitiligo ou à une pathologie thyroïdienne auto-immune (+++).
- Elle est fortement évoquée devant l'association à des signes extra-hématopoïétiques importants (muqueux et neurologiques).
- Le diagnostic de la maladie de Biermer repose sur l'association d'un ensemble d'arguments :
  - Fibroscopie gastrique :
    - \* Aspect macroscopique de gastrique.
    - \* Biopsies gastrique : gastrite atrophique (+++).
  - Auto-anticorps anti-FI (+++), anti-cellules pariétales de l'estomac.
  - Tubage gastrique :
    - \* Achlorhydrie non stimulable à la pentagastrine (histamino-résistante).
    - \* Absence de FI dans le liquide gastrique.
  - Test de Shilling : défaut d'absorption de la vitamine B12 ingérée. La deuxième partie du test (correction de la malabsorption par administration de FI) n'est plus réalisée en raison de l'origine humaine de ce FI.

## PRINCIPES DU TRAITEMENT

---

### 1. Supplémentation vitaminique

#### a) Les principes

- Le traitement doit être fait par voie parentérale en cas de malabsorption.
- Le traitement doit être poursuivi tant que la cause de la carence persiste, c'est-à-dire indéfiniment (à vie) pour les causes définitives comme la maladie de Biermer (+++).
- Le traitement doit être préventif dans certaines circonstances :
  - \* Apport de folates IM, à vie, en cas de résection jéjunale haute.
  - \* Apport de folates per os dans les anémies chroniques.
  - \* Apport de folates lors des traitements par méthotrexate.
- Une crise réticulocytaire est attendue entre le 3ème et le 8ème jour.
- L'anémie se corrige en 2-3 mois environ. Une correction incomplète est parfois due à une carence martiale.

#### b) Traitement par l'acide folique

- Le traitement habituel est l'acide folique per os : Speciafoldine® (cp à 5 mg).
- Posologie d'attaque : 30 mg/j = 6 cp/j (2 cp x 3 fois/j).
- Posologie d'entretien ou préventive : 5 mg/j = 1 cp/j.
- L'acide folinique (Lederfoline®) est indiqué :
  - \* En cas de malabsorption (IM ou parfois en IV).
  - \* En cas de neutralisation d'un traitement anti-folique comme le méthotrexate.

**c) Traitement par la vitamine B12**

- On utilisera l'hydroxocobalamine (Novobedouze® 1000) à 1000  $\mu\text{g}$  par ampoule en injection IM.
- Dans la maladie de Biermer :
  - \* Posologie d'attaque : 1000  $\mu\text{g}/\text{j}$  pendant 10 jours, puis 1000  $\mu\text{g}/\text{semaine}$  jusqu'à la réparation de l'anémie.
  - \* Posologie d'entretien : 1000  $\mu\text{g}/\text{mois}$ .

**2. Thérapeutique transfusionnelle**

- Il est exceptionnel d'avoir à transfuser les anémies mégaloblastiques car elles sont bien supportées. En cas de nécessité (souffrance myocardique), la transfusion doit se faire très lentement (avec furosémide IV) car elle est fréquemment mal supportée (surcharge volémique).

**3. Traitement étiologique et surveillance**

- Il n'y a pas de traitement étiologique de la maladie de Biermer. Il est donc nécessaire de surveiller l'évolution de la gastrite (risque de transformation néoplasique) par une fibroscopie annuelle ainsi que des biopsies systématiques (+++).
- Le traitement étiologique est possible dans certains contextes :
  - Arrêt d'un médicament non nécessaire.
  - Renutrition.
  - Traitement d'une maladie coeliaque ou d'une maladie de Whipple.

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# HÉMATOLOGIE

## Anémie par carence martiale

II-222

Dr Nicolas BOISSEL  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.

# Anémie par carence martiale

## Objectifs :

- Diagnostiquer une anémie par carence martiale.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient

- L'anémie par carence martiale est la cause la plus fréquente d'anémie.
- Elle est secondaire à une diminution du stock en fer de l'organisme.

## PHYSIOPATHOLOGIE

### 1. Métabolisme du fer

- Le fer est le plus abondant des métaux de l'organisme (4 grammes).
- *Le métabolisme du fer* se fait pratiquement en cercle clos, c'est-à-dire que lors de la destruction physiologique des globules rouges (hémolyse physiologique), le fer contenu dans l'hémoglobine est récupéré par le système réticulo-endothélial et est réutilisé pour les besoins physiologiques de l'organisme, en particulier l'érythropoïèse.
- *Les pertes physiologiques* quotidiennes sont d'origine digestive (selles), cutanée et urinaire. Elles représentent seulement 1 à 2 mg/jour chez l'homme. Chez la femme, du fait des hémorragies menstruelles, ces pertes sont deux fois plus importantes.
- Une alimentation normale couvre les besoins, sauf en cas de forte majoration de ceux-ci (grossesse, allaitement, hémorragie chronique). Les sources alimentaires du fer sont principalement la viande, le jaune d'oeuf, le poisson, le vin rouge, les légumes verts et les fruits secs.
- Le fer est absorbé au niveau du *duodénum* et du *jéjunum proximal*. Dans les conditions physiologiques, le taux d'absorption du fer est faible, seulement 10 % sera absorbé.
- *Répartition du fer dans l'organisme* :
  - *Dans la circulation plasmatique*, le fer est totalement lié à une glycoprotéine synthétisée par l'hépatocyte appelée la transferrine (ou sidérophiline). La transferrine est normalement saturée en fer au tiers de sa capacité.
  - *Le fer des réserves* représente 25 à 30 % du fer total. On le trouve dans les macrophages et dans les hépatocytes. Le fer des réserves existe sous deux formes :
    - \* La ferritine, soluble, dont le fer est rapidement mobilisable.
    - \* L'hémosidérine, insoluble, dont le fer n'est que lentement mobilisable.
  - *Le fer fonctionnel* est intégré à diverses protéines (protéines + protoporphyrine + fer) dont l'essentielle est l'hémoglobine qui permet le transport sanguin de l'oxygène. Celle-ci contient 60 à 70 % du fer total, soit environ 2,5 g. Dans 1 litre de sang, on trouve 500 mg de fer. Le reste des protéines contenant du fer sont la myoglobine, les cytochromes, les catalases et les peroxydases.
- L'érythropoïèse (fabrication des globules rouges) quotidienne nécessite 20 à 30 mg de fer.

## 2. Physiopathologie de l'anémie ferriprive

### a) Mécanisme des carences martiales

- Augmentation des pertes
  - \* C'est le mécanisme le plus fréquent + + +.
  - \* Il s'agit le plus souvent d'hémorragies peu abondantes mais répétées, de siège principalement digestif et génital (chez la femme).
- Diminution des entrées :
  - \* Trois mécanismes possibles :
    - Insuffisance intrinsèque des apports.
    - Insuffisance relative des apports vis-à-vis des besoins augmentés.
    - Malabsorption digestive du fer.
- Trouble du transport du fer :
  - \* Exceptionnel.

### b) La carence martiale entraîne une séquence d'événements biologiques qui se succèdent

- Diminution des réserves :
  - \* Diminution de la ferritinémie.
- Augmentation de la synthèse de la transferrine :
  - \* Augmentation de la capacité totale de fixation.
- Diminution du fer sérique et de la saturation de la transferrine.
- Apparition de globules rouges " anormaux " :
  - \* Teneur moindre en hémoglobine ou hypochromie (diminution du TCMH et du CCMH) et de globules rouges de plus petit volume ou microcytose (diminution du volume globulaire moyen).
- Apparition en dernier lieu d'une anémie.

## ETIOLOGIES

### 1. Perte de fer par spoliation chronique

#### a) Hémorragies digestives

- Elles sont fréquentes dans les deux sexes.
- Elles peuvent avoir pour siège :
  - \* L'œsophage : cancer de l'œsophage, oesophagite peptique avec ulcère, hernie hiatale (diagnostic d'élimination), varices oesophagiennes de l'hypertension portale.
  - \* L'estomac : cancer de l'estomac, ulcère gastrique, gastrite (prise d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou d'aspirine).
  - \* Le duodénum : ulcère duodéal, ankylostomiase.
  - \* L'intestin grêle : tumeur maligne ou bénigne, maladie de Crohn, diverticule de meckel, angiodysplasie.
  - \* Le colon : cancer colique, polype bénin, diverticulose, rectocolite hémorragique, angiodysplasie.
  - \* Le rectum : cancer du rectum, rectocolite hémorragique.
  - \* L'anus : hémorroïdes (diagnostic d'élimination + + +).

#### b) Hémorragies génitales

- D'origine utérine, elles sont fréquentes chez la femme :
  - \* Ménorragies ou ménométrorragies fonctionnelles.
  - \* Présence d'un dispositif intra-utérin.
  - \* Fibrome utérin.

- \* Cancers de l'utérus.
- \* Endométriose.
- \* Rétention placentaire.
- Indépendamment des causes locales, il faut penser à un trouble général sous-jacent de l'hémostase (maladie de Willebrand...).

### c) *Autres causes plus rares de pertes sanguines chroniques*

- Dons de sang répétés ou prises de sang itératives.
- Soustraction sanguine volontaire et cachée dans un contexte psychiatrique : c'est le syndrome de lasthénie de ferjol, forme particulière de pathomimie.
- Hématurie macroscopique.
- Angiodysplasie isolée, maladie de Rendu-Osler.
- Syndrome néphrotique avec fuite urinaire de transferrine.
- Insuffisants rénaux en hémodialyse.
- Hémolyse intravasculaire chronique.

## 2. Malabsorption digestive du fer

- Résection digestive haute (gastrectomie).
- Malabsorption au niveau du grêle :
  - Résection intestinale.
  - Maladie de Crohn.
  - Maladie coéliqua (carence souvent mixte fer et folate).
  - Géophagie (trouble psychiatrique observé en Afrique du Nord). L'ingestion de terre argileuse diminue l'absorption en chélatant le fer dans la lumière digestive.
- On peut en rapprocher les carences martiales liées à la prise d'anti-acides ou de régimes riches en phosphates.
- Buveurs de thé.

## 3. Majoration des besoins ou carence d'apport

- *Chez le nourrisson*, notamment en cas d'hypotrophie, de prématurité, de gémellité, de régime à tort non supplémenté en fer.
- *Grossesses répétées et rapprochées* : carence souvent mixte.
- *La carence d'apport alimentaire* est rarissime en France et se voit généralement en cas de malnutrition globale, de régime hypocalorique et hypoprotéinique, dans des milieux économiques défavorisés, chez le sujet très âgé.
- On ne retiendra le diagnostic d'anémie par carence martiale due à une carence d'apport qu'après avoir formellement éliminé une carence martiale par saignements chroniques.

# DIAGNOSTIC

## 1. Diagnostic positif

### a) *Signes cliniques*

- L'anémie est souvent bien supportée car elle s'est installée progressivement. Elle peut être découverte devant un bilan systématique. Cependant, elle peut avoir parfois un retentissement plus important et révélateur du syndrome anémique : asthénie, dyspnée d'effort, tachycardie, lipothymie, angor chez le sujet coronarien (N°297).
- Les manifestations extra-hématologiques de la carence martiale apparaissent tardivement quand l'anémie a été méconnue :
  - \* Atrophie des muqueuses de la cavité buccale : lèvres sèches et fissurées, glossite, stomatite.



- \* Et du tube digestif : oesophage avec dysphagie, gastrite atrophique souvent latente avec parfois achlorhydrie, syndrome de Plummer-Vinson.
- \* Altération des phanères : ongles minces, mous, cassants, aplatis, déformés en cupule (koïlonychie).
- L'examen note la pâleur de la peau et des muqueuses et constate parfois des signes de fragilité de la peau et des phanères.

### b) Signes biologiques

- *L'hémogramme* :
  - \* Anémie **microcytaire** (VGM < 80 fl) et **hypochrome** (CCMH < 32 g/dl et TCMH < 27 pg).
  - \* Le frottis sanguin confirme la présence de cette microcytose et de cette hypochromie avec anisocytose et poïkilocytose.
  - \* *Le taux de leucocytes* est normal avec une formule sanguine normale.
  - \* *Les plaquettes* sont soit normales, soit modérément augmentées (dans la carence martiale, il existe une thrombocytose dite secondaire).
  - \* Le chiffre des réticulocytes est bas, l'anémie est arégénérative.
- *Etude du bilan martial* :
  - \* Il existe une RMO dans la carence martiale (cf. en fin de question).
  - \* Dans le cadre du bilan diagnostique initial, on demande :
    - Soit le fer sérique (diminué < 10  $\mu\text{mol/l}$ ), la capacité totale de fixation de la transferrine (CTF > 70  $\mu\text{mol/l}$ ) et le coefficient de saturation de la transferrine (CST < 20 %) (CST = rapport fer sérique/capacité totale de fixation).
    - Soit le dosage de la ferritinémie qui est le meilleur reflet des réserves en fer de l'organisme. Dans la carence martiale, la ferritinémie est diminuée (< 20 mg/l).
  - \* Pour respecter la RMO, il convient de demander :
    - Soit les 3 premiers examens.
    - Soit une ferritinémie.
  - \* Le dosage de la ferritinémie est préférable car moins sujet à des variabilités physiologiques et des techniques de dosage.
  - \* Un bilan inflammatoire associé (CRP) peut aider à interpréter une ferritinémie normale.

## 2. Diagnostic différentiel

- C'est celui des autres anémies microcytaires.

### a) Anémie inflammatoire

- Réalise dans une forme très évoluée un tableau d'anémie microcytaire hypochrome hyposidérémique.
- Mais il existe :
  - \* Un contexte clinique d'inflammation.
  - \* Un syndrome inflammatoire biologique :
    - CRP, accélération de la vitesse de sédimentation (causée en partie par l'anémie), hyperfibrinogénémie.
    - Le coefficient total de fixation de la transferrine est normal ou diminué.
    - La ferritinémie est augmentée.
- L'association d'une carence martiale et d'un syndrome inflammatoire peut poser un problème diagnostique :
  - \* Rechercher une cause commune (cancer digestif, entéropathie inflammatoire...).
  - \* Le dosage sérique du *récepteur soluble de la transferrine (RST)* peut être utile. Il est essentiellement produit par les érythroblastes et reflète leur besoin en fer. Il est peu sensible aux syndromes inflammatoires.
  - \* En dernier recours (++) , un myélogramme mettrait en évidence des anomalies de la lignée érythroïde et une coloration de Perls montrerait une disparition du fer histiocytaire et une absence de sidéroblastes.

	<b>Fer</b>	<b>CTF</b>	<b>CST</b>	<b>Ferritine</b>	<b>RST</b>
Syndrome inflammatoire	↓	↓	=	↑	=
Carence martiale	↓	↑↑	↓	↓	↑
Syndrome inflammatoire + Carence martiale	↓	= ou	= ou ↓	= ou ↑	↑

### b) Hémoglobinopathies

- Il s'agit essentiellement de la thalassémie hétérozygote.
- Sont en faveur du diagnostic :
  - \* L'origine géographique.
  - \* Le fer sérique augmenté.
  - \* La pseudo-polyglobulie (nombre de globules rouges élevé avec un taux subnormal d'hémoglobine).
  - \* L'électrophorèse de l'hémoglobine permettant parfois le diagnostic de  $\beta$ -thalassémie mineure en montrant une augmentation de l'hémoglobine A2.
- Une thalassémie peut être associée à une carence martiale et ne sera démasquée qu'après un traitement médical substitutif (++).

### c) Les anémies sidérolastiques peuvent être parfois microcytaires dans leurs formes congénitales (exceptionnelles) :

- Le fer sérique est non diminué.
- Le bilan martial est normal.
- Le myélogramme avec coloration de Perls montre des sidérolastes en couronne.

### d) Une intoxication au plomb (saturnisme)

### e) L'exceptionnelle atranferrinémie

- Congénitale ou acquise (syndrome néphrotique, carence protidique, insuffisance hépatique, certains cancers...)
- La CTF est diminuée ou effondrée. La ferritinémie est normale ou augmentée.

## DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

- Il est fondamental et doit être entrepris systématiquement.

### 1. L'interrogatoire

- Prise de médicaments gastro-toxiques : aspirine, anti-inflammatoire non-stéroïdiens.
- Chez la femme : antécédents gynécologiques et obstétricaux :
  - Nombre et dates des grossesses.
  - Rythme et abondance des règles (nombre de jours, présence de caillots).
  - Hémorragies de la délivrance.
  - Port d'un dispositif intra-utérin.
  - Pathologies gynécologiques pré-existantes.
- Saignements extériorisés :
  - Rectorragies.
  - Selles noires.

- Epistaxis.
- Hémoptysies.
- Hématuries.
- Antécédents personnels ou familiaux de tumeurs coliques.
- Contexte socio-économique.
- Régime alimentaire.
- Antécédent de gastrectomie, de résection intestinale chirurgicale, de pathologie digestive.
- Altération de l'état général, orientant toujours vers une pathologie maligne.

## 2. L'examen clinique

- En particulier :
  - Le toucher rectal qui recherchera un melæna, une tumeur rectale, des hémorroïdes internes.
  - L'examen gynécologique avec examen au spéculum, frottis cervico-vaginaux et toucher vaginal.

## 3. L'orientation diagnostique

- Elle dépendra du sexe et de l'âge.

### a) Chez la femme en période d'activité gynécologique

- Lorsque l'interrogatoire retrouve des menstruations certainement pathologiques, l'avis gynécologique est justifié et d'autres investigations, en particulier digestives, sont inutiles.

### b) Dans les autres circonstances

- Chez l'homme, la femme ménopausée et chez la femme ayant des menstruations normales, il faut rechercher un éventuel saignement digestif.
- Le bilan comportera deux examens pouvant être pratiqués au cours d'une analgésie modérée :
  - \* Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsie systématique (++) de la muqueuse duodénale, meilleur moyen de dépister une maladie coéliquaue.
  - \* Une colonoscopie, en cas de négativité de ce premier bilan.
- En cas de négativité de ces deux examens, et en l'absence de symptomatologie digestive, deux démarches sont possibles :
  - \* Supplémenter en fer et ne reprendre les investigations qu'en cas de rechute après traitement bien conduit. Dans ce cas, il convient de refaire une FOGD et une colonoscopie avant de poursuivre à distance de la prise de fer.
  - \* Surtout s'il existe des troubles digestifs inexplicés ou une carence martiale récidivante :
    - Recherche d'une origine de l'hémorragie au niveau de l'intestin grêle.
    - On demandera : un transit baryté du grêle, une entéroscopie, un examen par vidéo-capsule.

### c) Quand aucune étiologie n'est retrouvée

- Il peut s'agir, chez la patiente en période d'activité génitale, d'une conjonction de facteurs (règles abondantes, grossesses répétées, apport alimentaire insuffisant) ou d'un saignement occulte dont le bilan étiologique reste négatif.
- Il faut aussi évoquer une pathologie psychiatrique (pathomimie).
- La surveillance doit être rigoureuse et un nouveau bilan s'impose en cas d'inefficacité du traitement martial ou de récidence.
- On n'hésitera pas à réaliser des nouvelles explorations digestives à distance des premières négatives.

## TRAITEMENT

### 1. Traitement étiologique

- Il est indispensable (+++).

### 2. Traitement martial

#### a) Les différentes formes thérapeutiques

- Sels ferreux solubles (concentrations en fer FE ++).
- *En comprimés (cp)* :
  - \* Fumarate ferreux ou Fumafer® : 66 mg/cp.
  - \* Sulfate ferreux ou Tardyferon® : 80 mg/cp avec vitamine C associée.
  - \* Sulfate ferreux ou Ferrograd® : 105 mg/cp avec vitamine C.
  - \* La vitamine C permet l'augmentation de l'absorption intestinale du fer.
- *En sirop* :
  - \* Heptogluconate ferreux ou Fumafer® : 33 mg/dose.
- *En injection intraveineuse* :
  - \* Hydroxyde ferrique saccharose ou Venofer® à 100 mg/ampoule.

#### b) Conduite du traitement

- Le fer est apporté par voie orale.
- La posologie optimale chez l'adulte est de 100 à 200 mg de fer métal par jour : par exemple 3 cp/j de Fumafer®.
- La posologie chez l'enfant est de 5 mg/kg/j.
- On doit prescrire le fer en 2 à 3 prises fractionnées, au milieu des repas (ce qui diminue l'absorption mais améliore la tolérance).
- Classiquement, une augmentation du taux de réticulocytes (" crise réticulocytaire ") est observée au bout d'une semaine de traitement.
- Le traitement doit être poursuivi au minimum 4 mois. A ce moment, le dosage de la ferritinémie est important. Sa normalisation ainsi que la normalisation de la NFS permet d'arrêter le traitement.
- Si l'étiologie persiste, le traitement devra également être poursuivi.
- La voie intraveineuse est utilisée de façon exceptionnelle (cf. RMO++) :
  - \* Anémies aiguës sans supplémentation orale possible.
  - \* Le plus fréquemment en post-opératoire immédiat.
  - \* Autres contextes : malabsorptions sévères, troubles psychiatriques importants, grande intolérance au fer *per os*.

#### c) Effets indésirables du traitement par le fer

- Les sels ferreux *per os* colorent les selles en noir. Le patient doit en être prévenu. Cela peut gêner l'appréciation d'un saignement digestif (à ne pas confondre avec du melaena).
- Autre effet indésirable : nausées, épigastralgie, constipation, diarrhées en cas de surdosage.
- L'absence de correction de l'anémie doit faire rechercher :
  - \* Une mauvaise observance du traitement.
  - \* Une étiologie méconnue (ne pas hésiter à reprendre complètement le diagnostic étiologique).
  - \* Une carence en folate associée : il apparaît alors une macrocytose. La supplémentation en folate s'impose avec Speciafoldine® 2 cp/jour.
  - \* Une pathologie psychiatrique de type syndrome de Lathénie de Ferjol.

#### d) La prévention de la carence martiale par apport de fer

- Elle peut être envisagée chez le prématuré (+++), le nourrisson, la femme enceinte (au cours des 2 derniers mois de grossesse), et les donneurs de sang.

### 3. Thérapeutique transfusionnelle

- La transfusion de concentrés globulaires est tout à fait inutile dans la très grande majorité des cas, l'anémie par carence martiale s'étant installée très progressivement. Elle ne sera nécessaire qu'en cas de mauvaise tolérance clinique (exceptionnel : ischémie myocardique ou souffrance coronarienne chez un sujet âgé).
- Un chiffre d'hémoglobine n'est pas en soi une décision de transfusion.

#### POINTS FORTS

- Etiologie la plus fréquente des anémies
- Dépistage : attention à la RMO
- Bilan étiologique systématique (chez l'adulte)
  - Chez la femme jeune : cause gynécologique +++
  - Chez les autres : spoliation digestive (FOGD, colonoscopie)
- Thérapeutique
  - Traitement étiologique
  - Supplémentation orale +
  - Arrêt après normalisation de la NFS et de la ferritinémie

#### REFERENCES MEDICALES OPPOSABLES

##### 52 - Hématologie en pratique courante

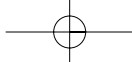
###### *Carence martiale*

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 première intention, devant une anémie microcytaire (\*\*), une électrophorèse de l'hémoglobine à la recherche d'une  $\beta$  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).
6. Il n'y a pas lieu de prescrire par voie orale, une forme galénique de fer destinée à la voie parentérale.

(\* ) *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.*

(\*\* ) *L'anémie microcytaire est définie par :*

- un abaissement de l'hémoglobine (<130 g/l chez l'homme , < 120 g/l chez la femme non enceinte, < 110 g/l chez la femme enceinte ; chez l'enfant : < 135 g/l à la naissance, < 110 g/l jusqu'à 6 ans, < 120 g/l entre 6 et 14 ans),
- une diminution du volume globulaire moyen (VGM) (< 70  $\mu$ 3 avant 2 ans, < 73  $\mu$ 3 entre 2 et 6 ans, < 80  $\mu$ 3 entre 6 et 14 ans et chez l'adulte).



Question mise à jour le 11 février 2005

INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE 

[www.laconferencehippocrate.com](http://www.laconferencehippocrate.com)

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# HÉMATOLOGIE

## Dysmyélopoïèse

**I-10-161**

Dr Nicolas BOISSEL  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

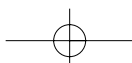
La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.



# Dysmyélopoïèse

## Objectifs :

### – Diagnostiquer une dysmyélopoïèse

- Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des pathologies clonales de l'hématopoïèse qui entraînent :
  - Un défaut quantitatif de production médullaire à l'origine de cytopénies.
  - Un défaut qualitatif de maturation d'une ou de plusieurs lignées hématopoïétiques, encore appelé dysmyélopoïèse.
- La " dysmyélopoïèse " est donc un terme cytologique se rapportant à des anomalies morphologiques des précurseurs hématopoïétiques.
- La nouvelle classification OMS prend en compte les données de morphologie, de cytochimie (coloration de Perls) et de cytogénétique.
- Ces données permettent également d'évaluer le pronostic et le risque de transformation aiguë ainsi que de discuter les différentes options thérapeutiques.

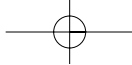
## EPIDEMIOLOGIE

### 1. Epidémiologie

- Les SMD sont des pathologies du sujet âgé mais peuvent survenir à tout âge. L'âge médian de survenue est d'environ 70 ans.
- Leur incidence globale est de l'ordre de 3 à 5/100.000 habitants par an. Ce chiffre est probablement sous-évalué.
- Au dessus de 70 ans, l'incidence est d'environ 30/100.000 habitants par an.
- Il existe une prédominance masculine de la maladie (sex ratio = 1,3).

### 2. Facteurs de risque

- Les SMD sont principalement primitifs. Toutefois, il existe de nombreux facteurs de risques à l'origine de formes secondaires.
- Les facteurs de risques bien identifiés sont similaires à ceux décrits dans les LAM :
  - L'exposition à des radiations ionisantes (accidentelle ou lors de radiothérapie)
  - L'exposition à des toxiques : dérivés du benzène, solvants, pesticides, tabac,
  - Les antécédents de chimiothérapie :
    - \* Agents alkylants : chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan...
    - \* Inhibiteurs de topoisomérase II : etoposide (VP-16), cisplatine, anthracyclines...
  - Les syndromes myéloprolifératifs, l'hémoglobininurie paroxystique nocturne.
  - Des pathologies génétiques : trisomie 21, maladies de réparation de l'ADN (maladie de Fanconi, ataxie télangiectasie, xeroderma pigmentosum, syndrome de Bloom), neutropénies congénitales (syndrome de Kostmann, de Schwachman), neurofibromatose de Recklinghausen, syndrome de Klinefelter.
- Le polymorphisme génétique de certains enzymes impliqués dans des mécanismes de détoxi-



fication pourrait être associé au risque de développer un SMD. C'est le cas de la glutathion S-transférase (GST), ou des gènes NQO1 et CYP2E1 impliqués dans le métabolisme du benzène.

- Il est important de rechercher des arguments en faveur d'une forme secondaire de SMD (interrogatoire, antécédents, numération antérieure...), car le pronostic est alors moins bon.

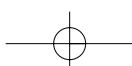
## PHYSIOPATHOLOGIE

- Les SMD sont des *pathologies clonales de l'hématopoïèse*, comme en témoignent les fréquentes anomalies du caryotype retrouvées dans cette pathologie.
- Ces anomalies cytogénétiques sont à l'origine du dysfonctionnement ou à la perte de certains gènes aboutissant à un *avantage de prolifération* de l'hématopoïèse clonale anormale sur l'hématopoïèse normale.
- L'histoire naturelle du SMD se déroule en deux temps :
  - Un excès d'apoptose est décrit initialement, à la phase de dysmyélopoïèse sans excès de blastes. A ce stade, la richesse normale de la moelle contraste avec les cytopénies sanguines qui font évoquer le diagnostic
  - La survenue d'évènements cytogénétiques secondaires, responsables d'un blocage de différenciation puis d'un excès de prolifération, expliquent l'apparition secondaire d'un excès de blastes et l'évolution vers la LAM.
- Une origine dysimmunitaire de certaines formes de SMD est discutée sur les arguments suivants :
  - Association de certains SMD avec des pathologies auto-immunes : maladie de Crohn, vascularites cutanées, polychondrite atrophiante, arthrites séronégatives...
  - La réponse de certaines myélodysplasies à des traitements immunosuppresseurs réservés habituellement aux aplasies médullaires (sérum anti-lymphocytaire, ciclosporine, corticoïdes).

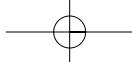
## DIAGNOSTIC

### 1. Clinique

- Le diagnostic de SMD est évoqué devant une ou plusieurs cytopénies découvertes sur une numération réalisée :
  - à titre systématique.
  - ou devant des signes cliniques d'insuffisance médullaire.
- Les signes d'insuffisance médullaire :
  - Syndrome anémique : asthénie, dyspnée d'effort, vertiges, pâleur cutanéomuqueuse...
  - Syndrome infectieux : fièvre isolée, infection persistante, habituellement liés à des bacilles gram-négatifs ou des cocci gram-positifs, mais parfois infection fongique (candidose, aspergillose).
  - Syndrome hémorragique : habituellement modéré au diagnostic.
- Il n'y a généralement pas de syndrome tumoral, sauf dans les pathologies frontières entre SMD et syndromes myéloprolifératifs que sont la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) et la leucémie myélomonocytaire chronique juvénile (LMMCJ). On peut alors observer une splénomégalie, une hépatomégalie, des infiltrations cutanées, des localisations pleuro-péricardiques.
- Des manifestations cutanées peuvent être observées dans tout SMD. Il peut s'agir d'une vascularite ou d'une dermatose neutrophilique (syndrome de Sweet, pyoderma gangrenosum) qui précède parfois le diagnostic hématologique.







## 2. Diagnostic biologique

### a) Numération formule sanguine et hémogramme

- Il existe une ou plusieurs cytopénies (leur nombre est pronostique +++):
  - \* Une anémie normocytaire ou plus fréquemment macrocytaire (++), arégénérative (90 % des cas).
  - \* Une neutropénie peu profonde (30-50 %).
  - \* Une thrombopénie souvent modérée (30 %).
- Des anomalies morphologiques non spécifiques peuvent évoquer le diagnostic :
  - \* Anomalies des granuleux : dégranulation, hyposegmentation (pseudo-Pelger).
  - \* Anomalies des globules rouges : anisocytose, poïkylocytose.
  - \* Anomalies des plaquettes : dégranulation, plaquettes géantes.
- Dans les LMMC, il existe une hyperleucocytose avec une myélémie et une monocytose.
- Dans certains SMD, il peut exister une thrombocytose (syndrome 5q-).

### b) Le myélogramme (+++)

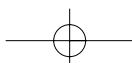
- Il est indispensable pour affirmer le diagnostic.
- Un caryotype doit être également réalisé lors de la ponction médullaire (+++)
- Le myélogramme montre typiquement :
  - \* Une moelle de richesse variable, avec parfois hypertrophie de la lignée érythroïde.
  - \* Des signes de dysmyélopoïèse : anomalies de taille, de noyau et de cytoplasme des pré-curseurs hématopoïétiques :
    - ▲ Dysérythropoïèse : érythroblastes multinucléés, aspect feuilleté du cytoplasme...
    - ▲ Dysgranulopoïèse : polynucléaires dégranulés, hyposegmentés (pseudo-Pelger), vacuolés...
    - ▲ Dysmégacaryopoïèse : mégacaryocytes aux noyaux hypolobés (Figure), hypogranuleux, présence de micromégacaryoblastes...
- Le myélogramme recherche par ailleurs un excès de blastes :
  - \* Cet excès est défini par un pourcentage supérieur à 5%.
  - \* Au-delà de 20% de blastes, le diagnostic de LAM est porté (classification OMS).
  - \* Le pourcentage de blastes est un important facteur pronostic.

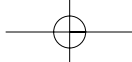
### c) La coloration de Perls

- C'est un examen cytochimique qui met en évidence le fer intra-médullaire dans :
  - \* Les macrophages.
  - \* Les érythroblastes, appelés dans cette coloration " sidéroblastes ".
- La présence de sidéroblastes en couronne traduit une répartition anormale du fer dans les érythroblastes.
- C'est un signe de dysmyélopoïèse (+++)

### d) Le caryotype

- Il n'est pas essentiel au diagnostic mais constitue un facteur pronostic majeur (+++)
- Il est anormal dans plus de la moitié des cas.
- Les anomalies les plus fréquentes sont :
  - \* Les anomalies du chromosome 7 (monosomie 7, perte du bras long du chromosome 7) de mauvais pronostic.
  - \* La perte du bras long du chromosome 5 de bon pronostic lorsqu'elle est isolée (syndrome 5q-).
  - \* La trisomie 8 de pronostic intermédiaire.
  - \* La perte du chromosome Y de bon pronostic lorsqu'elle est isolée.
- Les anomalies complexes (plus de 5 anomalies) sont, comme dans les LAM, de mauvais pronostic et souvent associées aux formes secondaires de SMD
- Dans certaines formes au diagnostic difficile, le diagnostic positif peut s'aider de :





- \* La biopsie ostéo-médullaire :
  - ▲ Indiquée en cas de myélofibrose ou de moelle pauvre.
  - ▲ Présence d'ilôts anormaux de cellules immatures (ALIP=abnormal localization of immature precursors).
- \* La culture des progéniteurs hématopoïétique :
  - ▲ Défaut de pousse en présence de facteurs de croissance.

### 3. Autres anomalies biologiques

- Elles ne sont pas spécifiques de SMD.
- Des signes d'hémolyse sont fréquents :
  - Il peut s'agir d'une hémolyse centrale par avortement intra-médullaire, d'une hémolyse périphérique auto-immune ou corpusculaire (anomalie des globules rouges).
  - Biologie : haptoglobine abaissée, LDH et ferritine augmentés.
- Il peut exister des manifestations clinico-biologiques de la malformation des polynucléaires, des globules rouges et des plaquettes :
  - Présence d'un syndrome infectieux sévère du à un dysfonctionnement de polynucléaires alors que leur nombre absolu est normal.
  - Présence d'une augmentation de l'hémoglobine fœtale (HbF) à l'électrophorèse de l'hémoglobine, d'une perte d'antigène du groupe sanguin.
  - Syndrome hémorragique et allongement du temps de saignement en rapport avec une thrombopathie alors que le nombre de plaquettes est normal.
- Il peut exister des anomalies de l'immunité humorale et cellulaire :
  - Hypergammaglobulinémie polyclonale, immunoglobuline monoclonale
  - Déficit d'immunité cellulaire (réponse aux mitogènes, anomalie des sous-populations lymphocytaires, de l'activité des cellules natural killer (NK)).

### 4. Diagnostics différentiels

- Certaines étiologies d'anémie macrocytaire arégénérative peuvent s'accompagner d'anomalies de maturation notamment de la lignée érythroïde. Le diagnostic est souvent cytologique et aidé du contexte :
  - Anémies mégaloblastiques.
  - Certains médicaments : antinéoplasiques, chloramphénicol, dapsonne, isoniazide.
  - L'intoxication alcoolique.
- Certaines anémies sidéroblastiques congénitales, l'intoxication au plomb s'accompagnent de signes de signes de dysérythropoïèse dans un contexte d'anémie plutôt microcytaire.
- Les SMD à moelle pauvre doivent faire discuter une aplasie médullaire, une myélofibrose (place de la BOM).
- Le diagnostic de LAM peut être discuté dans certaines formes frontières notamment avec la LAM M6.
- Le diagnostic de LMMC, qui a disparu de la classification OMS des SMD, peut poser le problème du diagnostic différentiel avec un autre syndrome myéloprolifératif et notamment une leucémie myéloïde chronique.

## CLASSIFICATION

### 1. Classification FAB (French-American-British)

- La classification FAB prend en compte :
  - Le pourcentage de blastes sanguins et surtout médullaires.
  - Le pourcentage de sidéroblastes en couronne.
  - L'existence d'une monocytose sanguine

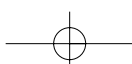


Tableau 1 : Classification FAB des Syndromes Myélodysplasiques

	Blastes Sang (%)	Blastes Moelle (%)	Sidéroblastes en couronne (%)	Monocytes
● Anémie réfractaire sidérolastique idiopathique (ARSI)	< 5 %	< 5 %	> 15%	-
● Anémie réfractaire (AR)	< 5 %	< 5 %	< 15%	-
● Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)	< 5 %	5-20 %	variable	-
● Anémie Réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-t)	> 5 %	20-30 %	variable	-
● Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)	-	<30 %	-	> 1000/mm <sup>3</sup> (dystrophiques)

**a) Anémie Réfractaire Sidérolastique Idiopathique (ARSI)**

- Hémogramme :

- \* Anémie normo- ou macrocytaire +/- neutropénie et/ou thrombopénie modérées.
- \* Parfois : neutropénie ou thrombopénie isolée.

- Myélogramme :

- \* Moelle riche, érythroblastique +++.
- \* Dysérythropoïèse prédominante.
- \* Blastés < 5 %.

- Coloration de Perls : >15 % de sidérolastés en couronne.

**b) Anémie Réfractaire (AR) ou cytopénie réfractaire**

- Hémogramme : identique à l'ARSI.

- Myélogramme :

- Moelle de richesse normale ou augmentée.
- Dysérythropoïèse +/- dysgranulopoïèse et/ou dysmégacaryopoïèse.
- Parfois : dysgranulopoïèse et/ou dysmégacaryopoïèse isolées.
- Blastés < 5 %.

- Coloration de Perls : <15 % de sidérolastés en couronne.

**c) Anémie Réfractaire avec Excès de blastés (AREB)**

- Hémogramme :

- \* Pancytopénie fréquente.
- \* Blastés <5 %

- Myélogramme :

- \* Moelle de richesse variable.
- \* Dysmyélopoïèse
- \* Blastés = 5-20 %.

- Coloration de Perls : présence possible de sidérolastés en couronne.

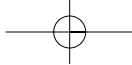
**d) Anémie Réfractaire avec Excès de blastés en transformation (AREB-t)**

- Hémogramme :

- \* Pancytopénie fréquente.
- \* Blastés > 5%.

- Myélogramme :

- \* Moelle de richesse variable.



- \* Dysmyélopoïèse.
- \* Blastés = 20-30 % avec présence de corps d'Auer.
- Coloration de Perls : présence possible de sidéroblastes en couronne.
- e) **Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)**
- Hémogramme :
  - \* Monocytose > 1000/mm<sup>3</sup> avec signes de dystrophie
- Myélogramme
  - \* Moelle riche.
  - \* Dysmyélopoïèse avec excès de cellules monocytaires, dystrophiques.
  - \* Blastose variable.

## 2. Classification OMS

- Les changements apportés par la classification OMS sont principalement de trois ordres :
  - L'entité " AREB-t " disparaît. Le diagnostic de LAM est posé si la blastose médullaire est supérieure à 20%.
  - La LMMC n'est plus considérée, à juste titre, comme un SMD mais comme un syndrome myéloprolifératif (avec signes de dysmyélopoïèse).
  - L'entité " syndrome 5q- " est individualisée du fait de sa présentation biologique particulière et de son évolution favorable au sein des SMD.

**Tableau 2 : Classification OMS des Syndromes Myélodysplasiques**

- Anémie réfractaire sidéroblastique (ARSI)
- Anémie réfractaire (AR)
- Cytopénie réfractaire avec dysmyélopoïèse sur les trois lignées
- Anémie réfractaire avec excès de blaste (AREB)
- Syndrome 5q-
- Syndrome myélodysplasique non classable

- Syndrome 5q-
  - Hémogramme :
    - \* Anémie macrocytaire.
    - \* Thrombocytose fréquente.
  - Myélogramme :
    - \* Moelle riche.
    - \* Dysmyélopoïèse avec mégacaryocytes hypolobulés.
  - Caryotype : perte du bras long du chromosome 5 isolée (del(5q))

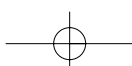
## EVOLUTION ET PRONOSTIC

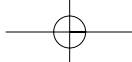
### 1. Evolution et complications

- L'évolution des SMD se fait selon deux modalités parfois liées:
  - Aggravation des cytopénies.
  - Transformation en leucémie aiguë myéloblastique.

#### a) Aggravation des cytopénies

- L'anémie se complique :
  - \* D'un retentissement sur l'état général (asthénie), de décompensation de pathologies associées (cardiopathie, insuffisance respiratoire, troubles neurologiques...).
  - \* En cas de transfusions itératives :
    - ▲ Surcharge en fer = hémochromatose secondaire.





- ▲ Immunisation anti-érythrocytaire (diminution des rendements transfusionnels).
- La neutropénie expose à un risque infectieux bactérien et fongique.
- La thrombopénie associée à une éventuelle thrombopathie se complique :
  - \* De syndromes hémorragiques à répétition.
  - \* D'allo-immunisation en cas de transfusions itératives (diminution des rendements transfusionnels).
- Les autres complications des transfusions (N°178) s'observent également.

### b) Transformation en LAM

- Cette transformation survient dans environ 30 % des cas.
- Elle est évoquée devant :
  - \* Une aggravation plus ou moins brutale des cytopénies,
  - \* Plus rarement, l'apparition d'une hyperleucocytose.
- Les facteurs de risque sont :
  - \* Une blastose initiale importante
  - \* La classification : AREB-t > AREB > AR > ARSI > syndrome 5q-
  - \* La cytogénétique de mauvais pronostic.

## 2. Facteurs pronostiques

- Les facteurs de mauvais pronostic des SMD sont :
  - Liés au patient :
    - \* Age.
    - \* Sexe (Masculin).
    - \* Antécédent de facteur de risque de SMD secondaire (chimiothérapie, radiothérapie...).
  - Liés à la pathologie :
    - \* Nombre de cytopénies.
    - \* % de blastes sanguin ou médullaire.
    - \* Cytogénétique.
    - \* Classification FAB/OMS.
- Un **score pronostic international (IPSS, + + +)** permet d'évaluer le pronostic et le risque de transformation en LAM en fonction :
  - Du nombre de cytopénies (PNN < 1800/mm<sup>3</sup>, Hb < 10 g/dL, plaquettes < 100.000/mm<sup>3</sup>).
  - Du % de blastes médullaire : < 5%, 5-10%, 11-20 % et 21-30 %.
  - Du caryotype :
    - \* Favorable : caryotype normal, del(5q) isolée, -Y isolée, del(20q) isolée.
    - \* Défavorable : -7/del(7q), caryotype complexe.
    - \* Intermédiaire : autres anomalies.
- Le score cumulé est calculé à partir des scores obtenus pour chacun de ces items (cf. tableau 3).

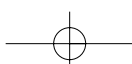


Tableau 3. Score pronostique international (IPSS) des syndromes myélodysplasiques

	Score				
Paramètres :	0	0.5	1	1.5	2.0
Nombre de cytopénies	0 ou 1	2 ou 3	-	-	-
% de blastes médullaires	< 5%	5 – 10%	-	11 – 20%	21 – 30%

	Score cumulé	Survie médiane	Incidence de LAM
Risque faible	0	6 ans	25% à 10 ans
Risque intermédiaire I	0.5 – 1.0	3,5 ans	25% à 3 ans
Risque intermédiaire II	1.5 – 2.0	1 an	25% à 1 an
Elevé	> 2.5	4,5 mois	75%

## PRINCIPES THERAPEUTIQUES

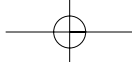
- Les traitements proposés aux patients atteints de SMD sont principalement symptomatiques.
- Seule la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétique est curative.
- Le choix du traitement repose essentiellement sur :
  - L'âge et l'état général du patient.
  - La blastose médullaire.
  - Le caryotype.

### 1. Traitements symptomatiques

- Il s'agit principalement du support transfusionnel.
- Les *transfusions de globules rouges* sont initiées dès que le patient est symptomatique.
  - Il faut tenir compte de l'âge et du terrain (+++).
  - En pratique, on transfuse lorsque le taux d'hémoglobine est entre 7 et 9 g/dL.
  - Le rythme des transfusions est variable et de 2-3/an à 2-3/semaine. Il augmente avec l'histoire naturelle du SMD.
  - La prévention de l'hémochromatose secondaire repose sur l'administration d'un chélateur du fer, la desferoxamine (Desferal®), si possible en perfusion sous-cutanée continue pendant 5 jours/7 (difficultés d'observance).
  - Une vaccination contre le virus VHB est licite mais d'efficacité variable.
- Les *transfusions de plaquettes* :
  - Leur utilisation est plus tardive dans l'évolution de la maladie.
  - Elles peuvent encadrer un geste chirurgical.
  - Elles sont limitées par l'allo-immunisation qui survient lorsqu'elles sont répétées.

#### a) Les traitements anti-infectieux

- Ils doivent être rapidement instaurés lors du moindre épisode infectieux.
  - \* Chez les patients neutropéniques.



- \* Chez certains patients qui présentent un dysfonctionnement des granuleux (en pratique, non explorable).
- L'antibiothérapie ambulatoire per os repose généralement sur une association bêta-lactamine et fluoroquinolone.
- En l'absence d'amélioration, le patient est hospitalisé pour explorations et élargissement du spectre antibiotique, parfois aux antifongiques.

### **b) Les facteurs de croissance hématopoïétiques**

- L'érythropoïétine (EPO) est particulièrement efficace chez les patients dont le taux physiologique d'EPO est bas. Elle permet de diminuer la fréquence des transfusions.
- L'administration de facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) peut réduire le nombre d'épisodes infectieux chez le neutropénique. Son indication est limitée aux patients non blastiques.
- Le G-CSF semble avoir une action synergique à celle de l'EPO sur la correction du taux d'Hb.

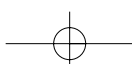
## **2. Traitements spécifiques**

### **a) Les traitements intensifs**

- La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques :
  - \* Réservée aux sujets jeunes (<55 ans) présentant un score pronostic élevé car elles s'accompagnent une importante toxicité.
  - \* Les greffes à conditionnement atténué (" mini-greffes ") permettent de faire reculer le seuil de 55 à environ 65 ans (évaluation en cours).
- La chimiothérapie intensive (de type LAM) :
  - \* Les résultats sont un peu décevants : les taux de rémission sont faibles (50-60%), le taux de survie prolongée est inférieur à 10%.
  - \* Elle s'adresse surtout aux patients ayant un pourcentage de blaste élevé et un caryotype favorable.
  - \* Elle peut précéder une allogreffe.

### **b) Autres thérapeutiques**

- La chimiothérapie à faible dose (cytarabine) permet d'obtenir quelques réponses complètes.
- Les traitements immunosuppresseurs (sérum anti-lymphocytaire/ciclosporine) est plus efficace dans les formes non blastiques et avec moelle hypocellulaire (forme frontière avec aplasie médullaire).
- Les autres thérapeutiques sont en cours d'évaluation :
  - \* Les agents déméthylants (5-azacytidine) permettraient de diminuer l'hyperméthylation de certains gènes, mécanisme impliqué dans la physiopathologie du SMD.
  - \* La thalidomide et ses dérivés pourraient avoir un intérêt dans certaines formes dont le syndrome 5q-.
  - \* Les agents différenciants (mécanismes analogues à l'acide rétinoïque dans les leucémies promyélocyaires).



## POINTS FORTS

- Pathologie du sujet âgé (70 ans)
- Facteurs de risque (traitements anti-néoplasiques)
- Présentation clinique = conséquence des cytopénies, notamment l'anémie
- Diagnostic
  - Cytologique (hémogramme/myélogramme) = dysmyélopoïèse +++
  - Coloration de Perls et caryotype = classification (FAB/OMS)
- Pronostic = IPSS
  - Nombre de cytopénies
  - % blastes médullaires
  - Caryotype ++
- Evolution :
  - Aggravation des cytopénies
  - Transformation en LAM

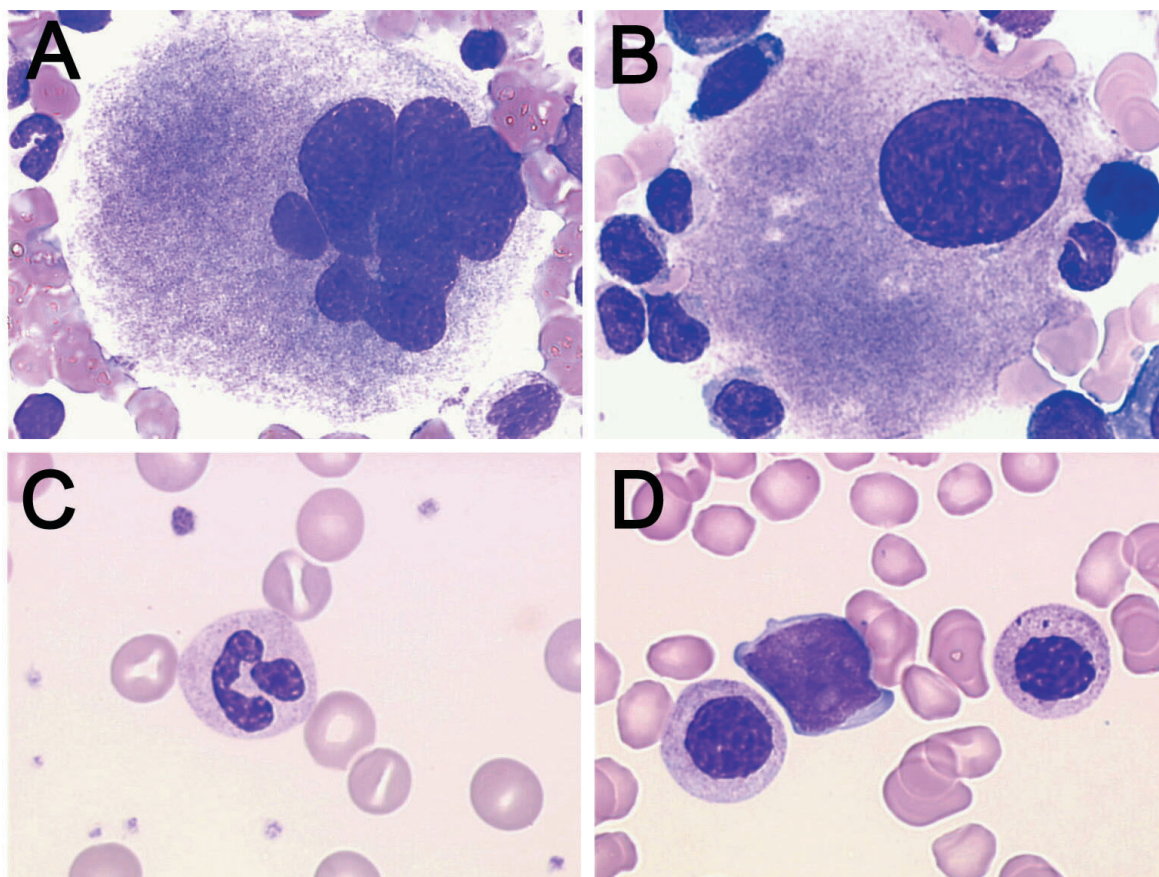


Figure. Dysmyélopoïèse : (A) Mégacaryocyte normal. (B) Mégacaryocyte à noyau hypolobé dans un syndrome 5q-. (C) Polynucléaire neutrophile normal. (D) Polynucléaires à noyau hypolobé " pseudo-Pelger " de part et d'autre d'un hémoblaste (Dr. M.-T. Daniel, Hôp. Saint-Louis, Paris).



# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# HÉMATOLOGIE

## Eosinophilie

111-311

Dr Nicolas BOISSEL  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.

# Eosinophilie

## Objectifs :

- **Devant une éosinophilie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents**

- L'hyperéosinophilie sanguine est définie par un nombre absolu de polynucléaires éosinophiles (PNE) dans le sang supérieur à 500/mm<sup>3</sup>, ceci contrôlé lors de plusieurs examens successifs.
- L'hyperéosinophilie est discrète en dessous de 1500/mm<sup>3</sup>, modérée entre 1500/mm<sup>3</sup> et 5000/mm<sup>3</sup>, franche au dessus de 5000/mm<sup>3</sup>.
- La découverte d'une hyperéosinophilie (HE) nécessite d'en rechercher l'étiologie. Les étiologies sont nombreuses et variées, mais on doit avant tout éliminer :
  - Une allergie médicamenteuse.
  - Une parasitose.

## DIAGNOSTIC

### 1. Interrogatoire

- Prises médicamenteuses.
- Exposition professionnelle à des toxiques.
- Antécédents personnels et familiaux de maladie allergique.
- Séjours en zone d'endémie parasitaire.
- Notion de trouble digestif : douleur abdominale, diarrhée, prurit anal.
- Notion de troubles respiratoires.
- Manifestations ORL (rhinite saisonnière, polypose).
- Fièvre, AEG.

### 2. Examen physique

- Adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie.
- HTA.
- Eruption cutanée.
- Signes neurologiques, douleurs musculaires.
- Anomalies cardiaques ou pulmonaires (asthme, toux).

### 3. En cas d'absence d'orientation clinique, un premier bilan comprend :

- Radiographies du thorax (face et profil).
- Electrocardiogramme.

- Biologie sanguine : NFS, plaquettes, VS, CRP, électrophorèse des protéides sanguins.
- Examen parasitologique des selles systématique (EPS) : 3 selles différentes (+++).
- Sérologies parasitaires (en l'absence de séjour à l'étranger) : hydatidose, distomatose, larva migrans viscérale.

## ETIOLOGIES

- Les étiologies sont nombreuses et peuvent être séparées en :
  - *Hyperéosinophilies primitives* : il s'agit d'un excès de production médullaire associée à une pathologie clonale de l'hématopoïèse. Il s'agit des syndromes myéloprolifératifs, des leucémies, des myélodysplasies et probablement d'une partie des syndromes hyperéosinophiliques dits "essentiels".
  - *Hyperéosinophilies secondaires* : elles sont réactionnelles à un processus allergique, inflammatoire, à la sécrétion de certaines cytokines notamment de type Th2 (IL5 + + +, IL3, GM-CSF). Il s'agit notamment des étiologies allergiques, parasitaires, des maladies systémiques, des cancers et des hémopathies lymphoïdes.

### 1. Etiologies médicamenteuses et toxiques

#### a) Etiologies médicamenteuses

- L'hyperéosinophilie peut être isolée ou s'accompagner de manifestations cliniques et biologiques témoignant parfois d'une atteinte viscérale :
  - \* Fièvre.
  - \* Eruption cutanée.
  - \* Arthralgies, myalgies.
  - \* Pneumopathie, épanchement pleural à éosinophiles.
  - \* Douleurs abdominales, diarrhées.
  - \* Insuffisance rénale.
  - \* Hépatite cytolytique et/ou cholestatique.
- La liste des *médicaments responsables* est longue :
  - \* Antibiotiques (pénicilline, sulfamides, cycline, quinolones...).
  - \* AINS, sulfasalazine, sels d'or.
  - \* β-bloquants, amiodarone.
  - \* Cytokines : IL-2 ....
- *Une certitude diagnostique* est parfois difficile à obtenir :
  - \* La disparition de l'éosinophilie à l'arrêt du médicament suspect.
  - \* Les tests de réintroduction sont contre-indiqués.
  - \* Les tests cutanés (prick-test) peuvent être réalisés sous surveillance stricte mais sont d'interprétation difficile.

#### b) Etiologies toxiques

- Exposition au benzène, mercure, phosphore.
- Radiations ionisantes.
- Produit de contraste iodé.
- Tabac.
- Le L-tryptophane serait responsable d'un syndrome d'éosinophilie-myalgies associant fièvre, AEG et rash cutané pouvant être mortel.

### 2. Etiologies allergiques

- Les éosinophilies associées aux allergies sont souvent modérées (<1500/mm<sup>3</sup>).
- Elles s'accompagnent d'une augmentation des IgE totales sériques.

- L'éosinophilie est sanguine, mais également tissulaire (cristaux de Charcot-Leyden dans les crachats ou LBA témoigne de la présence de ces éosinophiles)
- *Les manifestations cliniques* guident le diagnostic :
  - Manifestations respiratoires :
    - \* Asthme.
    - \* Rhinite saisonnière.
    - \* Syndrome de Widal (polypose nasale, asthme, allergie à l'aspirine).
    - \* Aspergillose broncho-pulmonaire allergique.
  - Manifestations cutanées :
    - \* Eczéma atopique et urticaire (également retrouvés dans toute hyperéosinophilie importante, quelle que soit l'étiologie).
  - Manifestations digestives (allergies alimentaire).
- *Le bilan* peut être complété par :
  - Un dosage d'IgE totales et spécifiques d'allergènes.
  - Des tests cutanés (prick-test).

### 3. Etiologies parasitaires

- L'hyperéosinophilie témoigne d'une éosinophilie tissulaire, composante de la réponse immunitaire anti-parasitaire.
- Les parasites impliqués sont les *helminthes* (+++), notamment ceux présentant une phase d'invasion. Cette invasion est contemporaine de l'apparition puis de la disparition de l'éosinophilie sanguine (*courbe de Lavier*).
- La recherche de parasite doit être systématique en l'absence de signe clinique. Elle doit être orientée par les antécédents de voyage.
- La fréquence de cette étiologie et la difficulté d'en faire parfois la preuve (malgré des EPS répétés) amènent à proposer chez les patients restant sans diagnostic *un traitement antiparasitaire d'épreuve* (albendazole, Zentel® par exemple).

#### a) Parasitoses autochtones (N°100)

- Les éosinophilies les plus importantes sont causées par les vers situés dans les tissus :
  - \* *Ascariidose* :
    - Contamination à partir de terre ou de fruits et de légumes souillés de terre.
    - La migration des larves à travers les poumons est responsable du syndrome de Löffler.
    - Diagnostic : examen parasitologique des selles (EPS).
  - \* *Syndrome de larva migrans (Toxocara canis)* :
    - Contamination à partir d'excréments de chiens essentiellement chez les enfants (bac à sable).
    - Les signes cliniques sont variables : le patient peut être asymptomatique ou peut présenter des manifestations pulmonaires, cutanées, neurologiques, une hépatomégalie.
    - Diagnostic : sérologie.
  - \* *Distomatose (Fasciola hepatica, douve du foie)* :
    - Contamination principalement due à l'ingestion de cresson sauvage.
    - Les signes cliniques sont initialement (phase d'invasion) peu spécifiques : douleurs abdominales, fièvre, AEG, hépatomégalie sensible. La colonisation des canaux biliaires par le parasite se traduit ensuite par un tableau d'angiocholite chronique. L'hyperéosinophilie est surtout présente à la phase d'invasion.
    - Diagnostic : EPS (œufs), sérologie.
  - \* *Hydatidose (Echinococcus granulosus)* :
    - Contamination au contact des chiens ou de leurs excréments.
    - L'homme est une impasse dans le cycle de ce parasite, qui peut aboutir dans le foie, le poumon ou n'importe quel autre organe.
    - Le kyste hydatique peut se révéler lors d'une fissuration, d'une compression ou d'une infection. La ponction d'un kyste est à proscrire (dissémination, choc anaphylactique).
    - Diagnostic : imagerie des kystes, sérologie.

- \* *Trichinose (Trichinella spiralis)* :
  - Contamination à partir de viande de porc, de cheval.
  - L'homme est également une impasse pour ce parasite, qui migre dans tous les organes et s'enkyste dans les muscles.
  - La phase initiale associe une fièvre, des douleurs abdominales puis survient un œdème sous-cutané généralisé (prédominant à la face). L'évolution se fait vers des douleurs musculaires chroniques.
  - Diagnostic : sérologie, imagerie (IRM musculaire), biopsie musculaire, enzymes musculaires élevées.
- \* *Anisakiase* :
  - Contamination par l'ingestion de poisson cru.
  - Symptomatologie digestive, parfois hépatique, pancréatique.
  - Diagnostic : sérologie, biopsie digestive.
- Parasitoses des organes creux :
  - \* L'éosinophilie est souvent moins importante.
  - \* *Taeniasis (Taenia saginata, solium)* :
    - Contamination à partir de viande de bœuf ou de porc insuffisamment cuite.
    - Diagnostic : EPS (anneaux), scotch test.
  - \* *Oxyurose*:
    - Pathologie de l'enfant (prurit anal++)
    - Diagnostic = scotch test
  - \* *Trichocéphalose, Botriocéphalose* :
- Exceptionnellement, des éosinophilies modérées peuvent se voir associées à d'autres parasites que les helminthes :
  - \* La myase est une hypodermose due à des larves pondues par des mouches vivant au contact des bovins. Elle est responsable de pseudo-furoncles.
    - gale et toxoplasmose.

#### b) Parasitoses " non autochtones " (N°107)

- *Anguillulose (Strongyloides stercoralis)* :
  - \* Contamination en zone tropicale et sub-tropicale par voie transcutanée.
  - \* La symptomatologie associe des signes digestifs (douleurs, diarrhées), cutanés (urticaire, larva currens), pulmonaire (toux, syndrome de Löffler).
  - \* L'anguillulose maligne est une forme grave disséminée observée chez les patients immunodéprimés. Une prophylaxie s'impose chez les patients à risque exposés à des traitements immunosuppresseurs (corticothérapie, chimio-thérapie).
  - \* Diagnostic : EPS + méthode de Baermann, sérologie, biopsies duodénales.
- *Ankylostomiase (Ancylostoma duodenale, Necator americanus)* :
  - \* Contamination par voie trans-cutanée (très fréquent en zone tropicale).
  - \* La symptomatologie est initialement cutanée (dermatite d'inoculation), puis pulmonaire à la phase de migration (catarrhe des gourmes, syndrome de Löffler). A la phase chronique surviennent des signes digestifs (duodénite) et une anémie ferriprive.
  - \* Diagnostic : EPS.
- *Bilharzioses (Schistosoma)* :
  - \* Contamination transcutanée au contact d'eau douce (bains)
  - \* *Bilharzioses urinaire (S. haematobium)* :
    - Révélée par une hématurie, une cystite, une atteinte de l'appareil génital, une colique néphrétique.
    - Diagnostic : ASP (vessie " porcelaine " calcifiée), UIV, examen parasitologique des urines, sérologie, biopsie rectale.
  - \* *Bilharziose intestinale (S. mansoni, intercalatum)* :
    - Manifestations digestives et hépato-splénique.
    - Diagnostic : EPS, sérologie, biopsie rectale.

\* *Bilharziose artério-veineuse* (*S. japonicum*).

– *Filarioses* :

- \* Très répandues en zone tropicale, elles sont transmises par des piqûres d'insecte.
- \* Le diagnostic repose sur la mise en évidence de microfilaries dans le sang ou dans des biopsies de peau exsangue. Les sérologies sont plus ou moins fiables.
- \* Loase : filaire cutanée donnant des complications neurologiques (encéphalite), cardiaque et rénale. Le diagnostic repose sur la sérologie et la recherche d'une microfilarémie.
- \* *Les filarioses lymphatiques* sont responsables d'adénites, de lymphangite, d'éléphantiasis. Le diagnostic repose sur la sérologie et la recherche d'une microfilarémie.
- \* *Lonchocercose* est la deuxième cause de cécité au monde et touche 20 millions de personnes.
- \* *La draconculose* (filare de Médine)

- Quelques pathologies infectieuses non parasitaires peuvent s'accompagner d'éosinophilies modérées : la scarlatine, la tuberculose, la brucellose et la salmonellose

#### 4. Pathologies d'organe et maladies systémiques

- Sous cet item se retrouve une grande variété de pathologies s'accompagnant fréquemment d'une éosinophilie tissulaire retrouvée en histologie. Une éosinophilie sanguine est plus inconstante.
- La symptomatologie guide le diagnostic, l'éosinophilie étant plus satellite.

##### a) *Dermatoses*

- Les dermatoses auto-immunes bulleuses : pemphigoïde bulleuse, pemphigus
- Eczema, urticaire (allergique ou non)
- Toxidermies
- Lymphomes T épidermotropes (Mycosis fongoïde, Syndrome de Sezary)
- Dermatite herpétiforme
- Psoriasis
- Erythème polymorphe
- Etiologies rares : angio-œdème cyclique avec hyperéosinophilie, syndrome de Wells (cellulite à éosinophile), maladie de Kimura (lymphogranulome éosinophile), granulome éosinophile de la face...

##### b) *Pathologies pulmonaires*

- Maladie de Carrington :
  - \* Le tableau clinique associe une AEG, des sueurs nocturnes ainsi qu'une toux accompagnée de manifestations " asthmatiformes ". L'atteinte respiratoire fonctionnelle est plutôt restrictive.
  - \* La radiographie de thorax retrouve des infiltrats à prédominance périphérique (image en " négatif " d'un œdème pulmonaire).
  - \* Biologiquement : hyperéosinophilie, syndrome inflammatoire.
  - \* Le LBA retrouve directement l'éosinophilie alvéolaire et/ou indirectement sous la forme de cristaux de Charcot-Leyden. La réalisation d'une biopsie (transbronchique ou chirurgicale) peut être nécessaire.
  - \* Les autres causes de poumon éosinophile doivent être recherchées.
- *Syndrome de Löffler* :
  - \* Ce syndrome d'évolution aiguë et parfois fugace associe un syndrome restrictif, des infiltrats pulmonaires (plutôt périphériques et migrants), et une hyperéosinophilie.
  - \* Les causes sont diverses : parasitose, hypersensibilité médicamenteuse, parfois autre (étiologie infectieuse ou cancer).
- *Iatrogène* :
  - \* Certains médicaments entraînent une pneumopathie chronique à éosinophile (AINS, sels d'or, methotrexate, cromoglycate...)

- *Aspergillose broncho-pulmonaire allergique.*
- *Bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée (BOOP).*

### c) *Pathologies digestives*

- *Entérocolites inflammatoires* : maladie de Crohn et recto-colite hémorragique (cf. question N°118).
- *Maladie coeliaque.*
- *Gastro-entérite à éosinophiles* :
  - \* Association de signes digestifs (non spécifiques dépendant du segment atteint), d'une infiltration de la paroi digestive par des éosinophiles et de l'absence de cause identifiée (médicament, parasitose, entérocolite inflammatoire, maladie coeliaque, cancer, hémopathie, syndrome hyperéosinophilique...).
  - \* C'est un diagnostic d'élimination.
- *Maladie de Whipple.*

### d) *Maladie systémiques*

- *Angéite de Churg et Strauss* :
  - \* La présentation clinique est celle d'un asthme parfois sévère auquel s'associe une vascularite systémique :
    - Neuropathie périphérique (multinévrite).
    - Atteinte digestive (douleurs, diarrhées, hémorragies).
    - Atteinte cardiaque (myocardite, péricardite).
    - Vascularite cutanée (purpura, nodules, livedo...).
    - Autres : arthralgies, myalgies, néphropathie glomérulaire, pleurésie.
  - \* Biologiquement : hyperéosinophilie parfois très importante, hyper-IgE, p-ANCA+.
  - \* Diagnostic de certitude histologique.
- *Autres vascularites* :
  - \* Périartérite noueuse, polyarthrite rhumatoïde, dermato-polymyosite, angéite d'hypersensibilité de Zeek.
- *Sarcoïdose* (cf. Question N°124).
- *Fasciite à éosinophiles de Schulman* :
  - \* Infiltration inflammatoire des fascias responsable d'indurations sous-cutanées des membres principalement avec aspect de "peau d'orange".
  - \* Diagnostic : hypergammaglobulinémie, biopsie profonde +++ (peau, fascia, muscle superficiel).

## 5. **Cancers**

- Les éosinophilies sont de nature paranéoplasiques (sécrétion de cytokines telles l'IL3, l'IL5 ou le GM-CSF).
- Les principaux cancers impliqués sont :
  - Les carcinomes pulmonaires.
  - Les cancers digestifs :
    - \* Carcinome gastrique/colique/rectal.
    - \* Cancer du pancréas.
    - \* Cancer du foie.
  - Cancer du col.

## 6. **Pathologies hématologiques**

### a) *Hyperéosinophilies primitives*

- L'hémogramme oriente le diagnostic (myélémie, cellules immatures, hématicrite élevé, thrombocytose...)
- Syndromes myéloprolifératifs :

- \* Leucémie myéloïde chronique.
- \* Polyglobulie de Vaquez (cf. Question N°165).
- \* Thrombocythémie essentielle.
- \* Leucémie chronique à éosinophile :
  - Hyperéosinophilie sans cause retrouvée avec des arguments de syndrome myéloprolifératif (anomalie clonale au caryotype médullaire, cf. syndrome hyperéosinophilique).
- \* Autres syndromes myéloprolifératifs atypiques.
- *Syndromes myélodysplasiques* (cf. Question N°161) :
  - \* L'hyperéosinophilie peut faire partie de la maladie clonale mais également être paranéoplasique par le biais d'hyperproduction d'IL3 ou d'IL5 (anomalies de la région 5q31 où se trouvent ces gènes).
- *Leucémies aiguës myéloïdes* (N°162) :
  - \* La *LAM M4Eo* s'accompagne d'une différenciation éosinophile anormale présente principalement au niveau médullaire.
  - \* La *leucémie aiguë à éosinophiles* est une pathologie exceptionnelle.

#### b) *Hyperéosinophilies secondaires*

- Maladie de Hodgkin (cf. Question N°164).
- Syndromes lymphoprolifératifs (cf. Question N°164) :
  - \* Il s'agit principalement d'hémopathies lymphoïdes T.
  - \* Lymphomes T épidermotropes (Mycosis fongoïde, Syndrome de Sezary).
  - \* Lymphadénopathie angio-immunoblastique (LAID).
  - \* Lymphome T périphériques.
  - \* Lymphome T de l'adulte (ATL, lié à HTLV-I).
- Leucémie aiguë lymphoblastique (association très rare).
- Mastocytose.

### 7. Déficits immunitaires

- Syndrome de Wiskott-Aldrich :
  - Déficit immunitaire récessif lié au chromosome X.
  - Le tableau clinique associe des signes hémorragiques (thrombopénie), des infections récidivantes (ORL et pulmonaire), un eczéma et des manifestations auto-immunes.
- Syndrome de Buckley :
  - Syndrome d'infections récurrentes avec hyperglobulinémie E.
- Déficit en IgA.

### 8. Syndrome hyperéosinophilique (SHE)

- Il se définit comme l'association suivante :
  - **Hyperéosinophilie > 1500/mm<sup>3</sup> depuis plus de 6 mois.**
  - **Absence d'étiologie retrouvée.**
  - **Présence de complication viscérale.**
- Ces complications viscérales sont révélatrices dans la majorité des cas.
- Elles sont pour la plupart secondaires à la toxicité directe des éosinophiles.

#### a) *Complications cardiaques*

- Fibrose endomyocardique :
  - \* Tableau de cardiomyopathie restrictive.
  - \* ECG : troubles de la repolarisation, troubles de conduction.
  - \* Diagnostic : ETT, biopsie endocavitaire.
- Myocardiopathie dilatée plus rare.

#### b) *Complications pulmonaires*

- *Pneumonie chronique à éosinophile* :



- \* Radiographie de thorax : syndrome alvéolo-interstitiel.
- \* Diagnostic : LBA, biopsie trans-bronchique ou chirurgicale.
- Evolution vers une *pneumopathie fibrosante*.
- *Pleurésies*.

**c) Complications neurologiques**

- Neuropathie périphérique :
  - \* Polynévrite symétrique plutôt sensitive.
  - \* EMG = atteinte axonale.
- Encéphalopathie plus rare.

**d) Manifestations cutanéomuqueuses**

- Eruption polymorphe : maculo-papuleuse, nodulaire parfois nécrotique.
- Manifestations de type allergique : urticaire, prurit, œdème angio-neurotique.

**e) Autres manifestations**

- Digestives :
    - \* Douleurs abdominales, diarrhées, malabsorption.
    - \* Histologie : infiltration à éosinophiles, parfois atrophie villositaire.
  - Musculaires (myalgies).
  - Hépatiques (hépatomégalie, hépatite).
  - Rénales et oculaires (atteintes artérielles).
- Le SHE peut être satellite d'une pathologie de révélation plus tardive ou de diagnostic difficile (hémopathie). Elle peut également poser la question du diagnostic différentiel avec une " pathologie d'organe " (poumon éosinophile, gastro-entérite éosinophile...).
  - Récemment, deux entités ont été identifiées au sein de ce syndrome :
    - *SHE associé à un clone lymphocytaire T* :
      - \* Cette prolifération lymphocytaire T Th2 non maligne est responsable du SHE par le biais d'une production d'IL5.
      - \* Diagnostic : recherche de clonalité du TcR (récepteur des cellules T) par biologie moléculaire dans le sang.
      - \* Ces formes sont secondaires et généralement cortico-sensibles.
    - *SHE de type syndrome myéloprolifératif associé à une délétion 4q12* :
      - \* Cette délétion interstitielle du bras long du chromosome 4 aboutit à une fusion entre le gène FIP1L1 et celui codant pour le récepteur au PDGF.
      - \* Cet oncogène fusion FIP1L1-PDGFR serait responsable d'environ 25% des SHE, peut-être satellite de mastocytoses non diagnostiquées.
      - \* Cette pathologie est sensible à l'imatinib (Glivec®, inhibiteur de tyrosine kinase, traitement de la leucémie myéloïde chronique).

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# HÉMATOLOGIE

## Hémochromatose

II-242

Dr Nicolas BOISSEL  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.

# Hémochromatose

## Objectifs :

- Diagnostiquer une hémochromatose
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient

- L'hémochromatose est une surcharge en fer de l'organisme entraînant un dysfonctionnement des organes touchés par cette surcharge (foie, pancréas, cœur...)
- L'hémochromatose peut être d'origine génétique (primitive) ou secondaire à une autre pathologie responsable de cette accumulation de fer.
- L'hémochromatose génétique doit être fortement évoquée devant les 4 signes cliniques cardinaux (diabète, cirrhose, mélanodermie et cardiomyopathie) qui doivent faire rechercher une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine.
- La démarche diagnostique a beaucoup évolué depuis la description en 1996 du gène HFE, dont la mutation est responsable de la grande majorité des hémochromatoses génétiques.

## ETIOLOGIES

### 1. Hémochromatoses génétiques

- Les hémochromatoses génétiques sont principalement de transmission autosomique récessive.
- La forme la plus fréquente, appelée également " hémochromatose héréditaire ", est associée à une mutation du gène HFE situé dans le locus HLA (human leucocyte antigen).
- On distingue :
  - Type 1 : hémochromatose héréditaire.
    - \* Autosomique récessive liée au gène HFE.
  - Type 2 : hémochromatose juvénile :
    - \* Autosomique récessive 1.
    - \* Deux gènes récemment identifiés :
      - Type 2A : gène codant pour l'hémojuveline (HJV).
      - Type 2B : gène codant pour l'hepcidine.
  - Type 3, autosomique récessif, lié au gène du récepteur de la transferrine (TFR2).
  - Type 4, autosomique dominant, lié au gène de la ferroportine 1.
  - Type 5, autosomique dominant, lié au gène de la sous-unité H de la ferritine.
- La principale mutation de gène HFE remplace la cystéine 282 en tyrosine (C282Y). La seconde mutation décrite remplace l'histidine 63 en acide aspartique (H63D). Cette deuxième mutation a une moindre implication dans la maladie.
- La fréquence du génotype C282Y homozygote est estimée entre 0,2 et 0,8% en France. Une plus grande fréquence est observée dans les populations celtiques (bretons, irlandais, anglais).

- La pénétrance de ce génotype est incomplète.
- L'hémochromatose héréditaire est la plus fréquente des pathologies à transmission mendélienne connues en France.

## 2. Hémochromatoses secondaires

- Il s'agit de causes acquises ou secondaires à d'autres maladies génétiques.

### a) Affections hépatiques

- Hépatopathie alcoolique.
- Stéatose hépatique.
- Cirrhose.
- Hépatite virale chronique.
- Carcinome hépato-cellulaire.

### b) Excès d'apport exogène en fer

- Transfusions sanguines itératives.
- Excès d'apport en fer.
- Hémodialyse.

### c) Hépatosidérose métabolique

- Pathologie survenant dans un contexte de syndrome polymétabolique :
  - \* Surcharge pondérale.
  - \* Hypertension artérielle.
  - \* Hyperlipidémie.
  - \* Diabète non-insulinodépendant.
  - \* Hyperuricémie.
- La surcharge en fer est généralement modérée.
- La ferritine est peu augmentée (< 1000 mg/L) et le CST fréquemment normal (< 45 %).

### d) Autre maladie génétique

- Maladie hémolytique chronique (thalassémie).
- Acéruéoplasminémie congénitale :
  - \* Déficit en céruléoplasmine.
  - \* Surcharge en fer (et on en cuivre) hépatique et pancréatique (diabète).
  - \* Atteinte neurologique (extrapyramidale, cérébelleuse) et oculaire (rétinienne).
- Atransferrinémie congénitale :
  - \* Pathologie rare due à l'absence de transferrine.
  - \* Anémie microcytaire hypochrome et surcharge en fer d'organe (cœur, foie, reins, thyroïde, pancréas).
  - \* L'anémie est améliorée par transfusion de transferrine.
- Porphyrie cutanée tardive.
- Autres : dysérythropoïèse congénitale, anémie sidéroblastique liée à l'X, hémochromatose néonatale, surcharge en fer des africains (Bantous).

## DIAGNOSTIC

### 1. Signes cliniques précoces

- Les signes cliniques apparaissent vers l'âge de 30 ans pour les hommes et plus tardivement chez les femmes naturellement protégées par les pertes sanguines physiologiques.
- Les premiers signes à apparaître sont :
  - **Une asthénie** chronique inexplicée.

### - Des arthralgies :

- \* Poly- ou oligoarthrites destructrices :
  - Prédominant aux mains : 2èmes et 3èmes articulations métacarpo-phalangiennes, signe de la " poignée de mains " douloureuse.
  - Autres articulations touchées : poignets, genoux, orteils.
- \* Evolution chronique ou par poussées.
- \* La présentation peut également être celle d'une crise de goutte (cristaux de pyrophosphate à la ponction articulaire).
- L'atteinte cutané-phanérienne :
  - \* Mélanodermie :
    - Teinte de peau marron grisâtre.
    - Coloration des zones découvertes, des mamelons, du scrotum.
  - \* Ichtyose.
  - \* Atteinte unguéale (prédominant sur les 3 premiers doigts): platonychie (ongle plat), koïlonychie (ongle en cuiller).

## 2. Une atteinte d'organe est parfois révélatrice

- Ces atteintes sont plus tardives (40-50 ans).

### a) Signes hépatiques

- Prédominant sur le lobe gauche + + +.
- Hépatomégalie ferme, parfois très importante (20-30 cm)..
- Initialement, cette hépatomégalie tranche avec l'absence de signe d'hypertension portale ou d'insuffisance hépatocellulaire.
- Le point d'appel est parfois une augmentation modérée des transaminases, sans cause évidente retrouvée (alcool, virus, médicament...).

### b) Signes cardiaques

- Ils témoignent d'une cardiomyopathie :
  - \* Troubles du rythme ou de la conduction
  - \* Insuffisance cardiaque globale

### c) Signes endocriniens

- Pancréatique :
  - \* Intolérance aux hydrates de carbone.
  - \* Diabète parfois insulino-dépendant.
- Atteinte de l'axe hypophyso-gonadique :
  - \* Troubles de la libido, impuissance.
  - \* Atrophie testiculaire, diminution de la pilosité pubienne.
- Les autres atteintes sont plus rares :
  - \* Maladie d'Addison.
  - \* Hypothyroïdie.
  - \* Hypoparathyroïdie.

## 3. Diagnostic positif

- Le diagnostic positif d'hémochromatose est porté en plusieurs étapes.

### a) Evocation du diagnostic

- Signes cliniques précoces.
- Plus rarement, complications d'organe.

### b) Mise en évidence d'une anomalie du métabolisme du fer

- Augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (CST) + + +.
- Le CST est supérieur à 45%, habituellement :

- \* CST > 60 % chez l'homme
- \* CST > 50 % chez la femme
- Le fer sérique et la ferritine sont également augmentés.
- En l'absence de syndrome inflammatoire, un CST normal exclut le diagnostic d'hémochromatose (+++).

**c) Diagnostic génétique : recherche de la mutation C282Y du gène HFE**

- En pratique, on recherche les deux mutations C282Y et H63D.
- Trois situations peuvent se présenter
  - \* Le patient est homozygote pour la mutation C282Y :
    - Il s'agit d'un diagnostic de certitude.
    - Un bilan du retentissement de l'hémochromatose doit être réalisé.
    - Une enquête génétique familiale est proposée.
  - \* Le patient est hétérozygote pour la mutation C282Y :
    - Il peut alors s'agir d'un hétérozygote composite C282Y/H63D (patient hétérozygote pour les deux mutations), profil responsable d'une surcharge en fer modérée.
    - Dans tous les cas (hétérozygote composite ou hétérozygote C282Y simple), il faudra rechercher un facteur aggravant cette surcharge : alcoolisme, hépatite virale chronique, hépatosidérose dysmétabolique, porphyrie cutanée tardive...
  - \* Le patient ne présente pas la mutation C282Y :
    - En cas de suspicion clinique forte, la démarche diagnostique est identique à celle existant avant le diagnostic moléculaire. Une ponction biopsie hépatique doit être réalisée pour mettre en évidence la surcharge en fer.
    - Les causes d'hémochromatose secondaire doivent être écartées.
    - Il peut s'agir d'une hémochromatose juvénile de révélation plus précoce ou d'un rare cas d'hémochromatose de type 3 ou 4.

## BILAN DES COMPLICATIONS

- Le diagnostic de toute hémochromatose doit faire réaliser un bilan du retentissement systémique de la surcharge en fer.
- Cette surcharge est grossièrement évaluée par la mesure de la ferritinémie (normale = 10-300 mg/L).

### 1. Complications hépatiques

- L'atteinte hépatique peut se traduire initialement par une augmentation isolée des transaminases (ASAT > ALAT), généralement inférieure à 3 fois la normale.
- Cette surcharge hépatique évolue vers une fibrose, puis une cirrhose qui se complique alors d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire (HTP).
- Le risque majeur est la survenue d'un carcinome hépato-cellulaire (CHC).
- **Biologiquement** : bilan hépatique dont transaminases,  $\alpha$ -foeto-protéine.
- Indications de la **ponction biopsie hépatique** :
  - Elle n'a plus la place qu'elle occupait dans le diagnostic positif de l'hémochromatose en objectivant la surcharge en fer :
    - \* Surcharge hépatocytaire à prédominance périportale.
    - \* Quantification de l'excès sidérique par rapport à l'âge (Concentration Hépatique en Fer = CHF/âge).
    - \* Détermination du risque d'homozygotie.
  - Elle reste indiquée pour évaluer :
    - \* La gravité de la fibrose, de la cirrhose.
    - \* La présence de foyers de CHC (nodules pauvres en fer).

- L'absence d'hépatomégalie et la normalité des ASAT et une ferritinémie <1000 mg/L dispense de réaliser une PBH, le risque de fibrose étant minime.

- **L'IRM hépatique :**

- Visualise la surcharge en fer (hyposignal en T2) et la quantifie (fer-IRM).
- Détecte les foyers de CHC qui contiennent moins de fer (foyer d'hypersignal relatif en T2).

- **L'échographie-doppler hépatique :**

- Elle est plus utile au cours du suivi des patients qu'au diagnostic.
- Elle recherche, entre autres, des signes d'HTP et des foyers de CHC hypoéchogènes.

## 2. Complications cardiaques

- L'atteinte cardiaque de l'hémochromatose est multiple :

- Cardiomyopathie dilatée avec hypertrophie ventriculaire.
- Troubles du rythme (tachyrythmie auriculaire > extrasystoles ou tachycardie ventriculaire).
- Troubles de la conduction (jusqu'au BAV complet).

- Des douleurs thoraciques évoquent un angor ou une péricardite.

- L'insuffisance cardiaque peut être brutalement aggravée par la prise de vitamine C.

- Le bilan comprend :

- **Un ECG** qui peut ne montrer initialement que :
  - \* Des troubles de la repolarisation : aplatissement et inversion des ondes T, allongement de l'espace QT.
  - \* Un microvoltage
- Une échographie cardiaque.

## 3. Complications endocriniennes

- Diabète non-insulinodépendant :

- La surcharge en fer entraîne un dysfonctionnement des cellules  $\beta$  pancréatiques mais également une insulino-résistance.
- Le diabète est non-insulinodépendant mais souvent insulinorequérant.
- **Le bilan :** glycémie à jeun, épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

- Hypogonadisme hypogonadotrope :

- Il témoigne de l'atteinte hypophysaire et principalement de l'axe hypophysio-gonadique.
- Les troubles de la libido et l'impuissance sont fréquents chez l'homme. La fréquence de ménopause précoce chez la femme est mal évaluée.
- En pratique, on demande une testostéronémie chez l'homme.

- Les autres atteintes sont plus rares et seront explorées en fonction du contexte clinique :

- Insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison)
- Hypothyroïdie
- Hypoparathyroïdie

## 4. Ostéoarthropathie

- Les explorations radiologiques sont guidées par la symptomatologie clinique.

- Les radiographies mettent en évidence :

- Une ostéoarthropathie sous-chondrale :
  - \* Pincement de l'intervalle articulaire
  - \* Micro-géodes sous-chondrales
  - \* Condensations, ostéosclérose
- Une chondrocalcinose par dépôt de pyrophosphate de calcium
- Une ostéoporose

## PRISE EN CHARGE

- La prise en charge de l'hémochromatose repose sur :
  - Les saignées qui assurent la déplétion en fer
  - Les règles hygiéno-diététiques
  - La détection et la prise en charge des complications
  - Le conseil génétique

### 1. Les saignées

- Les saignées constituent l'essentiel du traitement. Elles ne sont pas indiquées avant 18 ans (symptomatologie exceptionnelle à cet âge).
- Le traitement d'attaque peut durer plusieurs mois ; le traitement d'entretien est à vie.
  - Traitement d'attaque :
    - \* 300-500 ml/semaine.
    - \* Objectif : ferritine < 30 mg/L, CST < 30 %.
  - Traitement d'entretien :
    - \* Rythme adapté à chaque patient (3-12 saignées annuelles).
- La tolérance est généralement bonne. On surveille :
  - La tolérance hémodynamique.
  - L'apparition d'une anémie (traitée par folates si mégalo-blastique).
  - Le retentissement fonctionnel (asthénie).
- Les dates de saignées, les quantités de sang soustraites, la tolérance et les paramètres biologiques (ferritine, CST, Hb) doivent être consignés dans un livret.
- Les traitements chélateurs (deferroxamine) ne trouvent d'indication que lorsque les saignées sont contre-indiquées : anémie, mauvaise tolérance cardiaque, insuffisance hépato-cellulaire (rare), autre pathologie associée...

### 2. Règles hygiéno-diététiques

- La prise d'alcool doit être contre-indiquée, notamment en cas de fibrose hépatique.
- Une éventuelle supplémentation en fer doit évidemment être suspendue.
- Une alimentation pauvre en fer n'est pas indiquée, mais la prise régulière d'aliments riches en fer doit être évitée.
- La prise de vitamine C doit également être évitée (asthénie) en raison de :
  - Son rôle sur l'absorption intestinale du fer.
  - Sa cardiotoxicité potentielle dans ce contexte.
- La consommation de thé pourrait être bénéfique en diminuant l'absorption intestinale du fer.

### 3. Prise en charge des complications

- **L'arthropathie** répond aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et à l'immobilisation lors des poussées.
- La prise en charge des **complications hépatiques** reposent sur :
  - L'éviction de l'alcool.
  - Le traitement d'autres facteurs de comorbidité (hépatite virale, stéatose...) et la vaccination anti-hépatite B.
  - Une surveillance régulière :
    - \* Biologique : bilan hépatique dont ASAT, ALAT,  $\alpha$ -FP (1x/6 mois si cirrhose).
    - \* Morphologique : échographie, IRM hépatique.
  - La transplantation hépatique peut-être proposée en cas d'atteinte grave.
- **L'hypogonadisme** est traité par androgènes naturels, sauf en cas de cirrhose (potentialisent la survenue de CHC).
- **L'insuffisance cardiaque** est prise en charge de façon symptomatique.
  - Les digitaliques doivent être évités en raison de l'aggravation des troubles du rythme.



- La transplantation cardiaque est rarement indiquée.
- **Le diabète** est initialement pris en charge par un régime et des hypoglycémifiants oraux jusqu'à l'insulinorequérance.

#### 4. Conseil génétique

- **Si le patient (index) présente une mutation C282Y homozygote**, le risque d'un membre de sa fratrie d'être homozygote est 1/4 (1/2 si l'un des parents est homozygote) :
  - Pour tous les frères et sœurs, on conseille :
    - \* Un examen clinique.
    - \* Un dosage de ferritine et du CTF.
    - \* Un dépistage de mutation du gène HFE (sauf mineurs).
  - Pour les enfants du patient, le risque d'être homozygote est d'environ 5% (prévalence de la mutation) si le génotype du conjoint du patient n'est pas connu :
    - \* Le conjoint du patient est donc dépisté en première intention. Si il présente une mutation C282Y, le risque pour les enfants d'être homozygote est 1/4.
    - \* Le dépistage génétique ne sera effectué que chez les enfants majeurs (absence de " bénéfice médical individuel direct " à l'identification de la mutation, étant donné l'apparition tardive des premiers signes).
  - Chez les parents du patient, le dépistage n'est envisagé qu'en cas d'anomalie clinique ou biologique évocatrice.
- **Si le cas index présente un génotype atypique** (non C282Y homozygote), un examen clinique et biologique régulier doit être proposé aux apparentés du 1er degré. Un dépistage génétique est proposé en cas d'anomalie.
- Les dépistages génétiques obéissent à certaines règles :
  - Le patient doit avoir compris la nature du test et ses conséquences (traitement, suivi).
  - Le patient doit donner son consentement écrit à la pratique du test.
  - Le patient peut refuser
    - \* De prendre connaissance des résultats du test.
    - \* De faire connaître à sa famille les résultats et/ou les conséquences du résultat du test. Le médecin est alors tenu au strict secret professionnel.

## EVOLUTION ET PRONOSTIC

- **La disparition des signes et des complications sous traitement** est variable :
  - Répondent bien au traitement :
    - \* L'asthénie
    - \* La mélanodermie
    - \* L'augmentation des transaminases isolée
  - Répondent moyennement au traitement :
    - \* Les arthralgies (quelques aggravations sous traitement)
    - \* L'intolérance aux hydrates de carbone, le diabète non insulino-dépendant
    - \* La fibrose hépatique sans cirrhose
    - \* L'impuissance
  - Ne répondent pas au traitement :
    - \* La cirrhose et son risque d'évolution vers le CHC.
    - \* L'arthrite destructive
    - \* Le diabète insulino-requérant
- **Les causes principales de décès** sont :
  - Le CHC
  - La cirrhose
  - Le diabète
  - La myocardiopathie

- **Le pronostic** de l'hémochromatose héréditaire repose essentiellement sur la précocité du dépistage et de la prise en charge.
  - Le principal facteur pronostique est l'existence d'une cirrhose hépatique au diagnostic qui multiplie le risque de décès par 5.
  - L'espérance de vie d'un patient traité précocement rejoint celle d'une personne non atteinte.

### POINTS FORTS

- Principale cause génétique = mutation homozygote C282Y du gène HFE,
- Le diagnostic doit être évoqué précocement +++ :
  - Asthénie
  - Arthralgies
  - Mélanodermie
  - Cytolyse hépatique
- Démarche diagnostique :
  - 1) Augmentation du CST
  - 2) Recherche des mutation C282Y et H63D de HFE
  - 3) Bilan des complications
- Principales complications :
  - Hépatiques (cirrhose, CHC)
  - Cardiaque
  - Endocriniennes (diabète)
- Recommandations de l'ANAES concernant le dépistage :
  - Pas de dépistage systématique de la population
  - Favoriser un dépistage familial +++
  - Informer les médecins sur les signes cliniques
  - Pas de dépistage national systématique pour l'instant

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# HÉMATOLOGIE

## Hémogramme : indications et interprétation

III-316

Dr Nicolas BOISSEL  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.

# Hémogramme : indications et interprétation

## Objectifs :

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

- L'hémogramme est l'examen des éléments figurés du sang (leucocytes, érythrocytes, thrombocytes).
- Il se réalise en deux étapes (quantitative et qualitative) :
  - Le décompte des éléments du sang est maintenant automatisé et permet d'obtenir la "numération formule sanguine" (NFS). La NFS inclut la numération des plaquettes ainsi que les données de taille et de contenu en hémoglobine des érythrocytes ainsi que l'hématocrite (cf. Anémies N°297).
  - L'examen morphologique des éléments figurés du sang est réalisé au microscope après réalisation d'un frottis (étalement du sang) et d'une coloration de type May-Grunwald-Giemsa (MGG). Il permet également de réaliser une nouvelle formule "manuelle" amenée à remplacer la formule parfois erronée de l'automate.
- Cette question "tentaculaire" est partiellement traitée ailleurs :
  - Les anémies (N°297).
  - Les polyglobulies sont discutées dans la question "Maladie de Vaquez" (N°165).
  - Les hyperéosinophilies (N°311).
  - Les hyperlymphocytoses sont également abordées dans la question "Leucémie lymphoïde chronique" (N°163).
  - Les thrombopénies (N°335).

## RAPPEL SUR LES ELEMENTS DU SANG

### 1. Les leucocytes

- Les leucocytes sont les cellules nucléées du sang normal.
- Les leucocytes sont composés :
  - D'éléments de la lignée lymphoïde : les lymphocytes T, B et Natural Killer (NK).
  - D'éléments de la lignée myéloïde : les polynucléaires et les monocytes.
- Les polynucléaires (PN) se divisent en trois familles : les PN neutrophiles, éosinophiles ou basophiles.
- La numération des leucocytes montre 4.000 à 10.000 cellules par  $\text{mm}^3$  (4-10 G/L en unité internationale).
- La représentation de chacune des lignées leucocytaires doit être appréciée par sa numération absolue ( $/\text{mm}^3$ ) et non par son pourcentage.

#### a) Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

- Cellules au noyau polylobé (2-4 lobes) contenant de fines granules " basophiles " (Figure).

- Rôle : phagocytose de corps étrangers, cytotoxicité (bactéricidie).
- Précurseurs médullaires :
  - \* Les précurseurs médullaires identifiables sur le myélogramme sont, dans l'ordre de maturation : le myéloblaste, le promyélocyte, le myélocyte et le métamyélocyte.
  - \* La présence de ces cellules dans le sang est appelée "myélémie".
- Le nombre absolu normal de PNN est 1.700-7.000/mm<sup>3</sup>.

#### b) Les polynucléaires éosinophiles (PNEo)

- Cellules au noyau moins lobé que le PNN contenant de grosses granulations orangées, "éosinophiles" (Figure).
- Rôle : phagocytose, anti-parasitaire, impliqué dans les mécanismes allergiques (récepteurs aux IgG, IgE).
- Précurseurs médullaires : dénomination identique à celle des PNN mais éosinophile.
- Le nombre absolu normal de PNEo est < 500/mm<sup>3</sup>.

#### c) Les polynucléaires basophiles (PNB)

- Cellules au noyau moins lobé que le PNN contenant de grosses granulations noires (Figure).
- Rôle : impliqués dans les réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée (récepteurs aux IgG, IgE), sécrétion d'histamine.
- Précurseurs médullaires : dénomination identiques à celle des PNN mais basophile.
- Le nombre absolu normal de PNB est < 50/mm<sup>3</sup>.

#### d) Les monocytes (Mo)

- Cellules mononucléées au noyau irrégulier et au cytoplasme abondant, basophile et finement granuleux (Figure).
- Rôle : précurseur du macrophage tissulaire impliqué dans la phagocytose des corps étrangers, la cytotoxicité. Rôle de cellule présentatrice d'antigène aux lymphocytes T.
- Précurseurs médullaires : l'hémoblaste, le monoblaste, le promonocyte.
- Le nombre absolu normal de monocytes est 100-1000/mm<sup>3</sup>.

#### e) Les lymphocytes (Ly)

- Cellules mononucléées au noyau arrondi et régulier à la chromatine mottée. Certains lymphocytes peuvent contenir des grains (grains cytotoxiques des lymphocytes T ou Natural Killer).
- Au frottis, la distinction entre lymphocytes T (les plus fréquents dans le sang), lymphocytes B et Natural Killer (NK) est impossible (place de l'immunophénotypage).
- Rôle :
  - \* Les lymphocytes B sont impliqués dans l'immunité humorale (synthèse d'anticorps).
  - \* Les lymphocytes T sont les acteurs de l'immunité cellulaire. Certains sont plus impliqués dans la régulation des réponses immunes (CD4+), d'autres sont impliqués dans la lyse de cellules infectées ou tumorales (CD8+).
  - \* Les lymphocytes NK font partie de l'immunité innée. Ils ont une fonction cytotoxique.
- Les précurseurs médullaires des lymphocytes font partie des hémoblastes (cellule la plus immature identifiable en coloration au MGG) et des lymphocytes médullaires.
- Le nombre absolu normal de lymphocytes est 1.400-4.000/mm<sup>3</sup>.

## 2. Les plaquettes

- Les plaquettes sont les plus petits éléments du sang. Elles sont anucléées et granuleuses.
- Rôle :
  - Rôle essentiel dans l'hémostase primaire (cf. Question N°339). Elles ont des récepteurs membranaires au facteur von Willebrand (GPIbIX) et au fibrinogène (GPIIbIIIa).
  - Rôle dans la coagulation (sécrétion de fibrinogène, de facteur V, de kininogène de haut poids moléculaire, de facteur von Willebrand, exposition de phospholipides membranaires).

- Rôle dans les processus inflammatoires (sécrétion d'amines vasopressives, de chemokines).
- Les précurseurs médullaires des plaquettes sont les mégacaryoblastes et les mégacaryocytes. Ce sont les plus grosses cellules médullaires (cf. Figure de la question Dysmyélopoïèse N°161).
- La durée de vie des plaquettes est d'environ 10 jours.
- Le nombre absolu normal de plaquettes est 150.000-400.000/mm<sup>3</sup> (150-400 G/L).

### 3. Les globules rouges

- Les globules rouges sont les éléments du sang les plus nombreux. Ils sont également anucléés.
- Rôle : transport de l'oxygène et d'une partie du CO<sub>2</sub> (cf. Anémies N°297).
- Les précurseurs médullaires des globules rouges sont les érythroblastes.
  - En fin de maturation, l'érythroblaste expulse son noyau pour donner un réticulocyte qui mature principalement dans la moelle avant de donner un érythrocyte.
  - L'érythropoïèse dure 7 jours (délai attendu d'une " crise réticulocytaire " en cas de régénération).
- La durée de vie de l'érythrocyte est de 120 jours.
- C'est la concentration d'hémoglobine transportée dans le sang qui témoigne d'une anémie (cf. Tableau).
- L'hémogramme comprend, outre le taux d'hémoglobine, la numération des érythrocytes, et l'hématocrite, d'autres constantes importantes pour l'interprétation des anémies : le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH). (N°297)
- La numération des réticulocytes ne fait pas partie de l'hémogramme.

**Tableau :**  
**Valeurs normales de l'hémogramme et de la numération des réticulocytes chez l'adulte**

<b>Leucocytes</b>		
Leucocytes	4.000-10.000/mm <sup>3</sup> (4-10 G/L)	
Polynucléaires neutrophiles	1.700-7.000/mm <sup>3</sup> (1,7-7 G/L)	
Polynucléaires éosinophiles	< 500/mm <sup>3</sup> (0,05-0,5 G/L)	
Polynucléaires neutrophiles	< 50/mm <sup>3</sup> (0,01-0,05 G/L)	
Lymphocytes	1.400-4.000/mm <sup>3</sup> (1,4-4 G/L)	
Monocytes	100-1.000/mm <sup>3</sup> (0,1-1 G/L)	
<b>Globules rouges</b>		
	Hommes	Femmes
Hémoglobine	> 13 g/dL	> 12 g/dL
Globules rouges	4,5-6,2 10 <sup>12</sup> /L	4-5,5 10 <sup>12</sup> /L
VGM	80-100 fL	
CCMH	32-36 g/dL	
TCMH	28-32 pg	
Hématocrite	40-54%	35-47%
Réticulocytes	25.000-100.000/mm <sup>3</sup> (25-100 G/L)	
<b>Plaquettes</b>		
Plaquettes	150.000-400.000/mm <sup>3</sup> (100-500 G/L)	

## INDICATIONS DE L'HEMOGRAMME ET VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

### 1. Indications de l'hémogramme

- Déficit d'une des trois lignées hématopoïétiques :
  - Neutropénie et infection grave.
  - Anémie et syndrome anémique.
  - Thrombopénie et syndrome hémorragique.
- Syndrome tumoral.
- Manifestations thrombotiques.
- Bilan pré-opératoire.

#### a) *Syndrome infectieux*

- Fièvre prolongée
- Infections récidivantes, résistants à l'antibiothérapie,
- Formes graves d'emblée : choc septique, angine ulcéro-nécrotique, infection des parties molles.
- Infection dans les suites d'une chimiothérapie hématotoxique, de l'administration d'un médicament pourvoyeur d'agranulocytose (cf. Question N°143).

#### b) *Syndrome anémique (cf. Question N°297)*

- Pâleur cutanéomuqueuse, asthénie.
- Conséquences cardiaques et respiratoires : essoufflement, angor, signes d'insuffisance cardiaque.
- Conséquences neurologiques : lipothymies, vertiges, acouphènes...

#### c) *Syndrome hémorragique (cf. Question N°322)*

- Purpura, ecchymoses répétées spontanées ou au moindre traumatisme, hémorragie des muqueuses (épistaxis, bulles hémorragiques intra-buccales).
- Syndrome hémorragique grave : hémorragies neuroméningées, digestives, hématomes profonds.

#### d) *Syndrome tumoral*

- Principalement : adénopathies isolées ou multiples, splénomégalie, hépatomégalie.
- Autre : adénopathies profondes, élargissement du médiastin, hypertrophie gingivale, lésion cutanée infiltrée (hématodermie, érythrodermie).

#### e) *Thrombose artérielle ou veineuse*

- Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, thrombose artérielle périphérique.
- Thrombophlébite cérébrale, thrombose porte, syndrome de Budd-Chiari.
- Signes d'hyperviscosité : céphalées, acouphènes, baisse d'acuité visuelle.

#### f) *Bilan préopératoire (Recommandations de l'ANDEM, 1992)*

- Avant toute intervention potentiellement hémorragique.
- Chez les sujets présentant un syndrome anémique.
- Chez les sujets à risque d'anémie : enfant < 1 an, femme enceinte, sujet à risque d'hémoglobinopathie.

### 2. Variations physiologiques de l'hémogramme

- Ces variations sont essentielles à connaître avant de se lancer dans des explorations inutiles.
- Les plus importantes sont rappelées si-dessous.

**a) Age**

- Taux d'hémoglobine :
  - \* Plus élevé chez le nouveau-né (anémie si Hb < 13,5 g/dL).
  - \* Décroit avec l'âge jusqu'à 5 ans (anémie si Hb < 11 g/dL).
  - \* Augmente ensuite jusqu'au taux observés chez l'adulte et dépendants du sexe à partir de 12 ans.
- Numération des leucocytes :
  - \* Les variations observées sont illustrées par la fameuse " inversion de formule " observée chez l'enfant.
  - \* Le nombre de leucocytes est volontiers supérieur à 10.000/mm<sup>3</sup> avant 1 an.
  - \* Le nombre absolu de lymphocytes est plus élevé que chez l'adulte, notamment jusqu'à 4 ans (< 5.000/mm<sup>3</sup>).
  - \* A cet âge, un nombre absolu de neutrophile plus bas que chez l'adulte peut aussi être observé (> 1200/mm<sup>3</sup>).

**b) Sexe**

- Le taux d'hémoglobine doit être interprété selon le sexe à partir de la puberté.

**c) Ethnie**

- Taux d'hémoglobine :
  - \* Les taux d'hémoglobines chez les sujets de race noire sont inférieurs de 0,8 à 1 g/dL.
  - \* Cela conduit à un diagnostic d'anémie par excès dans cette population.
- Numération des leucocytes :
  - \* Une neutropénie ethnique (de margination) existe chez les sujets de race noire et conduit régulièrement à un excès d'explorations (+++).
  - \* Cette neutropénie est fluctuante (> 500/mm<sup>3</sup>) et ne s'accompagne pas d'infections répétées ou sévères.

**d) Grossesse**

- Taux d'hémoglobine :
  - \* Il est physiologiquement abaissé en raison, en partie, de l'hémodilution.
  - \* Un seuil de 11g/dL est admis, bien que ce taux diminue nettement du 1er au 3ème trimestre (perte d'environ 1 g/dL).
  - \* Une carence martiale ne doit cependant pas être méconnue.
- Numération des leucocytes :
  - \* Il existe une augmentation de la numération des leucocytes et notamment des PNN qui est maximale au troisième trimestre.
- Numération plaquettaire :
  - \* Il existe une diminution modérée du taux de plaquette pendant la grossesse.

**e) Autres facteurs**

- Le tabac est responsable d'une hyperleucocytose à PNN (augmentation d'environ 20 %) mais également d'une hyperlymphocytose.
- L'alcool entraîne essentiellement des variations modérées du VGM (à la hausse). Une augmentation du VGM au dessus de la normale doit cependant faire rechercher une cause associée.
- L'exercice physique entraîne une hyperleucocytose (augmentation d'environ 50%) à PNN avec une lymphocytose, qui se normalise 20 minutes après l'effort.
- L'altitude peut être responsable d'une polyglobulie et d'une thrombocytose (séjour de plus de 3 semaines au-delà de 3000m).



## POLYNUCLEOSE NEUTROPHILE

- Elle est définie par une numération des PNN  $> 7.000/\text{mm}^3$

### 1. Clinique

- Interrogatoire :
  - Prise médicamenteuse.
  - Exposition à des toxiques, tabagisme.
  - Antécédent récent de splénectomie.
  - Fièvre au long cours.
  - Grossesse.
- Examen physique :
  - Infection parfois latente : fièvre, foyer infectieux et notamment souffle cardiaque (endocardite), foyer ORL, prostatite...
  - Splénomégalie.
  - Adénopathies, syndrome tumoral.
  - Signes de maladie systémique (arthralgies, éruption cutanée).
- Il n'y a aucune conséquence de la polynucléose neutrophile en dehors du diagnostic de leucémie myéloïde chronique très hyperleucocytaire (leucostase, thromboses multifactorielle). La prise en charge repose alors sur la chimiothérapie (hydroxyurée) et parfois sur les leucaphérèses.

### 2. Etiologies

#### a) Polynucléoses neutrophiles "physiologiques"

- Grossesse (dernier trimestre).
- Nouveau-né.
- Exercice physique.

#### b) Etiologies médicamenteuses

- Corticoïdes.
- Lithium.
- Adrénaline.
- G-CSF (facteur de croissance des granuleux).

#### c) Infections bactériennes

- Infections patentes :
  - \* Septicémie.
  - \* Angine, pneumopathie, pyélonéphrite, appendicite, cholécystite...
  - \* Leptospirose, listériose...
- Infections latentes :
  - \* Endocardite d'Osler.
  - \* Foyer ORL, dentaire.
  - \* Foyer intra-abdominal (diverticulite, cholécystite, abcès sous-phrénique post-opératoire).
  - \* Foyer rénal (abcès, lithiase).
  - \* Prostatite, infection gynécologique.
  - \* Infection sur corps étranger.

#### d) Pathologies inflammatoires

- Cancers : en particulier rein, estomac, bronche, pancréas...
- Lymphome de Hodgkin et non hodgkinien (de haut grade).
- Connectivites et vascularites : polyarthrite rhumatoïde, dermatopolymyosite, périartérite noueuse, maladie de Horton, maladie de Still.

- Maladie périodique.
- Arthrite aiguë microcristalline (crise de goutte), rhumatisme articulaire aigu.
- Nécrose tissulaire : infarctus du myocarde, pancréatite, infarctus du grêle, suites opératoires.

**e) Régénération médullaire**

- Sortie d'aplasie médullaire, d'agranulocytose.
- Anémie régénérative (hémolyse, hémorragie aiguë).

**f) Polynucléoses neutrophiles primitives**

- Syndromes myéloprolifératifs :
  - \* Leucémie myéloïde chronique (myélémie, basophilie et éosinophilie associées).
  - \* Maladie de Vaquez (hématocrite élevé).
  - \* Splénomégalie myéloïde (signes de fibrose : dacryocytes, érythromyélie).
- Etiologies rares :
  - \* Polynucléose neutrophile familiale bénigne.
  - \* Leucémie à polynucléaires neutrophiles (exceptionnelle).

**g) Etiologies endocriniennes et métaboliques**

- Insuffisance rénale.
- Acidocétose diabétique.
- Syndrome de Cushing (éosinopénie).
- Thyroïdite.

**h) Suite de splénectomie**

## NEUTROPENIE

- Elle est définie par une numération des PNN < 1700/mm<sup>3</sup>.
- La présence d'une immunoglobuline monoclonale peut fausser la numération des polynucléaires et donner de fausses neutropénies.
- Le risque infectieux est proportionnel à la profondeur de la neutropénie et quasiment inexistant au dessus de 500/mm<sup>3</sup> (mis à part les cas de myélodysplasie).
- La symptomatologie infectieuse des neutropénies profondes est rappelée à la question sur les agranulocytoses médicamenteuses (N°143).
- Toute neutropénie inférieure à 500/mm<sup>3</sup>, isolée ou non, doit être explorée par un myélogramme pour éliminer :
  - Une agranulocytose.
  - Un envahissement médullaire.
  - Une dysmyélopoïèse.

### 1. Neutropénies périphériques

- Elles ont rares :
  - Neutropénie auto-immune :
    - \* Présence d'anticorps anti-polynucléaires neutrophiles.
    - \* Isolée, elle est plus fréquente chez l'enfant.
    - \* Dans le cadre d'une maladie auto-immune : lupus, thyroïdite de Hashimoto, maladie de Wegener.
  - Neutropénie allo-immune, notamment néonatale.
  - Hypersplénisme.
  - Neutropénie de margination : trouble de la répartition des PNN.

## 2. Neutropénies centrales

### a) Neutropénies médicamenteuses

- De mécanisme toxique ou immunoallergique.
- Elles sont détaillées à la question N°143.

### b) *Neutropénies infectieuses*

- Virales : VIH, VHB, EBV, CMV, parvovirus B19, grippe, rougeole, rubéole...
- Bactériennes : typhoïde, brucellose, tuberculose, salmonellose, rickettsiose, septicémie grave.
- Parasitaires : paludisme, leishmaniose viscérale (Kala-Azar).

### c) *Syndrome de Felty*

- Polyarthrite rhumatoïde, splénomégalie et neutropénie dans un contexte de prolifération à LGL.
- Le mécanisme de la neutropénie est central et périphérique (auto-immun, hypersplénisme).

### d) *Insuffisance médullaire*

- Rarement isolée :
  - \* Envahissement médullaire : leucémie, lymphome, métastase.
  - \* Aplasie médullaire.
  - \* Syndrome myélodysplasique.

### e) *Neutropénies congénitales*

- Neutropénies cycliques et syndrome de Kostman (agranulocytose congénitale) sont dus à des mutations du gène de l'élastase.
- Déficits immunitaires : syndrome de Wiskott-Aldrich, ataxie-télangiectasie, déficit immunitaire combiné sévère.
- Syndrome de Schwachman(-Diamond) : retard de croissance, insuffisance pancréatique externe.
- Maladie de Fanconi.
- Dyskératose congénitale (syndrome de Zinsser-Engman-Cole).

### f) *Endocrinopathies*

- Dysthyroïdie, insuffisance surrénalienne.

### g) *Etiologies carencielles*

- Carence en fer
- Déficit en B12 et folates

## HYPERLYMPHOCYTOSE

- L'hyperlymphocytose est définie par une numération des lymphocytes  $> 4.000/\text{mm}^3$ .
- L'examen clinique doit rechercher :
  - Un tabagisme.
  - Un contexte infectieux : syndrome pseudo-grippal récent, fièvre, toux.
  - Un syndrome tumoral : adénopathies, splénomégalie.
- C'est le frottis sanguin et l'examen cytologique des lymphocytes qui oriente le diagnostic :
  - Des grands lymphocytes bleutés polymorphes orientent vers un syndrome mononucléotique.
  - Des petits lymphocytes matures monomorphes et des ombres de Gumprecht (noyaux de lymphocytes écrasés par le frottis) évoquent une leucémie lymphoïde chronique.

- Des lymphocytes atypiques évoquent une hémopathie lymphoïde leucémique (cf. N°163).
- Des lymphocytes binucléés chez une femme jeune et fumeuse évoquent une hyperlymphocytose polyclonale bénigne.
- En cas de suspicion d'hémopathie, c'est l'immunophénotypage des lymphocytes circulants (+++):
  - Qui confirme ou non le caractère monotypique de la prolifération lymphoïde.
  - Qui définit le type d'hémopathie (LLC, leucémie prolymphocytaire, phase leucémique de lymphome...).
- Les causes d'hyperlymphocytoses sont détaillées à la question "Leucémie lymphoïde Chronique" (cf. Question N°163).

## HYPERBASOPHILEMIE

- L'hyperbasophilémie est définie par une numération des basophiles  $> 150/\text{mm}^3$ .
- Elle est rarement isolée et se rencontre essentiellement dans les syndromes myéloprolifératifs :
  - Leucémie myéloïde chronique :
    - \* L'augmentation de la basophilémie témoigne d'une évolutivité de la maladie (phase d'accélération)
  - Maladie de Vaquez.
  - Thrombocytémie essentielle (plus rare).
- Une différenciation basophile médullaire peut se voir dans certaines leucémies aiguës myéloblastiques et des syndromes myélodysplasiques.

## MONOCYTOSE

- La monocytose est définie par une numération des monocytes  $> 1000/\text{mm}^3$ .
- On distingue les causes réactionnelles des formes primitives.

### 1. Monocytoses réactionnelles

- Infections :
  - Tuberculose, brucellose, syphilis.
  - Endocardite.
  - Paludisme, trypanosomiase, leishmaniose.
- Réparation d'une neutropénie, d'une agranulocytose :
  - Une monocytose devance puis accompagne la remontée des PNN.
  - Le plus souvent après chimiothérapie.
- Pathologie inflammatoire :
  - Cancers (rein, estomac, bronche, pancréas, ovaire...).
  - Maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien (agressif).
  - Lupus érythémateux disséminé et autres connectivites.
  - Sarcoïdose.
- Administration de GM-CSF.

### 2. Monocytoses primitives

- Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC).
- Leucémie myélomonocytaire juvénile.
- Leucémie aiguë myéloïde avec composant monocytaire (M4 ou M5).
- Autres syndromes myéloprolifératifs atypiques.

## THROMBOCYTOSE

- La thrombocytose (ou hyperplaquettose) est définie par l'augmentation absolue du nombre des plaquettes au-delà de  $500.000/\text{mm}^3$  (500 G/L).
- On distingue deux grands cadres étiologiques :
  - Les thrombocytoses secondaires ou réactionnelles : elles dépassent rarement le million de plaquettes par  $\text{mm}^3$ .
  - Les thrombocytoses primitives ou thrombocytémies : elles dépassent le plus souvent  $800.000/\text{mm}^3$ . Il existe des modifications morphologiques des plaquettes ainsi qu'une thrombopathie expliquant, en grande partie, les thromboses vasculaires et les hémorragies.

### 1. Thrombocytoses secondaires

- Après splénectomie, il existe souvent une thrombocytose qui dure plusieurs semaines. On en rapproche l'aplasie congénitale de la rate ainsi que les rates non fonctionnelles (infarctus spléniques multiples au cours d'une drépanocytose).
- Régénération médullaire après une anémie aiguë (hémorragie, hémolyse) ou une thrombopénie.
- Les grands syndromes inflammatoires notamment au cours :
  - Des infections.
  - Des cancers.
  - Des connectivites.
  - De la maladie de Hodgkin.
  - De la sarcoïdose...
- La carence martiale peut s'accompagner d'une thrombocytose qui disparaît avec la correction de la carence (+++). Un bilan à la recherche d'un saignement chronique est nécessaire (gynécologique ou digestif).
- Thrombocytoses transitoires après :
  - Un exercice physique.
  - Un traumatisme (fracture), une intervention chirurgicale (syndrome inflammatoire, infection, régénération d'une hémorragie).
- En l'absence d'argument pour une étiologie primitive, un premier bilan doit rechercher :
  - Des antécédents de splénectomie, des arguments pour un asplénisme fonctionnel (drépanocytaire, amylose, entéropathie inflammatoire), la présence de corps de Jolly sur le frottis sanguin.
  - Une infection aiguë ou chronique, de signes de connectivites, de syndrome tumoral, un syndrome inflammatoire et/ou une carence martiale : VS, CRP, EPP, ferritinémie.
  - Des signes cliniques et biologiques d'hémolyse: NFS, réticulocytes, bilirubine totale te libre, haptoglobine, LDH.
- En cas de normalité de ce premier bilan, une cause primitive devra être recherchée.

### 2. Thrombocytoses primitives : les syndromes myéloprolifératifs

- Leucémie myéloïde chronique, polyglobulie de Vaquez, splénomégalie myéloïde.
- La thrombocytémie essentielle est un syndrome myéloprolifératif chronique, dont le signe majeur constant est une thrombocytose. Cependant elle ne comporte aucun signe spécifique et constitue donc un diagnostic d'élimination.
- Il faut d'abord éliminer :
  - Une leucémie myéloïde chronique qui peut rarement débiter par une thrombocytose isolée. La recherche de transcrite BCR/ABL en biologie moléculaire sur le sang est systématique (le reste du bilan, et notamment le caryotype médullaire n'est utile que dans le cas d'un diagnostic positif).

- Une maladie de Vaquez qui s'accompagne fréquemment d'une thrombocytose, notamment en cas de carence martiale associée (hémorragie digestive). L'élévation de l'hémoglobine et surtout de l'hématocrite évoque le diagnostic. En cas de doute, on réalise une mesure isotopique du volume globulaire total (cf. Question N°165).
- Une splénomégalie myéloïde (fibrose médullaire avec métaplasie myéloïde splénique) est évoquée devant une splénomégalie importante, des signes évoquant une fivrose au frottis sanguin (dacryocytes, érythromyélemie). Une biopsie ostéomédullaire confirme le diagnostic si il existe ces points d'appel.
- Le tableau de thrombocytémie essentielle associe :
  - Une splénomégalie (inconstante).
  - La présence de plaquettes géantes au frottis sanguin (non spécifique).
  - Une moelle riche avec hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire (myélogramme non systématique).
  - Parfois, un allongement du temps de saignement une hypo-agrégabilité plaquettaire (thrombopathie).
  - Des complications ischémiques, thrombotiques et parfois hémorragiques.
- Le traitement repose sur les antiagrégants plaquettaires, un traitement cytoréducteur par l'hydroxyurée (Hydrea®) ou par anagrélide (Xagrid®) en cas de résistance ou d'intolérance à l'hydroxyurée.

## PANCYTOPENIE

- Une pancytopénie est l'association :
  - D'une anémie (Hb < à 13 g/dl chez l'homme, Hb < à 12 g/dl chez la femme).
  - D'une leuconéutropénie (PNN < 1.700/mm<sup>3</sup>).
  - D'une thrombopénie (plaquettes < à 150.000/mm<sup>3</sup>).
- Les circonstances de découverte peuvent être :
  - La surveillance d'un traitement par polychimiothérapie cytotoxique ou radiothérapie.
  - Des signes isolés ou associés de syndrome anémique, de syndrome infectieux (néutropénie) et/ou de syndrome hémorragique (thrombopénie).
  - Fortuites sur une NFS.

### 1. Clinique

- Il faut dans tous les cas apprécier la sévérité de la pancytopénie :
  - Eléments cliniques :
    - \* Syndrome anémique mal toléré : dyspnée de repos, angor, malaise, troubles des fonctions supérieures....
    - \* Syndrome infectieux : toute fièvre, chez un patient neutropénique à moins de 1.000 PNN/mm<sup>3</sup>, est une urgence.
    - \* Syndrome hémorragique : purpura extensif diffus, bulles hémorragiques buccales, hémorragies rétinienne au fond d'œil, céphalées, baisse de l'acuité visuelle.
  - Eléments biologiques :
    - \* Hémoglobine < 8 g/dl.
    - \* Polynucléaires neutrophiles < 500/mm<sup>3</sup>.
    - \* Plaquettes < 20.000/mm<sup>3</sup>.

#### a) Interrogatoire

- Antécédents hématologiques (recherche des numérations antérieures), néoplasiques, de traitement par cytotoxiques et/ou radiothérapie.
- Profession du patient (exposition à des produits type benzène ou radiation ionisante).
- Terrain à risque pour une infection à VIH.

- Prises médicamenteuses anciennes et récentes.
- Antécédents récents d'infection, signes généraux à type d'anorexie, d'amaigrissement, de sueurs nocturnes.
- Fièvre+++ , douleurs osseuses ou articulaires.

### **b) Examen physique**

- Syndrome tumoral (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathie).
- Masse abdominale palpable, signes d'hypertension portale.
- Atteintes cutanées tumorales ou évocatrices d'un lupus érythémateux disséminé.
- Signes neurologiques, notamment atteinte des nerfs crâniens et sclérose combinée de la moelle (syndrome neuroanémique).

## **2. Examens complémentaires**

### **a) Hémogramme**

- Anomalies des globules rouges : schizocytes, dacryocytes.
- Myélémie, de cellules anormales circulantes (blastes, cellules lymphoïdes atypiques, grands lymphocytes bleutés...).
- Erythromyélie (évoque une myélofibrose, une métastase médullaire).
- Poikilocytose et hypersegmentation des PNN (carence en B12 ou folate),
- Signes de dysmyélopoïèse.

### **b) numération des réticulocytes (+++)**

- C'est un élément important de l'orientation vers une cause centrale (anémie arégénérative) ou périphérique (anémie régénérative).
- La lignée érythroïde est la seule à pouvoir donner cette information.

### **c) Devant toute thrombopénie**

- Un bilan d'hémostase recherche une coagulation intravasculaire disséminée :
  - \* TCA, TP, fibrinogène, PDF, recherche de D-Dimère (Latex).
- Le bilan transfusionnel comprend :
  - \* Groupe ABO, rhésus, RAI.
  - \* Sérologies VIH, VHB, VHC.
  - \* ALAT.

### **d) Bilan de syndrome inflammatoire**

- VS, CRP, électrophorèse des protéines plasmatiques.

### **e) Myélogramme**

- Il est réalisé en cas de pancytopenie d'origine centrale (valeur des réticulocytes)
- Soit la moelle est riche et il s'agit :
  - \* D'un envahissement médullaire par des cellules tumorales malignes (insuffisance médullaire quantitative).
  - \* D'une insuffisance médullaire qualitative (anémie mégaloblastique, myélodysplasie).
- Soit la moelle est pauvre et ne permet pas de diagnostic ou l'aspiration montre une moelle diluée. La biopsie médullaire s'impose. Elle permet de différencier les aplasies médullaires (moelle véritablement pauvre sans infiltration tumorale ni myélofibrose) des autres pathologies.
- Un myélogramme de richesse normale sans infiltration tumorale doit également faire pratiquer une biopsie ostéomédullaire (aplasie médullaire à moelle hétérogène, infiltration tumorale hétérogène).

### 3. Etiologies

#### a) Pancytopenies périphériques

- Elles sont peu fréquentes et caractérisées par l'association :
  - \* D'une anémie régénérative (réticulocytes > 120.000/mm<sup>3</sup>).
  - \* D'une moelle riche, hyperplasique avec des mégacaryocytes présents et normaux (mais le myélogramme n'est pas systématique).
- Hypersplénisme (quelle que soit l'étiologie), donnant habituellement une pancytopenie modérée.
- Lupus érythémateux disséminé comportant une anémie hémolytique auto-immune, une thrombopénie auto-immune et une leuconéutropénie.
- Syndrome de Felty (association d'une polyarthrite rhumatoïde, d'une splénomégalie et d'une neutropénie).
- Micro-angiopathies thrombotiques :
  - \* Causes de bicytopenie : thrombopénie périphérique avec parfois CIVD suivant les étiologies de la micro-angiopathie thrombotique associée à une anémie hémolytique d'origine mécanique (schizocytes sur le frottis sanguin).

#### b) Pancytopenies d'origine centrale

- Elles sont les plus fréquentes.
- Elles sont caractérisées par une réticulocytose basse (anémie arégénérative).
- Envahissement médullaire par une prolifération maligne :
  - \* Le myélogramme permet de faire le diagnostic de leucémie aiguë, de myélome multiple, d'une autre hémopathie lymphoïde, d'une métastase.
  - \* La biopsie ostéomédullaire est parfois utile pour affirmer le diagnostic de lymphome de Hodgkin ou non hodgkinien, de leucémie à tricholeucocyte, de métastase.
- Anémie mégaloblastique :
  - \* Le myélogramme, devant une pancytopenie, peut mettre en évidence une anémie mégaloblastique par déficit soit en vitamine B12 soit en folates (cf. Question N°297).
- Syndromes myélodysplasiques (cf. Question N°161) :
  - \* Le diagnostic est affirmé par le myélogramme qui met en évidence des signes de dysmyélopoïèse.
- Myélofibroses :
  - \* Elles sont définies par la densification du réseau de réticuline qui constitue la charpente de la moelle hématopoïétique.
  - \* Les manifestations sanguines des myélofibroses sont :
    - Des cytopénies sanguines.
    - Une myélémie et des érythroblastes circulants.
    - Une anomalie morphologique des globules rouges (hématies en poire ou en larme = dacryocyte).
  - \* A la ponction médullaire, l'os est dur et l'aspiration difficile (moelle diluée par du sang), voire impossible.
  - \* La biopsie ostéo-médullaire avec coloration adéquate montre l'existence de la myélofibrose. Elle permet également le diagnostic étiologique.
  - \* Etiologies :
    - Myélofibrose primitive avec métaplasie myéloïde splénique (également appelée splénomégalie myéloïde).
    - D'autres syndromes myéloprolifératifs peuvent comporter une myélofibrose au diagnostic ou évoluer secondairement vers une myélofibrose avec métaplasie myéloïde splénique, en particulier la maladie de Vaquez (CF. Question N°165).
    - Les myélofibroses secondaires sont également liées à des envahissements médullaires par des cellules tumorales malignes, hémopathie ou métastases,



- Toute leucémie aiguë, en particulier la LAM M7 (+), peut s'accompagner d'une myélofibrose.
- Leucémie à tricholeucocytes.
- Radiations ionisantes (myélogramme non contributif dans une zone irradiée).

### c) Aplasies médullaires

- Une aplasie médullaire est définie comme une insuffisance médullaire quantitative, portant sur les 3 lignées hématopoïétiques, avec une moelle hypoplasique, sans infiltration tumorale, ni myélofibrose.
- Le tableau est celui d'une pancytopenie sans organomégalie. Le myélogramme est pauvre (dans certains cas la cellularité est subnormale, mais il n'y a pas ou peu de mégacaryocytes : aplasies à moelle hétérogène). La biopsie médullaire est indispensable pour affirmer le diagnostic.
- Le diagnostic peut s'aider d'examen spécialisés qui confirment le diagnostic et aident à apprécier la sévérité :
  - \* Diminution importante de l'incorporation globulaire du fer radioactif (fer59) = diminution de l'activité de l'érythropoïèse médullaire.
  - \* Moelle pauvre en scintigraphie médullaire.
  - \* Cultures médullaires (diminution de la formation de colonies, notamment granu-mono-cytaires ou CFU-GM).
- Une aplasie médullaire est due à une atteinte des cellules souches hématopoïétiques. Les mécanismes sont mal définis mais on pense qu'il semble en exister deux grands types : mécanismes immunologiques et mécanismes toxiques.
- Les étiologies sont nombreuses :
  - \* aplasies secondaires à une chimiothérapie cytotoxique ou à une radiothérapie étendue (il s'agit plutôt de diagnostic différentiel).
  - \* Aplasies médicamenteuses :
    - Chloramphénicol, sulfamides, phénylbutazone, amidopyrine, hydantoïnes, neuroleptiques, dérivés de la phénothiazine, sels d'or, indométacine, sulindac, antithyroïdiens de synthèse, aldactone, colchicine, etc... (liste non exhaustive). En fait de très nombreux médicaments peuvent être en cause, d'où l'importance d'un interrogatoire " policier " précisant tous les médicaments pris, avec dates et posologies. Contrairement aux agranulocytoses médicamenteuses, les aplasies médicamenteuses ne sont pas, en règle générale, réversibles.
  - \* Aplasies toxiques :
    - Hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène), insecticides et désherbants.
  - \* Aplasies infectieuses (+ + +) :
    - Hépatite virale non A non B non C (très mauvais pronostic).
    - Infection à CMV, à EBV, à parvovirus B19 (chez les immunodéprimés).
    - Tuberculose.
  - \* Thymome (étiologie rare).
  - \* Aplasies congénitales :
    - Maladie de Fanconi (aplasie de l'enfant, de l'adolescent, voire l'adulte jeune), caractérisée par un syndrome malformatif (anomalies osseuses, microcéphalie, microphthalmie, malformations urogénitales, cardiaques, hyperpigmentation). Il s'agit d'un défaut de réparation de l'ADN due à une anomalie des gènes FANC.
    - Dyskératose congénitale (syndrome de Zinsser-Engman-Cole).
  - \* Hémoglobulinurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchiafava-Micheli.
  - \* Les aplasies préleucémiques peuvent précéder de plusieurs semaines une leucémie aiguë myéloblastique.
  - \* L'aplasie est idiopathique dans plus de 50 % des cas (+ + +).
- Le pronostic des aplasies médullaires repose sur la gravité des cytopénies (neutropénie < 500/mm<sup>3</sup>, réticulocytes < 1%, thrombopénie < 20.000/mm<sup>3</sup>).

- Traitements :
  - \* Symptomatique : support transfusionnel et anti-infectieux (antibiothérapie à large spectre en cas de neutropénie fébrile).
  - \* Traitement immunosuppresseur : sérum antilymphocytaire, ciclosporine et facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF).
  - \* Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques dans les aplasies graves ou réfractaires au traitement immunosuppresseur.
  - \* Traitement par androgènes en cas d'aplasie réfractaire et de contre-indication à la greffe.

#### d) *Autres étiologies*

- Leishmaniose viscérale (Kala-Azar) :
  - \* Donne une pancytopenie fébrile avec une hépato-splénomégalie chez des sujets ayant séjourné en pays d'endémie (bassin méditerranéen, Inde, Asie, Afrique noire) ou chez des sujets séropositifs pour le VIH.
  - \* Diagnostic : myélogramme montrant des leishmanies au niveau des macrophages.
- Tuberculose des organes hématopoïétiques (rare) :
  - \* Altération de l'état général, fièvre, splénomégalie et pancytopenie.
  - \* Diagnostic : myéloculture et biopsie ostéo-médullaire.
- L'infection par VIH entraîne fréquemment des cytopénies et parfois des pancytopenies qui sont dues :
  - \* Au virus VIH lui-même (mécanisme des cytopénies complexe central et périphérique).
  - \* Aux médicaments : AZT, Cymevan®, Bactrim®.
  - \* Aux infections : cytomégalovirus, mycobactéries, toxoplasmose, tuberculose, leishmaniose, parvovirus B19.
  - \* Aux hémopathies : lymphome non hodgkinien, leucémie aiguë ou lymphome de type Burkitt, maladie de Hodgkin ou hémophagocytose qu'elle soit primitive ou secondaire.

## MYELEMIE ET CELLULES ANORMALES DU SANG

### 1. Myélémie

- Une myélémie est définie par la présence dans le sang de précurseurs granuleux : myéloblastes, promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes.
- Une myélémie transitoire de 1-2 % des leucocytes composée de myélocytes et de métamyélocytes n'a pas de valeur pathologique.
- La myélémie est dite équilibrée (ou sans hiatus de maturation) si la représentation de ces différents précurseurs est proportionnelle à leur stade de maturation (PNN > métamyélocyte > myélocyte > promyélocyte > myéloblaste).
- La présence de précurseurs érythroïdes dans le sang s'appelle une érythroblastémie. L'association d'une érythroblastémie et d'une myélémie constitue une érythromyélemie.
- On distingue les myélémies réactionnelles des myélémies primitives associées aux hémopathies myéloïdes, principalement les syndromes myéloprolifératifs.

#### a) *Myélémie physiologique*

- Chez le nouveau né, notamment prématuré, une érythromyélemie est fréquemment retrouvée. Elle peut être nettement majorée par une infection néonatale.
- En fin de grossesse.

#### b) *Myélémies réactionnelles*

- Infections :
  - \* Septicémies, pneumopathies, abcès profonds.
  - \* Tuberculose, notamment des organes hématopoïétiques.

- Myélémie de régénération :
  - \* Après une phase de neutropénie : agranulocytoses, aplasie post-chimiothérapie...
  - \* Administration de G-CSF.
  - \* Hémolyse ou hémorragies aiguës (érythromyélie).
  - \* Suite de splénectomie.
- Syndromes inflammatoires :
  - \* Cancers, maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien.
  - \* Maladie inflammatoire systémique en poussée.
  - \* Nécroses tissulaires : pancréatite, rhabdomyolyse, brûlures...
- Envahissement médullaire :
  - \* Métastase (érythromyélie, anémie, thrombopénie).
  - \* Leucémie aiguë ou lymphome de Burkitt, autre hémopathie d'évolution rapide.
- Etiologies métaboliques :
  - \* Acidose.
  - \* Insuffisance rénale aiguë.

### c) Myélémies primitives

- Leucémie myéloïde chronique :
  - \* Il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif dû à l'acquisition, dans une cellule hématopoïétique immature, d'une translocation t(9;22) (chromosome Philadelphie). Cette dernière est responsable de l'expression de l'oncogène BCR/ABL (tyrosine kinase à activité spontanée), produit de la fusion des gènes BCR et ABL.
  - \* L'âge moyen de survenue est environ de 50 ans.
  - \* Les circonstances de découverte sont :
    - Asthénie (modérée).
    - Splénomégalie (pesanteur de l'hypochondre gauche).
    - Rarement : syndrome hémorragique, thrombose (priapisme), crise de goutte ou colique néphrétique (hyperuricémie).
  - \* L'hémogramme montre :
    - Une hyperleucocytose à PNN (fréquemment  $> 50.000/mm^3$ ) avec une myélémie équilibrée.
    - Une basophilémie et une éosinophilie.
    - Une thrombocytose.
  - \* Le myélogramme montre une moelle très riche, granuleuse.
  - \* Le diagnostic positif repose sur :
    - Le caryotype sanguin et médullaire : mise en évidence de la t(9;22).
    - La recherche en biologie moléculaire sur le sang et la moelle du transcrit BCR/ABL (qui peut être retrouvé alors que le caryotype est normal).
  - \* L'évolution spontanée se fait en 3 phases :
    - Phase chronique (4-5 ans).
    - Phase accélérée (quelques mois) :
      - ▲ Présence de signes généraux (asthénie, amaigrissement, sueurs), majoration de la splénomégalie.
      - ▲ Apparition d'une anémie, d'une thrombocytose, augmentation de la basophilémie et de la blastose circulante.
    - Phase d'acutisation
      - ▲ Survenue dans 100 % des cas en l'absence de traitement, parfois sans phase accélérée intermédiaire voire même d'emblée.
      - ▲ Transformation en leucémie aiguë myéloblastique (70 %), lymphoblastique (20 %) ou de phénotype mixte (10 %).
      - ▲ Majoration des signes généraux, de la splénomégalie.
      - ▲ Hémogramme : anémie, thrombopénie, blastes.
      - ▲ Myélogramme : blastes  $> 20$  %.

- ▲ Le caryotype montre fréquemment des anomalies chromosomiques surajoutées à la t(9;22).
- \* Traitement :
  - L'inhibiteur de la tyrosine kinase BCR/ABL imatinib (Glivec®), a transformé la prise en charge et le pronostic des patients.
  - L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste discutée chez les patients de haut risque ou ne répondant pas à l'imatinib.
  - L'association de l'imatinib aux anciennes thérapeutiques de référence (interféron, ara-cytine) est en cours d'évaluation.
  - Un traitement hypouricémiant (allopurinol = Zyloric®, boissons abondantes) est systématiquement prescrit à la phase initiale du traitement (phase de cytoréduction).
- Splénomégalie myéloïde :
  - \* Il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif également appelé myélofibrose médullaire avec métaplasie myéloïde splénique.
  - \* Clinique : splénomégalie, parfois hépatomégalie
  - \* Hémogramme :
    - Hyperleucocytose modérée à PNN avec érythromyélie équilibrée,
    - Anémie modérée
    - Numération plaquettaire variable, anisocytose plaquettaire.
    - Signes de myélofibrose : dacryocytes, érythroblastémie, parfois présence de noyaux nus de mégacaryocytes.
  - \* Le myélogramme est de réalisation difficile et non contributif (aspiration médullaire difficile à cause de la myélofibrose).
  - \* La biopsie ostéomédullaire met en évidence la myélofibrose.
  - \* La recherche de transcrite BCR/ABL est négative (rares cas de LMC avec myélofibrose).
  - \* Evolution :
    - La majoration progressive de la fibrose s'accompagne de l'installation de cytopénies (risque infectieux, hémorragique, syndrome anémique).
    - Thromboses.
    - Acutisation en leucémie aiguë myéloblastique (1/4 des cas).
  - \* Traitement :
    - Myélosuppresseur à la phase initiale proliférative (hydroxyurée...).
    - Support transfusionnel à la phase cytopénique.
    - L'allogreffe est proposée aux patients jeunes présentant des formes graves.
    - Traitement hypouricémiant (allopurinol = Zyloric®, boissons abondantes).
- Autres hémopathies myéloïdes :
  - \* Leucémies aiguës myéloblastiques (cf. Question N°162) :
    - Les formes avec différenciation granuleuse résiduelle (M2, M3, M4, M6) peuvent présenter une myélie non équilibrée (hiatus de maturation du à un excès de cellules immatures). La différenciation granuleuse est fréquemment anormale (dysgranulopoïèse).
  - \* La leucémie myélomonocytaire chronique :
    - Pathologie du sujet âgé (70 ans), frontière entre myélodysplasie et syndrome myéloprolifératif (cf. Question N°161).
    - Clinique : splénomégalie
    - Hémogramme : myélie modérée, monocytose > 1000/mm<sup>3</sup>.
    - Myélogramme : dysmyélopoïèse et excès de monocytes dystrophiques.
    - Diagnostic différentiel : recherche de transcrite BCR/ABL négative, pas de cause de monocytose réactionnelle (+).
    - Evolution : majoration de la splénomégalie, de la leucocytose, majoration des cytopénies, acutisation en LAM.
    - Traitement : proche de celui de la splénomégalie myéloïde.

- \* La leucémie myelomonocytaire juvénile :
  - Syndrome myéloprolifératif de l'enfant.
- Autres syndromes myéloprolifératifs ou leucémies myéloïdes chroniques atypiques.

## 2. Autres cellules anormales

### a) *Eythroblastémie*

- Présence d'érythroblastes dans le sang
- Etiologies :
  - \* Régénération d'hémolyse ou d'hémorragie aiguë, s'accompagne d'une augmentation du taux de réticulocytes.
  - \* Infiltration médullaire aiguë (métastase, lymphome agressif, leucémie aiguë).
  - \* Myélofibrose (présence de dacryocytes).

### b) *Syndrome mononucléosique (cf. Question N°334)*

### c) *Cellules lymphoïdes atypiques (cf. Question N°163)*

- Phase leucémique de lymphome non hodgkinien (lymphome folliculaire, du manteau, de la zone marginale).
- Leucémie à cellules lymphoïdes matures :
  - \* Lymphocytes B : LLC, leucémie lymphoplasmocytaire, leucémie prolymphocytaire B.
  - \* Lymphocytes T : leucémie T de l'adulte (lié à HTLV-I), leucémie à grands lymphocytes granuleux, syndrome de Sezary, leucémie prolymphocytaire T.

### d) *Tricholeucocytes*

- Cellules lymphoïdes B de morphologie particulière, au cytoplasme "chevelu".
- Généralement, absence de monocyte circulant.
- Le diagnostic de leucémie à tricholeucocytes est confirmé par l'immunophénotypage de ces cellules circulantes.

### e) *Plasmocytose sanguine*

- Présente dans 5-10% des myélomes, elle doit être différenciée de la leucémie à plasmocyte (hyperleucocytose avec plasmocytose > 20 %).
- Les syndromes mononucléosiques peuvent s'accompagner d'une plasmocytose associée. Si le diagnostic le plus fréquent est la MNI, cette plasmocytose peut être observée dans les autres étiologies (virales, parasitaires, médicamenteuses, cf. Question N°334).
- La lymphadénite angioimmunoblastique est une forme rare de lymphome non hodgkinien de la lignée T qui s'accompagne d'une plasmocytose sanguine polymorphe (cf. Question N°164).

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# HÉMATOLOGIE

## Leucémies aiguës

I-10-162

Dr Nicolas BOISSEL  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.

# Leucémies aiguës

## Objectifs :

- Diagnostiquer une leucémie aiguë

- Les leucémies aiguës (LA) sont des proliférations monoclonales de cellules hématopoïétiques immatures (blastes) envahissant la moelle osseuse.
- On distingue deux grands types de leucémies aiguës selon la nature myéloïde ou lymphoïde de la prolifération blastique :
  - Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM).
  - Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).
- Les traitements des LAM et des LAL sont très différents. Le diagnostic positif de LA doit donc permettre d'en faire la distinction : il repose essentiellement sur l'examen cytologique (hémogramme et myélogramme) ainsi que sur le phénotypage de la prolifération blastique.

## LES LEUCEMIES AIGUËS MYELO-BLASTIQUES

### EPIDEMIOLOGIE

#### 1. Epidémiologie

- Les LAM peuvent survenir à tout âge mais leur incidence s'accroît avec l'âge.
  - L'âge médian de survenue est entre 60 et 65 ans.
  - C'est la forme la plus fréquente chez l'adulte.
- Leur incidence globale est de l'ordre de 3/100.000 habitants par an, en France.

#### 2. Facteurs de risque

- Il est très important de distinguer deux sous-types de leucémies aiguës myéloblastiques :
  - La leucémie aiguë myéloblastique dite " primitive " ou leucémie aiguë myéloblastique de *novo* qui survient chez un sujet sans aucun antécédent notable, en particulier sans antécédent hématologique.
  - Les leucémies aiguës secondaires dont les étiologies sont :
    - \* L'exposition à des *radiations ionisantes* (accidentelle ou lors de radiothérapie).
    - \* L'exposition à des *toxiques* : dérivés du benzène, solvants, pesticides, tabac.
    - \* Les antécédents de chimiothérapie :
      - \* *Agents alkylants* : chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan...
      - \* *Inhibiteurs de topoisomérase II* : etoposide (VP-16), cisplatine, anthracyclines...
    - \* Les syndromes myéloprolifératifs (principalement la leucémie myéloïde chronique mais également les autres syndromes myéloprolifératifs).

- \* Les syndromes myélodysplasiques.
- \* Des pathologies génétiques : trisomie 21, maladies de réparation de l'ADN (maladie de Fanconi, ataxie télangiectasie, xeroderma pigmentosum, syndrome de Bloom), neutropénies congénitales (syndrome de Kostmann), neurofibromatose de Recklinghausen, syndrome de Klinefelter.
- Il sera essentiel de rechercher des arguments en faveur d'une origine secondaire de la leucémie aiguë myéloblastiques (interrogatoire, antécédents, numération antérieure...).
- Ces leucémies aiguës secondaires ont un pronostic très péjoratif.

## DIAGNOSTIC

---

### 1. Circonstances de découverte

- Il s'agit le plus souvent d'un tableau clinique d'apparition brutale révélé par des signes d'insuffisance médullaire :
  - Syndrome anémique : asthénie, dyspnée d'effort, vertiges, pâleur cutanéomuqueuse...
  - Syndrome infectieux : fièvre isolée, infection persistante, angine ulcéro-nécrotique, pneumopathie etc...
  - Syndrome hémorragique : purpura cutanéomuqueux, épistaxis, gingivorragie, bulle hémorragique, hémorragie digestive voire exceptionnellement hémorragie cérébro-méningée.
- Le syndrome tumoral peut être le premier point d'appel (cf. examen clinique).
- La découverte est plus rarement fortuite : numération systématique ou surveillance d'une pathologie considérée comme un facteur de risque (myélodysplasie, syndrome myéloprolifératif...).

### 2. Examen clinique

#### a) Recherche et apprécie la gravité de l'insuffisance médullaire

- Tolérance de l'anémie :
  - \* Tachycardie, dyspnée, angor, hémodynamique.
  - \* ECG.
- Gravité du syndrome infectieux :
  - \* Paramètres hémodynamiques, dyspnée, signes de choc.
  - \* Liés au type de foyer infectieux : cellulite de la face ou du périnée, pneumopathie hypoxémiante, cholécystite aiguë.
- Gravité du syndrome hémorragique :
  - \* Hémorragies muqueuses : bulles hémorragiques buccales, hémorragie extériorisée (hémorragie digestive, méno/métrorragies, hématurie).
  - \* Hémorragies neuro-méningées : ce risque est évalué par le fond d'œil.

#### b) Recherche un syndrome tumoral par infiltration blastique

- Splénomégalie, hépatomégalie,
- Adénopathies périphériques (rares au cours de la LAM).
- Localisation neuro-méningée (plus rare dans les LAM que les LAL)
  - \* Plus fréquente dans les LAM à composant monocytaire (M4/M5) et les LAM hyperleucocytaires.
- Localisations cutanéomuqueuse blastiques :
  - \* Hématodermie : nodules ou infiltrats dermo/hypodermiques.
  - \* Hypertrophie gingivale blastique.
- Localisations tissulaires extra-hématopoïétiques appelés chloromes ou sarcomes granulocytaires.



**c) Syndrome de leucostase pulmonaire et cérébrale**

- Il s'observe dans les formes hyperleucocytaires, surtout s'il existe un composant monocyttaire à la prolifération tumorale.
- Il entraîne :
  - \* Un syndrome de détresse respiratoire aigu par oedème pulmonaire lésionnel :
    - Dyspnée, polypnée, tachycardie.
    - Hypoxie.
    - Radiographie de thorax : infiltrats alvéolo-interstitiels bilatéraux et symétriques.
  - \* Une atteinte neurologique avec :
    - Céphalées, troubles visuels, acouphènes.
    - Troubles de la conscience, confusion, coma.
  - \* Parfois un priapisme.
- C'est une urgence thérapeutique absolue (+++)

**d) Evaluation du terrain sur lequel survient la LAM :**

- Antécédents médicaux ou chirurgicaux, existence de tares sous-jacentes.
- Evaluation de l'état général (score ECOG - cf. N°164 LYMPHOMES MALINS).
- Chez le sujet âgé, c'est une étape importante qui guide le choix thérapeutique.

**3. Diagnostic positif****a) Numération formule sanguine et hémogramme**

- Il existe typiquement :
  - \* Une anémie normocytaire ou macrocytaire, arégénérative.
  - \* Une thrombopénie.
  - \* Une hyperleucocytose avec, à la formule sanguine, une neutropénie et la présence d'un fort pourcentage de blastes, souvent supérieur à 30 %.
- Mais, il existe de nombreuses atypies (+++) :
  - \* L'anémie et/ou la thrombopénie peuvent être absentes à la phase précoce.
  - \* Il peut exister une leuco-neutropénie avec de rares blastes circulants.
  - \* On peut avoir une pancytopenie sans blaste circulant.
- Ces résultats imposent la réalisation d'une ponction médullaire pour effectuer :
  - \* Un myélogramme, un examen cytochimique, un immunophénotypage des blastes qui permettent le diagnostic positif de la LA et sa classification FAB (French-American-British, cf. Tableau 1).
  - \* D'un caryotype et d'un examen de biologie moléculaire qui apportent des données pronostiques.

**b) Le myélogramme (+++)**

- Il est indispensable pour affirmer le diagnostic.
- Le myélogramme montre typiquement :
  - \* Une moelle riche avec diminution des lignées cellulaires normales (granuleuse, érythroïde et mégacaryocytaire),
  - \* Un infiltrat blastique souvent élevé (90%). Il faut au moins 20% de blastes pour poser le diagnostic de LA selon la nouvelle classification de l'OMS.
  - \* Une différenciation résiduelle parfois anormale (polynucléaires, monocytes, mégacaryocytes anormaux)
  - \* Les blastes et les éléments de différenciation peuvent contenir des granulations anormales comme les corps d'Auer :
    - Rares dans les M1, M4 ou M5; fréquents dans les M2.
    - Très nombreux, en " fagots ", dans les leucémies aiguës promyélocytaires (M3) (cf. Figure).
- La biopsie ostéo-médullaire (BOM) est rarement indiquée.

- \* Il s'agit principalement d'aspirations médullaires difficiles du fait de la présence d'une fibrose médullaire (souvent dans les leucémies aiguës M7), ou de moelle pauvre.
- \* La BOM s'impose alors pour permettre d'apprécier l'infiltration blastique et de démontrer la présence d'une myélofibrose.

### c) *Etude cytochimique*

- Cette étude se fait sur les frottis sanguin ou médullaire :
- Elle recherche une activité enzymatique caractéristique de ces blastes.
- Dans les leucémies aiguës myéloblastiques, il s'agit de :
  - \* L'étude de la myéloperoxydase (MPO) qui confirme le caractère myéloïde des blastes par la mise en évidence de granulations positives.
  - \* L'étude des estérases inhibées par le fluorure de sodium (NaF) qui confirme la présence d'un contingent monoblastique (M4 et M5).

### d) *Immunophénotypage des blastes*

- L'étude des marqueurs se fait en utilisant des anticorps monoclonaux reconnaissant des antigènes de surface par une technique de cytométrie de flux.
- Les principaux marqueurs myéloïdes sont le CD13 et le CD33.
- L'intérêt de l'immunophénotypage dans les LAM est :
  - \* De différencier des LAM très immatures (M0) des LAL, qui présentent des marqueurs lymphoïdes.
  - \* De confirmer le diagnostic de certaines LAM de diagnostic cytologique parfois difficile :
    - LAM M6 : positivité de la glycophorine A
    - LAM M7 : positivité des marqueurs mégacaryocytaires CD41, CD42, CD61
- Le phénotypage a beaucoup moins d'intérêt diagnostique dans les LAM que dans les LAL.
- Au terme de ces examens, la LAM peut généralement être classée dans une des 8 variétés de la classification FAB (cf. Tableau 1):
  - \* LAM indifférenciée (M0), qui n'est classable que par l'immunophénotypage
  - \* LAM à différenciation granuleuse (M1, M2 et M3)
  - \* LAM avec différenciation monocyttaire (M4 et M5)
  - \* LAM M6 ou érythroleucémie
  - \* LAM M7 ou mégacaryoblastique

### e) *Caryotype*

- L'étude du caryotype des blastes montre, dans 50 à 70 % des patients, des anomalies chromosomiques.
- L'intérêt principal du caryotype est pronostique (+++).
- Les anomalies de bon pronostic sont :
  - \* La translocation  $\tau(15;17)$  présente dans les leucémies aiguës promyélocytaires (M3).
  - \* La translocation  $\tau(8;21)$  retrouvée dans environ 25% des LAM M2.
  - \* L'inversion du chromosome 16 (inv(16)) ou translocation  $t(16;16)$  associée à une forme particulière de LAM M4 avec éosinophiles médullaires anormaux : LAM M4Eo.
- Les anomalies de mauvais pronostic sont :
  - \* Les anomalies complexes ( $\geq 5$  anomalies).
  - \* Les anomalies du chromosome 5 et/ou 7 (monosomies -5 et -7, pertes du bras long 5q- et 7q-).
  - \* Les réarrangements de la région 11q23 où se trouve l'oncogène MLL.
  - \* La translocation  $\dagger(9;22)$  qui témoigne d'une transformation aiguë myéloblastique de leucémie myéloïde chronique.

## Leucémies aiguës (I-10-162)

AB	L.A.M...	Fréquence	Cytologie			Cytochimie		Phénotypage	Cytogénétiques fréquentes	Associations cliniques
			Cellules	Maturation	Corps d'Auer	MPO	Estérase			
M0	à différenciation minimale	3%	blastes immatures	-	-	<3%	-	CD33+ CD13+ = diagnostic++		
M1	sans maturation	15-20%	myéloblastes +/- granuleux	-	+/-	+	+			
M2	avec maturation	25-30%	myéloblastes granuleux ++	++	+	++	+		$\tau(8;21)$ = 25%	Chloromes (t(8;21))
M3	à promyélocytes	5-10%	«promyélocytes Anormaux»	++	+++ (en fagot)	++	+		$\tau(15;17)$	CIVD ++
M4	myélomonocytaire	25-30%	Myéloblastes + monocytes	++	+/-	+	++ inhibition par NaF		$inv(16)/\tau(16;16)$ = LAM M4Eo	- Hypertrophie gingivale - Localisations méningées, cutanées (hématodermie) - Leucostase - Tubulopathie (lysozyme)
M5	monocytaire	2-10%	Monoblastes +/- monocytes (M5B)	- (M5A) + (M5B)	+/-	+/-			anomalies 11q23	
M6	érythroleucémie	3-5%	myéloblastes + érythroblastes >50%		-	+/-	-	Glycophorine A		
M7	mégacaryocytaire	3-12%	mégacaryoblastes		-	+/-	-	CD41+, CD42+ CD61+		Fibrose médullaire

Tableau 1. Classification French-American-British (FAB) des Leucémies Aiguës Myéloblastiques

**f) Biologie moléculaire**

- Les examens de biologie moléculaire sont systématiques, notamment chez le sujet jeune.
- Ils ont deux principaux objectifs :
  - \* La détection des transcrits de fusion correspondant aux translocations fréquentes :
    - En pratique, il s'agit des  $t(15;17)$  (PML-RARA),  $t(8;21)$  (AML1-ETO) et  $inv(16)/t(16;16)$  (CBFB-MYH11).
    - Le diagnostic et donc le pronostic peuvent donc être déterminés même en cas d'échec du caryotype..
  - \* La recherche de nouveaux facteurs pronostiques moléculaires : mutations ou surexpression d'oncogènes (FLT3, CEBPA, EVI1...)
- Au terme du bilan cytogénétique et de biologie moléculaire, on peut classer une LAM selon la classification OMS qui prend en compte (cf. tableau 2):
  - \* L'identification d'anomalies cytogénétiques récurrentes.
  - \* L'existence de signes de dysmyélopoïèse associés à la prolifération blastique.
  - \* Les antécédents exposant au risque de LAM secondaire (agent alkylant ou epipodophyllotoxine : etoposide)
  - \* L'ancienne classification FAB si aucun des précédents critères n'est retrouvé.

**Tableau 2 : Classification OMS des Leucémies Aiguës Myéloblastiques**

<b>LAM avec translocations chromosomiques récurrentes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● LAM avec <math>t(8;21)(q22 ;q22)</math>, AML1(CBF<math>\alpha</math>)-ETO</li> <li>● LAM avec <math>t(15;17)(q22 ;q11-12)</math>, PML/RAR<math>\alpha</math> et variantes</li> <li>● LAM avec <math>inv(16)(p13q22)</math> ou <math>t(16;16)(p13 ;q22)</math>, CBF<math>\beta</math>/MYH11</li> <li>● LAM avec anomalies 11q23 (MLL)</li> </ul>
<b>LAM avec myélodysplasie " multilignée "</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Avec antécédent de syndrome myélodysplasique</li> <li>● Sans antécédent de syndrome myélodysplasique</li> </ul>
<b>LAM et SMD " secondaires " à des thérapeutiques</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Après agent alkylant</li> <li>● Après epipodophyllotoxine</li> <li>● "secondaires" à d'autres traitements</li> </ul>
<b>LAM n'entrant pas dans les catégories précédentes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● LAM avec différenciation minimale (M0),</li> <li>● LAM sans maturation (M1),</li> <li>● LAM avec maturation (M2),</li> <li>● LAM " promyélocytaire " (M3)</li> <li>● LAM avec différenciation myélomonocytaire (M4),</li> <li>● LAM monocytaire (M5),</li> <li>● LAM avec différenciation érythroblastique (M6),</li> <li>● LAM avec différenciation mégacaryocytaire (M7)</li> <li>● LAM avec différenciation basophile,</li> <li>● LAM avec myélofibrose</li> <li>● LA biphénotypique</li> </ul>

## BILAN

---

### 1. Bilan du retentissement

#### a) Bilan d'hémostase

- Il recherche systématiquement une coagulopathie de consommation, le plus souvent une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD)
- Un fond d'œil recherche des hémorragies rétinienne,
- Le bilan biologique recherche:
  - Diminution du TP, allongement du TCA.
  - Consommation du fibrinogène.
  - D-dimères (méthode latex) et complexes solubles positifs.

#### b) Evaluation du syndrome de lyse

- Un syndrome de lyse tumoral peut-être présent au diagnostic mais il est surtout présent après le début du traitement.
- Le bilan biologique recherche :
  - \* LDH, uricémie : augmentés.
  - \* Hyperphosphorémie, hypo- puis hypercalcémie.
  - \* Hyperkaliémie.
  - \* Créatininémie, urée plasmatique : insuffisance rénale.
  - \* Acidose métabolique.

#### c) Bilan du syndrome infectieux

- Il s'agit du bilan infectieux d'un patient neutropénique ou qui doit être considéré comme tel (polynucléaires neutrophiles parfois non fonctionnels)
- En cas de fièvre ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ ) :
  - \* Hémocultures.
  - \* ECBU.
  - \* Radiographie de Thorax.
  - \* Coprocultures.
  - \* Prélèvements de gorge.
- Ces prélèvements ne doivent pas retarder la mise sous antibiotiques.

#### d) Le reste du bilan comprend :

- Bilan biologique hépatique
- Ionogramme sanguin
- Dosages du lysozyme sérique et urinaire (élevé dans les LAM à composant monocyttaire M4/5, associé à un risque de tubulopathie qui s'accompagne d'une hypokaliémie)
- Une ponction lombaire est réalisée (après disparition de la CIVD ou correction d'une thrombopénie) en cas :
  - \* De suspicion de localisation neuro-méningée.
  - \* De LAM hyperleucocytaire ( $>100\text{ G/L}$ ).
  - \* De LAM à composant monocyttaire M4/5.

### 2. Bilan préthérapeutique

#### a) Evaluation de la fonction cardiaque (avant anthracycline) :

- ECG.
- Echographie cardiaque ou mesure de la fraction d'éjection ventriculaire par méthode isotopique.

**b) Bilan prétransfusionnel**

- Groupe ABO, Rhésus, phénotypage complet.
- Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI).
- Sérologies : VIH1 et 2, VHB, VHC, EBV et CMV.

**c) Autres**

- Cryoconservation du sperme.
- Typage HLA classe I et classe II en biologie moléculaire chez le patient jeune (non systématique).

---

## PRINCIPES THERAPEUTIQUES

---

- Le patient est hospitalisé en service d'hématologie pour :
  - La prise en charge spécifique de la LAM.
  - La prise en charge des complications immédiates de la LAM (infection, leucostase, CIVD, insuffisance médullaire).
  - La prise en charge des complications du traitement de la LAM (aplasie post-chimiothérapie).

**1. Traitement spécifique**

- Il repose sur la chimiothérapie et se décompose en plusieurs phases :

**a) L'induction**

- Objectif = obtention de la rémission complète (hémogramme et myélogramme normaux +++)
- Thérapeutique :
  - \* Association d'anthracycline et d'aracytine.
  - \* Acide tout-trans-rétinoïque (ATRA) dans les LAM M3 (effet différenciant et pro-apoptotique sur les blastes).
  - \* Chimiothérapie intrathécale si localisation neuroméningée, hyperleucocytose > 100 G/L, cytologie M4/M5.
- Principale complication = aplasie post-chimiothérapie d'environ 4 semaines fréquemment compliquée d'épisodes infectieux (bactériens et fongiques principalement).

**b) La consolidation**

- Objectif : diminuer la masse tumorale résiduelle.
- Thérapeutique : plusieurs cures à base d'anthracycline, d'aracytine et parfois d'autres drogues (VP-16).
- Complication = aplasie fébrile.

**c) L'entretien a une place plus discutée que dans les LAL M3.****d) L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

- Elle est réservée aux sujets jeunes.
- En première rémission complète chez les sujets à risque (critères selon les équipes).
- Après une première rechute, si une deuxième rémission complète est obtenue (chez tous les sujets si possible).

**e) L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

- Elle est pratiquée par certaines équipes en tant que consolidation intensive.

## 2. Prise en charge des complications

### a) *Syndrome de lyse tumorale*

- Il doit être systématiquement prévenu notamment chez les patients à forte masse tumorale ou hyperleucocytaires.
- Thérapeutique :
  - \* Hyperhydratation alcaline (2/3 de sérum salé glucosé, 1/3 de Bicarbonate 14 ‰).
  - \* Diurèse entraînée au furosémide (Lasilix®) si besoin.
  - \* Hypo-uricémiant :
    - Allopurinol (Zyloric®) P.O., en l'absence facteur de risque de lyse tumorale.
    - Rasburicase (Fasturtec®), uricolytique I.V., en présence de facteur de risque ou de syndrome de lyse avéré.
  - \* Les indications d'épuration extra-rénale restent rares.

### b) *Syndrome de leucostase*

- C'est une urgence thérapeutique.
- Le traitement repose sur la chimiothérapie associée à une oxygénothérapie nasale.
- Les leucaphérèses sont parfois pratiquées.
- Les transfusions de CGR sont contre-indiquées.

### c) *Coagulation intra-vasculaire disséminée*

- Le traitement est avant tout étiologique et donc celui de la LA.
- Le traitement symptomatique repose sur :
  - \* La transfusion de PFC pour corriger le TP (> 40 %) et le fibrinogène (> 1g/dL).
  - \* La transfusion de CPA pour corriger la thrombopénie (> 50 G/L).
  - \* L'héparinothérapie à dose isocoagulante (100 UI/kg/j IVC) est discutée mais reste beaucoup pratiquée dans cette étiologie.

### d) *Syndrome infectieux*

- Le traitement est d'une part préventif :
  - \* Isolement du patient neutropénique (flux laminaire chez le sujet jeune).
  - \* Alimentation stérile.
  - \* Décontamination digestive.
  - \* Bains de bouches pluriquotidiens (prévention des candidoses buccales).
- Le traitement curatif est celui d'une neutropénie fébrile (cf. N° 143 agranulocytose médicamenteuse) :
  - \* Association première d'une bêta-lactamine de large spectre et d'un aminoside.
  - \* En cas de persistance de la fièvre :
    - Ajout d'un glycopeptide à action anti-staphylococcique.
    - Elargissement du spectre de l'association initiale (notamment à visée anti-pyocyanique).
    - Ajout d'un traitement anti-fongique en cas de point d'appel ou de persistance de la fièvre.
  - \* Le choix des antibiotiques dépend des habitudes de service en fonction de la flore localement rencontrée.

### e) *Support transfusionnel*

- Il corrige les cytopénies secondaires à l'insuffisance médullaire puis à l'aplasie post-chimiothérapie.
- Transfusion de CGR phénotypés :
  - \* Si Hb < 8 g/dl ou 10 g/dl en cas de mauvaise tolérance de l'anémie.
  - \* CMV négatif en cas de perspective d'allogreffe chez un sujet CMV négatif.
  - \* Contre-indiquée en cas de leucostase (aggravation de l'œdème pulmonaire)
- Transfusion de CPA
  - \* Si plaquettes < 20 G/L ou syndrome hémorragique

\* Si plaquettes < 50 G/L en cas de CIVD

## EVOLUTION

### 1. Facteurs pronostiques

- Le pronostic vital peut être engagé d'emblée en cas de :
  - Sepsis sévère.
  - Syndrome hémorragique grave.
  - Leucostase importante.
  - Défaillance rénale, hépatique (spécifique et iatrogène), trouble métabolique.
- Si l'état général ne permet pas de réaliser une induction en vue de l'obtention de la rémission (âge, tare sous-jacente), l'évolution est généralement rapidement fatale (quelques semaines à quelques mois).
- Si un traitement standard peut-être réalisé, les principaux facteurs pronostiques négatifs sont :
  - Un âge élevé (> 60 ans).
  - L'hyperleucocytose.
  - La cytogénétique (cf.).
  - La réponse au traitement et notamment l'obtention de la rémission complète.
- D'autres facteurs sont importants :
  - Les formes cytologiques M0, M6 et M7.
  - Les formes secondaires.
  - L'atteinte neuro-méningée (plus rare que dans les LAL).

### 2. Evolution

- Une rémission complète est obtenue dans environ 75 % des cas
- La survie à 5 ans est :
  - De 30 à 40 % en moyenne.
  - Proche de 50 % dans les cytogénétiques favorables t(8;21) et inv(16).
  - De 80 % dans les leucémies aiguës promyélocyaires (M3).
- Une survie sans rechute à 5 ans est considérée comme une guérison.
- En dehors de la rechute, les complications tardives sont liées au traitement :
  - Cardiomyopathie due aux anthracyclines.
  - Stérilité, ménopause précoce.
  - Cancer et leucémie secondaires.

# LES LEUCEMIES AIGUËS LYMPHOBLASTIQUES

## EPIDEMIOLOGIE

### 1. Epidémiologie

- Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) représentent 30 % des cancers de l'enfant et 80% des LA rencontrées à cet âge, pour 20 % de LAM (répartition inverse chez l'adulte).
- Le pic de fréquence se situe entre 2 et 5 ans.
- Chez l'adulte l'incidence augmente progressivement avec l'âge.
- L'incidence annuelle est d'environ 1 cas /100.000 chez l'adulte et de 3 cas/100.000 chez l'enfant.



## 2. Facteurs de risque

- Les facteurs de risque de LAL sont moins connus que ceux des LAM.
- Les facteurs de risques reconnus sont :
  - L'exposition in utero aux rayons X.
  - L'exposition à des toxiques : dérivés du benzène, solvants.
  - La leucémie myéloïde chronique, seul syndrome myéloprolifératif pouvant s'acutiser en LAL.
  - Des pathologies génétiques : trisomie 21, neurofibromatose de Recklinghausen, syndrome de Schwachman, syndrome de Klinefelter, syndrome de Bloom, ataxie télangiectasie.

# DIAGNOSTIC

---

## 1. Circonstances de découverte

- Elles sont parfois identiques aux leucémies aiguës myéloblastiques :
  - Une insuffisance médullaire (syndrome anémique, syndrome hémorragique, syndrome infectieux).
  - Cependant, un syndrome tumoral modéré avec adénopathie, splénomégalie et/ou hépatomégalie est plus souvent noté dans les LAL que dans les LAM.
- Des douleurs osseuses spontanées sont présentes dans 10 % des cas :
  - Diffuses, prédominantes aux diaphyses proximales.
  - Parfois révélatrices, elles peuvent être source d'erreur diagnostique si la numération formule sanguine est normale, non pratiquée ou mal interprétée.
  - Les radiographies osseuses, quand elles sont pratiquées, montre la présence de bandes claires métaphysaires, notamment chez l'enfant.
- Les atteintes neurologiques initiales, méningite blastique ou atteinte des nerfs crâniens, sont peu fréquentes (5-10 %).
- Chez l'enfant de sexe masculin, il existe une atteinte testiculaire dans moins de 1 % des cas au diagnostic mais c'est une localisation plus fréquente de rechute.

## 2. Examen clinique

### a) *Evaluation des conséquences de l'insuffisance médullaire (cf. LAM)*

### b) *Recherche d'un syndrome tumoral*

- Splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies périphériques
- Examen buccal : de grosses amygdales peuvent être responsables d'une obstruction des voies aériennes supérieures chez l'enfant.
- Localisation neuro-méningée :
  - \* Céphalées.
  - \* Syndrome méningé.
  - \* Atteinte des nerfs crâniens avec, en particulier, un signe de la houppe (paresthésie, hypoesthésie ou anesthésie du menton).
  - \* Radiculalgies.
  - \* Syndrome de compression médullaire.
- Un syndrome cave supérieur doit être recherché. Il est la conséquence d'une localisation médiastinale thymique (LAL T) ou ganglionnaire (plutôt LAL B).
- D'autres localisations notamment extra-hématopoïétiques sont retrouvées dans moins de 5 % des cas :
  - \* Infiltration rénale.
  - \* Localisation cutanéomuqueuse.
  - \* Localisation pleurale, péricardique, pulmonaire.
  - \* Localisation testiculaire, ovarienne.

\* Adénopathies abdominales avec syndrome compressif.

c) *Un syndrome de leucostase* est plus rare que dans les LAM mais peut s'observer notamment chez l'enfant hyperleucocytaire (>100 G/L).

d) *Enfin, l'évaluation de l'état général du patient et de ses antécédents* est un élément majeur de la démarche diagnostique chez l'adulte.

### 3. Diagnostic positif

#### a) Numération formule sanguine et hémogramme

- Comme dans les LAM, la NFS montre une anémie normocytaire ou macrocytaire arégénérative, une thrombopénie et une neutropénie témoignant de l'insuffisance médullaire.
- Des blastes circulants sont observés à l'hémogramme dans une grande majorité de cas.
- Une ponction médullaire permet la réalisation d'un myélogramme, d'un examen cytochimique, d'un immunophénotypage, d'un caryotype et d'un examen de biologie moléculaire.

#### b) Myélogramme (+++)

- La moelle est riche et infiltrée par plus de 20% de blastes (en pratique souvent plus de 90%).
- Les blastes sont généralement de taille petite à moyenne, avec un haut rapport nucléocytoplasmique et dépourvus de granulation (cf. Figure)
- La classification FAB (L1, L2, L3) repose sur l'examen de la taille de la cellule, de la forme du noyau, de la présence de nucléole, du rapport nucléocytoplasmique, de l'aspect de la chromatine et de la basophilie du cytoplasme. Cette classification a pour principal intérêt de distinguer les formes L3 ou leucémies de Burkitt qui bénéficient d'un traitement différent.

#### c) Etude cytochimique

- Elle a pour intérêt de distinguer une LAL d'une LAM indifférenciée : les réactions des myéloperoxydases et des estérases sont négatives
- L'intérêt de la cytochimie est mineur par rapport à l'immunophénotypage qui confirme l'appartenance à la lignée lymphoïde.

#### d) Immunophénotypage des blastes

- Il est essentiel dans la classification des leucémies aiguës lymphoblastiques :
  - Il confirme le diagnostique de LAL et met en évidence des marqueurs d'immaturité : CD34, TdT (terminal deoxyribonucleotidyl transferase).
  - Il différencie les LAL de la lignée B de celle de la lignée T (conséquences thérapeutiques et pronostiques) :
    - \* LAL B : CD19, CD20, CD22, CD79a et IgM (surface/cytoplasme).
    - \* LAL T : CD1a, CD2, CD3 (surface/cytoplasme), CD4, CD5, CD7 et CD8.
- L'immunophénotypage permet par ailleurs :
  - De classer ces LAL selon leur stade de différenciation (pronostique).
  - De rechercher l'expression de l'antigène CD10 (CALLA). Sa présence définit le groupe des LAL "communes". Son absence est de mauvais pronostic (forme immature).
  - De rechercher la co-expression d'antigènes myéloïdes (CD13, CD33) de mauvais pronostic et souvent associée à une translocation t(9;22).

#### e) Caryotype

- Il est un des marqueurs pronostiques majeurs (+++).
- Il montre des anomalies de nombre :
  - \* Hypoploïdie (<45 chromosomes) de mauvais pronostic.
  - \* Hyperploïdie (>46 chromosomes) de bon pronostic.
- Les anomalies de structure les plus fréquentes associées à un mauvais pronostic sont :

- \* La translocation t(9;22) (chromosome Philadelphie, présent également dans la LMC), fréquente chez l'adulte (25 % des LAL B), rare chez l'enfant (3 %).
- \* La translocation t(4;11) fréquente chez l'enfant de moins de 1 an (> 50 %) et associé à l'absence de CD10.
- Dans les LAL L3 de Burkitt, on retrouve des anomalies touchant le chromosome 8 (oncogène c-myc), dont la plus fréquente est la translocation t(8;14).

#### f) *Biologie moléculaire*

- La biologie moléculaire est systématique et a deux objectifs :
  - \* La détection des transcrits de fusion correspondant aux translocations fréquentes :
    - On recherche notamment les transcrit BCR-ABL (t(9;22)), MLL-AF4 (t(4;11)) ainsi que d'autres comportant un intérêt pronostique.
  - \* La détection des réarrangements des gènes des immunoglobulines (Ig) et du récepteur T (TCR) :
    - Cette technique met en évidence le caractère clonal de la prolifération (réarrangement spécifique du clone).
    - Son intérêt est de détecter, après la rémission, le taux résiduel de cellules leucémiques grâce à cette signature spécifique.

## BILAN

---

- Le bilan est très proche de celui des LAM (cf.). On recherchera systématiquement :
  - Une coagulopathie de consommation (CIVD).
  - Un syndrome de lyse tumorale et ses conséquences métaboliques.
  - Un foyer infectieux en cas de fièvre.
- Le bilan d'extension tumorale recherche :
  - Un gros médiastin à la radiographie de thorax (surtout présent dans les LAL T++).
  - Un syndrome tumoral abdominal par une échographie, notamment en cas de point d'appel clinique.
  - Un envahissement méningé par une ponction lombaire systématique (+++) réalisée après disparition de la CIVD ou correction d'une thrombopénie. Cette PL est souvent réalisée après diminution de la blastose sanguine chez les patients hyperleucocytaire, le principal risque étant de conclure à tort sur une PL hémorragique à un envahissement méningé. Le risque d'"inoculation" du LCR existe probablement mais sa fréquence et ses conséquences sont difficilement évaluables.
- Le même bilan préthérapeutique est effectué dans les LAL et dans les LAM.
- Le typage HLA (en fonction des indications d'allogreffe).

## PRINCIPES THERAPEUTIQUES

---

### 1. Traitement spécifique

- Il repose sur la chimiothérapie. Plusieurs classes médicamenteuses sont employées :
  - Corticoïdes (+++) : prednisone et dexaméthasone ont une place majeure.
  - Alcaloïdes de la pervenche (poisons du fuseau mitotique) : vincristine (++), vinblastine.
  - Anthracyclines (inhibiteur de topoisomérase II).
  - Cyclophosphamide (agent alkylant).
  - Méthotrexate (anti-folique).
  - L-asparaginase (inhibiteur de la synthèse protéique).
  - Autres : aracytine, 6-mercaptopurine...
- Ainsi que dans les LAL, plusieurs phases de traitement se succèdent :

- **L'induction :**
  - \* Objectif = obtention de la rémission complète.
  - \* Polychimiothérapie (4-6 médicaments) séquentielle durant 1 mois.
- **La consolidation :**
  - \* Phase de polychimiothérapie moins intensive.
- **Les intensifications retardées :**
  - \* Phases de polychimiothérapie intensive.
- **L'entretien :**
  - \* Prolonge le traitement pour un total de 2 ans.
- **Des injections intrathécales de chimiothérapie** sont systématiquement réalisées à titre préventif. En cas de localisation neuro-méningée et parfois de façon préventive, on y associe une irradiation encéphalique.
- L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est réservée aux sujets jeunes présentant des facteurs de risques de rechute.
- L'autogreffe fait également partie de l'arsenal d'intensification retardée dans certaines équipes.
- Pour les LAL avec t(9;22), l'imatinib (Glivec®), un inhibiteur spécifique de l'oncogène BCR/ABL, est utilisé systématiquement en association au traitement par chimiothérapie. L'impact de cette molécule sur le pronostic de ces LAL est en cours d'évaluation.
- Les LAL de Burkitt sont traitées selon des protocoles de chimiothérapie différents.

## 2. Prise en charge des complications

- Elle est semblable à celle décrite pour les LAM.

# EVOLUTION

## 1. Evaluation de la réponse au traitement

- Les outils de cette évaluation se sont beaucoup développés durant les dix dernières années.
- On apprécie :
  - La réponse clinique : disparition du syndrome tumoral.
  - La " corticosensibilité " : disparition de la blastose sanguine après une première semaine d'administration de corticoïdes.
  - La " chimiosensibilité " : disparition de la blastose médullaire après administration de la chimiothérapie.
  - L'obtention de la rémission complète : NFS et myélogramme normaux.
  - La maladie résiduelle en biologie moléculaire :
    - \* Cette outil utilise la signature spécifique de la prolifération clonale (soit réarrangement des Ig ou du TCR, soit transcrit de fusion) pour déterminer le taux de cellules persistant dans le sang ou la moelle au delà de la rémission.
    - \* Alors que la cytologie ne détecte qu'une cellule leucémique sur 10 ou 100, cet outil permet de détecter jusqu'à 1 cellule leucémique sur 100.000.

## 2. Facteurs pronostiques

- Comme dans les LAM, le pronostic immédiat peut être engagé du fait d'une complication sévère.
- Les facteurs pronostiques principaux sont :
  - L'âge inférieur à 1 an et supérieur à 10 ans.
  - L'hyperleucocytose.
  - Le phénotype :
    - \* Les LAL T sont associées à un plus mauvais pronostic que les LAL B.
    - \* L'absence d'antigène CD10 (CALLA) est de mauvais pronostic.

- La cytogénétique (cf.).
- La réponse au traitement : corticosensibilité, chimiosensibilité, obtention de la RC et taux de maladie résiduelle à la RC.
- Certains facteurs sont liés : les LAL immatures CD10 présentant des anomalies de MLL (11q23) sont fréquentes chez l'enfant de moins de 1 an.
- D'autres facteurs pronostiques ont été rapportés :
  - Le sexe masculin.
  - La race noire.
  - Les atteintes neuroméningées..

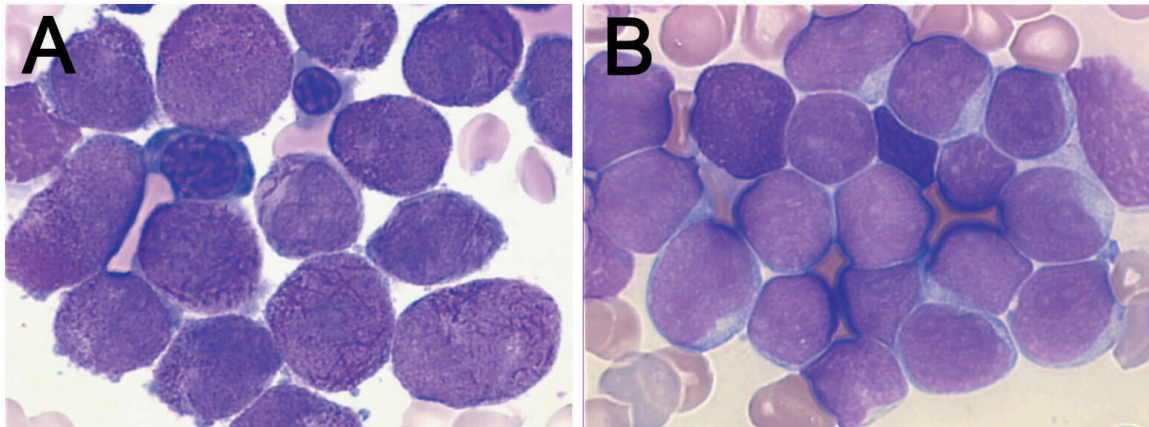
### 3. Evolution

- Le pronostic des enfants diffère de celui des adultes.
- Chez les enfants :
  - Le taux de rémission est supérieur à 95 %.
  - La survie à 5 ans est environ de 80 %.
  - Les principaux objectifs actuels sont d'identifier plus précisément :
    - \* Les patients à risque de rechute pour leur proposer des traitements plus intensifs.
    - \* Les patients de " risque favorable " pour diminuer les doses de chimiothérapies et donc les toxicités secondaires (notamment toxicité cardiaque des anthracyclines).
- Chez l'adulte :
  - Le taux de rémission n'est que de 80-85 %.
  - La survie à 5 ans est de 30 à 40 %.
  - Les principaux objectifs actuels sont d'évaluer :
    - \* Des protocoles thérapeutiques inspirés de ceux réalisés en pédiatrie (plus intensifs, parfois plus toxiques).
    - \* La place de l'imatinib (Glivec®) dans le groupe de très mauvais pronostic des LAL avec t(9;22).

Figure. Myélogrammes. (A) LAM M3 : blastes hypergranuleux et corps d'Auer en fagots. (B) LAL : petits blastes au cytoplasme sans grain, aux noyaux nucléolés (Dr. M.-T. Daniel, Hôpital Saint-Louis, Paris)

## POINTS FORTS

- Présentation clinique
  - Syndrome tumoral
  - Insuffisance médullaire
- Le diagnostic positif guide la thérapeutique
  - = myélogramme, cytochimie, immunophénotypage
  - LAM ou LAL ?
  - Si LAL : LAL L1/L2 ou L3 (de Burkitt) ?
  - Si LAL L1/L2 : LAL B ou LAL T ?
  - Si LAL B : t(9;22) ou autre ?
- Classification :
  - FAB encore en vigueur, OMS en évaluation.
  - Identifier formes secondaires +++
- Diagnostic et prise en charge urgente des complications (+++)
  - Syndrome tumoral compressif (syndrome cave supérieur...)
  - Syndrome de leucostase
  - Syndrome de lyse tumorale
  - Syndrome hémorragique : CIVD, thrombopénie
  - Syndrome infectieux
- Pronostic = age, leucocytose, cytogénétique, réponse au traitement



# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# HÉMATOLOGIE

## Leucémies lymphoïdes chroniques

I-10-163

Dr Nicolas BOISSEL  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.

# Leucémies lymphoïdes chroniques

## Objectifs :

### – Diagnostiquer une leucémie lymphoïde chronique

- La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une prolifération monoclonale maligne de lymphocytes matures de la lignée B infiltrant la moelle, les ganglions et la rate. L'hyperlymphocytose résulte du passage dans le sang des cellules lymphoïdes médullaires.
- Le diagnostic repose sur l'immunophénotypage des lymphocytes du sang et permet d'éliminer les principaux diagnostics différentiels que sont les autres hémopathies lymphoïdes leucémisées.
- Dans la moitié des cas, la prise en charge repose initialement sur une simple surveillance.

## PHYSIOPATHOLOGIE

- L'étude du profil d'expression des gènes des cellules de LLC a montré qu'il s'agit de lymphocytes B de type mémoire (ayant rencontré l'antigène).
- L'accumulation des lymphocytes dans la moelle, le sang et les organes lymphoïdes secondaires est plutôt due à un défaut d'apoptose des cellules qu'à un excès de prolifération. Ceci explique l'évolution très lente de la maladie.
- L'analyse cytogénétique met en évidence des anomalies récurrentes : délétions 17p, 13q, 11q ; trisomie 12... Bien que la présence de certaines d'entre elles soient liées au pronostic, leur recherche n'est toujours pas pratique courante (difficultés techniques, faible retentissement sur la prise en charge).

## EPIDEMIOLOGIE

- L'incidence annuelle est d'environ environ 5 cas pour 100.000 habitants.
- L'âge médian de survenue est de 65 ans. Le diagnostic de LLC est rare avant 40 ans.
- Le sexe ratio est déséquilibré avec un excès d'incidence chez l'homme : H>F (2).

## DIAGNOSTIC POSITIF

### 1. Signes cliniques

- Dans 50 % des cas, il s'agit d'une découverte fortuite (souvent hyperlymphocytose sur numération systématique).
- Le syndrome tumoral associé :
  - Polyadénopathies superficielles :
    - \* Multiples, bilatérales et symétriques.



- \* Indolores, non inflammatoires, non compressives.
- \* Des adénopathies profondes peuvent être mis en évidence par scanner ou échographie mais ne sont pas systématiquement recherchées.
- \* La biopsie ganglionnaire n'est pas réalisée et montrerait une disparition de l'architecture ganglionnaire et une infiltration diffuse par des lymphocytes matures.
- Splénomégalie (50-75 % des cas).
- Hépatomégalie : plus rare, elle peut s'accompagner d'une cholestase biologique.

## 2. Examens hématologiques

### a) Hémogramme

- Hyperlymphocytose sanguine ( $>4000/\text{mm}^3$ )
- Frottis sanguin (Figure) :
  - \* Petits lymphocytes au noyau arrondi et à la chromatine mottée, au cytoplasme peu abondant.
  - \* Présence d'ombres de Gumprecht correspondant à des noyaux de cellules écrasées lors du frottis (fragilité cellulaire).
- Anémie et thrombopénie peuvent exister au diagnostic.

### b) Immunophénotypage des lymphocytes circulants (cytométrie de flux)

- = Élément principal du diagnostic positif +++ :
- \* Positivité des marqueurs B : CD19, CD20, CD22
- \* Expression du CD5 (marqueur des pan-T, présent sur une rare sous-population de B)
- \* Faible expression des IgM de surface
- \* Argument de clonalité : positivité des chaînes légères  $\gamma$  ou  $\kappa$
- \* Positivité du CD23 et négativité du CD10

### c) Explorations médullaires (non réalisées en pratique)

- Myélogramme : moelle riche,  $>30\%$  de lymphocytes matures
- Biopsie ostéo-médullaire : infiltration de type diffuse ou nodulaire (facteur pronostic pour certains)

## 3. Autres examens complémentaires

- Electrophorèse des protéines plasmatiques
  - Hypogammaglobulinémie.
  - Immunoglobuline monoclonale (10 % des cas) : IgM, parfois IgG, rarement IgA.
- Test de Coombs direct :
  - Recherche d'une anémie hémolytique auto-immune (cf. complications).
  - Le test peut-être positif sans s'accompagner d'anémie ou d'hémolyse.
- LDH et uricémie (reflet de la masse tumorale).
- Un bilan morphologique (scanner, échographie abdominale) n'est pas réalisé systématiquement.

# DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

## 1. Etiologies bénignes

- Le diagnostic différentiel est assuré par l'examen morphologique :

### a) Hyperlymphocytoses T

- Infections chroniques : tuberculose, syphilis.
- Infections virales :
  - \* Syndromes mononucléosiques (EBV, VIH, CMV...).
  - \* Autres : VHB, VHC.
- Infections bactériennes : coqueluche (rare chez l'adulte).

**b) Hyperlymphocytose B polyclonale persistante**

- Terrain : femme jeune fumeuse.
- Lymphocytes bi-nucléés (Figure).
- Association avec HLA-DR7 et présence récurrente d'un isochromosome 3q.
- Evolution bénigne.

**2. Etiologies malignes : les hémopathies leucémiques.**

- Le diagnostic différentiel repose essentiellement sur
  - L'examen morphologique de l'hémogramme (Figure, +++).
  - L'immunophénotypage des cellules lymphoïdes circulantes.
- L'immunophénotypage permet de calculer le score de Matutes qui, lorsqu'il est élevé ( $\geq 4$ ), est très en faveur du diagnostic de LLC.

**Score de Matutes**

Marqueur	0 point	1 point
● CD5	-	+
● CD23	-	+
● CD79b/CD22	Forte	Faible
● FMC7	+	-
● Immunoglobuline de surface	Forte	Faible

- On peut parfois avoir recours à des examens de cytogénétique ou de biologie moléculaire.

**a) Hémopathies B**

- Leucémie polylmphocytaire (LPL) :
  - \* Morphologie : cellules plus grandes, gros nucléole.
  - \* Phénotype : immunoglobulines de surface fortement exprimées, FMC7+
  - \* Présentation clinique plus agressive que la LLC
  - \* Existence de formes frontières LLC/LPL et d'évolution de LLC vers une LPL
- Phase leucémique de lymphome non hodgkinien :
  - \* Lymphome folliculaire (Figure) :
    - Morphologie : petites cellules, noyau clivé (en grain de café)
    - Phénotype : FMC7+, CD23-, CD5-
    - Cytogénétique : t(14;18) (chr. 14 = locus des chaînes lourdes des Ig ; chr 18 = bcl-2)
    - Biologie moléculaire : recherche du transcrit IgH-bcl2
  - \* Lymphome du manteau (Figure) :
    - Morphologie : cellules plus grandes, noyaux irréguliers
    - Phénotype : CD5+ mais FMC7+ et CD23-
    - Cytogénétique : t(11;14) (chr. 14 = locus IgH ; chr 18 = cycline D1)
    - Biologie moléculaire : recherche de la surexpression de cycline D1
  - \* Lymphome de la zone marginale.
  - \* Lymphome splénique à lymphocytes villeux :
    - Morphologie : lymphocytes d'aspect " villeux "
    - Splénomégalie

- Leucémie à tricholeucocytes (Figure)
  - \* Morphologie : cellules lymphoïdes "chevelues".
  - \* Phénotype : CD5-, FMC7+, CD11c+, CD25+
- Maladie de Waldenström
  - \* Morphologie : prolifération lymphoplasmocytaire
  - \* Présence d'une IgM monoclonale circulante importante (macroglobulinémie)

### b) Hémopathies T

- Leucémie polylmphocytaire T :
  - \* Morphologie proche des LPL B.
  - \* Phénotype T (CD3+, CD4+).
  - \* Pronostic défavorable.
- Leucémie à cellules T de l'adulte (ATL : Adult T-cell Leukemia) :
  - \* Liée à l'infection par HTLV-I.
  - \* Morphologie : noyaux polylobés, en "trèfle", en "fleur" (Figure).
  - \* Phénotype T (CD3+, CD4+).
  - \* Pronostic redoutable des formes aiguës leucémisées.
- Syndrome de Sezary :
  - \* Forme leucémique d'un lymphome T épidermotrope (Mycosis fungoïde).
  - \* Morphologie : noyaux cérébriformes.
  - \* Phénotype T CD3+, CD4+.
- Leucémie à LGL (large granular lymphocytes : grands lymphocytes à grains) :
  - \* Morphologie : cytoplasme abondant, présence de grains.
  - \* Phénotype : T ou NK.
  - \* Association avec polyarthrite rhumatoïde, neutropénie et splénomégalie (Syndrome de Felty).

## COMPLICATIONS

### 1. Infections

- Elles constituent la première cause de mortalité.
- Les infections sont récurrentes chez 80 % des patients :
  - Infections bactériennes :
    - \* Pneumopathies communautaires.
    - \* Infections ORL, septicémies.
    - \* Tuberculose.
  - Infections virales (herpes, zona).
  - Infections opportunistes : candida, aspergillose, pneumocystose.
- Elles sont secondaires :
  - A l'insuffisance médullaire.
  - Au déficit immunitaire (cellulaire et humoral).
  - Au traitement (chimiothérapie, anticorps monoclonaux).

### 2. Insuffisance médullaire

- Responsable de neutropénie (risque infectieux), d'anémie (syndrome anémique) et de thrombopénie (risque hémorragique)

### 3. Manifestations auto-immunes

- Il s'agit principalement de manifestations hématologiques.

#### a) Anémie hémolytique auto-immune

- Test de Coombs direct positif de type IgG ou IgG + complément, avec présence d'anticorps "chauds" dirigés contre les antigènes du système Rhésus.
- Parfois il s'agit d'une agglutinine froide de type IgM (anti I ou anti i) avec Coombs direct

de type complément seul.

**b) Erythroblastopénie auto-immune**

- Anémie avec effondrement du taux de réticulocytes.
- Le myélogramme met en évidence une absence de précurseur érythroïde.

**c) Purpura thrombopénique auto-immun (PTAI)**

- Myélogramme : présence normale ou augmentée des mégacaryocytes.

- Ces manifestations peuvent aggraver une cytopénie préexistante (insuffisance médullaire, hypersplénisme, toxicité des chimiothérapies)
- D'autres manifestations auto-immunes plus rares ont été décrites :
  - Maladie de Willebrand acquise, anticorps anti-facteur VIII.
  - Syndrome néphrotique, glomérulonéphrite (dépôts d'Ig).
  - Angio-œdème acquis (anti-C1 estérase), pemphigus paranéoplasique...

#### 4. Syndrome de Richter (3-10 % des cas)

- Il s'agit d'une transformation de cette hémopathie de bas grade en lymphome non hodgkien de haut grade.
- Les signes évocateurs sont :
  - AEG, fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids.
  - Augmentation de taille des adénopathies (asymétriques, inflammatoires, douloureuses).
  - Augmentation de la splénomégalie.
  - Augmentation des LDH.
- Diagnostic de certitude = biopsie ganglionnaire et examen histologique.
- L'évolution est défavorable (chimiorésistance).

#### 5. Autres cancers ou hémopathies

- Il existe une augmentation de l'incidence des cancers solides (10% des cas).
- La survenue de leucémies aiguës est exceptionnelle. Elles sont secondaires au traitement (chloraminophène).

## PRONOSTIC - EVOLUTION

- Du fait de l'hétérogénéité de l'évolution, il est fondamental d'avoir des critères pronostiques permettant de séparer les formes graves évolutives des formes peu ou non graves.

#### 1. Syndrome tumoral

- La classification de Binet évalue le syndrome tumoral sur :
  - Le nombre d'aires lymphoïdes envahies sur les 5 définies comme :
    - \* La tête et le cou.
    - \* La région axillaire.
    - \* La région inguinale.
    - \* La rate.
    - \* Le foie.
  - L'existence d'une anémie et d'une cytopénie.

## Classification de Binet

	Fréquence du diagnostic	Critères	Survie médiane
Stade A	50 %	$\alpha$ Hb > 10 g/dl $\alpha$ plaquettes > 100.000/mm <sup>3</sup> $\alpha$ moins de 3 territoires ganglionnaires atteints	> 10 ans
Stade B	35 %	$\alpha$ 3 territoires ou plus atteints $\alpha$ Hb > 10 g/dl $\alpha$ plaquettes > 100.000 mm <sup>3</sup>	7 ans
Stade C	15 %	$\alpha$ Hb < 10 g/dl <b>ou</b> $\alpha$ plaquettes < 100.000 mm <sup>3</sup>	5 ans

- La classification de Rai est moins utilisée en France

## Classification de Rai

	Lymphocytose > 5000/mm <sup>3</sup>	Adénopathies	Splénomégalie	Anémie < 11 g/dl	Thrombopénie < 100.000/mm <sup>3</sup>	Survie médiane
Stade 0	+					> 10 ans
Stade I	+	+				9 ans
Stade II	+	+/-	+			7 ans
Stade III	+	+/-	+/-	+		5 ans
Stade IV	+	+/-	+/-	+/-	+	5 ans

## 2. Autres marqueurs biologiques

- La recherche de nouveaux facteurs pronostiques est notamment justifiée par le fait que 50% des patients son Stade A dans la classification de Binet. La recherche de critères prédictifs d'évolutivité rapide et donc pouvant inciter à débiter un traitement est importante.
- Parmi ces facteurs pronostiques, on retrouve :
  - Le temps de doublement de la lymphocytose :
    - \* De mauvais pronostic si inférieur à 12 mois.
    - \* Indique l'initiation d'un traitement de façon assez consensuelle.
  - Les marqueurs sériques des hémopathies lymphoïdes : LDH et  $\beta$ 2-microglobuline.
  - La cytogénétique :
    - \* Anomalies évaluées par FISH plutôt que par caryotype conventionnel (mitoses difficiles à obtenir).

- \* Mauvais pronostic : délétions 17p, 11q, trisomies 12.
- \* Examen non réalisé systématiquement.
- Hypermutations somatiques des gènes des immunoglobulines :
  - \* 50 % des patients sans mutations : maladie peu évolutive.
  - \* 50 % des patients avec mutations : mauvais pronostic.
  - \* non évalué en routine (technique lourde).
- Autres facteurs de mauvais pronostic :
  - \* CD23 soluble sérique augmenté.
  - \* Expression du CD38 sur les lymphocytes.
  - \* Expression de Zap70.

### 3. Evolution

- La LLC est une maladie non curable (mis à part les rares cas de patients jeunes traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques).
- Sous traitement, la rémission complète correspond à :
  - La disparition du syndrome tumoral
  - La normalisation de l'hémogramme et du myélogramme
- Les principales causes de décès sont les complications infectieuses et hématologiques.

## TRAITEMENT

---

### 1. Thérapeutique anti-leucémique

- Abstention thérapeutique et surveillance.

#### a) Chlorambucil (*Chloraminophène®*, agent alkylant)

- Traitement historique de référence per os.
- Administration continue ou discontinue.
- Peu de rémission complète (10 %).
- Emploi alternatif du cyclophosphamide (Endoxan®, agent alkylant).
- Risque de myélodysplasie et de leucémie secondaire au long cours.

#### b) Polychimiothérapie type CHOP

- Association de cyclophosphamide, doxorubicine, Oncovin® (vincristine) et prednisone.
- Cure mensuelle (4 jours).
- Augmentation du taux de rémission mais pas de la survie.

#### c) Fludarabine (*analogue des purines*)

- Monochimiothérapie intra-veineuse.
- Cure mensuelle de 5 jours (maximum 6 cures).
- Complications :
  - \* Myélosuppression.
  - \* Immunosuppression (très lymphotoxique) :
    - Augmentation du risque infectieux.
    - Prévention du risque de pneumocystose par BACTRIM.
    - Transfusion de produits sanguins irradiés (risque de GVH transfusionnelle).
  - \* Cytopénies auto-immunes (peuvent limiter son utilisation).
- Augmentation du délai avant la rechute mais pas de la survie.
- Association avec le cyclophosphamide.

#### d) Autres thérapeutiques

- Anticorps monoclonaux :
  - \* Rituximab (anti-CD20, Mabthera®).

- \* Alemtuzumab (anti-CD52, Campath®).
- \* Réservés aux rechutes.
- Greffe de moelle autologue ou allogénique discutée chez les sujets jeunes dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

## 2. Principes de traitement

- Stade A :
  - Abstention de thérapeutique, surveillance (clinique, hémogramme).
  - Traitement débuté si temps de doublement < 12 mois.
  - Evaluation de nouveaux critères pronostiques.
- Stade B/C :
  - La fludarabine est maintenant la drogue de première ligne, parfois associée au cyclophosphamide.
  - Chloraminophène chez le sujet âgé et fragile.
  - Polychimiothérapie de type CHOP en cas de non réponse ou de contre-indication à la fludarabine.

## 3. Traitement des complications

- Anémie et thrombopénie
  - Corticothérapie si destruction auto-immune
  - Support transfusionnel sinon
- Complications infectieuses
  - Prise en charge symptomatique
  - Perfusion d'immunoglobulines polyvalentes si infections répétées dans un contexte d'hy-pogammaglobulinémie
  - Prophylaxie anti-pneumocystose par Bactrim®, notamment si traitement par fludarabine
- Polychimiothérapie si syndrome de Richter

### POINTS FORTS

- La LLC est une hémopathie lymphoïde de bas grade du sujet âgé.
- Diagnostic = immunophénotypage des lymphocytes circulants (+++)
- Complications principales =
  - Infection (+++),
  - Insuffisance médullaire,
  - Cytopénies auto-immunes,
  - Syndrome de Richter
- Facteur pronostique principal = Score de Binet

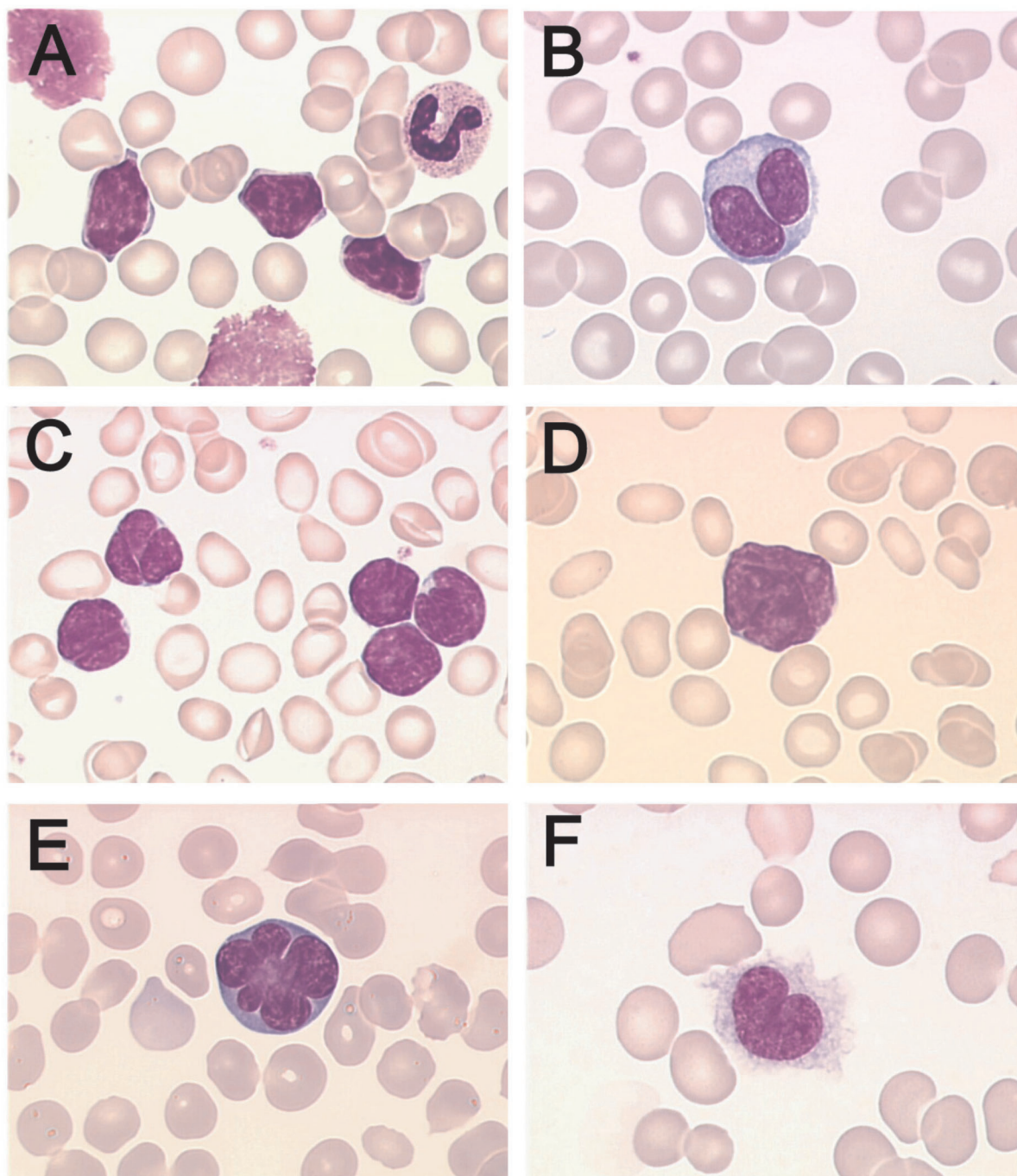


Figure. Hémogrammes. (A) Petits lymphocytes matures et ombres de Gumprecht dans une LLC. (B) Lymphocyte binucléé dans une hyperlymphocytose polyclonale bénigne. (C) Phase leucémique de lymphome folliculaire : petites cellules lymphoïdes clivées (en " grain de café "). (D) Phase leucémique de lymphome du manteau : cellule de plus grande taille au noyau irrégulier. (E) Cellule au noyau polylobé dans une leucémie T de l'adulte (lié à HTLV-I). (F) Cellule chevelue au noyau réniforme d'une leucémie à tricholeucocytes (Dr. M.-T. Daniel, Hôp. Saint-Louis, Paris)



# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# HÉMATOLOGIE

## Lymphomes malins

I-10-164

Dr Nicolas BOISSEL  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.

# Lymphomes malins

## Objectifs :

- Diagnostiquer un lymphome malin

## LYMPHOMES NON HODGKINIEN

- Les lymphomes non hodgkinien sont des proliférations clonales tumorales se développant à partir de cellules lymphocytaires B ou T et plus rarement NK (natural killer).
- Ils font partie de l'entité plus large des hémopathies lymphoïdes ou des syndromes lymphoprolifératifs, dont une nouvelle classification a récemment été proposée.
- Les lymphomes diffèrent par leur présentation clinique, histologique, immunologique et cytogénétique.
- La connaissance de ces différents facteurs permet de définir au mieux la prise en charge des patients et d'évaluer leur pronostic.
- La maladie de Hodgkin, bien que récemment rattachée aux hémopathies de la lignée B, est traitée dans un chapitre indépendant (N°164-B), du fait des particularités de l'évaluation clinique, pronostique et de sa thérapeutique.

## EPIDEMIOLOGIE

### 1. Epidémiologie

- L'incidence des lymphomes est en perpétuelle augmentation (+75% en 20 ans).
- Le nombre de cas diagnostiqués chaque année en Europe est d'environ 15 cas/100.000 hab/an.
- Les raisons de cette augmentation ne sont pas claires et probablement multiples :
  - La survenue de l'épidémie de VIH.
  - Le vieillissement de la population, l'incidence augmentant progressivement avec l'âge.
  - L'exposition à des toxiques, pesticides.
- C'est le 7ème cancer par ordre de fréquence en France.

### 2. Facteurs de risque

- Les facteurs de risques restent dans la plupart des cas inconnus.
- Certaines infections, notamment virales jouent un rôle important dans la survenue des lymphomes :
  - Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est le virus le plus impliqué (certaines maladie de Hodgkin, lymphome de Burkitt endémique, lymphomes liés au VIH, lymphoprolifération du transplanté ...)
  - Le virus HTLV-I a été retrouvé dans les leucémies/lymphomes T de l'adulte que l'on observe principalement en zone endémique (Caraïbes, Japon, Afrique de l'ouest).
  - Le virus herpétique HHV-8, responsable de la maladie de Kaposi, est associé à des formes rares de lymphomes des séreuses de l'immunodéprimé.
  - Le virus VIH n'est pas directement responsable de la transformation maligne mais favorise la

- survenue de lymphomes par l'immunodépression induite.
- Le virus de l'hépatite C est impliqué dans la physiopathologie de certaines hémopathies chroniques mais, là encore, probablement de façon indirecte (stimulation antigénique).
  - L'infection à *Helicobacter pylori* est associée au développement de lymphomes intestinaux, probablement également par le biais d'une stimulation antigénique prolongée.
  - Certains terrains dysimmunitaires autres que l'infection VIH prédisposent à la survenue de lymphomes :
    - Les déficits immunitaires congénitaux : ataxie télangiectasie, syndrome de Wiskott-Aldrich, déficit immunitaire combiné sévère (SCID)...
    - Les transplantations de moelle ou d'organe.
    - Certaines pathologies auto-immunes : syndrome de Goujerot-Sjögren, thyroïdite de Hashimoto, maladie cœliaque.
  - L'exposition à des toxiques, des pesticides a également été incriminée.

## BASES DE LA CLASSIFICATION

### 1. Principes

- Les hémopathies lymphoïdes regroupent deux types de pathologies dont les appellations sont " historiques " :
  - Les leucémies désignent des hémopathies lymphoïdes dont la présentation clinico-biologique est celle d'un excès de leucocytes dans le sang (leuco : blanc, hème : le sang). C'est le cas :
    - \* De la leucémie aiguë lymphoblastique = LAL (prolifération lymphoïde immature).
    - \* De la leucémie lymphoïde chronique = LLC, des leucémies polymphocytaires, de la leucémie à tricholeucocytes (proliférations lymphoïdes matures)...
  - Les lymphomes désignent historiquement des pathologies à présentation tumorale avec envahissement des organes lymphoïdes (ganglions, rate, parfois moelle osseuse...).
- La frontière entre ces deux entités est mince :
  - Les leucémies peuvent avoir une présentation tumorales (LAL, LLC).
  - Les lymphomes, notamment de bas grade, peuvent se présenter sous forme leucémique (hyperlymphocytose atypique) : lymphome folliculaire, du manteau ou de la zone marginale en phase leucémique.
  - Certaines appellations correspondent aux présentations leucémiques ou lymphomateuses d'une même maladie :
    - \* LLC et lymphome lymphocytaire.
    - \* LAL et lymphome lymphoblastique.
    - \* LAL de Burkitt et lymphome de Burkitt.
- La classification des lymphomes s'est progressivement étoffée au fur et à mesure des nouvelles classifications.
- La récente classification de l'OMS (tableau 1) des hémopathies lymphoïdes prend en compte des données cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et parfois cytogénétiques. Elle distingue :
  - Les hémopathies B des hémopathies T/NK.
  - Les proliférations immatures des proliférations matures.
- Les proliférations lymphoïdes immatures sont les leucémies aiguës lymphoblastiques (N°162) et les lymphomes lymphoblastiques.
- Les proliférations matures peuvent se répartir en deux groupes selon l'évolutivité de la maladie :
  - Les hémopathies indolentes, autrefois appelées de " bas grade de malignité", sont caractérisées par une faible agressivité clinique, une évolution lente, mais également une sensibilité moindre à la chimiothérapie.
  - Les hémopathies agressives, autrefois appelées de " haut grade de malignité", ont une évolution plus rapide, s'accompagnent volontiers de signes généraux et sont plus sensibles à la chimiothérapie.

- La frontière entre ces deux groupes est parfois floue. Pour cette raison, ces groupes ne sont pas identifiés au sein de la classification OMS.
- Cette classification tend à rapprocher chaque hémopathie de sa contrepartie physiologique et donc du stade de différenciation B, T et NK auquel elle correspond.

## 2. Rappels sur la différenciation lymphocytaire.

### a) Différenciation lymphocytaire B (cf. Figure 1)

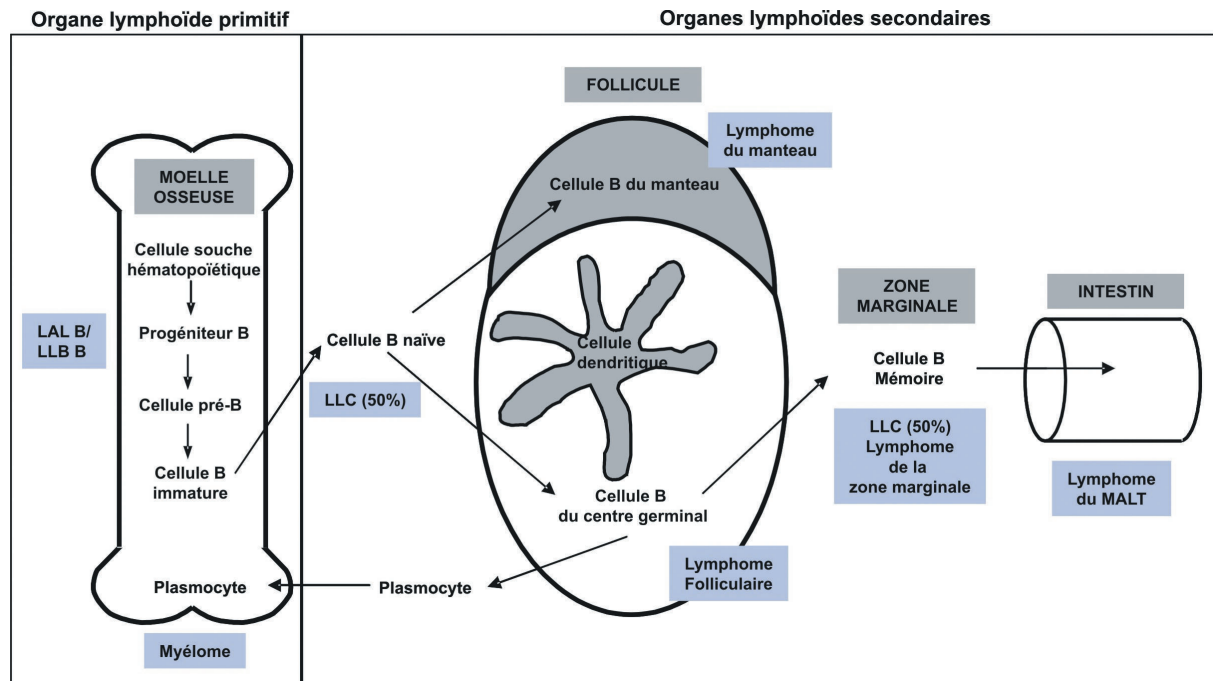
- Le lymphocyte B se développe à partir d'une cellule souche hématopoïétique située dans la moelle osseuse.
- La cellule pro-B exprime des marqueurs B et débute le réarrangement du locus codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines (IgH), dont l'expression est intra-cytoplasmique au stade pré-B.
- Le réarrangement du locus codant pour les chaînes légères conduit à l'expression membranaire d'une IgM complète et donc au stade de lymphocyte B mature. L'expression membranaire d'IgD est également possible par épissage alternatif. Le lymphocyte exprime alors les marqueurs B CD19 et CD20.
- Le lymphocyte B naïf qui n'a pas rencontré l'antigène se retrouve dans le sang puis dans les organes lymphoïdes secondaires, au niveau des follicules primaires, au contact des cellules dendritiques folliculaires. Une sous-population de ces lymphocytes exprime le CD5 (retrouvé dans la LLC).
- En cas de rencontre avec l'antigène, le lymphocyte B prolifère et se différencie au sein d'une structure qui s'appelle le centre germinatif. A la périphérie de ce centre germinatif se constitue la zone du manteau où sont exclus les lymphocytes B n'ayant pas de spécificité pour l'antigène. Le follicule secondaire est formé du centre germinatif et du manteau.
- La maturation de ce lymphocyte B au contact de l'antigène s'accompagne :
  - \* De mutations somatiques des gènes codant pour la chaîne lourde et la chaîne légère de l'Ig aboutissant à une augmentation d'affinité de cette Ig pour l'antigène.
  - \* De la production de cellules B mémoires et de plasmocytes dédiés à la sécrétion d'anticorps.
  - \* D'un switch isotypique survenant essentiellement dans les cellules plasmocytaires filles de l'IgM vers l'IgG, l'IgA ou plus rarement l'IgE.
- Les lymphocytes mémoires résident principalement dans la zone marginale (ganglionnaire périphérique ou mésentérique, splénique) et expriment fortement les IgG à leur surface.
- Les plasmocytes retournent vers la moelle osseuse principalement et les muqueuses pour y sécréter leurs immunoglobulines (IgG, IgA, IgE).

### b) Différenciation lymphocytaire T

- Le lymphocyte T se différencie également à partir de la cellule souche hématopoïétique.
- Les précurseurs T migrent de la moelle ou du foie foetal vers le thymus (thymocytes) où ils réarrangent d'abord les locus codant pour les chaînes  $\gamma$  et  $\delta$  du récepteur T (TCR).
- En cas d'échec de ces réarrangements, le thymocyte réarrange les locus  $\alpha$  et  $\beta$  du TCR.
- Les thymocytes subissent ensuite :
  - \* Une sélection positive, qui aboutit à l'expression de CD4 (T auxiliaire) ou de CD8 (T cytotoxique).
  - \* Une sélection négative qui élimine les lymphocytes auto-réactifs.
- Les lymphocytes T qui quittent le thymus ont majoritairement un TCR  $\beta$ , une minorité exprime un TCR  $\delta$ . Ils expriment majoritairement les antigènes CD2, CD5 et CD7 et sont soit CD4+, soit CD8+, rarement CD4-CD8-.

### c) Différenciation lymphocytaire natural-killer (NK)

- Les cellules NK ont une différenciation proche des cellules T mais n'expriment pas de TCR.
- Leur fonction est proche de celle des lymphocytes T cytotoxiques. A ce titre, ils peuvent exprimer des marqueurs T comme le CD2, CD5, CD7 ou CD8 ainsi que le CD3 intra-cytoplasmique.
- Ils expriment d'autres marqueurs plus spécifiques comme le CD16, le CD56 et le CD57.



<b>Hémopathies Lymphoïdes B</b>	
<b>Cellules B immatures</b>	
•	LAL B/lymphome lymphoblastique B
<b>Cellules B matures</b>	
•	LLC B / <b>Lymphome lymphocytaire</b> ..... 7%
•	Leucémie prolymphocytaire B
•	<b>Lymphome lymphoplasmocytaire</b>
•	<b>Lymphome à cellules du manteau</b> ..... 6%
•	Lymphome de la zone marginale
–	– Lymphomes ganglionnaire des zones marginales
–	– Lymphome de la zone marginale splénique
–	– <b>Lymphome du MALT</b> ..... 8%
•	Leucémie à tricholeucocytes
•	<b>Lymphome folliculaire</b> 22%
•	<b>Lymphome diffus à grandes cellules B</b> ..... 30%
•	<b>Lymphome de Burkitt</b>
•	Pathologies plasmocytaires :
–	– Plasmocytome solitaire ou extra-osseux
–	– Myélome
–	– Amylose AL
–	– Maladie des chaînes lourdes

<b>Hémopathies Lymphoïdes T</b>	
<b>Cellules T immatures</b>	
• LAL T/lymphome lymphoblastique T	
<b>Cellules T matures</b>	
• Formes leucémiques	
– Leucémie pro-lymphocytaire T	
– Leucémie à cellules NK	
– Leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL)	
– (Leucémie/Lymphome T de l'adulte HTLV1+)	
• <b>Lymphomes T à prédominance ganglionnaire</b> ..... 7%	
– <b>Lymphome T périphérique non spécifié</b>	
– <b>Lymphome T angioimmunoblastique (LAI)</b>	
– <b>Lymphome anaplasique à grandes cellules</b>	
• Lymphomes T extraganglionnaires	
– Lymphomes cutanés	
* <b>Mycosis fongoïde / Syndrome de Sézary</b>	
* Lymphomes cutanés primitifs à grandes cellules anaplasiques	
* <b>Lymphome T sous-cutané de type panniculite</b>	
– Lymphome T/NK extraganglionnaire, type nasal	
– Lymphome T intestinal type entéropathique	
– Lymphome T gamma/delta hépatosplénique	

## LYMPHOMES B

- Ils représentent la majorité des lymphomes non hodgkiniens (85%).

### 1. Lymphomes " indolents "

#### a) *Lymphome lymphocytaire (type leucémie lymphoïde chronique)*

- Il s'agit du variant lymphomateux de la leucémie lymphoïde chronique, bien plus fréquente.
- La présentation clinique est donc tumorale (adénopathies, hépato-splénomégalie).
- L'envahissement médullaire est fréquent. Il n'y a pas ou peu de cellules lymphoïdes circulantes (sinon, il s'agit d'une LLC).
- Phénotype : CD5+, CD23+, FMC7- (N°163).

#### b) *Lymphome folliculaire*

- Le lymphome folliculaire est le plus fréquent des lymphomes indolents (20-25% des lymphomes).
- La présentation clinique est rarement tumorale focale, plus fréquemment diffuse (adénopathies superficielles et profondes, splénomégalie). L'atteinte médullaire est fréquente. Une hyperlymphocytose atypique peut être observée (forme leucémique, cf. Figure Question LLC n°163).
- Histologie : prolifération de cellules lymphoïdes du follicule (centrocytes, centroblastes) à prédominance folliculaire.

- Phénotype : CD5-, CD23-, CD10+
- Cytogénétique : translocation t(14;18) dans 80% des cas. Réarrangement du gène bcl-2 (chr. 18) conduisant à une surexpression de ce gène par rapprochement du locus des chaînes lourdes des immunoglobulines (chr. 14).
- L'évolution se fait vers une transformation en lymphome de haut-grade dans 75% des cas.

#### c) *Lymphome à cellules du manteau*

- Il représente 5 à 8% des lymphomes non hodgkiniens et survient plus volontiers après 50 ans.
- Le syndrome tumoral souvent diffus : adénopathies superficielles et profondes, splénomégalie, envahissement médullaire et sanguin (cf. Figure Question LLC n°163). Les localisations extra-ganglionnaires et notamment digestives sont fréquentes (polypose lymphomatoïde).
- Histologie : prolifération diffuse ou nodulaire (rarement localisée au manteau du follicule) de cellules lymphoïdes de taille petite à moyenne et aux noyaux irréguliers.
- Phénotype : CD5+, CD10-, CD23-.
- Cytogénétique : translocation t(11;14) dans 70% des cas aboutissant à une surexpression de la cycline D1 (chr. 11).
- L'évolution souvent initialement indolente peut être rapidement ou d'emblée agressive.

#### d) *Lymphomes de la zone marginale*

- Les lymphomes de la zone marginale regroupent trois entités distinctes que sont :
  - \* Les lymphomes de la zone marginale ganglionnaire.
  - \* Les lymphomes de la zone marginale splénique.
  - \* Les lymphomes extra-nodaux du MALT (mucosa-associated lymphoid tissue).
- Les lymphomes du MALT sont les plus fréquents. Les localisations les plus fréquentes sont : le tube digestif (principalement l'estomac), la peau, les glandes salivaires, les annexes oculaires, la thyroïde, le poumon. Ils surviennent dans un contexte de maladie auto-immune (thyroïdite, Goujerot-Sjögren) ou de portage d'*Helicobacter pylori* (localisation digestive).
- Phénotype : CD5-, CD10-, CD23-, IgM+
- Cytogénétique : t(11;18), t(1;14) avec surexpression de bcl-10, trisomie 3.
- L'éradication de l'*Helicobacter pylori* par traitement antibiotique et anti-sécrétoire peut permettre la guérison de certaines formes de lymphomes du MALT.

#### e) *Lymphome lymphoplasmocytaire*

- Le lymphome lymphoplasmocytaire est caractérisé par une prolifération lymphoïde (proche de la LLC) présentant des éléments de différenciation plasmocytaire.
- La présence d'une fraction monoclonale de type IgM est fréquente et réalise un tableau de macroglobulinémie de Waldenström pouvant être au premier plan de la symptomatologie clinique (hyperviscosité, auto-immunité).

## 2. Lymphomes agressifs

#### a) *Lymphomes diffus à grandes cellules B*

- Ils représentent 40% des lymphomes non hodgkiniens. Ils sont soit primitifs, soit secondaires à des hémopathies lymphoïdes de bas grade (LLC, lymphome folliculaire...)
- Cliniquement, il existe un syndrome tumoral ganglionnaire ou extra-ganglionnaire augmentant rapidement de taille. Dans 1/3 des cas, la présentation est focale. Les localisations intra-abdominales ou médiastinales sont de découverte plus tardive, très tumorales et parfois compressives.
- Histologie : de nombreux sous-types sont décrits. La prolifération est essentiellement faite de grandes cellules lymphoïdes atypiques.
- Phénotype : marqueurs B, IgM+, CD45+

**b) Lymphome de Burkitt**

- Le lymphome de Burkitt est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte.
- Il existe trois formes de lymphome de Burkitt :
  - \* Une forme endémique en Afrique équatoriale et liée au virus de l'EBV. Le syndrome tumoral est volontiers de localisation faciale.
  - \* Une forme sporadique moins associée à l'EBV. Le syndrome tumoral est plutôt abdominal.
  - \* Une forme survenant dans un contexte d'infection au VIH et où le rôle de l'EBV est prépondérant.
- Un envahissement méningé est fréquent avec, a minima, un signe de la houppe du menton.
- Histologie : cellules lymphoïdes de taille moyenne, au cytoplasme basophile, vacuolé ; nombreuses mitoses.
- Phénotype : marqueurs B, IgM+, CD5-, CD10+
- Cytogénétique : translocation t(8;14) fréquente avec réarrangement de l'oncogène c-myc (chr. 8).
- Le pronostic des lymphomes de Burkitt a été nettement amélioré par des schémas de chimiothérapie très intensifs. Son identification précoce est donc très importante.

**c) Lymphome lymphoblastique B**

- C'est un lymphome qui se développe à partir de précurseurs lymphoïdes B. Il ne représente qu'une minorité des lymphomes lymphoblastiques (10%) qui sont principalement de phénotype T.
- Il survient principalement chez l'enfant et l'adulte jeune.
- Sa prise en charge se rapproche de celle de son " pendant leucémique ", la LAL B, définie par une infiltration de la moelle par plus de 20% de blastes.

## LYMPHOMES T ET NK

---

- Moins fréquents que les lymphomes B, les lymphomes des lignées T et NK sont généralement plus agressifs.
- Le phénotype permet d'identifier l'appartenance à la lignée T.

**1. Lymphome lymphoblastique T**

- Il s'agit d'une prolifération de précurseurs lymphoïdes T, généralement observée chez l'enfant ou l'adulte jeune.
- Cliniquement, il se présente sous la forme d'une masse médiastinale (thymique) souvent compressive associée à des adénopathies supradiaphragmatiques. Le syndrome tumoral augmente rapidement de volume.
- La morphologie ne permet pas de distinguer ces cellules des blastes de LAL T.
- Leur prise en charge est, là encore, proche de celle des LAL T.

**2. Lymphome T périphérique**

- C'est le plus fréquent des lymphomes T mais il regroupe plusieurs sous-types de lymphomes mal définis dont l'origine des cellules T est post-thymique.
- La présentation clinique associe fréquemment des adénopathies diffuses et des signes généraux.
- Le phénotype de ces lymphomes est T, plus fréquemment C4 que CD8, et TCRab que TCRgd.

**3. Lymphome T angioimmunoblastique**

- Il s'agit d'un lymphome relativement agressif dont la présentation clinico-biologique associe :



- Des adénopathies généralisées, une splénomégalie.
- Une altération de l'état général avec des signes généraux d'évolutivité clinique (signes b).
- Un rash cutané.
- Une plasmocytose sanguine polymorphe (réactionnelle).
- Une hypergammaglobulinémie polyclonale.
- Des signes d'autoimmunité.
- Une implication du virus EBV est discutée.

#### 4. Lymphome anaplasique

- Lymphome de l'enfant et de l'adulte jeune qui associe des adénopathies et des localisations extraganglionnaires fréquentes, notamment cutanées.
- Le diagnostic histologique et phénotypique est parfois difficile et certains diagnostics différentiels sont parfois discutés : maladie de Hodgkin, lymphome à grande cellules B, carcinome.
- Cytogénétique : une translocation t(2;5) est retrouvée dans 2/3 des cas et peut aider au diagnostic positif. Elle induit une surexpression d'ALK (anaplastic lymphoma kinase).

#### 5. Lymphome/(leucémie) T de l'adulte

- Le lymphome T de l'adulte est dû au rétrovirus HTLV-I. Il survient donc essentiellement chez des patients d'origine japonaise ou caribéenne.
- Il existe quatre entités : aiguë, chronique, lymphomateuse et indolente.
- La présentation la plus fréquente est aiguë et associe :
  - Un syndrome tumoral : adénopathies, hépato-splénomégalie.
  - Des lésions cutanées, une atteinte osseuse lytique.
  - Une hyperleucocytose faite de cellules lymphoïdes à noyaux irréguliers (en " trèfle ", en " fleur", cf. Figure Question LLC n°163).
  - Une hypercalcémie.
  - Des LDH élevées.
- L'évolution des formes agressives (aiguës et lymphomateuse) est rapidement défavorable (survie médiane inférieure à un an).

#### 6. Lymphomes T épidermotropes : Mycosis fongoïde et Syndrome de Sezary

- Ces lymphomes représentent 70% des lymphomes cutanés.
- Le syndrome de Sezary correspond à la forme leucémique de la maladie, localisée à la peau dans le Mycosis fongoïde.
- Cliniquement, il existe un érythème plus ou moins étendu, pouvant évoluer jusqu'à un tableau d'érythrodermie, et des adénopathies.
- Dans le syndrome de Sezary, il existe des lymphocytes atypiques circulants avec des noyaux contournés dits " cérébriformes ".
- Phénotype : prolifération T $\beta$  habituellement CD4+.
- Les traitements des lymphomes épidermotropes dépendent de l'extension de la maladie :
  - Chimiothérapies topiques (caryolysine, carmustine).
  - PUVA-thérapie, photochimiothérapie extra-corporelle.
  - Mono ou poly-chimiothérapie systémique dans les stades avancés.
  - Autres traitements associés : IFN $\alpha$ , rétinoïdes, IL-2...

## DIAGNOSTIC

### 1. Présentation clinique

- La diversité des présentations cliniques des lymphomes est en rapport avec la complexité de la classification...

**a) Syndrome tumoral**

- C'est le mode de découverte le plus fréquent.
- Il peut s'agir :
  - \* D'adénopathies superficielles augmentant plus ou moins rapidement de volume.
  - \* D'adénopathies profondes révélées par un syndrome compressif.
  - \* De localisation extraganglionnaires :
    - Hépatomégalie, splénomégalie.
    - Localisation cutanée.
    - Autre localisation : ORL, digestive, orbitaire...
- Parfois, une hyperleucocytose à cellules lymphoïdes atypiques est révélatrice des formes leucémiques.

**b) Signes généraux**

- Altération de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement.
- Signes généraux : prurit, fièvre prolongée, sueurs nocturnes.
- Ils sont parfois isolés et font rechercher une maladie profonde (adénopathies, localisation médullaire, splénique)

**2. Diagnostic positif = examen histologique + + +****a) Cytoponction ganglionnaire (ou autre masse tumorale)**

- Évoque le diagnostic de lymphome et, éventuellement, son type :
  - \* Lymphome à petites, moyennes ou grandes cellules.
  - \* Lymphome de bas grade ou de haut grade (cellules basophiles, présence de mitoses).
- Permet parfois d'évaluer, avec la clinique, l'urgence diagnostique (cellules de Burkitt, lymphoblastes...).
- L'obtention d'une suspension de cellules peut permettre la réalisation :
  - \* D'un immunophénotypage.
  - \* D'un caryotype.
- Ne permet pas de confirmer le diagnostic (+ + +).

**b) Biopsie ganglionnaire (ou autre masse tumorale)**

- Indispensable au diagnostic (+ + +).
- Biopsie ganglionnaire ou d'un site extraganglionnaire tumoral.
- Cette biopsie doit comprendre :
  - \* Une pièce fixée pour examen histologique et immunohistologique standard.
  - \* Au minimum seront réalisés les marquages pan-B (CD20), pan-T (CD3) et anti-CD45 (pour affirmer l'origine hématopoïétique en cas de prolifération indifférenciée).
  - \* Une pièce non fixée, qui sera congelée pour :
    - Examens immunohistologiques complémentaires.
    - Examens en biologie moléculaires :
      - ▲ Recherche d'anomalies cytogénétiques (Bcl2, c-myc).
      - ▲ Recherche de réarrangement clonal d'immunoglobuline ou de récepteur T.
- L'obtention d'une suspension de cellules par dissociation peut permettre la réalisation d'un caryotype.

**3. Bilan clinique**

- L'interrogatoire précise :
  - Les antécédents familiaux de cancers, de lymphome,
  - Les antécédents personnels liés à la pathologie :
    - \* Cancer, lymphome,
    - \* Maladie auto-immune,
    - \* Déficit immunitaire congénital ou acquis, prise de traitement immunosuppresseur,
    - \* Sérologie VIH si connue, facteurs de risques infectieux.

- Les antécédents personnels pouvant interférer avec la tolérance du traitement (cardiaque, rénal, hépatique).
- L'état général du patient :
  - \* Evaluation de l'indice d'activité (performans status) selon l'ECOG :
  - \* Recherche de signes généraux (perte de poids, sueurs nocturnes, fièvre).

	<b>Indice d'activité (ECOG)</b>
0	● Activité normale
1	● Présence de symptômes mais poursuite d'une activité ambulatoire
2	● Incapacité de travailler. ● Alitement < 50% du temps dans la journée.
3	● Incapacité de travailler. ● Alitement > 50% du temps dans la journée.
4	● Alitement permanent. Nécessité d'une aide permanente

- Un examen clinique complet précise l'extension tumorale :
  - Palpation de toutes les aires ganglionnaires.
  - Recherche d'une hépato-splénomégalie.
  - Bilan ORL (atteinte de l'anneau de Waldeyer).
  - Examen cutané, palpation des testicules.
  - Recherche d'une localisation neuro-méningée (dans les lymphomes agressifs).

#### 4. Bilan paraclinique

##### a) Bilan d'extension

- Radiographie de thorax (F+P) :
  - \* Recherche de masse médiastinale, de signes de compression.
  - \* Recherche de localisation parenchymateuse, d'épanchement pleural.
- Scanner thoracique et abdominopelvien avec injection de produit de contraste :
  - \* Recherche d'adénopathies profondes sus- et sous-diaphragmatiques, d'une atteinte splénique ou d'organe (pulmonaire, hépatique...).
- Hémogramme :
  - \* Parfois, présence de cellules lymphoïdes atypiques :
    - Lymphome folliculaire, du manteau, de la zone marginale leucémique.
    - Lymphome lymphoplasmocytaire.
    - Lymphome T de l'adulte.
    - Syndrome de Sezary.
  - \* Cytopénies associées à une insuffisance médullaire.
- Biopsie ostéomédullaire (+++) :
  - \* Recherche d'un envahissement médullaire.
  - \* Un myélogramme peut être utile pour évaluer rapidement un éventuel envahissement médullaire par un lymphome de Burkitt, un lymphome lymphoblastique. Il peut être couplé à un immunophénotype des cellules lymphomateuses.
- Ponction lombaire (++) :
  - \* Recherche un envahissement méningé.
  - \* Systématique dans les lymphomes agressifs B et les lymphomes T systémiques.

- Bilan hépatique.
- Syndrome inflammatoire :
  - \* VS, CRP, Fibrinogène augmentés.
  - \* EPP : hyper  $\alpha$ 1- et  $\alpha$ 2-globulinémie, hypo-albuminémie, composant monoclonal dans les lymphomes B (++)).
- Bilan phospho-calcique (atteinte osseuse).
- LDH,  $\beta$ 2-microglobuline : facteurs pronostiques (++)).
- Uricémie : retentissement métabolique des lymphomes très tumoraux ou à forte croissance tumorale.
- Autres investigations :
  - \* Une endoscopie digestive est réalisée en cas de :
    - Point d'appel clinique (douleurs, hémorragie ...).
    - Diagnostic de lymphome du manteau ou du MALT.
  - \* La scintigraphie osseuse peut évaluer une suspicion d'atteinte osseuse.
  - \* La PBH recherche une atteinte hépatique en cas de cholestase sans infiltration ni adénopathie compressive au scanner.
  - \* L'IRM recherche les localisations du parenchyme cérébral et les épидурites sur point d'appel clinique.
  - \* La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique prometteuse en cours d'évaluation dans les bilans d'extension et dans l'évaluation de la réponse au traitement.

#### b) Bilan préthérapeutique

- Sérologie VIH (+++), VHC, VHB.
- Sérologie HTLV-I, en fonction du contexte clinique.
- Ionogramme sanguin, fonction rénale (créatinine, urée plasmatiques).
- ECG, échographie cardiaque (toxicité des anthracyclines).
- Bilan prétransfusionnel.
- Dosage de  $\beta$ -HCG.
- Cryoconservation du sperme / des ovaires.

### 5. Classification d'Ann-Arbor

- Le bilan d'extension permet la classification de la maladie en 4 stades selon la classification d'Ann Arbor :

Classification d'Ann-Arbor	
Stade I	● Atteinte d'un seul ganglion ou d'un seul site ganglionnaire (médiastin, anneau de Waldeyer, rate)
Stade II	● Atteinte de plus de 2 sites ganglionnaires d'un même côté du diaphragme
Stade III	● Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragmatique
Stade IV	● Atteinte extra-ganglionnaire non contiguë d'une atteinte ganglionnaire (moelle, hépatique...)

- On ajoute :
  - E : envahissement d'un viscère à partir d'un site ganglionnaire contigu (ex : IE, IIE)
  - S : atteinte splénique (ex : IIS, IIIS)
  - A : absence de signe d'évolutivité clinique
  - B : présence d'un signe d'évolutivité clinique :
    - \* Fièvre > 38°C pendant 8 jours consécutifs.
    - \* Sueurs nocturnes abondantes.
    - \* Perte de poids > 10% en moins de 6 mois.

## PRONOSTIC

### 1. Facteurs pronostiques

- Les facteurs suivants sont de mauvais pronostic :
  - une masse tumorale importante évaluée par :
    - \* Le stade Ann Arbor.
    - \* Le nombre de localisation extraganglionnaires.
    - \* Le diamètre de la plus grosse tumeur.
    - \* Le dosage des LDH et de la  $\beta$ 2-microglobulinémie (chaîne légère des molécules de HLA de classe I).
  - Certaines localisations extraganglionnaires:
    - \* Localisation médullaire.
    - \* Localisation neurologique des lymphomes agressifs.
  - **Une altération de l'état général, des signes d'évolutivité clinique.**
  - **Un syndrome inflammatoire** (hypoalbuminémie).
  - **La mauvaise réponse au traitement.**

### 2. Index pronostiques spécifiques

- Dans les lymphomes agressifs et les lymphomes indolents de type folliculaire, un index pronostique a été établi.
- Il détermine non seulement le pronostic du patient mais également le schéma thérapeutique.

#### a) *Index Pronostique International (IPI) des lymphomes agressifs*

- Age > 60 ans.
- Stade disséminé (III-IV).
- Indice d'activité (ECOG)  $\geq$  2.
- Nombre de localisation extraganglionnaires  $\geq$  2.
- LDH  $\geq$  normale

#### b) *Surexpression par le lymphome de l'oncogène Bcl2.*

#### c) *Facteurs pronostiques des lymphomes folliculaires*

- Signes généraux B.
- PS > 1.
- LDH > N.
- $\beta$ 2-microglobuline > ou = à 3 mg/l.
- Masse tumorale > 7 cm.
- Epanchement séreux spécifique.
- Syndrome compressif.
- Splénomégalie symptomatique (grand axe > 20 cm).

## PRINCIPES DU TRAITEMENT

### 1. Moyens thérapeutiques

- Monochimiothérapie :
  - Le chlorambucil (Chloraminophène®, agent alkylant), peut être utilisé dans certaines formes de lymphomes indolents.
- Polychimiothérapies :
  - La chimiothérapie de référence depuis 20 ans est le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, Oncovin® (vincristine) et prednisone).
  - L'administration se fait sur 4 jours toutes les 3 à 4 semaines.

- D'autres associations ont régulièrement été évaluées sans bénéfice net.
- Une chimiothérapie intrathécale prophylactique est systématiquement réalisée dans les lymphomes agressifs.
- Radiothérapie :
  - La radiothérapie est principalement utilisée en complément de la chimiothérapie.
  - Elle vise les zones atteintes ("involved field").
  - Une radiothérapie de l'encéphale jusqu'à C2 est réalisée en cas d'envahissement neuroméningé en complément de la chimiothérapie intrathécale.
- Immunothérapie :
  - L'interféron  $\alpha$  est utilisé en complément de la polychimiothérapie dans les lymphomes folliculaires.
  - L'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab, Mabthera®) est évalué en complément de la chimiothérapie dans les lymphomes B. Il a montré un intérêt chez les sujets âgés (>60 ans) présentant un lymphome diffus à grandes cellules B.
- Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :
  - Il s'agit d'une chimiothérapie (+/- radiothérapie corporelle totale) intensive avec réinjection de cellules souches pour restaurer l'hématopoïèse.
  - Elle est évaluée en complément de la chimiothérapie principalement au moment de la rechute.
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétique
  - Rares indications chez le sujet jeune en rechute.

## 2. Indications

### a) Lymphomes agressifs

- Le traitement des lymphomes agressifs dépend de l'index pronostique international.
- Il repose sur une chimiothérapie, plus ou moins associée à une radiothérapie dans les formes peu étendues.
- L'administration de rituximab est fréquente dans les lymphomes B
- Les lymphomes de Burkitt et lymphoblastiques (B/T) sont traités selon des protocoles différents.
- Une prophylaxie méningée est systématiquement administrée.

### b) Lymphomes indolents

- Les lymphomes folliculaires sont traités par :
  - \* Radiothérapie seule dans les formes isolées.
  - \* Polychimiothérapie + IFN $\alpha$  dans les formes plus étendues.
- Les lymphomes du manteau, considérés comme à la frontière entre lymphomes indolents et agressifs, sont traités par polychimiothérapie et radiothérapie.
- La place du rituximab est en cours d'évaluation.
- Certaines formes de lymphomes nécessitent une prise en charge particulière :
  - Lymphomes cérébraux, oculaires (nécessité d'utiliser des chimiothérapies passant la barrière hémato-encéphalique : méthotrexate, aracytine...).
  - Lymphomes du sujet VIH+ (tolérance moindre de la chimiothérapie).
  - Lymphomes du MALT (rémission possible après éradication d'*H. pylori*).
  - Lymphomes épidermotropes (place de la chimiothérapie topique, de la PUVAthérapie...).

## POINTS FORTS

- Facteurs de risque à rechercher :
  - Infection virale : VIH +++, VHC, HTLV-I
- Diagnostic = Biopsie + Histologie +++
- Classification essentielle pour définir :
  - Le pronostic
  - La thérapeutique
- Bilan d'extension :
  - TDM thoracoabdominopelvien + PCI
  - Biopsie ostéomédullaire +++
  - Ponction lombaire (LNH agressifs) +
- Index Pronostique International (LNH agressifs)

## MALADIE DE HODGKIN

- La maladie de Hodgkin (MH) est une hémopathie lymphoïde caractérisée par la prolifération de grandes cellules tumorales bi- ou multi-nucléées (cellules de Reed-Sternberg) entourées d'un infiltrat réactionnel composé de lymphocytes, d'histiocytes, d'éosinophiles et de plasmocytes.
- Le diagnostic de MH repose sur la biopsie d'une adénopathie envahie ou plus rarement d'un site tumoral extra-ganglionnaire.
- Une guérison est obtenue chez globalement 80 % des patients, mais l'évolution diffère grandement en fonction du stade de la maladie au diagnostic.

## PHYSIOPATHOLOGIE

- L'origine de la cellule de Reed-Sternberg est longtemps restée inconnue. Il a été récemment montré que cette cellule était dans la majorité des cas d'origine lymphoïde B.
- Les enquêtes épidémiologiques n'ont pas permis de retenir avec certitude de facteurs étiologiques génétique, environnemental ou viral (en particulier rôle du virus EBV). Cependant, dans 50 % des cas, le génome de l'EBV peut être mis en évidence dans les cellules tumorales. Ce virus est retrouvé dans 100% des cas de MH chez les patients porteurs du VIH.
- Une augmentation de l'incidence de MH est observée chez les patients atteints du SIDA.
- L'extension de la maladie se fait selon trois voies :
  - La voie lymphatique (voie principale) : extension ganglionnaire de proche en proche.
  - La voie sanguine ou hématogène : extension à la rate et aux organes (foie, moelle osseuse...).
  - Extension par contiguïté à partir d'adénopathies tumorales (péricarde, paroi thoracique...)

## EPIDEMIOLOGIE

- La MH est une maladie peu fréquente avec une incidence de 3 cas/100.000 habitants/an.
- La MH est plus fréquente chez l'homme (sex ratio : 1,4).
- La distribution en fonction de l'âge est bimodale : 1er pic de fréquence " juvénile " entre 20 et 30 ans, 2ème pic tardif après 50 ans.

## DIAGNOSTIC

### 1. Présentations cliniques

#### a) Adénopathies périphériques

- Mode de découverte le plus fréquent (80 % des cas).
- Site : sus-claviculaire et cervical > axillaire > inguino-crural.
- Adénopathies indolores, mobiles, fermes, non inflammatoires, classiquement douloureuses après l'ingestion d'alcool.

#### b) Adénopathies profondes

- Rarement compressives.
- Adénopathies médiastinales :
  - \* Révélées par une toux, une dyspnée, une dysphonie, un syndrome cave supérieur (Figure 2).
  - \* De découverte fortuite sur un cliché thoracique.
- Adénopathies sous-diaphragmatiques rétropéritonéales (iliaques, lombo-aortiques) ou intra-abdominales (hile splénique, hépatique, tumeur abdominale).

#### c) Signes généraux

- Parfois isolés, révélant une maladie " profonde " (adénopathies, localisations médullaires, spléniques).
- Altération de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement.
- Fièvre au long cours : ondulante, pseudo-palustre ou pseudo-septicémique.
- Sueurs nocturnes abondantes mouillant le linge.
- Prurit parfois associé à des lésions de grattage.

#### d) Autres modes de révélation

- Splénomégalie : fréquente mais rarement isolée.
- Localisations extra-ganglionnaires :
  - \* Hépatique : hépatomégalie, cholestase.
  - \* Pulmonaire : opacités plus ou moins régulières, parfois nodulaires.
  - \* Médullaires associées à une ou plusieurs cytopénies.
  - \* Osseuses (rares) : douleurs souvent inflammatoires, lésions souvent lytiques, parfois condensantes.
  - \* ORL : atteinte de l'anneau de Waldeyer à rechercher systématiquement, notamment en cas d'adénopathie cervicale haute.
  - \* Séreuses : pleurésie, péricardite.
- Syndrome inflammatoire biologique, hyperéosinophilie.

### 2. Diagnostic positif = examen histologique + + +

#### a) Cytologie ganglionnaire

- Ponction d'une adénopathie périphérique ou empreinte ganglionnaire.
- Evocatrice devant la présence de cellules de Reed-Sternberg (CRS, Figure 1) :
  - De grandes tailles.
  - Noyau bi- parfois multilobé comportant de volumineux nucléoles.
  - Cytoplasme basophile abondant.

#### b) Biopsie ganglionnaire pour examen histologique

- Indispensable au diagnostic + + +.
- L'acte biopsique est de moins en moins chirurgical mais réalisé par voie percutanée sous contrôle tomodensitométrique ou échographique, même pour les adénopathies profondes (Figure 2)α.



- Un curage ganglionnaire n'a aucun intérêt thérapeutique. Il peut être délabrant et empêcher d'évaluer la réponse au traitement.
- Arguments histologiques :
  - \* Destruction de l'architecture ganglionnaire.
  - \* Présence de CRS et/ou de formes variantes.
- Arguments immuno-histologiques :
  - \* Expression par les CRS de marqueurs d'activations (CD30, CD25, CD71) et du CD15.
  - \* Infiltrat réactionnel lymphocytaire T (CD3).
- Classifications :
  - \* La classification OMS distingue 2 entités que sont :
    - Le lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire ou Paragranulome de Poppema et Lennert qui est en fait un lymphome B.
    - Le lymphome de Hodgkin classique qui peut être classé en 4 sous-types histologiques.
  - \* Ces 4 sous-types de lymphome de Hodgkin classique correspondent aux entités de la classification de Lukes-Rye (tableau).

<b>Classification de Lukes-Rye</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Type I : prédominance lympho-histiocytaire (5 %) :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphocytes en nappe, rares cellules de Sternberg, absence de sclérose</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Type II : sclérose nodulaire (70 %) :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nodules cellulaires limités par des travées de collagène, la forme la plus fréquente</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Type III : cellularité mixte avec double contingence (20-25 %) :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules tumorales et population lymphocytaire réactionnelle</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Type IV : déplétion lymphocytaire (&lt; 5 %)</li> </ul>

- Dans certaines formes sans adénopathie biopsiable, le diagnostic est porté sur une biopsie extra-ganglionnaire (BOM, PBH, biopsie pulmonaire...).

### 3. Diagnostic différentiel

- Les principaux diagnostics différentiels sont :
  - Infectieux : tuberculose, mononucléose infectieuse.
  - Les lymphomes non hodgkiniens.
  - Les métastases ganglionnaires.
  - La sarcoïdose.
- La cytoponction ganglionnaire permet d'orienter le diagnostic qui est, en règle, affirmé par l'histologie.

## BILAN PRETHERAPEUTIQUE

### 1. Bilan d'extension

#### a) Examen clinique complet

- Palpation de toutes les aires ganglionnaires.
- Recherche d'une hépato-splénomégalie.
- Bilan ORL (notamment en cas d'adénopathie cervicale haute).

**b) Bilan paraclinique**

- Radiographie de thorax (F+P)
  - \* Évalue notamment la masse tumorale médiastinale par le rapport entre le diamètre de la masse tumorale et le diamètre thoracique (M/T). Ces diamètres sont mesurés au niveau de T5-T6 sur le cliché de face (Figure 3).
- Scanner thoracique et abdominopelvien avec injection de produit de contraste.
  - \* Recherche d'adénopathies profondes sus- et sous-diaphragmatiques, d'une atteinte splénique ou d'organe (pulmonaire, hépatique...). (Figure 2,3)
- Biopsie ostéoméduleuse (+++)
  - \* Un envahissement est rarement retrouvé dans les stades localisés sans signes généraux.
- Hémogramme
  - \* Anémie inflammatoire, thrombocytose
  - \* Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, hyperéosinophilie
  - \* Lymphopénie
  - \* Rarement : cytopénies d'insuffisance médullaire, AHAI, PTI
- Bilan hépatique : cholestase par infiltration hépatique ou compression des voies biliaires
- Syndrome inflammatoire :
  - \* VS, CRP, Fibrinogène augmentés.
  - \* EPP : hyper a1- et a2-globulinémie, hypo-albuminémie.
- Bilan phospho-calcique (atteinte osseuse peu fréquente).
- LDH, uricémie (syndrome tumoral)
- Autres investigations (optionnelles) :
  - \* La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique prometteuse en cours d'évaluation.
  - \* La lymphographie bipédieuse est progressivement abandonnée.
  - \* La scintigraphie osseuse peut évaluer une suspicion d'atteinte osseuse.
  - \* La PBH recherche une atteinte hépatique en cas de cholestase sans infiltration ni adénopathie compressive au scanner.

**2. Bilan préthérapeutique****a) L'examen clinique recherche**

- Une altération de l'état général par la cotation d'un index d'activité (échelle OMS).
- Des antécédents pouvant interférer avec l'administration du traitement (cardiaque, rénal, hépatique).

**b) Bilan paraclinique**

- Sérologie VIH (+++)
- Ionogramme sanguin, fonction rénale (créatinine, urée plasmatiques).
- ECG, échographie cardiaque (toxicité des anthracyclines).
- Epreuves fonctionnelles respiratoires (toxicité de la bléomycine, de l'irradiation).
- Bilan prétransfusionnel.
- Dosage des  $\beta$ -HCG.

**c) Cryoconservation du sperme / des ovaires.****3. Classification d'Ann-Arbor**

- Le bilan d'extension permet la classification de la maladie en 4 stades selon la classification modifiée d'Ann Arbor dite de Costwolds.

	<b>Classification d'Ann-Arbor</b>
Stade I	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Atteinte d'un seul ganglion ou d'un seul site ganglionnaire (médiastin, anneau de Waldeyer, rate)</li> </ul>
Stade II	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Atteinte de plus de 2 sites ganglionnaires d'un même côté du diaphragme (<math>II_n</math> = nombre de sites atteints)</li> </ul>
Stade III	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragmatique</li> <li>● <math>III_1</math> : atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, coeliaques ou du tronc porte.</li> <li>● <math>III_2</math> : atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques +/- atteintes de type <math>III_1</math></li> </ul>
Stade IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Atteinte extra-ganglionnaire non contiguë d'une atteinte ganglionnaire (moelle, hépatique...)</li> </ul>

- On ajoute :
  - E : envahissement d'un viscère à partir d'un site ganglionnaire contigu (ex : IE, IIE)
  - X : masse tumorale volumineuse :
    - \* Masse ganglionnaire > 10 cm.
    - \* Rapport médiastino-thoracique M/T > 0,35 (Médiastin " bulky ", figure 3).
  - S : atteinte splénique
  - A : absence de signe d'évolutivité clinique
  - B : présence d'un signe d'évolutivité clinique :
    - \* Fièvre > 38°C pendant 8 jours consécutifs.
    - \* Sueurs nocturnes abondantes.
    - \* Perte de poids > 10 % en moins de 6 mois.

## PRINCIPES DU TRAITEMENT

### 1. Chimiothérapie

- Plusieurs protocoles de chimiothérapies ont vus le jour depuis les années 60.
- Le protocole historique MOPP a laissé la place à de nouvelles associations tels que l'ABVD pour des raisons de plus faible toxicité (risque de leucémie secondaire et de stérilité).
- Des protocoles hybrides (MOPP/ABV) n'ont pas montré leur supériorité en terme d'efficacité et restent également plus toxiques.

#### a) MOPP

- Methylchlorétamine (Caryolysine®)
- Oncovin® (vincristine)
- Procarbazine (Natulan®)
- Prednisone (Cortancyl®)

#### b) ABVD

- Adriamycine® (doxorubicine)
- Bléomycine (Bleomycine®)
- Vinblastine (Velbe®)
- Dacarbazine (Deticene®)

## 2. Radiothérapie

- La maladie de Hodgkin est très radiosensible.

### a) L'irradiation étendue comprend :

- Une irradiation en " mantelet " sus-diaphragmatique :
  - \* Régions cervico-sus-claviculaires.
  - \* Creux axillaires.
  - \* Médiastin et hiles pulmonaires.
- Une irradiation sous-diaphragmatique :
  - \* De la rate (barre splénique).
  - \* De la région lombo-aortique +/- des aires iliaques et inguinales (" Y inversé ").

### b) L'irradiation des zones atteintes uniquement (" involved field ")

- Elle a progressivement remplacé cette irradiation étendue considérée comme trop toxique.
- La dose moyenne délivrée est de 36 Gy à raison de 2 Gy par jour, 5 jours/7.

## 3. Indications

- Elles sont en perpétuelle évolution et évaluation.
- L'indication de la radiothérapie a beaucoup diminuée notamment en utilisation exclusive dans les formes localisée et en association à la chimiothérapie dans les formes étendues.

### a) Stades localisés sus-diaphragmatiques favorables

- Chimiothérapie (ABVDx4) + radiothérapie des zones envahies.
- Objectifs : diminution des doses de chimiothérapie et de radiothérapie pour réduire la toxicité..

### b) Stades étendus (IIIB,IV)

- Chimiothérapie exclusive (ABVDx6-8)
- Objectif : évaluation de nouvelles associations de chimiothérapie.

### c) Les autres stades sont traités par l'association radio-chimiothérapie.

# PRONOSTIC ET EVOLUTION

## 1. Facteurs pronostiques

- Différents paramètres pronostiques ont été définis selon le degré d'extension de la maladie.

### a) Facteurs pronostiques des stades localisés sus-diaphragmatiques (I-II)

- L'existence d'un des critères suivants définit un pronostique défavorable :
  - \* Age  $\geq$  50 ans.
  - \* Aires ganglionnaires envahies  $>$  3.
  - \* Signes généraux B et VS  $>$  30 mm (1ère heure) ou absence de signes généraux et VS  $>$  50.
    - Masse tumorale volumineuse.
    - Masse ganglionnaire  $>$  10 cm.
  - \* Rapport médiastino-thoracique M/T  $>$  1/3.

### b) Facteurs pronostiques des stades III-IV

- Le score pronostique international définit un risque standard (0-2 facteurs) et un haut risque ( $\geq$  3 facteurs) :
  - \* Age  $\geq$  45 ans.
  - \* Stade IV.
  - \* Sexe masculin.

- \* Albumine < 40 g/L.
- \* Anémie : hémoglobine < 10,5 g/dL.
- \* Hyperleucocytose > 15 G/L.
- \* Lymphopénie < 0.6 G/L (ou 8 % des leucocytes).

***D'autres facteurs pronostiques ont également leur importance***

- Le statut VIH.
- La réponse au traitement (++).

## 2. Evolution

- Un bilan complet en fin de traitement permet d'évaluer la rémission complète (RC).
- En cas de RC, une surveillance permet de juger de l'évolution ultérieure :
  - Une survie à 5 ans sans rechute est associée dans la majorité des cas à une guérison.
  - Une rechute doit être prouvée histologiquement et impose un nouveau bilan d'extension. Une rechute précoce est de mauvais pronostic (< 1 an).
- Les taux approximatifs de guérison selon le stade de la maladie sont les suivants :
  - Stade I/II : 80-90 %
  - Stade IIIA : 75-85 %
  - Stade IIIB-IV : 60 %

## 3. Complications des traitements

- Les principales complications de la chimiothérapie sont :
  - Toxicité hématologique :
    - \* Cytopénies, aplasies.
    - \* Risque infectieux, risque transfusionnel.
  - Toxicité digestive (nausées, vomissements).
  - Stérilité (moins fréquente après ABVD).
  - Toxicité cardiaque (anthracyclines).
  - Toxicité pulmonaire (bléomycine).
  - Toxicité neurologique (vinblastine).
  - Leucémies, myélodysplasies et cancers secondaires (moins fréquents après ABVD)
- Les complications de la radiothérapie sont nettement moins fréquentes suite à la diminution des indications (notamment des irradiations étendues) et au perfectionnement des techniques de ciblage.

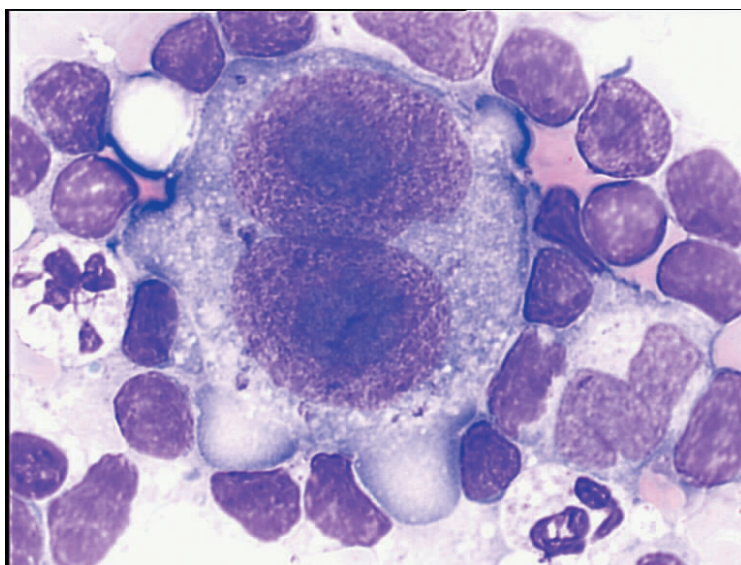


Figure 1. Adénogramme. Cellule de Reed-Sternberg (noyau bilobé, volumineux nucléoles) évoquant le diagnostic de maladie de Hodgkin. La biopsie ganglionnaire doit confirmer le diagnostic (Dr. M.-T. Daniel, Hôp. Saint-Louis, Paris)

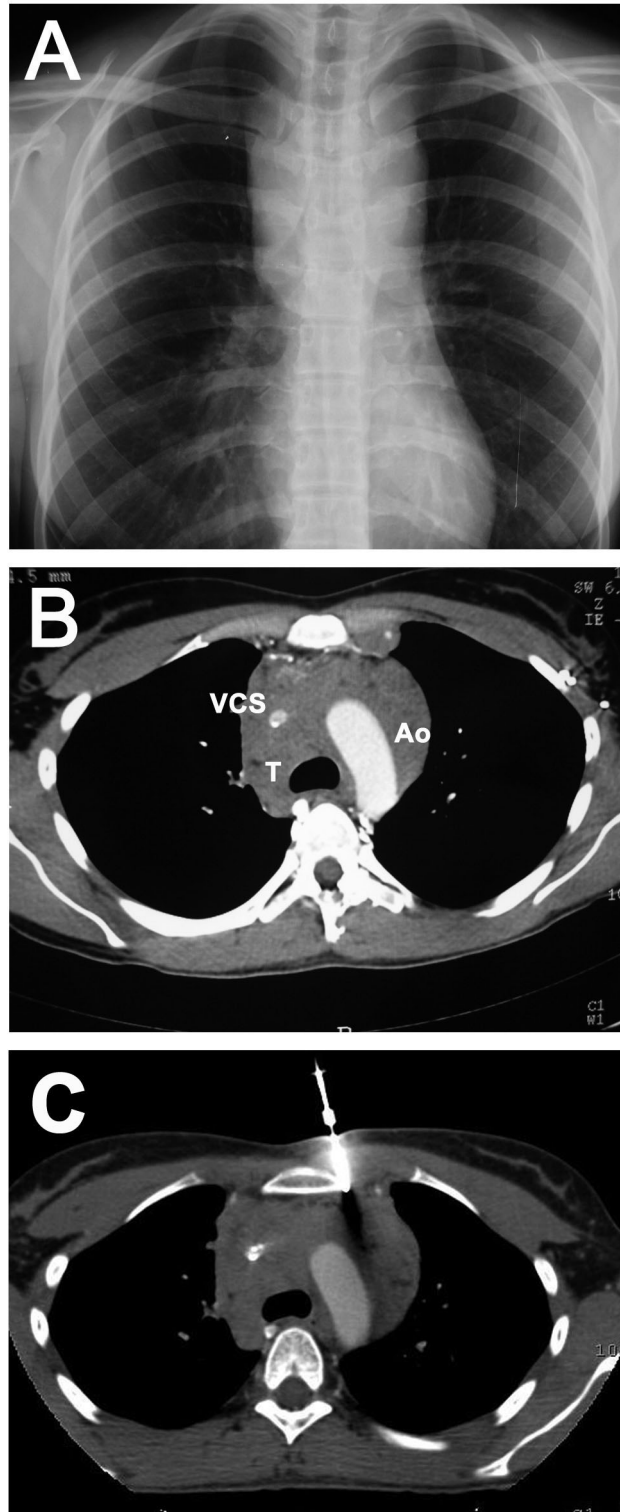


Figure 2. Maladie de Hodgkin révélée par un syndrome cave supérieur. (A) Radiographie de thorax de face : syndrome médiastinal en " cheminée ". (B) Scanner thoracique injecté : masse tumorale médiastinale engainant la crosse de l'aorte (Ao), la trachée (T) et la veine cave supérieure (VCS). (C) Scanner thoracique injecté : biopsie diagnostique par voie latéro-sternale gauche passant entre le sternum et les vaisseaux mammaires internes gauches. (Pr. de Kerviler, Hôp. Saint-Louis, Paris)

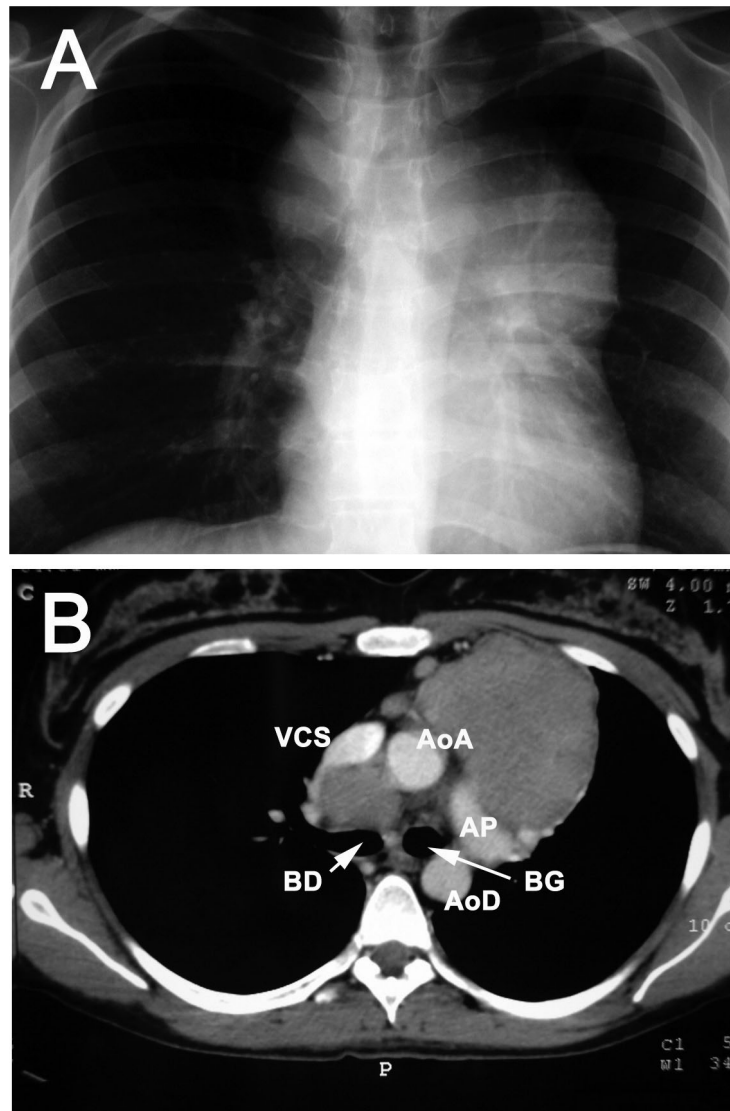


Figure 3. Maladie de Hodgkin. (A) Radiographie de thorax de face : syndrome de masse médiastinal (gauche > droite). Médiastin " bulky " ( $M/T > 0,35$ ) (B) Scanner thoracique injecté : volumineuse masse médiastinale antérieure gauche en avant de l'aorte ascendante (AoA) et de l'artère pulmonaire commune et gauche (AP), adénopathie précarinaire en arrière de la veine cave supérieure (VCS) et de l'aorte ascendante et en avant de la bronche souche droite (BD). AoD , aorte descendante; BG, bronche souche gauche. (Pr. de Kerviler, Hôp. Saint-Louis, Paris)

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# HÉMATOLOGIE

## Maladie de Vaquez

I-10-165

Dr Nicolas BOISSEL  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.



# Maladie de Vaquez

## Objectifs :

### – Diagnostiquer une maladie de Vaquez

- La maladie de Vaquez est un syndrome myéloprolifératif d'évolution chronique caractérisée par une prolifération clonale de la lignée érythroïde.
- Le diagnostic repose sur :
  - L'affirmation de l'existence d'une polyglobulie vraie (volume globulaire total augmenté).
  - L'exclusion des principales causes de polyglobulie secondaire .
  - La présence d'arguments en faveur du syndrome myéloprolifératif (splénomégalie, polynucléose neutrophile, thrombocytose...).
- Cette démarche devrait prochainement évoluer suite à l'identification chez pratiquement tous les patients atteints de maladie de Vaquez d'une mutation du gène codant pour la tyrosine kinase JAK2.

## PHYSIOPATHOLOGIE

- La maladie de Vaquez est une pathologie clonale de la cellule souche hématopoïétique.
- Les principales anomalies décrites sont :
  - Une hypersensibilité des progéniteurs hématopoïétiques aux cytokines comme l'EPO, l'IL3 ou le GM-CSF (expliquant leur pousse spontanée).
  - Un défaut d'apoptose de ces progéniteurs.
- Récemment, une mutation de la tyrosine kinase JAK2 (V617F) a été retrouvée dans pratiquement 100 % des cas de maladie de Vaquez. Cette mutation entraîne une activation spontanée de cette kinase. Elle est également retrouvée dans des cas de thrombocytémie essentielle et de fibrose médullaire avec métaplasie myéloïde splénique (splénomégalie myéloïde). Cette découverte devrait prochainement modifier la démarche diagnostique dans ces syndromes myéloprolifératifs.

## EPIDEMIOLOGIE

- L'incidence annuelle de la maladie de Vaquez est d'environ 2/100.000 habitants.
- Le pic d'incidence est de 60 ans.
- Cette pathologie est rare avant 40 ans. Cependant, le diagnostic peut se faire à tout âge.
- Sex ratio : H > F (1,2-2,2).

## PRESENTATION CLINICO-BIOLOGIQUE

### 1. Signes fonctionnels

- Hyperviscosité sanguine :
  - Céphalées.
  - Vertiges, lipothymies.
  - Accouphènes.
  - Troubles visuels (BAV, amaurose, diplopie, scotome).
  - Troubles neuropsychiques (ralentissement psychomoteur, syndrome confusionnel).
  - Acroparesthésies.
  - Accident ischémique transitoire, autre manifestation thrombotique (cf. complications).
- Prurit généralisé favorisé par le contact de l'eau.
- Asthénie, amaigrissement peu fréquent.

### 2. Examen clinique

- Erythrose de la face, des extrémités et des muqueuses.
- Hypertension artérielle.
- Splénomégalie modérée fréquente (70 %), évoque une polyglobulie primitive.
- Hépatomégalie rare.
- Fond d'œil (hyperviscosité) :
  - Veines dilatées, tortueuses, irrégulières.
  - Parfois, hémorragies rétinienne .

### 3. Signes biologiques

- Le signe évocateur est l'augmentation de l'hématocrite.
  - Ht > 54 % chez l'homme.
  - Ht > 47 % chez la femme.
- Cette augmentation est concomitante de celle de :
  - L'hémoglobine :
    - \* Hb > 17 g/dl chez l'homme.
    - \* Hb > 16 g/dl chez la femme.
  - Du nombre de globules rouges :
    - \* GR > 6 millions/mm<sup>3</sup> chez l'homme.
    - \* GR > 5,5 millions/mm<sup>3</sup> chez la femme.
- Le VGM et les réticulocytes sont normaux. Une microcytose devra faire évoquer une carence martiale notamment secondaire à une hémorragie digestive occulte.
- Signes de syndrome myéloprolifératif sur les autres lignées : polynucléose neutrophile et thrombocytose fréquentes.
- Vitesse de sédimentation abaissée.
- Hyperuricémie, hyperuraturie.

## DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

### 1. Les fausses polyglobulies

- Elles sont dues à l'augmentation de l'hématocrite et/ou du nombre de globules rouges sans augmentation vraie de la masse sanguine.
- Pseudo-polyglobulies des thalassémies mineures :
  - Nombre de globule rouge augmenté.
  - Microcytose et hypochromie.

- Diagnostic : électrophorèse de l'Hb dans les beta-thalassémies hétérozygotes.
- Le vrai diagnostic différentiel est une polyglobulie compliquée d'hémorragie chronique, devenue microcytaire par carence martiale.
- Hémococoncentration :
  - Protidémie et albuminémie augmentées.

## 2. Les polyglobulies secondaires

- Elles sont dues à un excès de production d'EPO soit de façon appropriée (réponse physiologique à une hypoxie tissulaire), soit inappropriée.

### a) Polyglobulies secondaires une hypersécrétion appropriée d'EPO

- Insuffisance respiratoire chronique ( $SaO_2 < 92\%$ ).
  - \* Tabagisme.
  - \* BPCO.
  - \* Fibroses pulmonaires, pneumopathies restrictives.
  - \* Syndrome de Pickwick avec apnées du sommeil.
- Tabagisme.
- Cardiopathies congénitales : shunt droit-gauche (et autres shunts artério-veineux).
- Séjour prolongé en altitude.
- Intoxication au monoxyde de carbone ( $HbCO > 5\%$ ).
- Hyperaffinité de l'Hb pour l'oxygène :
  - \* Hémoglobines anormales hyperaffines pour l'O<sub>2</sub> (P50 augmentée).
  - \* Déficit en 2,3-DPG (2,3-DPG diminue normalement l'affinité de l'Hb pour l'O<sub>2</sub>).
  - \* Methémoglobinémie congénitale ou secondaire.

### b) Polyglobulies secondaires à une hypersécrétion inappropriée d'EPO

- Pathologies tumorales :
  - \* Carcinome hépatocellulaire (post-cirrhose).
  - \* Cancer du rein, polykystose rénale.
  - \* Hémangioblastome du cervelet (rare).
  - \* Cancer ovarien, kyste ovarien.
  - \* Fibrome utérin.
  - \* Autres carcinomes : estomac, bronche, prostate.
- Pathologie rénale autre que tumorale :
  - \* Sténose de l'artère rénale.
  - \* Hydronéphrose.
- Autre causes plus rares :
  - \* Endocrinopathies : Sd de Cushing, phéochromocytome, adénome de Conn.
  - \* Myxome de l'oreillette.
  - \* Administration d'androgènes.

## DIAGNOSTIC POSITIF

- Il se déroule en trois étapes :

### 1. Diagnostic de polyglobulie vraie

- Le diagnostic repose sur la mesure isotopique du volume globulaire total (VGT)
  - Réinjection d'hématies autologues marquées au <sup>51</sup>Cr.
  - Augmenté si >125 % de la moyenne théorique (fonction de l'âge, du poids, de la taille).
  - Anciennement > 36 ml/kg chez l'homme et > 32 ml/kg chez la femme.

- Cet examen est souvent couplé à une mesure isotopique du volume plasmatique :
  - Injection d'albumine marquée.
  - Permet de détecter une éventuelle hémocentration, cause d'élévation de l'Ht.
- Mesure du VGT considérée comme inutile si élévation majeure de l'Ht :
  - Ht > 60 % chez l'homme.
  - Ht > 56 % chez la femme.

## 2. Elimination des causes secondaires de polyglobulie

- Ne concerne que les causes principales de polyglobulie secondaire :
  - Examen clinique :
    - \* Insuffisance respiratoire : polypnée, cyanose, hippocratisme digital.
    - \* Auscultation : souffle cardiaque, souffle artériel rénal.
    - \* Syndrome tumoral abdominal (hépatique, rénal, ovarien, utérin).
    - \* Syndrome cérébelleux (hémangioblastome).
  - Radiographie du thorax.
  - Echographie abdominale (hépatique, rénale et pelvienne chez la femme).
  - Gazométrie artérielle avec mesure de l'HbCO :
    - \* Une étiologie respiratoire est éliminée si  $SaO_2 \geq 92\%$ .

## 3. Confirmation du syndrome myéloprolifératif

- Splénomégalie clinique, échographique ou isotopique.
- Elévation des deux autres lignées sanguines :
  - Polynucléose neutrophile > 10.000/mm<sup>3</sup>.
  - Hyperplaquettose > 400.000/mm<sup>3</sup>.
- En cas de doute diagnostique :
  - Dosage du taux sérique d'EPO. En faveur du diagnostic si taux diminué, mais le taux peut être normal. Cet examen est souvent demandé de façon systématique.
  - Recherche d'une pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes (BFU-E et CFU-E) sur le sang ou la moelle.
- Biopsie ostéo-médullaire :
  - Non systématique ( + + +, certaines équipes seulement).
  - Moelle riche avec hyperplasie des 3 lignées prédominant sur la lignée érythroïde.
  - Disparition des logettes graisseuses.
  - Absence de myélofibrose.
- Examens non demandés en pratique :
  - Caryotype médullaire (argument de clonalité) : peu rentable (30% d'anomalies environ).
  - Score des phosphatases alcalines leucocytaires et taux de vitamine B12 sont abandonnés (élevés tous les deux).
- En pratique, le démarche diagnostique de maladie de Vaquez peut être résumée par le tableau ci-dessous (selon le Polycythemia Vera Study Group).

CRITERES MAJEURS	CRITERES MINEURS
A1. Polyglobulie vraie (VGT > 125 %)	B1. Hyperplaquettose > 400.000/mm <sup>3</sup>
A2. Absence de cause secondaire de PG	B2. Polynucléose neutrophile > 10.000/mm <sup>3</sup>
A3. Splénomégalie clinique	B3. Splénomégalie échographique ou isotopique
A4. Critère de clonalité (anomalie au caryotype) des progéniteurs érythroïdes	B4. EPO sérique abaissée ou pousse spontanée

- Le diagnostic est porté si on a A1 + A2 + (A3 ou A4) ou A1 + A2 + 2 critères mineurs.
- En pratique, si une splénomégalie clinique n'est pas retrouvée, il faut deux critères mineurs

## EVOLUTION

---

- L'évolution peut-être marquée par :
  - Les complications de la polyglobulie.
  - L'évolution hématologique de la polyglobulie .

### 1. Complications de la polyglobulie

#### a) *Complications thrombotiques*

- Artérielles :
  - \* AIT, AVC.
  - \* Infarctus du myocarde.
  - \* Infarctus mésentérique.
  - \* Thrombose artérielle périphérique.
- Veineuses :
  - \* Superficielles.
  - \* Profondes : Syndrome de Budd-Chiari, thrombose porte.
  - \* Embolie pulmonaire.
- Cause 30 % des décès

#### b) *Complications hémorragiques (thrombopathie)*

- Syndrome hémorragique cutanéomuqueux
  - \* Hématomes superficiels.
  - \* Epistaxis, gingivorragies.
  - \* Hémorragies digestives.
- Hémorragies cérébro-méningées.
- Hémorragies per et post-opératoires.

#### c) *Complications de l'hyperuricémie*

- Arthrite goutteuse.
- Colique néphrétique sur lithiase urinaire.

#### d) *Ulcères gastro-duodénaux*

### 2. Evolution hématologique

#### a) *Myélobiose (MF)*

- 25 % des patients.
- Signes évocateurs :
  - \* Augmentation de la splénomégalie (métaplasie myéloïde).
  - \* Majoration de la myélémie.
  - \* Diminution de la polyglobulie voire anémie.
  - \* Erythroblastose sanguine et poikilocytose (signes de fibrose médullaire).
- Diagnostic = BOM :
  - \* Fibrose médullaire.
- Evolution :
  - \* 1/3 vers leucémie aiguë.
  - \* Insuffisance médullaire.

**b) Leucémie aiguë myéloblastique**

- 15 % des patients.
- Evolution spontanée ou après MF.
- Favorisée par les traitement par <sup>32</sup>P ou agents alkylants.
- Signes évocateurs :
  - \* Augmentation de la splénomégalie.
  - \* Insuffisance médullaire.
  - \* Blastose sanguine.
- Diagnostic = myélogramme ou BOM si fibrose :
  - \* LAM ou LA indifférenciée.
- Pronostic redoutable (chimiorésistance).

## THERAPEUTIQUE

---

### A - CONTROLE DE LA POLYGLOBULIE

#### 1. Saignées

- Traitement d'urgence :
  - Réduit le risque thrombotique en diminuant l'hyperviscosité.
  - 300 ml deux fois par semaines.
  - avec compensation volémique, sous contrôle tensionnel.
- Traitement de fond :
  - Induit une carence martiale : microcytose et hypochromie (à respecter).
  - Objectif : Ht < 45 %.
- Inconvénient :
  - Absence de contrôle / majoration de l'hyperplaquettose.
  - Mauvaise tolérance au long cours (carence martiale).
  - Persistance d'un risque vasculaire important surtout si contrôle approximatif.
- Avantage :
  - Absence d'effet leucémogène (patients jeunes).

#### 2. Chimiothérapies

- Hydroxyurée (Hydrea®, antimétabolite) :
  - Traitement d'entretien de choix.
  - En relais des saignées si contrôle insuffisant.
  - 1 cp = 500 mg (1-2 cp/jour).
  - Toxicité :
    - Médullaire (suivi rapproché des numérations), rapidement réversible à l'arrêt :
      - \* Pigmentation cutanée (au long cours).
      - \* Ulcères cutanés des membres inférieurs.
      - \* Pas ou peu leucémogène.
- Pipobroman (Vercyte®, agent alkylant).
- Autres agents alkylants :
  - Chlorambucyl, melphalan, busulban.
  - Au second plan du fait du risque leucémogène.

#### 3. Autres traitements

- Phosphore 32 (<sup>32</sup>P) :
  - Après injection IV, fixation osseuse et inhibition de l'hématopoïèse
  - Effet retardé sur la polyglobulie de 1 à 2 mois, efficacité prolongée sur plusieurs années.
  - 2<sup>ème</sup> voire 3<sup>ème</sup> injection possible.

- Bonne tolérance et surveillance simple.
- Traitement réservé au sujet âgé et/ou peu compliant car risque leucémogène important (10-15 % à 7 ans).
- Interferon-a :
  - Employé par certains chez les jeunes patients.

## B. TRAITEMENT PREVENTIF DES COMPLICATIONS

- Antiagrégant plaquettaire (Aspirine) :
  - Dose : 40-325 mg/jour.
  - Diminution du risque d'événement thrombotique.
  - Absence d'augmentation du risque hémorragique.
  - Indications :
    - \* Thrombose (après arrêt des anticoagulants).
    - \* Existence d'autres risques vasculaires (tabac, diabète, dyslipidémie...).
  - Emploi systématique encore discuté.
- Hyperuricémie :
  - Boissons abondantes, alcalines (eau de Vichy).
  - Allopurinol (Zyloric®) 1 cp = 300 mg /jour.

### POINTS FORTS

- **Présentation clinique = complications**
  - **Hyperviscosité**
  - **Thrombose (artérielle, veineuse +/- atypique)**
  - **Hyperuricémie**
- **Démarche diagnostique**
  - **Affirmer la polyglobulie vraie (VGT > 125%)**
  - **Eliminer les causes fréquentes de polyglobulie secondaire (clinique ++, examens complémentaires)**
  - **Affirmer le syndrome myéloprolifératif (cf. critères diagnostiques)**
- **Absence de traitement curatif (sauf allogreffe de moelle exceptionnelle)**
  - **Traitement en urgence : saignées**
  - **Traitement d'entretien : saignées, myélosuppresseurs**
  - **Traitement hypouricémiant +++**

# La Collection Hippocrate

## *Épreuves Classantes Nationales*

# RHUMATOLOGIE HEMATOLOGIE CANCEROLOGIE

## Myélome multiple des os

**I-10-166**

Dr Cyrille CONFAVREUX  
Interne des Hôpitaux de Lyon

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.



# Myélome multiple des os

## Objectifs :

- Diagnostiquer un myélome multiple des os.

## I- DÉFINITION

La maladie de Kahler ou myélome multiple est une prolifération plasmocytaire maligne dans la moelle osseuse, s'accompagnant généralement de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou d'une chaîne légère.

## II- ETIOLOGIE/EPIDÉMIOLOGIE

Pas de facteur étiologique connu, mais plus fréquent dans les zones rurales.  
Pas de prédisposition familiale.  
Touche les sujets déjà âgés : âge moyen au diagnostic 68 ans. Exceptionnel avant 40 ans.  
Légère prépondérance masculine (sex ratio = 1,6).  
Incidence moyenne de 4 pour 100 000 habitants. Cette incidence augmente avec l'âge.

## III- PHYSIOPATHOLOGIE

### A/ Prolifération plasmocytaire

Les lymphocytes B matures naïfs expriment comme récepteur à leur surface une molécule d'anticorps membranaire. La liaison pour la première fois avec son antigène provoque la division rapide de la cellule puis différenciation en cellules B mémoires et en cellules B effectrices : les plasmocytes. Les plasmocytes n'expriment plus l'anticorps membranaire mais le sécrètent en immense quantité pendant quelques jours.

Pour comprendre la physiopathologie, il est fondamental de considérer les plasmocytes malins en interaction permanente avec le micro-environnement osseux. Bien comprendre cette physiopathologie, c'est comprendre la clinique et le développement de nouveaux traitements ciblés (ex Ac anti-IL6, anti-estrogènes...)

Dans le myélome, la cinétique de croissance est plutôt lente mais les plasmocytes malins ne meurent (apoptose) pas ce qui augmente la masse tumorale (faible pourcentage de cellules en phase S/ temps de doublement long). Pour cette survie, les plasmocytes dépendent de cytokines et facteurs de croissance qu'ils trouvent dans le micro-environnement osseux soit issus des cellules, soit relar-

gués de la matrice osseuse où ils étaient piégés lors de la résorption ( ex : IGF1). **L'IL 6** est un facteur de croissance clef des cellules myélomateuses d'action paracrine. Elle est produite par les cellules stromales et les ostéoblastes du micro-environnement osseux en réponse à l'**IL1 $\beta$** , le **TNF $\alpha$**  et le **TGF $\beta$**  produits par les plasmocytes malins. **L'IFN $\alpha$**  est anti-apoptotique, le **TNF $\alpha$**  stimule la prolifération et l'adhésion. Ces exemples ne sont pas exhaustifs.

Selon la nature de l'immunoglobuline sécrétée, on distingue les myélomes à :

- IgG (50 % des cas), à IgA (25 %),
- à chaînes légères (20 à 25 %),
- IgD (2 %) et les autres raretés (double Ig monoclonales ; IgE).

Parfois, le plasmocyte sécrète l'immunoglobuline complète et un excès de la chaîne légère. Les myélomes non sécrétants (Ig non synthétisée) et non excréant (Ig bloquée dans le cytoplasme) sont très rares.

## B/ Conséquences de la prolifération plasmocytaire

### 1) Synthèse d'une immunoglobuline monoclonale complète ou d'une chaîne légère monoclonale.

L'Ig peut avoir ses propres conséquences :

- augmentation de la viscosité plasmatique quand elle est en grande quantité.
- tableau de cryoglobulinémie type I si elle précipite à froid.
- amylose AL (atteinte rénale, cardiaque, digestive...) par dépôts tissulaires de chaînes légères
- précipitation des chaînes légères polymérisées dans les tubules rénaux sous forme de cylindres et responsable d'une tubulopathie évoluant en insuffisance rénale. La précipitation est favorisée par l'iode (+++ : hyperhydrater en cas d'examen avec contraste iodé), les AINS, la déshydratation et l'acidité. Les chaînes légères, physiologiquement filtrées par le glomérule et réabsorbées par les cellules tubulaires, sont également néphrotoxiques par leur accumulation en intracytoplasmique des cellules tubulaires.
- action d'auto-anticorps dont l'exemple le plus connu (très rare) est l'action anti-myéline responsable d'une neuropathie sensitive dans le syndrome POEMS.

### 2) Prolifération plasmocytaire maligne siégeant dans la moelle osseuse dont les conséquences sur le microenvironnement osseux sont doubles :

#### a) Etouffement progressif de l'hématopoïèse:

- l'inhibition de la lymphopoïèse B explique la diminution des immunoglobulines physiologiques source d'un déficit de l'immunité humorale favorisant les infections.
- cytopénie(s) : anémie, thrombo/neutropénie.

#### b) Augmentation de la résorption osseuse :

Activation des ostéoclastes sous l'effet de l'IL6, IL-1 $\beta$ , TNF...(facteurs solubles anciennement regroupés sous le nom d'OAF (Ostéoclast Activating Factor) à l'origine de l'hypercalcémie et des autres manifestations osseuses.

Les ostéoblastes sont freinés expliquant l'absence d'élévation des phosphatases alcalines, l'hyperfixation scintigraphique inconstante et la faible reminéralisation des lésions après réponse favorable au traitement.

## C / Oncogenèse :

Peu à peu, la compréhension des étapes d'oncogenèse du myélome offre la possibilité d'établir un diagnostic moléculaire du myélome et ainsi de définir des groupes homogènes de patients pour le pronostic ou la sensibilité à telle ou telle drogue. Ce qui était du domaine de la recherche pure arrive désormais en clinique.

**L'histoire naturelle** du myélome est celle d'une filiation du stade de gammopathie monoclonale bénigne (MGUS) au stade de myélome osseux puis de myélome à localisation extramédullaire. Au fur et à mesure la dépendance au stroma médullaire et aux cytokines (IL6) diminue, tandis que l'instabilité chromosomique et les mutations s'accumulent rendant le myélome plus prolifératif, angiogénique et ostéolytique.

**Les anomalies chromosomiques** ont d'abord été mises en évidence en cytogénétique classique puis en FISH. Par exemple, hyperdiploïdie, trisomie 3,5. La monosomie 13 par perte d'un chromosome serait un évènement précoce définissant un sous-groupe de MGUS de mauvais pronostic qui évoluent en myélome.

### Les translocations chromosomiques :

En FISH, il a pu être détecté chez 75% des patients une translocation de la région 14q32 (région de la recombinaison VDJ des lymphocytes B) avec un gène partenaire impliqué dans la prolifération cellulaire. Par exemple t(11,14) induit l'hyperexpression de la cycline D1, t(4,14) induit l'activation constitutive du récepteur 3 au facteur de croissance FGF. Cette t(4,14) est exceptionnelle dans les MGUS et définit des MM de mauvais pronostic. Il existe également des réarrangements comme la t(8,22) impliquant l'oncogène c-myc survenant secondairement qui sont associés à une hausse de  $\beta 2m$  et à un mauvais pronostic.

## IV- CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES

L'entrée dans la maladie peut se faire dans les circonstances suivantes:

- 1) Des manifestations osseuses.
- 2) Découverte fortuite lors d'un bilan systématique.
- 3) Des complications.
- 4) Une altération d'état général.
- 5) Lors du bilan d'une VS élevée.

## V- DIAGNOSTIC

### A/ Signes osseux

- **Douleurs osseuses** : sont quasi-constantes (90%) et très souvent inaugurales. Ce sont des douleurs profondes permanentes, à recrudescence nocturne, non soulagées par le repos qui siègent préférentiellement au niveau du rachis, du bassin et du thorax, voire diffuses. Elles apparaissent et s'aggravent progressivement devenant résistantes aux antalgiques simples et entraînant une impotence fonctionnelle douloureuse. Il peut se greffer parfois une note mécanique.
- **Des radiculalgies variées** : sciatiques, cruralgies, douleurs en hémi-ceinture.

- Des **fractures pathologiques** (spontanées/ traumatisme minime) sous forme de :
  - tassements vertébraux (lombaire, dorsal ou cervical) avec risque de compressions médullaires par recul du mur postérieur dans le canal rachidien,
  - de fractures de côtes, du sternum,
  - de diaphyses d'os longs (fémur, humérus).
- **Tumeurs osseuses** palpables des os plats (crâne, sternum) rares et tardives dans lesquelles les plasmocytes tumoraux rompent la corticale et envahissent les parties molles.
- Forme pseudo-ostéoporotique : déminéralisation diffuse avec ou sans fracture

## B/ Signes généraux

L'altération de l'état général est fréquente (asthénie, anorexie, amaigrissement) mais la fièvre " spécifique " est exceptionnelle et doit faire rechercher une origine infectieuse. Il n'existe pas habituellement d'organomégalie.

## C/ Signes radiologiques :

### 1) Sur des radiographies simples :

- Classiquement crâne F+P, bassin F, rachis dorso-lombaire F+P, grill costal et os longs F+P, en dehors des fractures, on recherche des atteintes ostéolytiques dont la lésion élémentaire caractéristique est la **géode**: lacune à l'emporte-pièce, arrondie/ovale, à limite nette, sans condensation périphérique, avec un contenu clair et homogène. Unique ou multiples.
- Différents aspects s'observent :
  - Parfois des micro-géodes en grand nombre constituent un aspect mité ou **moucheté** de l'os.
  - Ostéolyse de tout un **segment osseux** (branche ischiopubienne, pédicule vertébral (vertèbre borgne) ou d'une apophyse transverse).
  - Soufflure ou **érosion de la corticale** d'un os long (fémur, humérus) et risque majeur de fracture pathologique.
  - Aspect **polykystique** (cloison de refend de l'os iliaque).
  - **Hypertransparence** osseuse diffuse pseudo-ostéoporotique par ostéolyse diffuse. Se voit surtout au rachis avec un risque de tassement compressif.

Aucun de ces aspects radiographiques n'est spécifique d'une atteinte myélomateuse.

### 2) Autres techniques :

- La scintigraphie au Technétium n'a aucun intérêt dans le myélome au diagnostic car la fixation est inconstante mais peut avoir sa place dans une aggravation des douleurs brutales pour diagnostiquer une fracture pathologique.
- **L'IRM** (imagerie par résonance magnétique nucléaire) est utilisée pour l'étude du rachis dorso-lombaire en montrant des lésions osseuses infraradiologiques (hyposignal en T1, hypersignal en T2). De plus, elle permet de détecter des compressions médullaires par coulée tumorale épидurale.

## D/ Signes biologiques :

- 1) **La vitesse de sédimentation (VS)** ici conséquence directe du pic sérique monoclonal est souvent très augmentée, supérieure à 100 mm à la première heure.  
Les myélomes à VS normale sont ceux :

- à chaînes légères,
- avec cryoglobulinémie,
- les non excrétants et les non sécrétants.

## 2) L'immunoglobuline monoclonale :

### a) Les analyses sanguines :

- Elle est responsable d'une **hyperprotidémie** importante (souvent >100g/l).
- Elle se traduit sur l'électrophorèse des protéines plasmatiques par un " pic monoclonal des gammaglobulines " (bande étroite homogène et dense) surajouté aux immunoglobulines physiologiques (= aspect pic sur la colline) ou dans les formes plus avancées avec étouffement de la lymphopoïèse par un aspect de pic dans la vallée. Rarement en cas d'IgA, le pic est en  $\beta$ globulines. Ce pic est dosé et est corrélé à la masse tumorale.
- **L'immunofixation** des protéines sanguines permet la caractérisation de l'immunoglobuline (type de chaîne lourde et de chaîne légère).  
Dans les myélomes à chaînes légères, on observe typiquement l'absence de pic mais une hypogammaglobulinémie et des chaînes légères circulantes.

### b) L'analyse des urines est systématique et comprend :

- une **protéinurie** des 24 heures,
  - une **électrophorèse** des urines concentrées,
  - une **immuno-électrophorèse** des protides urinaires.
- L'immunoélectrophorèse des urines confirme les myélomes à chaînes légères (kappa/lambda). Parfois, la protéinurie est non sélective, avec présence d'albumine (atteinte glomérulaire comme dans l'amylose).  
La recherche d'une protéinurie thermosoluble de Bences Jones était classique mais n'est plus effectuée.

## 3) Dosage pondéral des immunoglobulines par la méthode d'immunodiffusion radiale de Mancini permet de doser les IgG, les IgA et les IgM et montre fréquemment une diminution, voire un effondrement des autres classes d'immuno-globulines.

## 4) Modification de la NFP :

Elle traduit une protéine monoclonale à fort taux par la présence fréquente d'hématies en rouleaux sur le frottis sanguin.

Une anémie normocytaire, normochrome arégénérative est très fréquente (environ 60 % des cas). Elle est d'origine multifactorielle : infiltration médullaire, hémodilution secondaire à l'hypervolémie plasmatique (présence d'une immuno-globuline monoclonale à taux élevé), insuffisance rénale.

Une leuconéutropénie et/ou une thrombopénie sont rares en début d'évolution. Elles témoignent d'une infiltration médullaire importante.

## 5) Le myélogramme par ponction sternale ou iliaque fait le diagnostic. Il recherche une plasmocytose médullaire >10% et le caractère dystrophique des plasmocytes. Si le diagnostic est fortement suspecté et que le myélogramme est d'aspect normal, il est souhaitable de refaire l'examen dans un site différent (infiltration inhomogène) ou surtout de réaliser une biopsie ostéo-médullaire (crête iliaque postérieure) car les plasmocytes, en nodules, peuvent échapper au myélogramme.

Il existe des états inflammatoires rares avec plus de 10 % de plasmocytes mais d'aspect normal pour lesquels le diagnostic de myélome n'est pas retenu. Contrôle à distance.

## 6) Le reste du bilan biologique évalue :

- une éventuelle **complication** : calcémie et fonction rénale : ionogramme sanguin avec urée et créatinémie
- le **pronostic** :  $\beta_2m$  et CRP.

# VI- COMPLICATIONS

---

## A/ Les fractures pathologiques

Sont hyperalgiques et peuvent aboutir à l'alitement prolongé et ses complications propres.

## B/ Complications neurologiques

- **Compression médullaire** ou radiculaire/queue de cheval :
  - soit par recul du mur postérieur lors d'un tassement pathologique.
  - soit par épидурite tumorale (prolifération plasmocytaire dans l'espace épидурal).
- **Sd confusionnel** (hypercalcémie, hyperviscosité).  
L'IRM en urgence est l'examen clef du diagnostic.

## C/ L'hypercalcémie

Souvent importante et symptomatique expose à l'insuffisance rénale aiguë et met en jeu le pronostic vital. (cf question 319).

## D/ Les complications rénales

- Insuffisance rénale **chronique**, de constitution progressive à diurèse conservée par **tubulopathie**.
- Insuffisance rénale **aiguë**, oligo-anurique, précipitée par :
  - une déshydratation,
  - l'injection de produit de contraste iodé,
  - une hypercalcémie,
  - une hyper-uricémie,
  - une infection,
  - la prise d'un AINS,
  - ou la constitution d'une amylose (protéinurie non sélective dont plus de 50% d'albumine).
 Il peut se discuter le recours à l'épuration extrarénale en urgence suivant le contexte.

## E/ Syndrome d'hyperviscosité

Plus rare que dans le Waldenström. Il traduit le retentissement rhéologique du fort taux d'Ig sur la circulation capillaire:

- **neuro-psychique** (asthénie, céphalées, vertiges, acroparésie, confusion voire coma).
- **visuel** : baisse d'acuité visuelle avec fond d'œil évocateur : des veines dilatées, aspect courant granuleux, hémorragies rétinienne. Traitement d'urgence par plasmaphérèse en attendant l'efficacité de la chimiothérapie.

## F/ Les infections

Toute fièvre doit faire rechercher une infection.

Multi-risque : effondrement des Ig, fractures de côtes, neutropénie post-chimiothérapie.

Pronostic vital en jeu.

Susceptibilité particulière pour les infections bronchopulmonaires à cocci + (pneumocoque++), les infections urinaires et les infections virales type zona.

## G/ Amylose AL

Dépôts de fragments de chaînes légères, elle complique 5 % des myélomes (chaîne légère lambda le plus souvent).

Principales localisations:

- le rein : protéinurie, sd néphrotique, insuffisance rénale.
- le cœur : insuffisance cardiaque restrictive à rechercher avant toute chimiothérapie par anthracyclines par une écho-cœur (paroi épaissies et hyperéchogène).
- autres : peau (purpura vasculaire), synoviale (arthropathie, canal carpien), tube digestif (macroglossie), nerfs périphériques.

Le diagnostic repose sur la **biopsie** (soit rectale, soit gingivale, soit sous-cutanée abdominale, soit rénale) avec coloration spécifique (**rouge Congo**, thioflavine T).

La chimiothérapie peut, dans le cadre du myélome, stabiliser l'amylose mais généralement sans la faire régresser.

## H/ Troubles de l'hémostase

Sont les conséquences de l'Ig sur les plaquettes et les facteurs de coagulation (baisse fibrinogenèse).

# VII- FORMES CLINIQUES

## A/ Myélome à chaînes légères

La vitesse de sédimentation est peu augmentée ou normale, l'électrophorèse des protides sanguins ne retrouve qu'une hypogammaglobulinémie confirmée par le dosage pondéral des immuno-globulines.

L'immunoélectrophorèse des protides sériques peut montrer la chaîne légère, mais ceci est inconstant. La chaîne légère est découverte dans les urines.

L'atteinte rénale est particulièrement fréquente. Le diagnostic repose sur le myélogramme. Son pronostic global est plus mauvais que celui des myélomes à immunoglobuline complète.

## B/ Myélome à IGD

Il est rare et particulièrement grave (insuffisance rénale et amylose dans 50% des cas). La chaîne légère est lambda ++.

## C/ Plasmocytome solitaire

La prolifération localisée à un site soit à l'os (plasmocytome solitaire osseux) soit dans les parties molles (plasmocytome extra-osseux).

Diagnostic par biopsie de l'atteinte.

Le bilan doit **éliminer un véritable myélome**. Il sera par définition négatif hormis la présence possible d'un petit pic monoclonal.

**Traitement local** chirurgical  $\pm$  radiothérapie.

La médiane de survie est de 8 à 10 ans et l'évolution vers un myélome multiple est fréquente (surveillance après le traitement).

## D/ Leucémie à plasmocytes

Tableau de leucémie aiguë avec : insuffisance médullaire majeure, hépatosplénomégalie, signes généraux dont de la fièvre, plasmocytose circulante  $\geq 20\%$  (plasmoblastes).

A ne pas confondre avec les stades très avancés dans lesquels il peut y avoir des plasmocytes circulants.

Le pronostic **redoutable** (médiane de survie de 1 an).

## E/ Myélome indolent (smoldering myéloma)

Progression très lente, sans douleur ni complication osseuse (2 % des cas).

La médiane de survie est de 7 ans et il existe des survies de plus de dix ans.

## F/ Myélome non excréteur /secréteur

Exceptionnel.

## G/ Poems syndrom (rare)

*Polyneuropathy* périphérique sensitivomotrice

*Organomegaly*

*Endocrinopathy*

*Monoclonal component* (plasmocytome ou myélome dont la chaîne légère est lambda et l'atteinte osseuse plutôt condensante)

*Skin lesions.*

# VIII- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

### 1) D'une gammopathie monoclonale

(cf question 126)

### 2) Des lésions ostéolytiques

● de type géode :

métastases osseuses

tumeur osseuse primitive bénigne

synovite villonodulaire

On peut être amené à biopsier directement la lésion osseuse pour faire le diagnostic.

● déminéralisation diffuse

ostéoporose



## IX- PRONOSTIC

Globalement le myélome reste une maladie incurable malgré l'amélioration thérapeutique. La médiane de survie est de 24-48 mois. Il existe cependant tous les intermédiaires entre le myélome indolent et la leucémie à plasmocytes, c'est l'intérêt d'évaluer les marqueurs pronostiques.

1) La **masse tumorale** :

Classification de Salmon et Durie (Tableau).

2) L'**âge** :

Souvent plus sévère chez les sujets âgés.

3) Taux de  **$\beta$ 2microglobuline** sérique au diagnostic > 3 mg/l.

4) **CRP** élevée directement corrélée au taux d'IL6 (donc de la prolifération).

5) Recherche de translocation chromosomique est réalisée de plus en plus fréquemment.

6) Le **type d'Ig** : IgA, D et chaînes légères sont de mauvais pronostic.

7) La **fonction rénale**.

8) Les marqueurs de **résorption** osseuse.

## X- PRINCIPES DU TRAITEMENT

Le traitement multidisciplinaire qui doit prendre en compte le patient dans son ensemble : âge, souhait, type de myélome, facteurs pronostiques, comorbidités.

Il comporte très schématiquement les 4 volets suivants :

### A/ Traitement anti-tumoral :

On ne traite que les stades II/III pour l'instant.

Le traitement initial est stoppé après l'obtention d'un plateau (stabilité du pic monoclonal).

Pas d'efficacité démontrée à poursuivre ensuite mais de la toxicité. La rechute est inéluctable à plus ou moins long terme.

#### Classiquement :

- Chimiothérapie séquentielle orale type Melphalan-Prednisone (protocole Alexanian I) pour les sujets âgés, ou de type VMCP (Alexanian II), avec laquelle le plateau est obtenu plus vite.
- Chez les patients jeunes (<65-70 ans), dans la mesure du possible, on commencera par une polychimiothérapie intra-veineuse (3 cures de VAD) suivie d'une intensification thérapeutique avec autogreffe de moelle osseuse permettant une rémission en plateau plus longue.

#### Egalement :

La thalidomide est fréquemment utilisée dans les myélomes réfractaires aux chimiothérapies (30% de répondeurs ; 50% si association à la dexaméthasone).

Nouvelles thérapeutiques ciblées en cours de développement (ex : inhibiteur du protéasome : Velcade, Ac anti-IL6...)

### B/ Inhibition de l'ostéolyse

L'utilisation des bisphosphonates (Arédia 90 mg/mois, Zométa 4 mg/mois) est systématique afin de réduire le risque d'hypercalcémie et de complications osseuses (fractures, recours à la radiothérapie).

### C/ Traitement symptomatique

La **douleur** : antalgiques, radiothérapie antalgique ciblée, bisphosphonates, immobilisation par corset/attelle.

L'**accompagnement psychologique** du patient et de sa famille.

**Prévention des évènements osseux** (bisphosphonates, enclouage centromédullaire d'un os porteur avec lyse corticale avancée, corset semi-rigide).

**Prévention des complications** : prévention de l'insuffisance rénale par une bonne hydratation et éviter les néphrotoxiques.

### D/ Prise en charge des complications

Par exemple le traitement d'une compression médullaire peut imposer une décompression chirurgicale ou une radiothérapie ciblée.

Transfusions itératives palliatives en cas d'insuffisance médullaire. Erythropoïétine afin de réduire les besoins transfusionnels.

### E/ Surveillance

Clinique :

signes fonctionnels (douleurs),

signes généraux (poids, fièvre, asthénie)

Biologique :

Taux du pic monoclonal, protéinurie, dosage des Ig.

VS, NFP, calcémie, fonction rénale.

Marqueurs de résorption osseuse

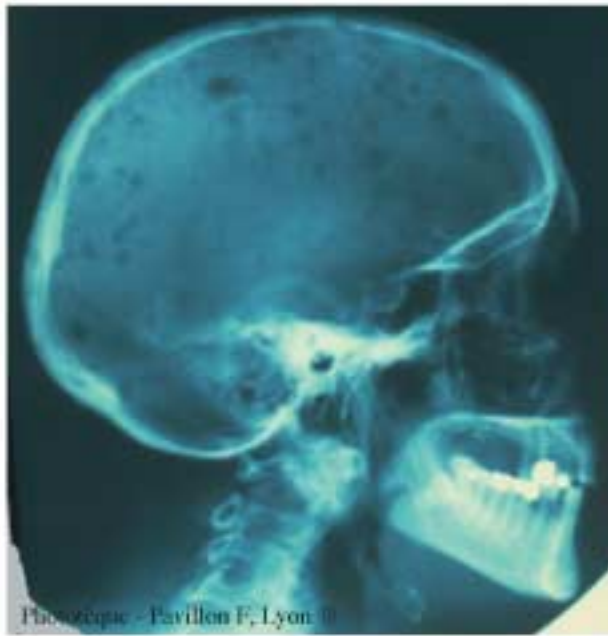
CRP,  $\beta_2m$  ne sont pas systématiques.

#### Classification de Salmon et Durie (reflet de la masse tumorale)

Stade	Critères	Masse tumorale
I	Tous les critères sont présents : -Hb >10 g/dl -Ca <sup>2+</sup> < 3 mmol/l -Absence de lésions osseuses -Taux Ig monoclonale faible : IgG < 50 g/l ou IgA < 30 g/l ou chaînes légères urinaires < 4g/j	faible < 0,6. 10 <sup>12</sup> cellules / m <sup>2</sup>
II	Myélome ni stade I ni stade III	intermédiaire
III	Au moins un critère parmi :  -Hb < 8,5g/dl -Ca <sup>2+</sup> > 3 mmol/l - 3 lésions osseuses ou plus -Taux Ig monoclonale élevé : IgG > 70 g/l ou IgA > 50 g/l ou chaînes légères urinaires > 12 g/j	forte > 1,2. 10 <sup>12</sup> cellules / m <sup>2</sup>
Sous classification	A : fonction rénale normale	<b>B : insuffisance rénale</b> créatininémie > 180 $\mu$ mol/l

**POINTS FORTS ...**

- **Prolifération plasmocytaire maligne de la moelle osseuse s'accompagnant de la sécrétion d'une Ig complète ou d'une chaîne légère.**
- **À partir de l'adulte mûr.**
- **Tableau :**
  - Douleurs osseuses.**
  - Altération d'état général.**
  - Ostéolyse radiologique.**
  - VS augmentée.**
  - Pic monoclonal à l'électrophorèse.**
- **Myélogramme= diagnostic de certitude ( $\pm$ BOM).**
- **Complications :**
  - Fractures pathologiques.**
  - Compressions médullaires -radiculaires.**
  - Hypercalcémie.**
  - Étouffement médullaire et donc anémie, infection, saignement.**
  - Insuffisance rénale.**
  - Amylose AL.**
  - Hyperviscosité.**
- **Pronostic :**
  - $\beta$ 2m et CRP**
  - Age.**
  - Classification de Salmon et Durie.**
  - Fonction rénale, taux d'IG.**
  - Marqueurs de résorption.**



**Figure 36 : Myélome**

**Multiple prend ici tout son sens, les géodes à l'emporte pièce touchent les os longs, le crane, le grill costal et le bassin.**

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

### CARDIOLOGIE

### PHARMACOLOGIE

### REANIMATION - URGENCES

## Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique Accident des anticoagulants

I-11-175 | I-11-182

Dr Alain COMBES  
Praticien Hospitalier Universitaire

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gratuitement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.

# Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique

## Objectifs :

- Prescrire et surveiller un traitement antithrombotique à titre préventif et curatif, à court et à long terme (P).
- Adopter l'attitude pratique appropriée en fonction des signes et de la gravité d'un accident hémorragique et d'un accident sous antivitamine K.
- Déduire les mesures préventives en fonction des pathologies et des malades traités par anticoagulants.

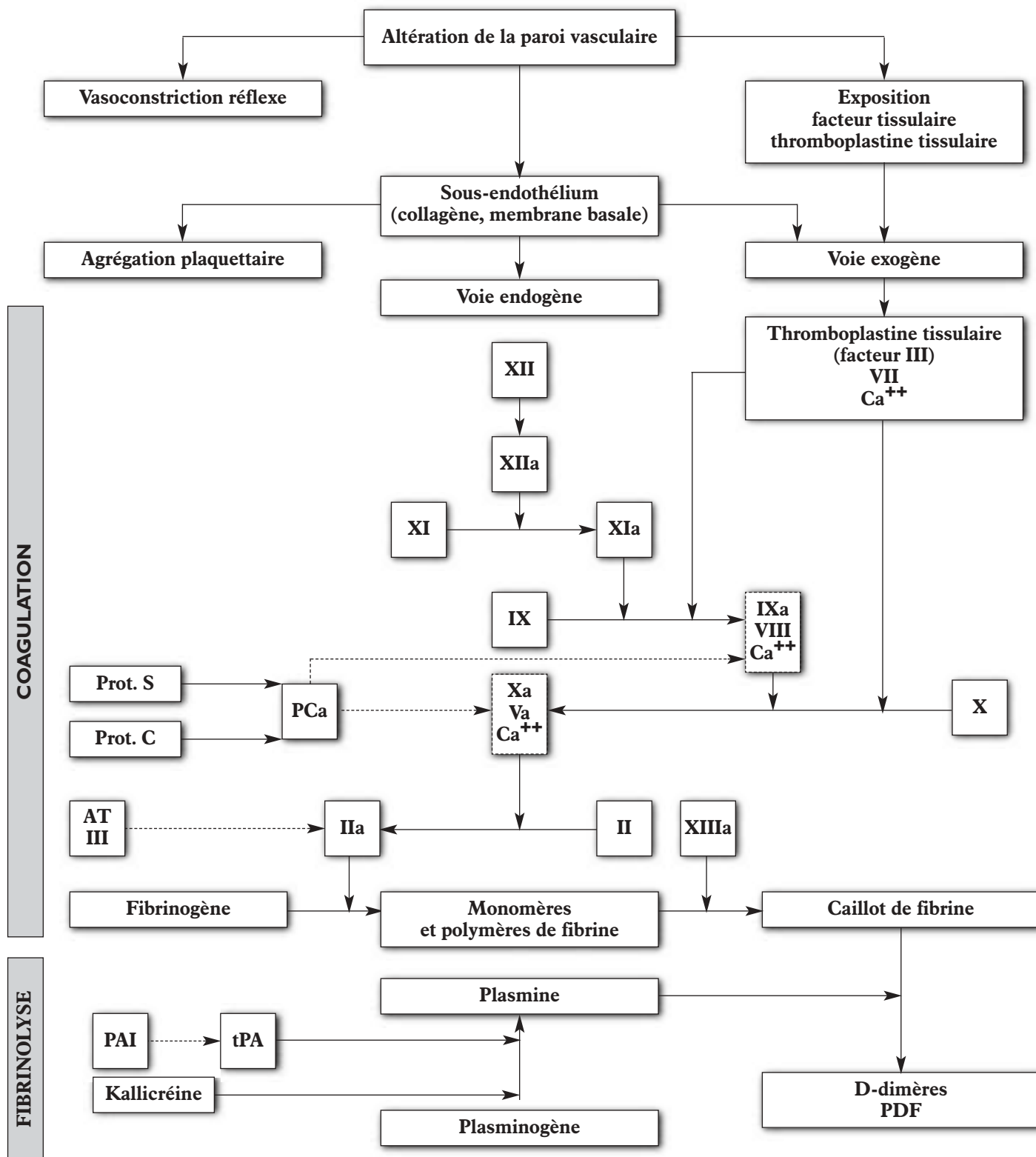
## INTRODUCTION

- Les médicaments antithrombotiques et anticoagulants sont d'un usage extrêmement fréquent dans un nombre sans cesse croissant de disciplines médicales et chirurgicales.
- Dans ce chapitre, nous étudierons successivement :
  - le schéma général de l'hémostase, de la coagulation et de la fibrinolyse ;
  - les héparines ;
  - les antivitamines K ;
  - les fibrinolytiques ;
  - les anticoagulants non hépariniques ;
  - les thérapeutiques antiplaquettaires.
- Les modes d'action de ces différents antithrombotiques doivent être connus pour comprendre les modalités de leur surveillance, le dépistage et le traitement de leurs complications (hémorragiques, en particulier).
- De plus, ces médicaments sont souvent associés pour un maximum d'efficacité, mais au prix d'une complexité accrue concernant leur pharmacocinétique et leur surveillance et d'une fréquence également majorée d'effets secondaires.
- Enfin, les accidents de ces différents traitements seront exposés au sein de chaque chapitre. Le pronostic vital du patient est souvent engagé lors de la survenue d'une de ces complications (en particulier hémorragique). L'arrêt immédiat des médicaments antithrombotiques s'impose en cas de syndrome hémorragique.

## LES HÉPARINES

### A/ Généralités

- Les héparines sont des inhibiteurs indirects de la thrombine, en agissant par l'intermédiaire d'un cofacteur plasmatique, l'antithrombine III (AT III).



**LÉGENDES**

**XII** : facteur XII.  
**XIIa** : facteur XII activé.  
**Ca<sup>++</sup>** : calcium.  
**Prot. C** : protéine C.  
**Prot. S** : protéine S.  
**PCa** : protéine C activée.

**AT III** : antithrombine III.  
**PDF** : produits de dégradation de la fibrine.

**PAI** : inhibiteur de l'activateur tissulaire de plasminogène.  
**tPA** : activateur tissulaire de plasminogène.  
 → activation. ----> inhibition.

- L'AT III est un inhibiteur physiologique de la coagulation qui provoque l'inactivation progressive de certains facteurs activés de la coagulation. En présence d'héparine, l'AT III acquiert une activité inhibitrice immédiate.
- L'action du complexe AT III-héparine est dirigée contre la thrombine et contre le facteur Xa (facteur Stuart activé).
- L'activité antithrombine (IIa) empêche l'extension de la thrombose en agissant contre la thrombine formée au voisinage du caillot.
- L'activité anti-Xa prévient l'apparition de la thrombose en empêchant l'apparition de thrombine circulante.
- Ce mode d'action explique l'inefficacité de l'héparine chez les patients ayant un déficit congénital ou acquis en AT III.
- Les héparines non fractionnées possèdent une activité à la fois anti-Xa et anti-IIa, tandis que les héparines de bas poids moléculaire ont une activité anti-Xa prédominante.

## B/ Les héparines non fractionnées

### 1. Pharmacocinétique de l'héparine

#### a) *Résorption*

- L'héparine n'est pas résorbée après administration digestive, perlinguale. Elle ne peut être administrée que par voie sous-cutanée ou intraveineuse.
- L'héparine ne doit pas être associée à d'autres substances dans les flacons de perfusion ou dans les seringues d'injection (risque de formation de complexes insolubles).

#### b) *Diffusion*

- L'héparine ne franchit ni le péritoine, ni la plèvre, ni les méninges, ni le placenta.

#### c) *Élimination*

- L'héparine est dégradée par le foie et éliminée par le rein sous forme inactive. Sa demi-vie est de 60 à 90 minutes.

### 2. Formes pharmaceutiques, présentation

- Il existe des sels d'héparinate de sodium, de calcium et de magnésium.

#### a) *Sels de sodium : héparine sodique*

- Réservés à la voie intraveineuse.
- Titrés à 5 000 UI/ml.

#### b) *Sels de calcium : héparine calcique, Calciparine*

- Réservés à la voie sous-cutanée.
- Titrés à 25 000 UI/ml.

### 3. Modes d'administration, posologies

#### a) *Traitement curatif*

- L'objectif du traitement est de maintenir une concentration d'héparine circulante efficace.
- L'héparine peut être administrée selon trois modalités.
- Perfusion intraveineuse continue (héparine sodique) :
  - \* elle assure une héparinémie constante et représente la meilleure méthode ;
  - \* la dose de charge initiale est de 50 UI/kg, suivie d'une perfusion de 15 à 25 UI/kg/h, adaptée en fonction des résultats biologiques, soit environ 500 UI/kg/24 h ;
  - \* le premier contrôle est fait 4 à 6 heures après le début de la perfusion, puis à n'importe quel moment.



- Injections sous-cutanées (héparine calcique) :
  - \* elles sont faites toutes les huit heures ou toutes les 12 heures, soit 0,4 ml trois fois par jour pour un adulte de 70 kg, équilibrées selon les examens.

**b) Traitement préventif**

- L'héparine calcique est administrée par voie sous-cutanée toutes les huit heures ou douze heures à raison de 5 000 UI par injection, soit 0,2 ml trois fois par jour.

#### 4. Surveillance biologique

- Elle ne s'effectue que lorsque l'héparine est utilisée à doses curatives. Elle repose sur deux types de tests.

**a) Temps de céphaline + activateur (TCA)**

- Très utilisé, sensible et reproductible.
- Explore l'ensemble de la coagulation à partir de la voie endogène.
- Doit être 1,5 à trois fois le temps du témoin.
- Si l'activateur est le kaolin, on parle de TCK.

**b) Héparinémie**

- Reflète la sensibilité in vivo d'un individu à l'héparine.
- Doit se situer entre 0,3 et 0,6 UI/ml de plasma.

#### 5. Indications

- Thromboses veineuses et embolies pulmonaires :
  - traitement préventif : administration de 5 000 UI par voie sous-cutanée toutes les huit heures (actuellement, les héparines de bas poids moléculaire sont préférées dans cette indication) ;
  - traitement curatif : héparinothérapie intraveineuse initialement, puis sous-cutanée avec relais par les antivitamines K (les HBPM sont préférées pour le traitement curatif des thromboses veineuses).
- Infarctus du myocarde à la phase aiguë.
- Oblitération artérielle aiguë des membres.
- Accident vasculaire cérébral d'origine embolique.
- Substitution aux AVK lors de la grossesse.

#### 6. Contre-indications

**a) Contre-indications absolues**

- Péricardite, dissection aortique.
- Endocardite.
- AVC hémorragique.
- Ulcère gastro-duodéal récent.
- Rétinopathie diabétique.
- Syndrome hémorragique majeur.
- Antécédents de thrombopénie à l'héparine.

**b) Contre-indications relatives (imposant une adaptation des doses)**

- Insuffisance hépatique ou rénale modérée.
- Grand âge.
- HTA sévère.

## C/ Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

### 1. Caractéristiques biologiques

- Les héparines de bas poids moléculaire (PM) se caractérisent par :
  - une forte activité antifacteur Xa ;
  - une faible activité antifacteur IIa.
- Ces caractéristiques expliquent :
  - leur activité antithrombotique ;
  - leur faible activité anticoagulante.
- Elles ont également une activité antithrombolytique indirecte.
- Ces héparines ne modifient pas les tests de coagulation globaux. Leur activité biologique est mesurée par l'activité anti-Xa circulante :
  - 0,2 à 0,3 UI anti-Xa/ml en cas de traitement prophylactique ;
  - 0,5 à 1 UI anti-Xa/ml en cas de traitement curatif.
- La mesure de l'activité anti-Xa n'est en fait réalisée que dans certains cas particuliers :
  - insuffisance rénale modérée ;
  - obésité ;
  - patient à risque hémorragique ou utilisation de doses très élevées d'HBPM.
- La durée de vie de l'activité biologique anti-Xa permet une seule injection par 24 heures.

### 2. Caractéristiques – présentation

- Cinq produits sont actuellement sur le marché.
- Injection sous-cutanée.

#### a) Nadroparine = Fraxiparine, Fraxodi

##### – Pour Fraxiparine :

- \* 2 850 UI/jour en traitement préventif.
- \* 85 UI/kg 3 2 par jour en traitement curatif.

##### – Pour Fraxodi :

- \* 170 UI/kg/24 h, en une injection sous-cutanée, uniquement en traitement curatif.

#### b) Daltéparine = Fragmine

- Traitement préventif : 2 500 à 5 000 UI/j en une injection.
- Traitement curatif : 100 UI/kg 3 2 par jour.

#### c) Énoxaparine : Lovenox

- Traitement préventif : 2 000 à 4 000 UI/j en une injection.
- Traitement curatif : 100 UI/kg 3 2 par jour.

#### d) Reviparine = Clivarine

- Traitement préventif : 1 432 à 3 436 UI/j en une injection.
- Traitement curatif : 71 UI/kg, 3 2 par jour.

#### e) Tinzaparine = Innohep

- Traitement préventif : 2 500 à 4 500 UI/j en une injection.
- Traitement curatif : 175 UI/kg/24 h en une injection.

### 3. Indications

- Prophylaxie de la maladie thromboembolique.
- Traitement curatif des thromboses veineuses.
- Embolies pulmonaires de faible ou moyenne gravité.
- Angor instable et infarctus sans ondes Q.
- Prévention de la coagulation du circuit d'hémodialyse.

#### 4. Contre-indications

- Idem héparines non fractionnées, plus clairance de la créatinine < 30 ml/minute.

### D/ Accidents des traitements par héparine

#### 1. Thrombopénie à l'héparine de type 2

- Mécanisme immunoallergique (anticorps sérique antiplaquette héparine-dépendant reconnaissant les complexes héparine-facteur 4 plaquettaire, de type IgG), non dose-dépendant. Cet IgG induit la synthèse de thromboxane A2 et la libération de sérotonine responsable de l'agrégation plaquettaire.
- Plus rare avec les HBPM.
- Thrombopénie parfois profonde, très grave par la menace thrombotique (par formation d'agrégats plaquettaires) plus qu'hémorragique. Les thromboses artérielles proximales sont particulièrement fréquentes et engagent le pronostic vital.
- Survient classiquement au cours de la deuxième semaine de traitement.
- À différencier de la thrombopénie bénigne (et plus fréquente) survenant plus précocement (avant le cinquième jour). (TIH de type I).

##### a) Conduite à tenir en cas de thrombopénie induite par l'héparine de type 2

- Arrêter immédiatement l'héparine ; le relais par les HBPM est contre-indiqué.
- Prélèvement pour la mise en évidence dans le sérum du malade d'un facteur agrégeant les plaquettes en présence de l'héparine utilisée et pour le dosage par ELISA des anticorps anti-PF4.
- L'introduction (ou la poursuite) d'un traitement par AVK est formellement contre-indiquée, car peut-être responsable d'aggravation des phénomènes thrombotiques avec en particulier des nécroses cutanées extensives. Il faut attendre que le taux de plaquettes dépasse 150 000 pour introduire les AVK.
- Si le patient doit être anticoagulé, il faut introduire soit un héparinoïde (Danaparoiide : ORGARAN) ou un antithrombine direct (hirudine).
- La prévention de cet accident est la surveillance bi- ou trihebdomadaire du taux de plaquettes, avec arrêt immédiat de l'héparine en cas de thrombopénie et le relais héparine-AVK très précoce (introduction des AVK en même temps que l'héparine).

##### b) La survenue d'une thrombose sous héparine peut être due à :

- une thrombopénie à l'héparine ;
- un sous-dosage héparinique ;
- un déficit congénital en antithrombine III.

#### 2. Accidents hémorragiques

- Généralement liés à un surdosage (mais une cause locale de saignement est à rechercher).
- Si l'accident est mineur : contrôle biologique immédiat et réajustement de la dose d'héparine.
- Si l'accident est majeur (hémorragie cérébro-méningée, digestive, syndrome hémorragique diffus) :
  - arrêt de l'héparine ;
  - contrôle biologique immédiat (hémostase + NFS-plaquettes) ;
  - parfois nécessité de transfuser des concentrés globulaires.
- On peut aussi utiliser un antidote : le sulfate de protamine (1 mg neutralise 100 unités d'héparine) en injection intraveineuse lente.
- À utiliser dose pour dose, en tenant compte de l'heure et de la dernière injection d'héparine ; en cas d'héparinothérapie sous-cutanée, on peut être amené à répéter les injections.

#### 3. Autres complications (surtout avec les héparines non fractionnées)

- Allergie : éruption prurigineuse, hyperéosinophilie.
- Ostéoporose avec un traitement héparinique de plusieurs mois.
- Alopécie si traitement prolongé.

- Cytolyse hépatique (rare).
- Hypoaldostéronisme avec hyperkaliémie (très rare).

## ANTIVITAMINES K

---

- Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants « indirects » parce qu'ils interviennent dans la synthèse hépatique de plusieurs protéines plasmatiques responsables de la coagulation.

### A/ Modes d'action

- Les antivitamines K agissent par inhibition compétitive de la synthèse hépatique de certains facteurs de la coagulation vitamine K- dépendants :
  - la prothrombine (II) ;
  - la proconvertine (VII) ;
  - le facteur antihémophilique B (IX) ;
  - le facteur Stuart (X).
- Ce mode d'action explique :
  - le temps de latence entre la première administration et l'apparition de l'effet thérapeutique ;
  - le temps de latence entre l'arrêt du traitement et la disparition de l'effet anticoagulant.
- Les AVK induisent de plus l'apparition dans le sérum des précurseurs inactifs des facteurs vitamino-K-dépendants, dénommés PIVKA (protéines induites par l'absence de vitamine K).
- La protéine C et la protéine S, qui sont des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, sont également vitamine-K-dépendantes.

### B/ Formes pharmaceutiques

- Deux familles d'antivitamines K sont commercialisées :
- Les dérivés de l'indanédione
  - phénindione (Pindione) ;
  - fluindione (Préviscan).
- Les coumariniques
  - acénocoumarol (Sintrom) ;
  - warfarine (Coumadine) ;
  - tiocloamarol (Apegmone).
- Ces différentes substances ont des délais et des durées d'action variables, courte, moyenne ou longue. La durée d'action indique le mode d'administration en 1 ou 2 prises quotidiennes selon le médicament utilisé (tableau I).

### C/ Pharmacocinétique des antivitamines K

#### 1. Résorption

- Résorption digestive presque complète et rapide.

#### 2. Diffusion

- Forte fixation (90 à 99 %) à l'albumine plasmatique ; seule la forme libre est active.

#### 3. Élimination

- Métabolisme hépatique avec excrétion urinaire de métabolites inactifs directement ou après un cycle entéro-hépatique.
- Demi-vie variable selon l'antivitamine K utilisée.

Tableau I. Principales antivitamines K utilisées					
Action	Dénomination commune	Nom de spécialité	Début d'action (h)	Durée d'action (h)	Nbre de prises/24 h
Courte	Phénindione	Pindione	18-24	48-96	1 à 2
Moyenne	Acénocoumarol Fluindione Tiocloimalol	Sintrom Préviscan Apegmone	24-48	48-96 48-72 48-96	1
Longue	Warfarine	Coumadine	36	96-120	1

**N.B. :** La préférence va actuellement aux AVK à demi-vie longue (fluindione, warfarine) qui permettent d'obtenir des concentrations plus stables sur le nyctémère et une seule prise quotidienne.

## D/ Surveillance biologique d'un traitement par les AVK

### 1. Temps de Quick (TP)

- Explore les facteurs II, VII, X mais aussi le facteur V, non sensible aux antivitamines K ; n'explore pas le facteur IX (antihémophilique B).
- Exprimé en pourcentage du temps normal de coagulation (11 à 13 s).
- Doit être compris entre 25 et 35 % pour assurer une hypocoagulation efficace.
- Ne doit plus être utilisé aujourd'hui, l'INR devant être la référence.

### 2. INR (*International Normalized Ratio*)

- Les thromboplastines utilisées comme réactifs pour déterminer le TP sont différentes d'un laboratoire à l'autre, ce qui conduit parfois à des résultats très différents pour un même sérum entre deux laboratoires.

$$\text{INR} = \frac{(\text{Temps de Quick du malade})}{(\text{Temps de Quick du témoin})} \text{ISI}$$

ISI : *International Standardized Index*

- L'INR est défini comme le rapport du TP du malade sur le TP du témoin, élevé à la puissance ISI.
- ISI est par définition égal à 1 pour la thromboplastine officielle, référence internationale.
- Chaque laboratoire fournit l'ISI correspondant à sa propre thromboplastine.
- L'INR permet donc de standardiser les résultats du TP et de supprimer les variations dues aux différents réactifs.
- Zones thérapeutiques :
  - INR entre 2 et 3 : prévention des embolies artérielles en cas de AC/FA, thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires ;
  - INR entre 3 et 4,5 : prothèses valvulaires cardiaques mécaniques.
- L'INR, permettant un contrôle plus rigoureux du traitement hypocoagulant, doit être utilisé de préférence au TP.

### 3. Autres tests (peu utilisés en pratique)

- Thrombotest d'Owren :
  - explore tous les facteurs vitamine K-dépendants ;

- valeurs thérapeutiques entre 6 et 13 %.
- Le TCA est allongé par la prise d'AVK.

## E/ Interactions médicamenteuses

- Les interactions médicamenteuses sont nombreuses. Les principales sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

### 1. Potentialisateurs des antivitamines K

- Ils peuvent agir :
  - en diminuant la synthèse de la vitamine K par la flore intestinale (antibiotique) ou en diminuant sa résorption intestinale (huile de paraffine) ;
  - en déplaçant l'antivitamine K liée à sa protéine vectrice (albumine), donc en augmentant la fraction libre active (clofibrate-sulfamide-AINS) ;
  - en inhibant le métabolisme hépatique des antivitamines K (azolés) ;
  - en agissant à un autre niveau de la coagulation, par exemple en inhibant l'agrégation plaquettaire, induisant un trouble de l'hémostase primaire qui s'ajoute à celui de la coagulation (aspirine).

### 2. Inhibiteurs des antivitamines K

- Ils peuvent agir :
  - en diminuant leur résorption intestinale (antiacides, laxatifs, Questran) ;
  - en augmentant leur métabolisme hépatique, par induction enzymatique (barbituriques, Tégrétol, carbamates, griséofulvine, rifampicine) ;
  - une alimentation riche en vitamine K (foie, choux, épinards...) diminue l'efficacité des AVK.

## F/ Indications

**N.B. :** En pratique, il convient de vérifier dans le dictionnaire Vidal s'il n'existe pas d'interférence lors de tout traitement concomitant aux AVK.

- Le traitement par les antivitamines K est préventif ; les indications sont extrêmement débattues et affaire d'école.

### 1. Principale indication

- C'est la prévention de la maladie thromboembolique ; thromboses veineuses et embolies pulmonaires.

### 2. Autres indications

- Cardiopathies valvulaires (rétrécissement mitral).
- Troubles du rythme auriculaire.
- Certaines prothèses valvulaires.
- Déficit acquis en antithrombine III, en protéine C.

## G/ Contre-indications

- Tous les troubles de l'hémostase.
- Toute lésion hémorragique : ulcère évolutif, tumeurs digestives ou rénales, angiomes, anévrisme intracérébral.
- Accident vasculaire cérébral récent hémorragique.
- Péricardite liquidienne.
- Femme enceinte ou allaitante (effet tératogène).
- Les autres contre-indications sont relatives (sujet âgé, antécédent d'ulcère, HTA, cirrhose, etc.) et doivent être discutées en fonction du rapport risque/bénéfice potentiel.

Principales interactions médicamenteuses avec les antivitamines K (liste non exhaustive)	
Potentialisation	Inhibition
Antifongiques azolés (Fluconazole, Itraconazole, Kétoconazole, Voriconazole...)	Colestyramine (Questran)
	Sucralfate
Amiodarone (Cordarone)	Barbituriques
Allopurinol (Zyloric)	Rifampicine
Fluoroquinolones	Carbamazépine (Tégréol)
Phénylbutazone et dérivés, AINS	Griséofulvine
Aspirine	Phénytoïne
Sulfamides hypoglycémiants	Aliments riches en vitamine K
Sulfamides antibactériens	
Fibrate (Lipanthyl...)	
Statines	

## H/ Accidents des AVK

- Les accidents hémorragiques sont les plus fréquents (5 à 10 % des sujets traités).

### 1. Complications hémorragiques

- Elles peuvent être dues à une hypocoagulabilité excessive, mais aussi à une lésion locale qu'il faut chercher en dehors de toute hypocoagulabilité excessive.

#### a) Accidents mineurs

- Ils ont une valeur d'alarme :
  - \* gingivorragies ;
  - \* épistaxis ;
  - \* ecchymoses spontanées.

#### b) Accidents majeurs

- Leur gravité dépend de leur siège et de leur abondance.
- Hémorragies du système nerveux central :
  - \* ce sont essentiellement les hémorragies sous-arachnoïdiennes, les hémorragies cérébrales ou cérébro-méningées, les hématomes intracérébraux ou sous-duraux. Ce sont les localisations les plus graves.
- Hémorragies oculaires :
  - \* elles sont graves également, car elles compromettent le pronostic fonctionnel.
- Hémorragies digestives :
  - \* elles sont surtout gastro-duodénales ; elles doivent faire rechercher une cause locale et la prise de médicaments associés (aspirine et corticoïdes).
- Hématomes :
  - \* ils peuvent être de siège varié : gaine du psoas ou des droits, périrénaux, sous-cutanés.
- Autres accidents majeurs :
  - \* hémorragies surrénaliennes gravissimes, hémarthrose, hémorragies du plancher de la bouche ou pharyngo-laryngées, rétropéritoine, hémopéricarde, épistaxis grave.

### 2. Complications non hémorragiques des AVK

- Peu fréquentes, surtout liées aux dérivés de l'indanédione : rashes cutanés, diarrhées, réactions fébriles ; surtout manifestations immuno-allergiques avec insuffisance rénale aiguë, insuffisance hépatique et/ou médullaire.

### 3. En cas de surdosage en antivitamines K

- On utilise la fraction PPSB (Kaskadil) à la dose de 10 à 20 UI/kg en injection intraveineuse lente.
- On utilise la vitamine K en injection intraveineuse (1 à 2 mg IV), en cas d'accidents mineurs.

## I/ Relais du traitement héparinique par les AVK

- Il est fondamental de maintenir l'hypocoagulabilité pendant le relais héparine-AVK.
- L'héparine ne peut être arrêtée que lorsque l'INR est dans les zones thérapeutiques.
- Exemple :
  - J1 :
    - \* mise en route Préviscan, 1 cp/j ;
    - \* héparine pleine dose.
  - J2 ou J3 : INR
- INR trop bas ( $< 2$ ) :
  - poursuivre héparine même dose ;
  - Préviscan, 1 cp 1/4 ;
  - nouveau test à J5.
- INR trop haut ( $> 4$  ou 5) :
  - arrêt héparine ;
  - arrêt de Préviscan 24 h, puis reprise à 1/2 ou 3/4 cp ;
  - Nouveau test à J5.
- INR dans la zone voulue :
  - arrêt de l'héparine ;
  - continuer Préviscan, 1 cp/j ;
  - nouvel INR dans trois semaines.
- Un carnet de surveillance du traitement par AVK est remis au malade ; on insiste particulièrement sur la surveillance régulière de l'INR (toutes les deux à trois semaines tout au long du traitement).

## FIBRINOLYTIQUES

### A/ Mécanisme d'action des agents thrombolytiques

- Ce sont des enzymes activatrices du plasminogène qui convertissent le plasminogène en plasmine.
- La plasmine a une action protéolytique à la fois sur la fibrine et le fibrinogène.
- La lyse de la fibrine et du fibrinogène entraîne un effondrement progressif du fibrinogène sérique, une augmentation des produits de dégradation de la fibrine (PDF), ainsi qu'une chute partielle des facteurs V et VIII.

### B/ Indications

- Infarctus du myocarde à la phase aiguë (QS).
- Embolie pulmonaire massive (QS).
- Ischémie aiguë des membres inférieurs.

### C/ Les différents produits disponibles

- Il existe deux familles de thrombolytiques (première et deuxième génération). Cependant, le thrombolytique idéal n'existe pas, et les produits disponibles obtiennent une efficacité et des effets secondaires très voisins dans les différentes études pratiquées.



## 1. Thrombolytiques de première génération

- Streptokinase : streptase, kabikinase.
- Urokinase (moins utilisée).

## 2. Thrombolytiques de deuxième génération

- rt-PA : Actilyse (produit « recombinant » activateur du plasminogène).
- tPa-TNK : Métalyse (s'administre en bolus unique).
- Rapilysin : rétéplase.
- Les produits sont employés par voie intra-veineuse.
- La streptase est obtenue à partir d'enzymes d'origine streptococcique et est donc immunogène.

## D/ Contre-indications à l'utilisation des thrombolytiques

### 1. Contre-indications absolues

- Pathologie intracrânienne : néoplasie, anévrisme, chirurgie ou traumatisme récent, AVC < 2 mois.
- Péricardite.
- Endocardite.
- HTA non contrôlée.
- Rétinopathie proliférante, chirurgie oculaire récente.
- Intervention chirurgicale < 10 jours (chirurgie cérébro-médullaire < 2 mois).
- Ulcère gastro-duodéal évolutif.
- Ponction récente (< 24 à 48 h) d'une artère ou d'un organe sans possibilité de compression.
- Présence d'une hémorragie extériorisée.
- Tumeur maligne.
- Dissection aortique.
- Insuffisance hépato-cellulaire sévère.
- Troubles importants de la crase sanguine.
- Post-partum immédiat, grossesse.
- Spécifiques à la streptokinase :
  - traitement par la même molécule , 6 mois ;
  - infection streptococcique , 6 mois ;
  - allergie connue.

### 2. Contre-indications relatives

- Âge > 75 à 80 ans : en fait, on juge surtout le terrain et l'état physique du patient.
- Chirurgie assez récente (15 jours).
- Ponction assez récente (< 24 à 48 h) dans un territoire compressible.
- Antécédent d'hémorragie digestive ou d'ulcère gastro-duodéal.
- Massage cardiaque externe vigoureux.
- Prothèse vasculaire en Dacron.
- Dysfonction hépatique.

## E/ Complications

- Le risque est essentiellement hémorragique avec saignements aux points de ponction (parfois hématomes très importants), hématomèse, hémorragies intracrâniennes.
- En cas d'hémorragie grave, le traitement fibrinolytique peut être neutralisé en utilisant les antifibrinolytiques :
  - Aprotinine (106 U/10 kg de poids).
  - Acide tranexamique (10 mg/kg en IV).

## ANTICOAGULANTS NON HÉPARINIQUES

---

### A/ Hirudine

#### 1. Mécanisme d'action – pharmacologie

- Anticoagulant inhibiteur direct et spécifique de la thrombine.
- Demi-vie courte, administration IV uniquement.
- Métabolisme rénal.

#### 2. Les produits

- Lepirudine : Refludan.
- Desirudine : Revasc.

#### 3. Indications

- Anticoagulation des malades avec thrombopénie de type II à l'héparine.

#### 4. Surveillance du traitement

Par le TCA : cible 1,5 à 3 fois le temps du témoin.

#### 5. Contre-indications

- Situations à risque hémorragique majeur.
- Endocardite, péricardite.
- Insuffisance rénale sévère.

#### 6. Accidents

- Ce sont les hémorragies, parfois gravissimes (cérébrales).
- Il n'existe pas d'antidote. En cas d'hémorragie grave : arrêter la perfusion, traitement symptomatique.
- Autres complications : fièvre, allergies (dont choc anaphylactique), insuffisance rénale.

### B/ Danaparoïde (Orgaran)

#### 1. Mécanisme d'action

- C'est un héparinoïde de faible poids moléculaire à forte activité anti-Xa.

#### 2. Indications

- Traitement préventif et curatif des patients ayant des antécédents ou atteints de thrombopénie induite par l'héparine de type II.

#### 3. Surveillance du traitement

- Activité anti-Xa (entre 0,5 et 1 unité anti-Xa/ml en traitement curatif).

#### 4. Contre-indications

- Situations à haut risque hémorragique.
- Péricardite, endocardite.
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère (sauf si pas d'alternative thérapeutique).
- Test d'agrégation plaquettaire positif en présence de danaparoïde (5 à 10 % des cas de TIH de type II).

#### 5. Accidents

- Hémorragies parfois gravissimes.
- Arrêter le traitement en cas d'hémorragie importante. Discuter des transfusions (plaquettes, globules rouges, PFC).
- Allergie.
- Thrombopénies (rares).

## C/ Pentasaccharide

- Fondaparinux : ARIXTRA®.
- Analogue structural du site actif de l'héparine sur la thrombine.
- Administration sous cutanée.
- Indications : traitement préventif des événements thrombo-emboliques en chirurgie orthopédique.

## INHIBITEURS DES FONCTIONS PLAQUETTAIRES

---

### A/ Aspirine et AINS

- Voir question spécifique.

### B/ Clopidogrel : Plavix

#### 1. Antagoniste spécifique de l'adénosine diphosphate, antiagrégant plaquettaire

#### 2. Indications

- Artériopathie des membres inférieurs sévère.
- AVC ischémique de plus de sept jours.
- Angor instable, infarctus.
- Mise en place d'un stent coronaire (traitement de trois à quatre semaines).

#### 3. Effets secondaires

- Hémorragies.
- Thrombopénie, neutropénies (rares).
- Troubles digestifs, diarrhée.
- Céphalées, vertiges.
- Allergie.

#### 4. Contre-indications

- Hypersensibilité connue.
- Hémorragie.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Grossesse, allaitement.

**N.B.** : la ticlopidine (Ticlid) est remplacée par le Plavix dans toutes ses indications (nombreux effets secondaires avec le Ticlid).

### C/ Dipyridamole : Cléridium, Persantine

#### 1. Antiagrégant plaquettaire, inhibant la recapture de l'adénosine

#### 2. Indications

- Prévention de l'AVC.
- Adjuvant du traitement de la maladie coronaire.

### 3. Effets secondaires

- Vasodilatation, flush.
- Allergie cutanée.
- Calculs biliaires.
- Crises angineuses par « vol coronaire ».
- Céphalées, troubles digestifs.

### 4. Contre-indications

- Hypersensibilité.
- Antécédent de lithiase biliaire due au produit.

## D/ Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa

### 1. Les produits

- Abciximab : RéoPro.
- Eptifibatide : Integrelin.
- Tirofiban : Agrastat.

### 2. Mécanisme d'action

- Antiagrégants plaquettaires, en empêchant la liaison du fibrinogène, du facteur Von Willebrand aux récepteurs IIb/IIIa des plaquettes.

### 3. Indications

- Infarctus du myocarde (RéoPro).
- Syndrome coronarien aigu, dont infarctus non Q (Integrelin, Réopro).
- Angioplasties coronaires.

### 4. Effets secondaires

- Hémorragies graves.
- Thrombopénies sévères.
- Allergie.

**N.B.** : Une hémorragie ou une thrombopénie sévères doivent faire arrêter le traitement immédiatement. Le traitement est symptomatique.

### 5. Contre-indications

- Hypersensibilité connue.
- Syndrome hémorragique.
- Tumeur.
- Processus expansif intracrânien.
- Thrombopénie.
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère. ■

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# DERMATOLOGIE

## Purpuras chez l'enfant et chez l'adulte

III-330

Dr Pierre-André BECHEREL  
Ancien Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.

# Purpuras chez l'enfant et chez l'adulte

## Objectifs :

- **Devant un purpura chez l'enfant ou chez l'adulte, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents**

## A - DIAGNOSTIC DE PURPURA

### 1. Diagnostic positif

- Il est clinique devant l'apparition spontanée de lésions cutanées ou cutanéomuqueuses, constituées de taches rouge-pourpre, ne s'effaçant pas à la vitropression.
- Suivant la taille et la configuration des lésions, il est classique de distinguer :
  - Les pétéchies punctiformes.
  - Les ecchymoses formant des placard étendus.
  - Les vibices linéaires.
- Ces éléments évoluent en passant par les différents stades de la biligénie locale avec possibilité de coexistence d'éléments d'âges différents.
- Tout purpura doit être soigneusement palpé à la recherche d'une infiltration.

### 2. Diagnostic différentiel

- Un érythème ou des télangiectasies qui s'effacent à la vitropression sont rapidement éliminés.

## B - ENQUETE ETIOLOGIQUE

- Elle est résumée sur les tableaux I et II.
- Au terme de cette enquête, il est généralement possible de distinguer les purpuras vasculaires et hématologiques (tableau III).
- La conduite à tenir dépend alors :
  - De l'existence d'un contexte d'urgence (fièvre, syndrome hémorragique).
  - En l'absence d'urgence, du type de purpura.

**Tableau I - Eléments cliniques à rechercher**

<b>Interrogatoire</b>	<b>Examen clinique</b>
Pathologie connue (connectivites, ● valvulopathie, néoplasie...) ● Epidémie éventuelle dans l'entourage ● Séjour tropical ● Liste complète des médicaments ● Recherche d'infection récente ● Mode de vie (alcool, toxicomanie IV, sexualité) ● Altération de l'état général ● Chronologie et durée des symptômes ● Céphalées, troubles visuels ● Arthralgies, arthrites ● Douleurs abdominales, méléna	● Température, pouls, TA ● Examen du purpura (voir tableau III) ● Valvulopathie, frottement péricardique, pouls ● Adénopathies, splénomégalie ● Examen du pharynx ● Subictère ● Bandelette urinaire

**Tableau II - Bilan paraclinique urgent**

● NFS, plaquettes, réticulocytes, vitesse de sédimentation ● Hémostase comprenant TP, TCK, fibrinogène ● Créatininémie ● Bilan hépatique ● Radiographie pulmonaire ● Suivant le tableau clinique : hémocultures et autres prélèvements (PL, frottis, goutte épaisse...) ● Schizocytes, PDF, D-dimères...
--

**Tableau III - Arguments en faveur de la nature d'un purpura**

<b>Critères</b>	<b>Purpura hémato­logique</b>	<b>Purpura vasculaire</b>
● Aspect du purpura	● Non infiltré, plan uniforme, diffus, ● Jamais déclive	● Infiltré, polymorphe ● Parfois déclive
● Autres lésions cutanées	-	+++
● Hémorragies cutanéomuqueuses	+++	-
● Antécédents	● Accidents hémorragiques	
● Biologie	● Thrombopénie et/ou hémostase primaire anormales	● Plaquettes et hémostase primaire normales

## CONDUITE A TENIR DANS LE CADRE DE L'URGENCE

---

### A - SYNDROME SEPTIQUE GRAVE

- Les purpuras infectieux sévères associent à des degrés divers :
  - Un syndrome infectieux.
  - Un état de choc.
  - Des troubles de la conscience.
  - Un purpura nécrotique plus ou moins extensif, éventuellement associé à des pustules.
- La priorité absolue est au traitement du choc.
- Les prélèvements bactériologiques comportent systématiquement :
  - Des hémocultures répétées.
  - Des prélèvements pharyngés.
  - Une ponction lombaire.
  - Un ECBU.
- Le bilan extra-bactériologique est complet : Ionogramme sanguin, fonction rénale, transaminases, ECG, radio du thorax...
- Le germe en cause est en général le méningocoque mais aussi l'haemophilus, plus rarement le staphylocoque et le streptocoque.
- L'antibiothérapie en urgence avant la ponction lombaire ne fait l'unanimité qu'en cas de délai à la prise en charge médicalisée (transport éventuel par SAMU). Une céphalosporine de troisième génération est alors préférable à la pénicilline G.
- Ce tableau, rare chez l'adulte, est de pronostic réservé. La présence d'un souffle cardiaque doit faire pratiquer une échographie en urgence.

### B - SYNDROME HEMORRAGIQUE

- Les hémorragies, observées en cas de thrombopénie majeure centrale ou périphérique, peuvent être graves du fait de leur abondance ou de leur localisation viscérale, en particulier cérébro-méningée.
- Ce syndrome hémorragique grave est souvent annoncé par des hémorragies muqueuses (épistaxis, gingivorragies) ou rétiniennes visibles au fond d'oeil sans dilatation. Des céphalées imposent un diagnostic étiologique urgent et un traitement adapté sans retard.
- Les transfusions d'unités plaquettaires, en tenant compte du risque d'alloimmunisation, sont indiquées en cas de thrombopénie centrale et à discuter en cas de thrombopénies périphériques, associées au traitement corticoïde ou aux perfusions de gammaglobulines.
- La coagulation intravasculaire disséminée grave hémorragique, souvent d'origine septique, fait discuter des transfusions plaquettaires à visée curative associées à du plasma frais congelé et éventuellement à l'antithrombine III sans négliger le traitement étiologique, urgent.
- Dans les syndromes hémolytiques urémiques ou purpuras thrombotiques thrombocytopéniques, le traitement d'urgence repose sur les échanges plasmatiques.



## CONDUITE A TENIR EN DEHORS DE L'URGENCE

### I - PURPURAS HEMATOLOGIQUES

- Ils sont dominés par les purpuras thrombopéniques.
- Une thrombopénie est définie par un chiffre de plaquettes inférieur à 150000/mm<sup>3</sup>.
- Les lésions purpuriques n'apparaissent en fait qu'en cas de thrombopénie sévère (< 50 000/mm<sup>3</sup>).

### A - PURPURAS THROMBOPENIQUES

- Selon la richesse de la moelle en mégacaryocytes, le myélogramme permet de les classer en :
  - Purpura thrombopénique central (parfois suspecté sur une atteinte des autres lignées avec réticulocytose basse).
  - Purpura thrombopénique périphérique.

#### 1. Purpura thrombopénique central

- Au myélogramme, la lignée mégacaryocytaire est effondrée ou anormale.
- La thrombopénie peut être :
  - Isolée (rare) : congénitale ou acquise.
  - Associée à une atteinte des autres lignées (plus souvent).

##### a) *Purpura thrombopénique central isolé*

- Au myélogramme, l'atteinte touche la seule lignée mégacaryocytaire.
  - \* Il est alors rarement congénital : maladie très rare, volontiers mortelle dans la première année de la vie.
  - \* Généralement, il est acquis devant faire rechercher avant tout une étiologie médicamenteuse (diurétiques, thiazidiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, oestrogènes, sels d'or...) ; ailleurs, aucune étiologie n'est mise en évidence (idiopathique), faisant redouter l'apparition secondaire d'une leucémie aiguë.

##### b) *Purpura thrombopénique central non isolé*

- Grossièrement, trois situations peuvent être individualisées :
  - \* *La moelle ne produit pas* :
    - elle est pauvre ou peu riche, non envahie.
    - c'est une aplasie médullaire.
    - la biopsie médullaire est obligatoire ; elle seule permet d'affirmer le diagnostic.
    - Les étiologies sont multiples :
      - ▼ Aplasie médicamenteuse fréquente (antinéoplasiques, chloramphénicol, antiépileptiques, sels d'or, noramidopyrine ...).
      - ▼ Aplasie idiopathique, fréquente et grave (diagnostic d'élimination).
      - ▼ Aplasie virale en particulier post-hépatitique.
      - ▼ Aplasie congénitale (maladie de Fanconi).
  - \* *La moelle est envahie* :
    - Un syndrome tumoral associé est fréquent.
    - Leucémies aiguës et autres hémopathies.
  - \* *La moelle mature mal* :
    - C'est une dysmyélopoïèse :
      - ▲ Anémie réfractaire avec excès de blastes, carence en vitamine B12 ou folates.
      - ▲ Le purpura y est rare.

## 2. Purpura thrombopénique périphérique

- La moelle est riche en mégacaryocytes.
- Il est classique d'opposer les thrombopénies immunologiques et les thrombopénies non immunologiques.

### a) Purpuras thrombéniques immunologiques

#### – Purpuras thrombopéniques idiopathiques :

\* Maladie auto-immune liée à l'apparition d'immunoglobulines dirigées contre les plaquettes, le plus souvent de classe IgG. Le test de Dixon est fréquemment positif mais son intérêt pratique est limité. Il n'y a pas de splénomégalie.

- Les formes aiguës sont observées surtout chez l'enfant. Elles surviennent volontiers dans les suites d'une infection O.R.L., avec un début brutal ; elles sont généralement bénignes et rapidement résolutive (< 1 mois), traitées par corticothérapie en cas de thrombopénie sévère (< 50 000/mm<sup>3</sup>).
- Les formes chroniques (évolution > 6 mois) sont le plus souvent rencontrées chez l'adulte avec une nette prédominance féminine. Elles sont souvent résistantes au traitement (corticoïdes, gammaglobulines, splénectomie...).

#### – Purpuras immunoallergiques médicamenteux :

\* Après la prise d'un médicament responsable, apparaît une chute brutale du nombre des plaquettes avec purpura et hémorragies.

\* Après l'arrêt du médicament, la guérison est obtenue en 8 à 15 jours. La suppression définitive du médicament s'impose. Il peut s'agir de : quinine et quinidine, sulfamides, digitoxine, phénothiazine, pénicillines, phénylbutazone, rifampicine...

#### – Maladies virales :

\* Les thrombopénies virales sont de mécanisme complexe, immunologique apparaissant le plus souvent entre la fin de la première semaine et la troisième semaine de la maladie infectieuse ou toxique d'apparition alors plus précoce.

\* La thrombopénie régresse parfois spontanément en un ou deux mois. Les viroses en cause sont nombreuses :

- Mononucléose infectieuse.
- Varicelle.
- Rougeole.
- Hépatite virale.
- Oreillons.
- Parvovirus B19.
- VIH.

#### – Thrombopénies au cours d'affections auto-immunes :

\* Elles sont préférentiellement observées au cours du lupus, plus particulièrement dans les lupus hématologiques et le syndrome des anticorps antiphospholipides.

\* Le syndrome d'Evans correspond à l'association d'une anémie hémolytique auto-immune et d'une thrombopénie auto-immune. Il est tantôt secondaire (lupus, hémopathie, ...), tantôt apparemment idiopathique.

### b) Purpuras thrombopéniques périphériques non immunologiques

– Les lésions purpuriques y sont exceptionnelles.

– Il peut s'agir :

\* D'un *hypersplénisme* avec splénomégalie quelle qu'en soit la cause. La destruction splénique des plaquettes peut être mise en évidence lors d'une étude isotopique.

\* D'une coagulation intravasculaire disséminée dans sa forme aiguë ou chronique généralement associées à une fibrinopénie, une baisse de certains facteurs de la coagulation, la présence de produits de dégradation du fibrinogène (PDF) et de D-dimères. On en rapproche le purpura thrombotique thrombocytopénique.

c) *Purpuras thrombopéniques périphériques de causes complexes*

- Des lésions purpuriques ont souvent des étiologies multiples ; ainsi au cours de certains syndrome infectieux, de nombreux mécanismes sont intriqués : toxique, immunologique, coagulation intravasculaire, vascularite...

## B - PURPURAS HEMATOLOGIQUES NON THROMBOPENIQUES

- Les purpuras hématologiques non thrombopéniques sont dus à des thrombopathies. Le chiffre des plaquettes est normal.
- Le temps de saignement est allongé.

### 1. Thrombopathies constitutionnelles

- Elles sont très rares. L'étude de l'agrégation plaquettaire est perturbée.
- TP et TCK sont normaux.

### 2. Thrombopathies acquises

- Aspirine et autres antiagrégants plaquettaires.
- Alcoolisme chronique.
- Insuffisance rénale chronique.
- Syndrome myéloprolifératif.

## II - PURPURAS VASCULAIRES

- Les purpuras vasculaires sont secondaires à une atteinte de la paroi vasculaire à l'origine de l'extravasation des globules rouges.
- Il sont dominés par les vascularites.

## A - VASCULARITES NECROSANTES

### 1. Définition

- Le terme de vascularite nécrosante désigne une lésion histologique associant une nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux et un infiltrat riche en polynucléaires pycnotiques.
- Selon la taille des vaisseaux atteints et l'importance de l'infiltrat, elles sont également appelées vascularites leucocytoclasiques ou angéites nécrosantes.
- Parfois l'image histologique diffère par une nécrose fibrinoïde moins intense et un infiltrat périvasculaire où prédominent les lymphocytes. Ces vascularites lymphocytaires ont grossièrement la même signification pathologique que les vascularites leucocytoclasiques auxquelles elles sont parfois associées.

### 2. Physiopathologie

- Les altérations vasculaires sont secondaires à la présence dans les vaisseaux de complexes immuns et de complément.
- Les complexes immuns peuvent être circulants et secondairement déposés dans les vaisseaux ou bien formés in situ. Des mécanismes cellulaires (recrutement et action des neutrophiles, intervention de lymphocytes effecteurs cytotoxiques...) et des réactions endothéliales interviennent également.

### 3. Clinique

- Les lésions purpuriques prédominent nettement sur les zones déclives (membres inférieurs)

du fait de leur déclenchement par l'orthostatisme. Elles sont infiltrées et volontiers associées à d'autres lésions élémentaires (polymorphisme de l'éruption): nodules dermiques, taches érythémateuses parfois en cocarde, lésions urticariennes, livedo infiltré, bulles hémorragiques, ulcérations nécrotiques.

- Il est important de vérifier systématiquement l'existence d'atteintes extracutanées :
  - Des arthralgies sont fréquentes au cours des poussées, parfois associées à des signes inflammatoires locaux.
  - L'atteinte rénale conditionne le pronostic à moyen ou long terme ; elle se manifeste par une protéinurie associée à une hématurie microscopique dont l'évolution est très variable et dépend de l'étiologie ; une ponction-biopsie rénale permet d'apprécier l'étendue et le type d'atteinte rénale.
  - Des douleurs abdominales avec troubles du transit, plus rarement un syndrome occlusif ou des hémorragies, témoignent d'une atteinte digestive qui peut être objectivée par l'examen endoscopique.
  - Les atteintes cardio-vasculaires et neurologiques (multinévrites) sont systématiquement recherchées.

#### 4. Diagnostic positif

- Evoqué devant une symptomatologie évocatrice, il doit être confirmé par l'examen histologique d'un *élément cutané infiltré d'apparition récente*. Une immuno-fluorescence directe est systématiquement pratiquée à la recherche de dépôts vasculaires d'immunoglobulines et/ou de complément.
- Des examens étiologiques sont demandés :
  - Recherche d'un foyer infectieux.
  - Anticorps antistreptococciques.
  - Sérologies virales en particulier de l'hépatite B et C, VIH, parvovirus B19.
  - Transaminases.
  - Cryoglobuline, cryofibrinogène.
  - Anticorps anti-noyaux.
  - Latex, Waaler-Rose.
  - Dosage du complément (C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - CH50).
  - Electrophorèse et immunoelectrophorèse des protéines sériques.
  - Radiographie.

#### 5. Diagnostic étiologique

- Les étiologies des vascularites nécrosantes sont résumées dans le tableau IV.
- Les *formes aiguës*, dont l'éruption, après une ou plusieurs poussées, disparaît en 3 à 12 semaines, relèvent parfois d'étiologies médicamenteuses.
- Bien qu'aucune preuve formelle ne puisse confirmer cette étiologie, il est de règle d'arrêter tout médicament suspect devant une vascularite nécrosante en s'aidant des critères d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque établis par les services de la Pharmacovigilance.
- Les *formes chroniques* sont plus souvent accompagnées d'anomalies immunologiques. L'aspect clinique est souvent celui de dermite ocre des membres inférieurs (accumulation de pigments sanguins dans le derme comme dans l'insuffisance veineuse chronique). Il est fréquent de ne retrouver aucune étiologie. Certaines angéites nécrosantes ont été individualisées soit du fait de manifestations cliniques particulières, soit du fait d'association à des anomalies biologiques qui les caractérisent.

##### a) *Purpura rhumatoïde*

- Il s'agit d'une affection d'étiologie inconnue associant une vascularite nécrosante des petits vaisseaux cutanés, des manifestations articulaires, gastro-intestinales et rénales. Il est observé essentiellement entre 6 mois et 16 ans, volontiers précédé 1 à 3 semaines auparavant par une infection des voies aériennes supérieures. L'affection débute brutalement comme une maladie infectieuse (céphalée, fièvre).
- Puis apparaissent simultanément ou séparément les autres symptômes :

- \* L'éruption, souvent urticarienne au début, est rapidement purpurique, infiltrée; la biopsie avec immunofluorescence directe confirme la vascularite et révèle la présence de dépôts vasculaires d'IgA cependant inconstants et non spécifiques.
- \* L'atteinte articulaire se résume le plus souvent à des arthralgies.
- \* Les signes abdominaux sont fréquents (75 % des cas), à type de douleurs coliques, de vomissements, de diarrhée hémorragique. L'atteinte digestive se complique parfois d'hématémèse ou de méléna, voire de perforation ou d'invagination intestinale.
- \* L'atteinte rénale, exceptionnellement inaugurale, conditionne le pronostic ; l'hématurie microscopique ou macroscopique est la traduction biologique d'une glomérulonéphrite habituellement segmentaire et focale, rarement diffuse avec des croissants extracapillaires. La présence de dépôts mésangiaux d'IgA, nullement spécifiques, semblables à ceux de la maladie de Berger, permet cependant habituellement de distinguer la néphropathie du purpura rhumatoïde de celle des autres angéites nécrosantes ; la biopsie rénale n'est faite que dans les formes graves persistantes ou avec insuffisance rénale.
- L'évolution se fait par poussées successives de nombre et de durée variables. La bénignité du purpura rhumatoïde est habituelle (5 à 14 % des cas évoluent cependant vers l'insuffisance rénale chronique).
- Le traitement se résume au repos au lit et à la prescription d'antalgiques. Les traitements plus lourds (corticothérapie et immunodépresseurs) sont discutés en milieu spécialisé dans les formes graves (notamment atteinte rénale, digestive grave, ou orchite).
- L'oedème aigu hémorragique du nouveau-né avec placards hémorragiques, en particuliers des joues, peut-être rattaché au purpura rhumatoïde.

**b) Cryoglobulines type II (mixtes monoclonales) et III (mixtes polyclonales)**

- Elles sont à l'origine de vascularites cutanées d'évolution chronique. Les manifestations viscérales sont relativement fréquentes : articulaires, rénales, neurologiques,... Ces cryoglobulines peuvent être symptomatiques d'hémopathies, d'affections auto-immunes, d'infections virales (virus des hépatites B et surtout C). Ailleurs, elles apparaissent encore actuellement idiopathiques.

**c) Purpura hyperglobulinémique de Waldenström**

- Il a été individualisé du fait d'une hypergammaglobulinémie avec élévation de la vitesse de sédimentation et d'une évolution chronique sans manifestation viscérale grave. Il impose la recherche d'une maladie auto-immune, en particulier un syndrome de Gougerot-Sjögren et une cirrhose biliaire primitive.

**d) Périartérite noueuse (ou polyartérite noueuse)**

- Cette affection est caractérisée par une atteinte des artères de moyen calibre, en particulier les artérolites hypodermiques. Elle peut débuter à tout âge avec un pic de fréquence entre 50 et 70 ans. Ses aspects cliniques sont très polymorphes, depuis la forme cutanée pure jusqu'aux formes fulminantes, en passant par des formes subaiguës et monoviscérales :
  - \* L'atteinte cutanée associe des lésions nodulaires, livédoïdes, purpuriques et nécrotiques.
  - \* L'atteinte rénale, fréquemment accompagnée d'une hypertension artérielle, conditionne le pronostic.
  - \* L'atteinte neurologique, souvent révélatrice, est typiquement une multinévrite ;
  - \* Des atteintes cardiaques, abdominales (microanévrismes), musculaires, articulaires sont fréquentes.
  - \* Les anomalies biologiques comportent essentiellement une hyperleucocytose avec polynucléose, éventuellement une éosinophilie, une augmentation de la vitesse de sédimentation, la présence des marqueurs du virus des hépatites B voire C.
- Le traitement est variable suivant le tableau clinique. Tous les intermédiaires existent entre l'abstention thérapeutique dans une forme cutanée discrète et isolée jusqu'aux bolus de corticoïdes et d'immunosuppresseurs avec plasmaphèreses dans les formes mettant en jeu le pronostic vital à court terme.

e) **Polyangéite microscopique (ou micropolyangéite, microPAN)**

- Parfois considérée comme une forme clinique de PAN, il s'agit en fait d'une vascularite bien différente, touchant les vaisseaux de petit calibre, expliquant la fréquence de l'atteinte des glomérules rénaux avec syndrome néphrotique et glomérulonéphrites souvent prolifératives.

**Tableau IV: Principales étiologies des vascularites nécrosantes**

<b>INFECTIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Bactériennes :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Streptococcies</li> <li>- Endocardites</li> <li>- Lèpre</li> <li>- Tuberculose</li> <li>- Gonococcémies</li> <li>- Foyer infectieux : O.R.L., dentaire, by-pass syndrome</li> <li>- Méningococcémies</li> <li>- Staphylococcémies</li> <li>- Rickettsioses</li> </ul> </li> <li>● <b>Virales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatites B et C</li> <li>- Mononucléose infectieuse, VIH, parvovirus B19, CMV</li> </ul> </li> </ul>
<b>MEDICAMENTS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sulfamides</li> <li>● Anti-inflammatoires non stéroïdiens</li> <li>● Antibiotiques</li> <li>● Hydantoïnes</li> <li>● Phénothiazines</li> <li>● Produits iodés</li> <li>● Aspirine</li> <li>● Désensibilisations</li> </ul>
<b>MALADIES GENERALES</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Périartérite noueuse</li> <li>● Lupus érythémateux disséminé</li> <li>● Polyarthrite rhumatoïde</li> <li>● Purpura rhumatoïde</li> <li>● Syndrome de Gougerot-Sjögren</li> <li>● Dermatomyosites (en particulier de l'enfant)</li> <li>● Autres angéites systémiques (Wegener, polychondrite atrophiante...)</li> <li>● Maladie sérique</li> </ul>
<b>HEMOPATHIES</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Myélome</li> <li>● Lymphomes et leucémies</li> <li>● Anémies réfractaires avec excès de blastes</li> </ul>

**ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES**

- Hypergammaglobulinémie
- Cryoglobulinémie de type II et III
- Déficits génétiques en certaines fractions du complément
- Déficit en  $\alpha_1$  antitrypsine.

Il est fréquent de ne retrouver aucune étiologie

**B - AUTRES PURPURAS VASCULAIRES****1. Purpura par fragilité vasculaire**

- Le purpura y est pétéchial ou ecchymotique, non infiltré.
- Cette fragilité capillaire est soit constitutionnelle, soit acquise (sénescence, corticothérapie, amylose, scorbut...).

**2. Purpura de l'insuffisance veineuse**

- Il s'agit d'un purpura pétéchial des membres inférieurs, d'évolution chronique, secondaire à la stase veineuse.
- Celle-ci provoque une dilatation des capillaires du derme (télangiectasies), une extravasation de globules rouges (purpura) et, secondairement, des dépôts dermiques de pigment sanguin responsables d'une pigmentation brunâtre séquellaire, appelée dermite ocre.

**3. Purpuras infectieux**

- Les purpuras infectieux ont un mécanisme physiopathologique complexe : vascularite nécrosante, embolie septique, troubles de la coagulation, thrombopénie.■

**La Collection Hippocrate**  
*Épreuves Classantes Nationales*  
**HÉMATOLOGIE**  
**PÉDIATRIE**  
**RÉANIMATION - URGENCES**  
**Purpuras chez l'enfant**

**III-330**

Dr Stéphane AUVIN  
Chef de Clinique Assistant  
Dr Pierre LEBLOND  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.



# Purpuras chez l'enfant

## Objectifs :

- **Devant un purpura chez l'enfant ou chez l'adulte, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.**

## PURPURA DE L'ENFANT

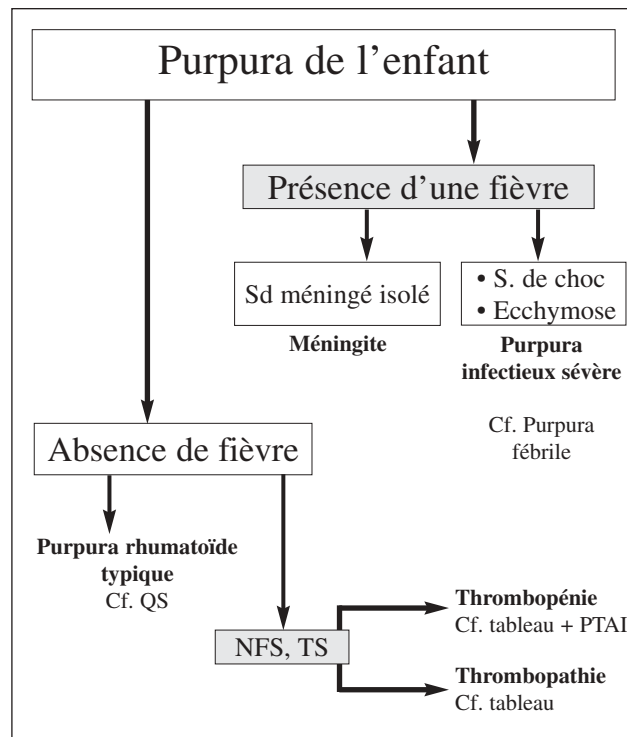
Le purpura doit être considéré comme une urgence diagnostique et thérapeutique. En cas de purpura fébrile, il faut garder à l'esprit que le pronostic vital peut être en jeu à court terme.

### A/ Introduction

- Le purpura est un élément sémiologique dermatologique qui correspond à une extravasation de sang dans le derme. Ces lésions érythémateuses ne s'effacent pas à la vitropression. Sur le plan physiopathologique, on distingue le purpura d'origine hématologique et le purpura vasculaire. Le premier correspond à une extravasation secondaire à une thrombopénie ou une thrombopathie. Le second correspond à une atteinte du vaisseau.
- On distingue trois formes cliniques :
  - le purpura pétéchial (punctiforme 1 à 2 mm),
  - le purpura ecchymotique
  - et les vibices (stries linéaires, le plus souvent au niveau des plis de flexion).

### B/ Orientation diagnostique

- La question fondamentale est celle de la présence ou non d'une fièvre.
- Dans ce dernier cas, il peut s'agir d'un purpura infectieux sévère, ou purpura fulminans. Il nécessite une prise en charge urgente. Le tableau clinique correspond à un choc septique avec le plus souvent un purpura ecchymotique. Il s'agit en général d'une septicémie à méningocoque. (*cf. Purpura fébrile*).
- Par ailleurs, il peut s'agir d'une méningite à méningocoque ou à pneumocoque. Dans ce cas, le tableau clinique est celui d'une méningite sans signe de choc et sans ecchymose. (*cf. Purpura fébrile*).
- Si la présentation clinique est typique de purpura rhumatoïde (purpura vasculaire, arthralgies, douleurs abdominales), le diagnostic est retenu sur ces éléments cliniques. Aucune investigation à visée étiologique n'est nécessaire. (*cf. purpura rhumatoïde*).
- Une numération-formule sanguine permet le diagnostic de purpura thrombopénique. Le plus souvent, il s'agit d'un purpura thrombopénique auto-immun (*cf. PTAI*). Il existe d'autres causes de thrombopénie qui sont reportées dans le tableau.



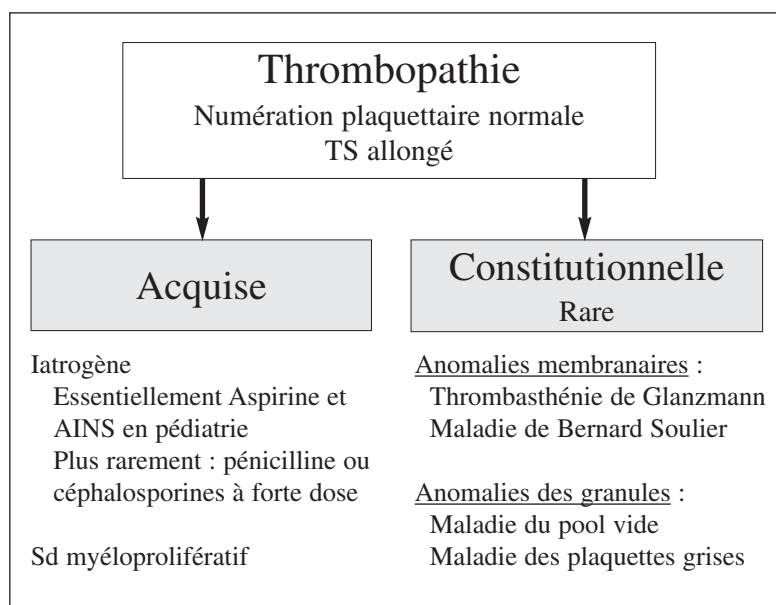
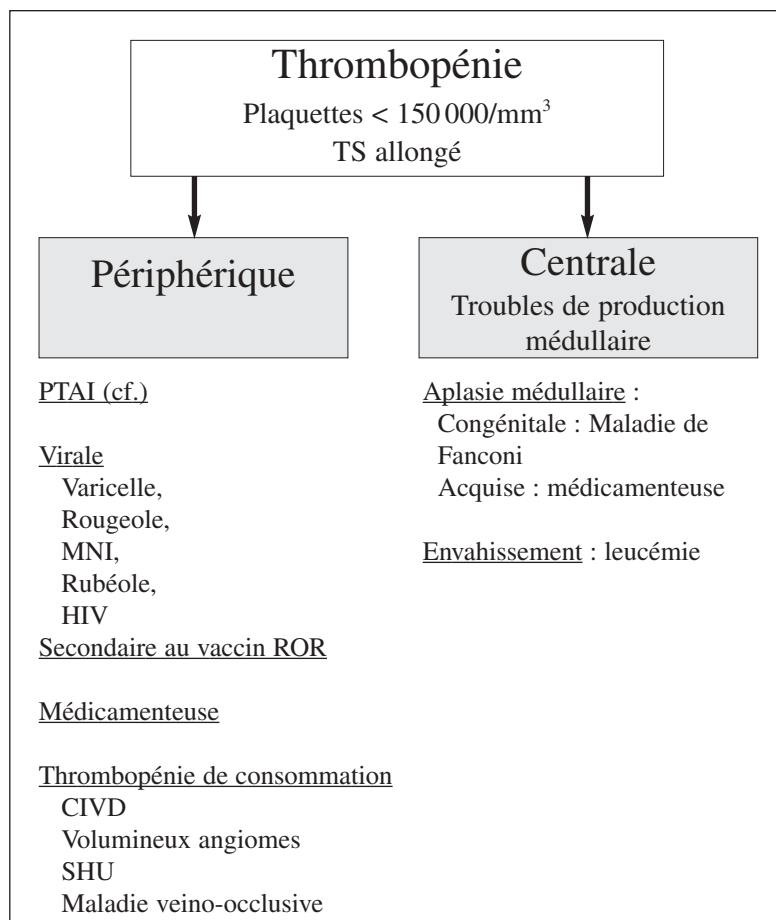
- En l'absence de thrombopénie avec temps de saignement (TS) allongé, il s'agit d'un purpura thrombopathique (cf. tableau page suivante).
- Trois chapitres suivent cette introduction :
  - Purpura fébrile.
  - Purpura rhumatoïde.
  - Purpura thrombopénique auto-immun.

## ORIENTATION ET PRISE EN CHARGE INITIALE D'UN PURPURA FÉBRILE

- Lorsqu'un enfant présente un purpura fébrile, il s'agit toujours d'une situation d'urgence.
- Dans le cas du purpura infectieux sévère, ou purpura fulminans, il s'agit d'un choc septique secondaire à une bactériémie à méningocoque. L'origine de cette bactériémie n'est pas systématiquement une méningite. Cette situation clinique nécessite une prise en charge immédiate, car le risque vital est rapidement engagé.
- Dans les autres cas, il s'agit d'une méningite avec purpura. Il n'existe alors ni signe de choc, ni purpura ecchymotique. Les germes les fréquemment incriminés sont surtout le méningocoque et plus rarement le pneumocoque.

### A/ Orientation clinique

- Devant un purpura fébrile, les premiers éléments cliniques à rechercher sont :
  - des signes de choc : tachycardie, allongement du temps de recoloration cutanée, hypotension artérielle (signe tardif du fait de l'importance de la réponse adrénérgique) ;
  - un purpura ecchymotique : tache purpurique supérieure à 3 mm.



Dans ce cas, il s'agit d'un purpura fulminans.

- En l'absence de ces signes, il faut surveiller étroitement l'évolution. Ce n'est qu'après plusieurs heures d'évolution en l'absence de signe de choc ou d'évolution ecchymotique des macules purpuriques que le diagnostic de méningite avec purpura sera retenu.

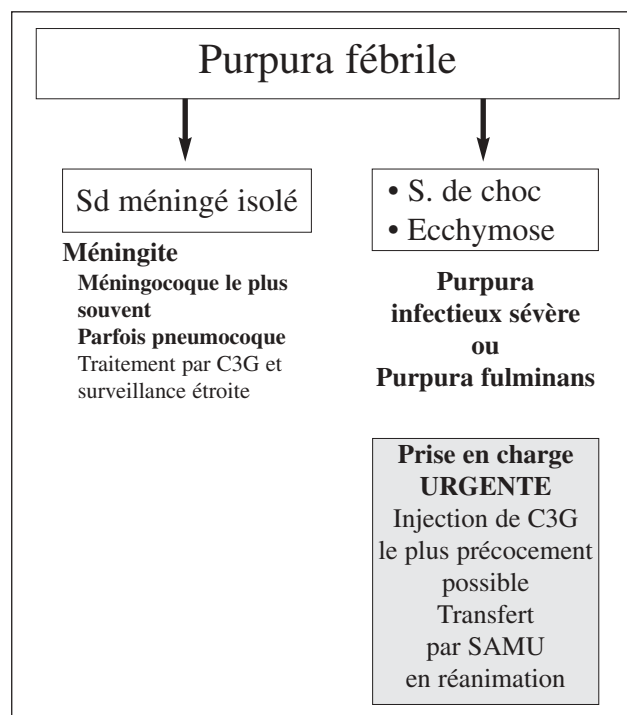
## B/ Principes de prise en charge d'un purpura fulminans

- Dès la constatation d'un purpura fébrile, il faut réaliser 1 dose d'antibiotique – 50 à 100 mg/kg de Ceftriaxone ou Céfotaxime – et organiser un transfert par SAMU. (Conseil supérieur d'hygiène publique du 10/03/2000).
- La suite consistera en la prise en charge du choc septique telle que le définit la conférence de consensus (*cf. question*).
- Il faudra administrer précocement une corticothérapie : hémisuccinate d'hydrocortisone, 100 mg/m<sup>2</sup>/jour, en 4 prises par jour (conférence de consensus du 12/10/2000).
- Enfin, il faut veiller au maintien d'un équilibre hydroélectrolytique (notamment glycémie et calcémie) et réaliser une surveillance étroite clinique et paraclinique.

## C/ Principes de traitement des méningites avec purpura

Il s'agit du traitement et de la surveillance d'une méningite bactérienne de l'enfant. (*cf. question*).

## D/ Résumé



## PURPURA RHUMATOÏDE DE L'ENFANT

- Le purpura rhumatoïde ou maladie de Schönlein-Henoch est la vascularite leucocytoclasique la plus fréquente de l'enfant. Il atteint principalement les artérioles et les veinules.
- Il s'agit d'une vascularite avec dépôts d'IgA.
- Elle s'observe surtout entre 2 et 7 ans, avec une recrudescence en automne et hiver.
- Le pronostic est lié à l'atteinte rénale.

## A/ DIAGNOSTIC

### 1. Diagnostic positif

Il survient au décours d'une infection des voies aériennes supérieures ou d'une infection caractérisée virale ou bactérienne.  
Parfois après une vaccination.

**a) Manifestations cliniques**

- **Cutanées :**
  - purpura vasculaire ;
  - purpura pétéchiial, sans hémorragie des muqueuses ni ecchymoses, très rarement nécrotique :
    - \* symétrique, prédomine aux régions déclives (chevilles, fesses et lombes),
    - \* aggravé par l'orthostatisme ;
  - d'autres signes cutanés peuvent être observés. Il peut s'agir de maculopapules érythémateuses, d'éléments pseudo-urticariens, d'œdèmes localisés et douloureux prédominants aux pieds et aux mains.
- **Articulaires (présentes dans 80 % des cas) :**
  - arthralgies des grosses articulations des membres inférieurs : genoux, chevilles, accompagnée d'œdème périarticulaire sous-cutané ;
  - l'articulation n'est pas inflammatoire, les arthralgies sont fugaces et régressent sans séquelles en 8 à 10 jours.
- **Digestives (présentes dans 80 % des cas) :**
  - survenue contemporaine de la poussée ;
  - douleurs abdominales avec nausées et vomissements, parfois méléna ou constipation.
- **Rénales (inconstantes, dans 25 % des cas) :**
  - il s'agit le plus souvent d'une hématurie, parfois associée à une protéinurie, une altération de la fonction rénale, une HTA ou un syndrome néphrotique ;
  - survenue à distance de la poussée (retardée de 1 à 2 mois) ;
  - cette atteinte rénale serait plus fréquente chez le garçon ; sa gravité et sa fréquence augmentent avec l'âge de survenue ; enfin elle apparaît surtout dans les formes diffuses avec des rechutes multiples dans les 3 premiers mois.
- **Les autres manifestations cliniques (plus rares) :**
  - signes généraux inconstants et discrets ;
  - fièvre modérée ;
  - altération de l'état général si les troubles digestifs se prolongent ;
  - testiculaires ou scrotales. Contemporaines de la poussée :
    - \* présentes dans 5 à 10 % des cas : douleur violente du scrotum avec œdème hémorragique,
    - \* parfois augmentation douloureuse du testicule du fait de l'œdème,
    - \* peut simuler une torsion du testicule ;
  - neurologique :
    - \* plusieurs tableaux peuvent se voir : crises convulsives, confusion, coma, atteinte cérébelleuse, troubles focalisés.

**b) Explorations biologiques**

- Aucun bilan paraclinique n'est indispensable à visée diagnostique en cas de présentation clinique typique.
- Au moindre doute, une NFS sera réalisée pour éliminer un purpura thrombopénique.
- Dans le cas de forme typique, une surveillance par bandelette urinaire hebdomadaire doit être réalisée pendant 3 mois. Ce n'est qu'en cas d'anomalie dépistée par celle-ci qu'un bilan plus approfondi sera réalisé : ionogramme, fonction rénale, protidémie, albuminémie, un compte d'Addis et protéinurie des 24 heures.
- En cas de suspicion de complications digestives, des examens morphologiques seront demandés : ASP, échographie abdominale.
- En cas de lésions cutanées atypiques rendant douteux le diagnostic, on peut discuter la réalisation d'une biopsie cutanée à la recherche de signes de vascularite avec dépôts d'IgA.

**c) Histologie**

- La biopsie cutanée sera réalisée uniquement en cas de diagnostic douteux lors des présentations cliniques atypiques.

- Elle montrerait :
  - une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire du derme ;
  - un infiltrat périvasculaire leucocytaire ;
  - en immunofluorescence, des dépôts d'IgA et C3 dans les vaisseaux dermiques.
- *La biopsie rénale (cf. complications) :*
  - ne sera faite qu'en cas d'atteinte rénale sévère : insuffisance rénale, protéinurie avec syndrome néphrotique, HTA ou protéinurie modérée mais persistante.

## 2. Diagnostic différentiel

- Purpura thrombopénique
- Autres vascularites : périartérite noueuse, cryoglobulinémie...

## B/ Évolution

### 1. Favorable

- L'évolution chez l'enfant est presque toujours favorable en l'absence d'atteinte rénale.
- Des rechutes surviennent sur quelques jours, semaines ou des mois plus rarement.
- L'évolution sera suivie sur :

#### a) *La clinique*

Signes cutanés, abdominaux et néphrologiques (diurèse, hématurie macroscopique et TA)

#### b) *Les signes biologiques*

Bandelette urinaire hebdomadaire pendant trois mois.

## 2. Complications

### a) *Les complications rénales (40 % des cas)*

- Elles font toute la gravité du purpura rhumatoïde.
- À distance de la poussée, habituellement avant le troisième mois, elles peuvent se révéler dans les deux années qui suivent.
- Il n'existe pas de parallélisme avec le degré des manifestations extrarénales.
- *Signes cliniques biologiques :*
  - hématurie isolée.
  - hématurie avec protéinurie, parfois syndrome néphrotique si cette protéinurie est abondante ;
  - plus rarement insuffisance rénale.
- *Biopsie rénale :*
  - but : établir le pronostic et envisager une éventuelle thérapeutique ;
  - indication :
    - \* d'emblée si signes de gravité (insuffisance rénale, HTA, syndrome néphrotique),
    - \* secondairement si persiste une protéinurie supérieure à 1 g/24 heures ou 50 mg/kg/24 heures ;
  - résultats :
    - \* *microscopie optique* : la biopsie peut être normale. Elle peut être le siège d'une glomérulonéphrite segmentaire et focale dans deux tiers des cas ou d'une glomérulonéphrite proliférative endo- et extracapillaire (un quart des cas) avec une évolution vers l'insuffisance rénale chronique, voire terminale.
    - \* *en immunofluorescence* : dépôts d'IgA mésangiaux, parfois IgM, IgG, ou C3.

### b) *Les complications digestives*

- Elles peuvent être graves. Elles sont le plus souvent contemporaines de la poussée et posent des problèmes difficiles de diagnostic.

- On peut observer :
  - invagination intestinale aiguë :
    - \* volontiers iléo-iléale,
    - \* impose des contrôles cliniques et radiologiques avec ASP et échographie abdominale ;
  - perforation d'une anse intestinale hémorragique :
    - \* arrêt du transit,
    - \* douleur abdominale,
    - \* défense abdominale,
    - \* ASP : pneumopéritoine ;
  - hémorragie digestive ;
  - hématome de paroi ;
  - pancréatite : rare ;
  - entéropathie exsudative : rare.

### c) *Les autres complications*

- Les atteintes testiculaires et neurologiques peuvent être considérées comme des complications.
- Les complications cardio-respiratoires sont extrêmement rares : péricardite, épanchements pleuraux.

## C/ Pronostic

### 1. Immédiat

Est lié aux complications digestives, neurologiques et testiculaires, ces dernières engageant le pronostic fonctionnel du testicule et imposeront une corticothérapie.

### 2. À distance

Est imprévisible et lié à l'atteinte rénale.

## D/ Prise en charge

### 1. Principes de prise en charge

- Le repos au lit n'est pas indiqué systématiquement. Il ne modifie pas l'évolution ou le pronostic de la maladie. Toutefois, il sera conseillé à visée antalgique en cas d'atteinte articulaire.
- Antalgique : il ne faut pas hésiter à utiliser des antalgiques de classe 2 de type codéine.
- Surveillance systématique : il faut expliquer les signes devant faire consulter en urgence. Il s'agit dans la période contemporaine de la poussée des signes qui font évoquer une complication digestive.
- À distance :  
Surveillance au long cours. Il faut expliquer la nécessité de surveiller une fois par semaine pendant trois mois la présence d'une éventuelle hématurie, leucocyturie ou protéinurie à l'aide d'une bandelette urinaire.

### 2. Les indications de la corticothérapie

- L'atteinte testiculaire.
- Les formes abdominales sévères où les douleurs ne cèdent pas aux antispasmodiques ni à la nutrition entérale à débit continu. De même, elle sera discutée en cas d'hémorragies digestives.
- Les atteintes rénales peuvent nécessiter une corticothérapie. En cas d'atteinte sévère, la corticothérapie sera administrée par bolus.

## LE PURPURA THROMBOPÉNIQUE IDIOPATHIQUE CHEZ L'ENFANT

Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) est sans doute le désordre hématologique le plus fréquent chez l'enfant. Le tableau clinique est souvent impressionnant, mais l'évolution est favorable dans la grande majorité des cas.

### A/ Définition, épidémiologie et étiologie

- Le PTI est défini comme un syndrome hémorragique cutanéomuqueux, en rapport avec une thrombopénie, s'accompagnant d'un taux normal ou augmenté de mégacaryocytes médullaires, en l'absence de maladie auto-immune sous-jacente.
- La thrombopénie est définie *stricto sensu* par un taux plaquettaire inférieur à 150 000/mm<sup>3</sup>. On distingue les PTI aigus, pour lesquels la guérison est obtenue en moins de 6 mois, des PTI chroniques, dont l'évolution peut se faire sur plusieurs années.  
Le PTI est la première cause de thrombopénie chez l'enfant. L'incidence de la maladie est difficile à déterminer dans la mesure où elle peut passer quasiment inaperçue (thrombopénie modérée sans retentissement clinique), et donc ne pas occasionner de prise en charge médicale particulière. Le pic de fréquence se situe entre 2 et 5 ans et la répartition est égale entre les garçons et les filles. Les PTI chroniques concernent en général des enfants plus âgés, et trois fois plus souvent des filles.
- L'étiologie du PTI reste inconnue et est source de nombreuses recherches. On considère qu'il s'agit probablement d'une maladie auto-immune touchant électivement la lignée plaquettaire. Il existe une production anormale d'auto-anticorps antiplaquettes responsable d'une destruction périphérique des plaquettes. Ce dysfonctionnement immunitaire serait induit par des agents infectieux, et en premier lieu les virus. Les plaquettes recouvertes d'auto-anticorps sont phagocytées par les phagocytes mononucléés au niveau de la rate et du foie.
- Il en résulte une diminution de la durée de vie des plaquettes (normalement entre 7 et 10 jours).

### B/ Diagnostic

#### 1. Examen clinique

- Le PTI aigu est caractérisé par un purpura pétéchial cutané, le plus souvent isolé, de répartition diffuse. L'apparition des lésions cutanées est brutale et souvent précédée d'une infection des voies aériennes supérieures 2 à 3 semaines auparavant. Cette infection, le plus souvent virale, est d'allure banale, ne permettant pas d'imaginer la survenue par la suite d'un PTI. La même situation peut se produire après une vaccination.  
L'enfant peut également présenter des hémorragies des muqueuses (épistaxis, gingivorragies, saignements digestifs) et une hématurie. En dehors des signes cutanéomuqueux, le reste de l'examen clinique est normal. L'enfant est apyrétique, et il n'existe pas d'altération de l'état général. La palpation des aires ganglionnaires est libre, et il n'existe pas d'hépatomegalie ni de splénomégalie. La complication la plus redoutable, et qui doit être recherchée systématiquement, est l'hémorragie intracrânienne. Cette complication rare (0,1 à 1 % selon les séries) doit être évoquée devant des céphalées importantes et persistantes, et/ou des anomalies de l'examen neurologique. La réalisation d'un fond d'œil est conseillée à la recherche d'une hémorragie rétinienne.

#### 2. Les examens paracliniques

- **L'hémogramme** montre le plus souvent une thrombopénie isolée qui peut être majeure (<10 000/mm<sup>3</sup>).  
Il peut exister une anémie modérée en rapport avec un syndrome hémorragique. L'association d'une thrombopénie à une anémie hémolytique (réticulocytes augmentés, bilirubine non conjuguée augmentée, haptoglobine effondrée) doit faire évoquer un syndrome d'Evans, rare chez l'enfant. Il peut également exister une légère hyperlymphocytose et une éosinophilie.
- L'étude de la coagulation n'a aucun intérêt dans le diagnostic de PTI, hormis pour éliminer



une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), dont le contexte de survenue est très différent. Le temps de saignement ainsi que le test PFA (équivalent d'un temps de saignement in vitro), s'ils étaient réalisés, seraient allongés.

- Les sérologies virales peuvent être effectuées mais n'ont pas d'intérêt, ni pour le diagnostic, ni pour la prise en charge thérapeutique. On effectuera cependant facilement une sérologie VIH, car la thrombopénie (et donc le PTI) peut être un mode de révélation de la maladie.
- De façon non systématique, et uniquement en cas de signes évocateurs d'une maladie de système, on effectuera la recherche de marqueurs d'auto-immunité comme les facteurs antinucléaires.
- **La question cruciale qui se pose est en fait la suivante : faut-il réaliser un myélogramme ?**  
En effet, le problème essentiel est de conclure à tort au diagnostic de PTI en passant « à côté » d'une authentique leucémie ou d'une aplasie médullaire. On peut donc proposer la démarche suivante :

*a) Si l'histoire de la maladie, le tableau clinique et les résultats de l'hémogramme sont typiques (état général conservé, purpura isolé, absence de signes infectieux sévères, absence d'adénopathies, absence de splénomégalie, absence d'atteinte des autres lignées), le myélogramme n'est pas indispensable et ne doit pas être réalisé. En effet, dans cette situation, le diagnostic de PTI est très probable, et il n'est pas licite d'imposer un geste agressif douloureux à l'enfant. Il est exceptionnel qu'une leucémie ou qu'une aplasie médullaire se révèlent par une thrombopénie profonde avec respect des autres lignées. De plus le traitement par immunoglobulines polyvalentes ne risque pas de masquer l'évolution d'une leucémie.*

*b) Dans tous les autres cas, lorsqu'un des éléments anamnestiques, cliniques, ou biologiques est discordant, la réalisation d'un myélogramme est indiscutable.*

- Celui-ci sera effectué sous sédation légère (utilisation du mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote MEOPA, ou de midazolam) après application locale de crème EMLA. Le point de ponction diffère selon l'âge de l'enfant : tibial chez les plus petits, épine iliaque postéro-supérieure à partir de 1 an, sternal chez les adolescents). La moelle est de richesse normale avec présence de mégacaryocytes en nombre normal ou augmenté.
- Ces mégacaryocytes ont un cytoplasme d'aspect immature et parfois vacuolé, témoignant d'un renouvellement rapide. Très rarement, le nombre de mégacaryocytes est transitoirement diminué, ce qui laisse supposer que les auto-anticorps antiplaquettaires responsables reconnaissent des antigènes présents sur certains mégacaryocytes très matures.
- Fait essentiel, il n'existe pas d'envahissement par des cellules tumorales.

*c) Dans le cas où un traitement par corticoïdes est envisagé, le myélogramme est également indispensable avant la mise en route du traitement, car les corticoïdes peuvent masquer une leucémie débutante.*

## C/ Traitement des PTI aigus

- L'évolution des PTI de l'enfant est difficilement prévisible. Certains peuvent guérir spontanément, d'autres peuvent évoluer vers la chronicité. Le but du traitement est d'éviter la survenue d'hémorragies pouvant compromettre l'avenir vital ou fonctionnel de l'enfant. La présence d'un saignement muqueux actif, d'une hémorragie rétinienne au fond d'œil ou, bien sûr, de signes évoquant une hémorragie cérébrale (anomalies de l'examen neurologique, syndrome méningé, céphalées importantes) impose la mise en route d'un traitement, et cela, quel que soit le taux de plaquettes. Par ailleurs, on débutera également un traitement chez les enfants présentant une thrombopénie importante ( $< 20\ 000/\text{mm}^3$ ). En effet, il est admis que le risque d'hémorragie cérébrale est plus important pour des taux de plaquettes inférieurs à  $10\ 000/\text{mm}^3$ .
- Le praticien aura donc le choix entre l'abstention thérapeutique avec surveillance, l'administration d'immunoglobulines polyvalentes et la corticothérapie.

- Important : il n'y a quasiment aucune place pour la transfusion de plaquettes dans le traitement des PTI. La seule indication est la survenue d'une hémorragie importante non contrôlée par les mesures d'urgence habituelles (compression du foyer hémorragique, tamponnement d'un épistaxis...) ou d'une hémorragie cérébrale. La transfusion de plaquettes est donc réservée aux situations où le pronostic vital est engagé. Une hémorragie au fond d'œil sans signe neurologique associé ne constitue pas une indication de transfusion plaquettaire mais justifie la mise en route d'un traitement par immunoglobulines polyvalentes (c'est le traitement permettant une augmentation rapide du taux de plaquettes).

### 1. L'abstention thérapeutique

- Cette attitude n'est possible que lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 20 000/mm<sup>3</sup>, et lorsqu'il n'existe aucun signe de gravité (*cf. ci-dessus*). Il n'est pas nécessaire d'hospitaliser l'enfant, mais il est conseillé de limiter les activités de l'enfant au domicile afin d'éviter les traumatismes éventuels.
- Les injections intramusculaires sont contre-indiquées ainsi que la prise d'anticoagulants et d'antiagrégants plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique. Les hémogrammes de contrôle doivent être fréquemment effectués, tant que la thrombopénie reste inférieure à 50 000/mm<sup>3</sup>, puis une fois par semaine jusqu'à obtention d'un taux plaquettaire normal, puis à 3 et 6 mois.

### 2. La corticothérapie

- Le traitement par corticoïde diminue l'adhérence aux granulocytes des plaquettes fragilisées, diminue la phagocytose, diminue la fixation des auto-anticorps antiplaquettaires, inhibe la production de ces anticorps et augmente la résistance capillaire. La posologie idéale n'est pas déterminée. Il ne semble pas y avoir de différence entre 1 et 2 mg/kg/jour d'équivalent predniso(lo)ne (Cortancyl, Solupred) en une prise quotidienne par voie orale. La durée minimale de traitement est de 1 mois à dose pleine, puis on effectue une décroissance progressive sur environ 2 semaines. Rappelons qu'il est indispensable d'effectuer un myélogramme avant de débiter la corticothérapie.
- Ne pas oublier que tout traitement par corticoïde doit être accompagné des mesures habituelles, telles que le régime hyposodé et pauvre en sucres rapides, et accompagné d'une prescription de vitamine D et de calcium. L'intérêt majeur de la corticothérapie est son coût très modéré.

### 3. Les immunoglobulines polyvalentes à haute dose

- C'est actuellement le traitement le plus employé.
- Ce traitement agit en provoquant une élimination des complexes immuns circulants, en protégeant les plaquettes des auto-anticorps antiplaquettaires et en ayant un effet immunosuppresseur. La posologie habituelle est 400 mg/kg/jour pendant 5 jours, ou 1 g/kg/jour pendant 2 jours à administrer par voie intraveineuse lente. La tendance actuelle est d'effectuer une première perfusion de 1 g/kg, et d'effectuer la seconde en cas d'échec 48 heures plus tard. L'intérêt des immunoglobulines est qu'il s'agit d'un traitement de courte durée. Les effets secondaires sont rares (hyperthermie, frissons) et s'amendent le plus souvent en diminuant la vitesse de perfusion. Le risque théorique de transmission virale est extrêmement faible.

## D/ Le problème des PTI chroniques

- Dans 10 à 20 % des cas, le PTI peut évoluer de façon chronique (au-delà de 6 mois). Il est nécessaire, dans ce cas, de reconsidérer le diagnostic et de rechercher une cause héréditaire, un déficit immunitaire, et surtout une maladie auto-immune.
- On mettra en route un traitement en cas de survenue d'un syndrome hémorragique, sans tenir compte réellement du taux de plaquettes. On peut proposer un traitement d'entretien par immunoglobulines, que l'on administre toutes les 3 à 4 semaines (demi-vie des Ig = 3 semaines). En cas d'échec du traitement par immunoglobulines, on peut proposer une corti-

cothérapie au long cours (50 % de réussite aux doses standard 1 à 2 mg/kg/jour), tout en gardant à l'esprit les complications que risque d'engendrer un tel traitement. D'autres traitements ont été proposés mais sont du ressort d'équipes spécialisées et doivent être discutés au coup par coup : immunoglobulines anti-D, interféron alpha, alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine), azathioprine, cyclophosphamide, danazol, ciclosporine.

- Dans le cas d'un purpura chronique réfractaire résistant aux traitements conventionnels, on proposera la splénectomie, permettant d'obtenir une correction de la thrombopénie dans 75 % des cas.
- La splénectomie permet de supprimer le lieu principal de production des anticorps antiplaquettes, et de supprimer le lieu de destruction des plaquettes. Le taux plaquettaire se corrige en 1 à 2 semaines après l'intervention. On observe souvent une thrombocytose transitoire dans les premières semaines suivant le geste. L'intervention doit être réservée aux enfants de plus de 5 ans et accompagnée des mesures habituelles en cas de splénectomie (vaccination contre le pneumocoque et *Hæmophilus influenzae*, antibioprophylaxie par pénicilline V [Oracilline]). ■

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# HÉMATOLOGIE

## Splénomégalie

III-332

Dr Nicolas BOISSEL  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.

# Splénomégalie

## Objectifs :

- **Devant une splénomégalie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents**

- La rate est un organe dont les rôles sont multiples :
  - Rôle de filtre :
    - \* Elimination des érythrocytes senescents (rôle dans le métabolisme du fer).
    - \* Elimination des inclusions intra-érythrocytaires (ex : fragments nucléaires = corps de Jolly).
  - Rôle immunitaire (cellules phagocytaires, lymphocytes).
  - Fonction hématopoïétique durant la vie fœtale.
- La rate n'est normalement pas palpable (sauf chez le nouveau-né et le nourrisson). En échographie, sa taille est inférieure à 14 cm et son épaisseur inférieure à 8 cm. Son poids est de 150 à 200 g à l'âge adulte.
- Les causes de splénomégalie sont variées :
  - Hypertension portale.
  - Infection (bactérienne, parasitaire).
  - Syndromes myéloprolifératifs (métaplasie myéloïde).
  - Hyperhémolyse (hypertrophie par hyperdestruction érythrocytaire).
  - Infiltration tumorale (métastase, hémopathie) ou non tumorale (maladie de surcharge, amylose...).

## DIAGNOSTIC

### 1. Circonstances de découverte

- Le plus souvent, la splénomégalie est indolore.
- Elle peut être découverte :
  - De manière fortuite par l'examen clinique.
  - Ou devant un tableau clinique évocateur conduisant à la recherche d'une grosse rate (fièvre, hépatomégalie, signes d'hypertension portale, adénopathie périphériques, ictère cutanéomuqueux).
  - Suite à la présence des troubles fonctionnels (pesanteur de l'hypochondre gauche, douleur, constipation...).
- Les complications peuvent être révélatrices :
  - Infarctus splénique :
    - \* Il se manifeste par des douleurs du flanc et/ou basithoraciques gauches.
    - \* Une fièvre est souvent présente.
    - \* L'échographie ou le scanner confirment le diagnostic.
  - Rupture de rate :
    - \* Elle se manifeste par un tableau de choc hémorragique souvent précédé par des douleurs.
    - \* L'échographie ou le scanner recherchent un hématome sous capsulaire splénique (rupture en 2 temps +++).
  - Hypersplénisme :
    - \* Manifestations pathologiques liées à la seule augmentation de volume de la rate, quelle qu'en soit son étiologie.
    - \* L'hypersplénisme se traduit par :
      - Une anémie modérée habituellement normocytaire et peu régénérative de mécanismes multiples :

- ▲ Séquestration splénique des hématies (mesurable par des épreuves isotopiques au chrome 51, technetium 99).
- ▲ Excès d'hémolyse (diminution de la demi-vie des érythrocytes).
- ▲ Elle peut être aggravée par l'hémodilution,
- Une thrombopénie habituellement modérée (généralement  $> 50000/\text{mm}^3$ ), par séquestration splénique.
- Une leuconeutropénie discrète par excès de margination splénique.
- Hémodilution :
  - \* Elle est inconstante et dépend de l'étiologie et de la taille de la splénomégalie.
  - \* Elle semble en rapport avec l'augmentation du débit sanguin splénique puis du volume sanguin splanchnique, avec hypovolémie efficace et stimulation du système rénine-angiotensine.
  - \* Elle est responsable d'une fausse anémie ou contribue à majorer une anémie pré-existante.
  - \* Le retentissement hémodynamique et notamment cardiaque (insuffisance cardiaque à débit élevé) peut faire discuter, dans certains cas, la splénectomie.

## 2. Diagnostic clinique

- Toute rate palpable est pathologique (sauf rares cas de malpositions).
- La palpation en décubitus dorsal ou latéral doit retrouver une masse de l'hypochondre gauche, antérieure, superficielle, plus ou moins externe, dont on palpe l'extrémité inférieure ou le bord antérieur crénelé. Elle est mobile avec la respiration, s'abaissant à l'inspiration. Cette masse est mate à la percussion.
- Dans les volumineuses splénomégalias, le pôle inférieur peut atteindre la fosse iliaque et dépasser l'ombilic.
- Il faut mesurer la taille de la splénomégalie sous le rebord costal et prendre un calque qui servira de référence pour l'évolution.

## 3. Examens complémentaires

- Ils sont surtout utiles dans les cas difficiles (ascite, obésité, masse de l'hypochondre gauche d'origine indéterminée...) et permettent d'apprécier la taille et la structure (homogène ou non) de la rate.

### a) Abdomen sans préparation

- Simple ou après ingestion d'eau gazeuse, l'ASP est d'un intérêt médiocre. Il visualise l'ombre splénique refoulant les clartés digestives et confirme les données de l'examen clinique.

### b) Echographie abdominale (+ doppler)

- Elle permet de mesurer la taille de la rate, d'étudier la structure du parenchyme splénique et de rechercher l'existence d'anomalies associées (hépatomégalie, adénopathies profondes, signes d'hypertension portale, thrombose porte ou sus-hépatique) dont l'existence oriente le diagnostic étiologique.
- On considère que la rate est augmentée de volume lorsque 2 de ses dimensions sont anormales [valeurs normales : 12 à 14 cm pour le grand axe (ou longueur), 4 à 8 cm pour l'axe transversal (ou épaisseur), 6 à 12 cm pour l'axe antéro-postérieur (ou largeur)].

### c) Autres examens

- Le scanner est rarement utilisée en première intention pour évaluer le volume de la rate, cependant il permet d'étudier sa structure et peut orienter le diagnostic étiologique (abcès, kyste, lymphomes). L'étude de la vascularisation splénique peut donner des arguments en faveur d'une hypertension portale. Le scanner permet également la recherche d'adénopathies ainsi que d'autres anomalies intra-abdominales.
- L'étude isotopique a surtout un intérêt fonctionnel, à savoir la recherche d'une métaplasie myéloïde par injection d'indium 111.

#### 4. Diagnostic différentiel

- Le problème se pose devant une masse de l'hypochondre gauche qui peut faire discuter :
  - Un gros rein tumoral : masse plus postérieure, fixée avec contact lombaire.
  - Une tumeur de la queue du pancréas, de l'angle colique gauche, de l'estomac, du lobe gauche hépatique, de la surrénale gauche ou du mésentère.
  - Un neuroblastome chez l'enfant.
- Dans tous les cas, l'échographie abdominale ou le scanner permettent de lever les incertitudes.

## ETIOLOGIES

---

### 1. Etiologies infectieuses

#### a) Infections bactériennes

- Septicémie à pyogène, endocardite infectieuse (++).
- Abscesses à pyogène.
- Fièvre typhoïde.
- Brucellose.
- Tuberculose des organes hématopoïétiques.
- Rickettsiose.
- Syphilis secondaire.

#### b) Infections virales

- Mononucléose infectieuse.
- Hépatite virale.
- Infection à HIV.
- Infection à CMV.
- Rubéole.

#### c) Infections parasitaires

- Le paludisme est la première cause de splénomégalie dans le monde.
- Leishmaniose viscérale (Kala-Azar).
- Bilharziose d'invasion.
- Kyste hydatique splénique.
- Toxoplasmose.
- Larva migrans.
- Distomatose.

#### d) Mycoses systémiques

- Candidoses hépato-spléniques.

### 2. Pathologies hématologiques et cancers

#### a) Toutes les hémolyses chroniques (+++) :

- Extracorporelles (immunologiques, mécaniques).
- Corporelles (enzymopathies, hémoglobinopathies, microsphérocytose héréditaire...).

#### b) Les hémopathies malignes

- Métaplasie myéloïde des syndromes myéloprolifératifs (polyglobulie de Vaquez, leucémie myéloïde chronique, splénomégalie myéloïde, thrombocytémie essentielle, leucémie myélo-mo-nocytaire chronique). Le diagnostic est évoqué sur la NFS.
- Infiltration tumorale des leucémies aiguës, des lymphomes de Hodgkin ou non hodgkiniens, des hémopathies lymphoïdes chroniques (LLC, maladie de Waldenström, leucémie à tricholeucocytes...).

### c) *Splénomégalie métastatique des cancers*

- Tumeurs bénignes : kyste épidermoïde, lymphangiome kystique ou non, hémangiome kystique ou non.
- Tumeurs malignes : secondaires (cliniquement rares, plus fréquentes sur les séries autopsiques), primitives (angiosarcome, fibrosarcome).

## 3. Hypertension portale

- Le diagnostic repose sur la clinique et l'imagerie (échographie/scanner).

### a) *Les blocs intra-hépatiques*

- Cirrhoses (éthyliques, post-hépatiques, cirrhose biliaire primitive).
- Granulomatoses (sarcoïdose, etc).
- Bilharziose hépato-splénique.
- Maladie de Wilson.
- Maladie veino-occlusive.
- Fibrose hépatique congénitale.

### b) *Les blocs sus-hépatiques*

- Thrombose des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari).
- Insuffisance cardiaque droite.

### c) *Les blocs infra-hépatiques*

- Thrombose des veines porte ou splénique, compression tumorale.

## 4. Maladies " systémiques "

- Lupus érythémateux disséminé
  - Splénomégalie modérée parfois associée à des adénopathies (hypertrophie lymphoïde bénigne)
  - Diagnostic : signes cliniques et bilan d'auto-immunité
- Polyarthrite rhumatoïde
  - Dans le cadre d'un syndrome de Felty (PR, splénomégalie, neutropénie)
  - Parfois associée à une prolifération de LGL (large granular lymphocytes, grands lymphocytes à grains) visible sur l'hémogramme.
- Sarcoïdose (rarement),
- Maladie de Still (adulte ou enfant),
- Maladie périodique.

## 5. Maladies de surcharge

- Maladie de Gaucher :
  - Déficit en beta-glucocérébrosidase (dépôts de glucosylcéramide dans les cellules hépatiques, spléniques et de la moelle osseuse).
  - Association d'une asthénie, d'une hépato-splénomégalie, d'une atteinte osseuse (déformation, ostéopénie, ostéonécrose) et de cytopénies ; atteinte neurologique dans 5 % des cas.
  - Diagnostic : cellules de Gaucher sur le myélogramme (macrophage à l'intérieur desquels s'accumule le glucosylcéramide), diminution de l'activité beta-glucocérébrosidase dans les leucocytes circulants.
  - Le traitement est substitutif en beta-glucocérébrosidase.
- Maladie de Nieman-Pick :
  - Déficit en sphingomyélinase acide (accumulation de sphingomyéline).
  - Forme infantile neurologique sévère.
  - Forme viscérale chronique sans atteinte du SNC.
  - Diagnostic : surcharge des histiocytes au myélogramme, déficit en sphingomyélinase dans les leucocytes circulants.
- Histiocytose X.
- Amylose.
- Hémochromatose (rare).



## DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

### 1. Interrogatoire et contexte clinique

#### a) *Interrogatoire*

- Age du patient.
- Origine ethnique.
- Ethylisme.
- Séjours en pays d'endémie parasitaire.
- Facteurs de risque pour le VIH.

#### b) *Devant toute splénomégalie fébrile, on doit éliminer*

- Une septicémie en pratiquant des hémocultures et en recherchant une porte d'entrée.
- A la numération formule sanguine :
  - \* Une polynucléose qui suggère une fièvre bactérienne.
  - \* Une leuconéutropénie qui évoque une fièvre typhoïde, une brucellose, une mononucléose infectieuse, une infection à CMV ou d'autres viroses aiguës (sérodiagnostics).
- recherche d'une valvulopathie par la clinique et l'échographie cardiaque (ETT et/ou ETO).
- La tuberculose des organes hématopoïétique est responsable d'une fièvre avec altération de l'état général et pancytopénie.
- Le paludisme sera évoqué au retour d'un voyage en zone endémique (frottis sanguins, goutte épaisse).
- Une grosse rate douloureuse et fébrile avec une importante hypergammaglobulinémie polyclonale fera rechercher une leishmaniose :
  - \* Séjour en pays méditerranéen.
  - \* Diagnostic : leishmanies à la ponction sternale, sérodiagnostic.
- Cependant une splénomégalie fébrile n'est pas synonyme d'infections et les hémopathies malignes (leucémies aiguës, lymphomes) peuvent être révélées par ce type de tableau tout comme certaines maladies systémiques (lupus systémique, maladie de Still).

c) *La présence d'antécédents éthyliques*, d'une hémorragie digestive, d'une hépatomégalie, d'une ascite avec circulation veineuse, collatérale oriente vers une pathologie hépatique avec hypertension portale (mise en évidence de varices oesophagiennes en fibroscopie ou de signes d'hypertension portale à l'échographie).

d) *Une polyadénopathie périphérique* et/ou profonde orientera vers une hémopathie maligne (leucémie aiguë, lymphome, Hodgkin, LLC, Waldenström.).

e) *Cependant on peut observer des adénopathies et une splénomégalie* au cours de viroses (syndrome mononucléosique), d'un lupus, au cours d'une sarcoïdose ou d'une syphilis secondaire.

f) *Devant une splénomégalie avec ictère*, il faut évoquer une hépatopathie (ictère à bilirubine conjuguée) ou une hémolyse (ictère à bilirubine libre).

g) *L'examen cutané et des muqueuses* peut orienter vers un lupus systémique (vespertilio, vascularite cutanée), une sarcoïdose, une mastocytose (papules urticariennes et pigmentées); une syphilis secondaire (éruption des paumes et des plantes), une mononucléose infectieuse (angine à fausses membranes), une hémopathie (purpura ou lésions infiltrées).

h) *L'existence d'une splénomégalie ou plus souvent d'une hépato-splénomégalie fébrile* doit actuellement, dans un contexte de déficit immunitaire constitutionnel ou acquis, faire évoquer l'hypothèse d'un syndrome d'activation macrophagique.

- Il s'agit d'un tableau assez stéréotypé qui compte, outre la fièvre constante et une hépatosplénomégalie fréquente :
  - \* L'existence de cytopénies diverses : thrombopénie, leucopénie, anémie.
  - \* Plusieurs arguments biologiques évoquent l'activation des monocytes/macrophages qui est le dénominateur commun de ce syndrome :
    - L'hypertriglycéridémie sans hypercholestérolémie.
    - Une hyperferritinémie.
    - L'hypofibrinogénémie sans signe de coagulopathie de consommation.
    - Une augmentation non spécifique des LDH.
  - \* Un argument souvent décisif est apporté par le myélogramme qui montre des images d'hémophagocytose avec des macrophages différenciés, phagocytant des globules rouges, des plaquettes et des polynucléaires.
- Ce syndrome peut relever de causes très diverses :
  - \* Il sera évoqué par priorité en présence d'un déficit immunitaire pré-existant :
    - Soit congénital : lymphohistiocytose familiale.
    - Soit acquis : allogreffe de moelle ou d'organe, HIV, traitement immunosuppresseur.
  - \* Il peut s'observer également indépendamment d'un déficit immunitaire pré-existant au cours :
    - D'hémopathies malignes de type leucémiques ou de lymphomes, surtout de type T/NK.
    - D'infections virales (EBV, CMV), bactériennes, fongiques ou parasitaires.
    - De pathologie auto-immune : lupus, maladie de Still, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose...
    - Certains médicaments peuvent être associés à ce syndrome : hydantoïne, phénobarbital, tetracyclines.
  - \* Il s'agit d'un tableau souvent très sévère pouvant conduire à un décès rapide ou à des régressions qui n'excluent pas la possibilité de récurrence.

## 2. Examens complémentaires

### a) NFS, réticulocytes, frottis sanguin

- Un syndrome myéloprolifératif sera évoqué devant une hémocrite élevée, une hyperleucocytose, une érythromyélie, une hyperplaquetose.
- Une hyperleucocytose avec myélémie, basophilie, éosinophilie fera rechercher une leucémie myéloïde chronique.
- La présence de blastes circulants ou l'existence de signes sévères d'insuffisance médullaire conduiront à proposer un myélogramme pour confirmer le diagnostic de leucémie aiguë.
- Chez un sujet jeune, la présence d'un syndrome mononucléosique oriente d'emblée l'enquête vers une virose.
- Chez un sujet plus âgé, la présence d'une lymphocytose atypique (tricholeucocytes, lymphocytes encochés, lymphocytes villeux) conduiront à un bilan de syndrome lymphoprolifératif et notamment un immunophénotypage de ces lymphocytes.
- Une hyperéosinophilie fera évoquer en premier lieu une parasitose mais également un lymphome hodgkinien ou non hodgkinien (T/NK) ou un syndrome myéloprolifératif.
- Le diagnostic de paludisme peut être également porté sur le frottis sanguin.
- La présence de rouleaux d'hématies avec pic à l'électrophorèse et VS élevée conduira à une étude immuno-électrophorétique du sérum.
- Outre le diagnostic d'hémolyse, un test de Coombs positif oriente vers une hémolyse acquise, des anomalies morphologiques érythrocytaires vers une hémolyse congénitale.
- Mais des anomalies de la NFS peuvent traduire une pathologie infectieuse, inflammatoire ou hépatique. Une pancytopenie devra faire discuter, parallèlement à l'hypersplénisme, une insuffisance médullaire, notamment en cas d'effondrement des réticulocytes.

**b) Il faut rechercher un syndrome inflammatoire biologique**

- L'électrophorèse des protéides sanguins peut montrer :
  - \* Un bloc – dans les cirrhoses.
  - \* Une hypogammaglobulinémie ou un pic monoclonal dans les syndromes lymphoprolifératifs (généralement IgM).

**c) Le caractère normal de l'hémogramme ou des anomalies secondaires à l'hypersplénisme incitent à poursuivre par la pratique d'une échographie abdominale.**

- Cet examen peut montrer :
  - \* Des signes évocateurs d'hypertension portale (diamètre de la veine porte, veines sus-hépatiques).
  - \* Des adénopathies évocatrices de lymphome.
  - \* Des lésions kystiques spléniques (kyste hydatique, polykystose hépatosplénique et/ou rénale...).

**d) En l'absence d'orientation, l'examen de la moelle osseuse par ponction (cytologie) plus ou moins associé à une biopsie (histologie) doit être systématique.**

- Cet examen peut montrer :
  - \* L'infiltration médullaire d'une hémopathie lymphoïde.
  - \* Une pathologie de surcharge.
  - \* Une leishmaniose.
- La ponction médullaire peut être couplée :
  - \* A une myéloculture en cas de suspicion de mycobactériose.
  - \* A un immunophénotypage des lymphocytes médullaires pour rechercher une prolifération lymphoïde clonale.
- La présence d'une moelle pauvre conduira à pratiquer une biopsie médullaire pour rechercher une myélofibrose.

**e) L'absence de diagnostic à ce stade peut faire proposer une biopsie hépatique qui peut apporter des arguments diagnostiques pour :**

- Une amylose.
- Une maladie de surcharge.
- Une granulomatose hépatique
- Un lymphome.
- Il arrive cependant que toutes ces investigations restent négatives, la décision d'entreprendre une splénectomie à visée diagnostique doit tenir compte du contexte clinique (+++).
- Une simple surveillance sera licite en cas d'absence de retentissement clinique et/ou biologique de cette splénomégalie.

**f) La splénectomie**

- La décision d'une splénectomie impose au préalable une vaccination antipneumococcique et anti-haemophilus en raison de la gravité des infections à pneumocoques chez l'asplénique.
- L'intervention confiée à un chirurgien entraîné doit comporter :
  - \* Une exploration complète de l'abdomen.
  - \* Une biopsie hépatique et de toute adénopathie intra-abdominale.
  - \* Une biopsie ostéo-médullaire si elle n'a pas déjà été réalisée.
- A partir de la pièce de splénectomie, on prévoit :
  - \* Une fixation pour examen anatomopathologique.
  - \* Une apposition (ou empreinte) pour examen cytologique.
  - \* Une congélation.
  - \* L'extraction des cellules en suspension pour un immunophénotypage et une étude cytogénétique.
  - \* Un examen mycologique et mycobactériologique.
- L'histologie peut montrer un lymphome splénique primitif, une dyslipidoïdose ou une tumeur primitive.

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# HÉMATOLOGIE

## Syndrome mononucléosique

III-334

Dr Nicolas BOISSEL  
Chef de Clinique  
Dr Brigitte RANQUE  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.

# Syndrome mononucléosique

## Objectifs :

- **Devant un syndrome mononucléosique, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents**

- Le syndrome mononucléosique se définit par la présence dans le sang de cellules lymphoïdes hyperbasophiles correspondant à des lymphocytes T cytotoxiques fortement activés.
- Trois causes prédominent :
  - La primo-infection à Epstein-Barr virus (EBV) ou mononucléose infectieuse.
  - L'infection à cytomégalovirus (CMV) chez le sujet immunodéprimé.
  - la primo-infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

## DEFINITION

- Le *syndrome mononucléosique* est une entité cytologique définie par la présence d'au moins 10% de grands lymphocytes bleutés très polymorphes sur le frottis sanguin : cytoplasme étendu et hyperbasophile, noyau arrondi ou ovale, parfois excentré, avec une chromatine mottée et un ou plusieurs nucléoles.
- Par ailleurs, il existe une hyperlymphocytose (> 4000/ml) et plus de 50 % des leucocytes totaux sont des *cellules mononucléées* (lymphocytes et monocytes).
- Le *principal diagnostic différentiel* est la leucémie aigue lymphoblastique, en raison de l'aspect blastique des lymphocytes (mais dans ce cas les cellules ont un aspect monomorphe). Ce diagnostic est d'autant plus discuté qu'il existe des cytopénies associées (anémie, thrombopénie).

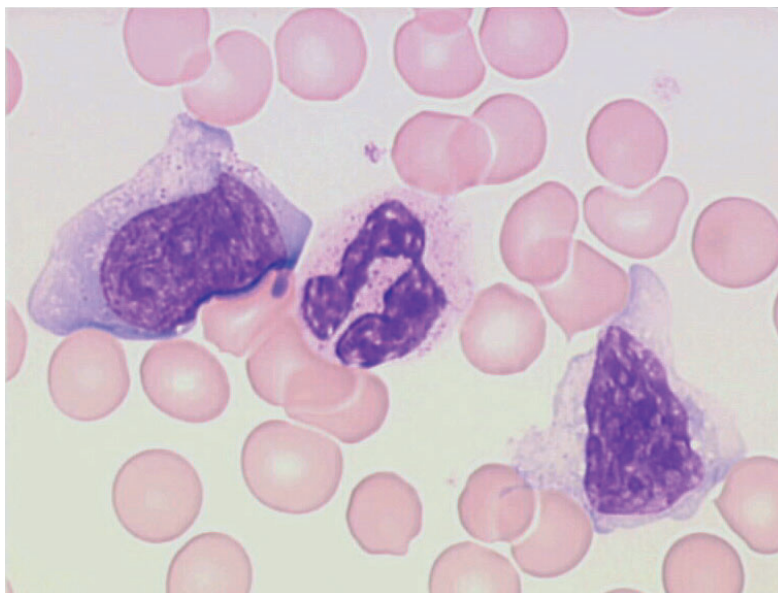


Figure. Syndrome mononucléosique dans le cadre d'une mononucléose infectieuse. Un polynucléaire neutrophile est entouré de deux lymphocytes de grande taille, au cytoplasme abondant et basophile et au noyau nucléolé (Dr. M.-T. Daniel, Hôp. Saint-Louis, Paris).

## ETIOLOGIES

### 1. Mononucléose infectieuse (MNI)

#### a) Définition

- La MNI est la *primo-infection* symptomatique à *virus Epstein-Barr (EBV)* (famille des *Herpes viridae*)

#### b) Épidémiologie

- Mode de transmission : oropharyngé direct, par la salive, exceptionnellement par transfusion sanguine.
- Population à risque :
  - \* Enfants avant 10 ans dans les pays en voie de développement (99 % des enfants de moins de 10 ans ont des AC anti-EBV).
  - \* Adolescents et adultes jeunes dans les pays occidentaux ("maladie du baiser").
- Incubation : 3 à 7 semaines.

#### c) Physiopathologie

- L'EBV se multiplie dans l'épithélium oropharyngé et les lymphocytes B des amygdales puis du sang et des tissus lymphoïdes périphériques.
- Le syndrome mononucléosique correspond à l'activation et à la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ en réponse à la prolifération des lymphocytes B infectés, dans le but de contenir cette prolifération.

#### d) Tableau clinique

- Les formes asymptomatiques sont les plus fréquentes.
- *La forme commune* :
  - \* Présentation :
    - Signes généraux : asthénie profonde et fièvre généralement modérée.
    - Signes oropharyngés : pharyngite, angine érythémato-pultacée ou pseudo-membraneuse avec œdème de la luette (jamais atteinte par les fausses membranes) et purpura du voile du palais.
    - Polyadénopathie cervico-occipitale ou généralisée, sensible.
    - ± Splénomégalie, rarement hépatomégalie.
    - ± Rash morbiliforme diffus si prise d'ampicilline.
    - ± Subictère conjonctival.
    - ± Conjonctivite avec œdème palpébral, céphalées, myalgies, toux sèche...
  - \* Guérison spontanée en 3 à 4 semaines :
    - La fièvre et l'angine disparaissent en 10 jours, les adénopathies et la splénomégalie en 1 mois, l'asthénie peut persister 3 mois ou plus.
  - \* Traitement ambulatoire :
    - Repos, prévention des risques de contagion.
    - Contre-indication de l'ampicilline (rash)
- *Formes compliquées* :
  - \* Angine pseudo-membraneuse avec des signes toxiques
  - \* Rupture de rate (exceptionnelle)
  - \* Atteinte hématologique :
    - Anémie hémolytique auto-immune :
      - ▲ Majoritairement agglutinine froide, de type IgM de spécificité anti-i.
      - ▲ Parfois, anticorps chaud de type IgG.
    - Purpura thrombopénique auto-immun.
    - Neutropénie auto-immune.
    - Cryoglobulinémie.

- \* Atteinte neuroméningée : méningite lymphocytaire, polyradiculonévrite aiguë, syndrome cérébelleux, myélite transverse, paralysie faciale périphérique.
- \* Atteinte cardiaque : myocardite , péricardite
- \* Syndrome de Purtilo : maladie génétique liée à l'X caractérisée par la survenue d'une lymphoprolifération aiguë et d'un syndrome d'activation macrophagique sévère lors de la primo-infection à EBV chez des enfants porteurs d'une mutation du gène SAP.

#### e) Examens complémentaires

- NFS, frottis sanguin :
  - \* Le syndrome mononucléosique est pratiquement constant.
  - \* Le cytologiste peut signaler : des " grands lymphocytes bleus ", des " grands lymphocytes hyperbasophiles ", des " grandes cellules mononucléaires bleutées ", des " lymphocytes activés "..
  - \* Parfois cytopénie autoimmune : thrombopénie, anémie hémolytique
- Bilan hépatique (perturbé dans 90 % des cas) :
  - \* Cytolyse hépatique: transaminases à 3 à 4N.
  - \* Hyperbilirubinémie conjuguée ± cholestase.
- Electrophorèse des protéines plasmatiques :
  - \* Hypergammaglobulinémie polyclonale.

#### f) Diagnostic positif

- Mise en évidence d'anticorps hétérophiles :
  - \* = IgM spécifiques d'EBV agglutinant les hématies de cheval, mouton ou bœuf, apparaissant en 2 à 3 semaines dans 60 à 80 % des MNI et disparaissant en 1 à 3 mois.
  - \* **MNI-test** :
    - Met en évidence la présence d'anticorps agglutinant les hématies formolées de cheval.
    - Test d'agglutination facile et rapide à réaliser (1 heure) mais dont la spécificité est insuffisante (+++).
  - \* **Test de Paul-Bunnell-Davidson** :
    - Met en évidence les anticorps réagissant avec les hématies de mouton après absorption du sérum : plus spécifique que le MNI-test.
    - Peut être réalisée en cas de MNI test positif pour éliminer les faux positifs
    - Réaction longue (>24 heures) qui a tendance à être remplacée par la sérologie spécifique (IgM anti-VCA).
- Sérologies :
  - \* **Anticorps anti-VCA** (virus capsid antigen):
    - Les **IgM** sont présentes dès le début des signes cliniques et disparaissent en 4 à 8 semaines : sont les anticorps les plus sensibles et les seuls spécifiques de la primo-infection.
    - Les **IgG** anti-VCA apparaissent un peu plus tard et persistent toute la vie (leur titre augmente en cas de réactivation).
  - \* Les anticorps anti-EA (*early antigen*) sont transitoires : ils apparaissent précocement puis disparaissent 4 semaines plus tard environ (réapparaissent en cas de réactivation).
  - \* Les anticorps anti-EBNA (*Ebstein Barr Nuclear Antigen*) apparaissent plus tard, pendant la convalescence (3 mois) et persistent toutes la vie.

## 2. Autres causes de syndrome mononucléosique

### a) Etiologies virales

- *Primo-infection à VIH* :
  - \* Tableau clinique parfois tout à fait similaire à la MNI : fièvre, asthénie, pharyngite ou angine, rash cutané transitoire du tronc, polyadénopathie...
  - \* Cytolyse hépatique modérée.

- \* Diagnostic : antigénémie p24 ou PCR virale quantitative, la sérologie étant souvent négative à ce stade (question N°85).
- *Primo-infection à CMV* :
  - \* Signes cliniques souvent discrets : fièvre prolongée, céphalées, myalgies, toux, sueurs, diarrhée, +/- adénopathies, +/- splénomégalie, rarement neuropathie ou poly-radiculo-névrite (pas d'angine).
  - \* Cytolyse hépatique modérée.
  - \* Diagnostic : sérologie CMV (présence d'IgM), virémie CMV et antigénémie p65
  - \* Aucun traitement n'est requis chez l'immunocompétent mais traitement par gancyclovir ou foscavir (IV) chez l'immunodéprimé en raison de sa gravité potentielle.
- *Autres* :
  - \* Rubéole, rougeole, oreillons, herpes simplex, VZV parvovirus B19, hépatites virales.

**b) Etiologies parasitaires**

- *Toxoplasmose* : fièvre modérée, polyadénopathies cervicales postérieures sensibles.
- Paludisme (rare).

**c) Etiologies bactériennes**

- Brucellose, rickettsiose, typhoïde, listériose.
- Syphilis secondaire.

**d) Etiologies médicamenteuses**

- Phénylbutazone, hydantoïnes, benzodiazépines, sulfamides.



# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# HÉMATOLOGIE

## Thrombopénie

III-335

Dr Nicolas BOISSEL  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.

# Thrombopénie

## Objectifs :

- **Devant une thrombopénie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents .**

- La découverte d'une thrombopénie impose un bilan étiologique rapide, ce d'autant plus qu'elle est :
  - Profonde ( $< 20.000/\text{mm}^3$ ).
  - Complicquée d'un syndrome hémorragique important.
  - Associée à une fièvre.
- Les démarches diagnostique et thérapeutique diffèrent entre l'adulte et l'enfant. Chez ce dernier, la thrombopénie isolée est très fréquemment d'origine virale et une guérison spontanée survient dans 80 % des cas. Un myélogramme est exceptionnellement réalisé.

## DIAGNOSTIC

### 1. Diagnostic positif

- Une thrombopénie est définie par la diminution du nombre des plaquettes inférieur à  $150.000/\text{mm}^3$  ( $150 \times 10^9/l$ ).
- En l'absence de syndrome hémorragique, une fausse thrombopénie induite par l'EDTA (agglutination des plaquettes in vitro par l'EDTA utilisé comme anticoagulant) doit être écartée :
  - Par le frottis sanguin : recherche d'amas plaquettaires.
  - Par un prélèvement sur un autre anticoagulant : le citrate.

### 2. Présentation clinique

- La découverte fortuite sans syndrome hémorragique est fréquente :
  - La thrombopénie est alors modérée ( $> 50.000/\text{mm}^3$ ).
  - La recherche d'une fausse thrombopénie doit être systématique.
- La thrombopénie est découverte dans l'exploration d'un syndrome hémorragique :
  - La thrombopénie est alors, en règle générale, inférieure à  $50.000/\text{mm}^3$ .
  - Le purpura est le signe le plus fréquent. Ce purpura pétéchial, parfois ecchymotique, n'est jamais infiltré (+++). Son extension est très variable allant de quelques taches purpuriques, à un purpura extensif. La recherche d'un purpura buccal est systématique.
  - Des hémorragies muqueuses sont fréquentes : épistaxis, gingivorragies.

- Signes cliniques de gravité :
  - \* Présence de bulles hémorragiques buccales.
  - \* Hémorragie digestive.
  - \* Hémorragies rétinienne à rechercher systématiquement par l'examen du fond d'œil. Elles doivent faire craindre la survenue d'une hémorragie cérébro-méningée.
  - \* Hémorragie méningée et/ou cérébrale. C'est le principal risque.

### 3. Appréciation du risque hémorragique

#### a) Profondeur de la thrombopénie

- Au-dessous de 20.000/mm<sup>3</sup>, le risque hémorragique est important.
- Au-dessus de 50.000/mm<sup>3</sup>, le risque hémorragique est minime (sauf s'il existe une CIVD).

#### b) Rapidité d'installation de la thrombopénie

- Les thrombopénies d'installation rapide comportent un risque hémorragique plus important. Les thrombopénies chroniques peuvent être bien tolérées.

#### c) Existence d'un état septique concomitant

- Une thrombopénie survenant au cours d'une septicémie comporte un risque hémorragique important.

#### d) Existence d'autres anomalies de l'hémostase

- Par exemple thrombopénie due à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- Le risque hémorragique à taux de plaquettes égal, est plus grand dans les thrombopénies centrales que périphériques.

### 4. Diagnostic étiologique

- Il est nécessaire, quelle que soit l'importance de la thrombopénie.

#### a) Interrogatoire

- Antécédents hémorragiques.
- Numération plaquettaire antérieure.
- Prises médicamenteuses.
- Pathologie connue exposant au risque de thrombopénie, notamment auto-immune.
- Episode viral récent, facteurs de risque pour l'infection à HIV.

#### b) Examen physique

- Fièvre + + +, signes infectieux.
- Retentissement hémodynamique d'un syndrome hémorragique.
- Splénomégalie, adénopathies.
- Signes méningés, hémorragie au fond d'œil.

#### c) Bilan paraclinique systématique

- NFS, avec examen du frottis sanguin à la recherche de schizocytes (MAT).
- Hémostase complète : TCA, TP, fibronogène, PDF, D-dimères.
- Groupe sanguin (A,B,O, Rhésus), recherche d'agglutinines irrégulières.
- L'existence d'une thrombopénie fébrile, avec ou sans purpura, impose l'hospitalisation immédiate et un bilan en urgence, à la recherche d'une infection, notamment une méningococcie fulminante (purpura fulminans), une septicémie, une crise de paludisme.

#### d) Deux situations sont possibles

- Soit il existe une cause évidente de thrombopénie périphérique, le myélogramme est alors inutile :
  - \* Infection à VIH.

- \* Lupus érythémateux disséminé (LED).
- \* CIVD.
- \* Purpura fulminans méningococque.
- Soit la cause de la thrombopénie n'est pas évidente et il faut pratiquer un myélogramme.

**e) Le myélogramme**

- Permet de distinguer les thrombopénies centrales (peu ou pas de mégacaryocytes ou mégacaryocytes anormaux) et les thrombopénies périphériques (moelle de richesse normale avec mégacaryocytes en nombre normal ou augmenté).
- Peut objectiver le caractère isolé de l'insuffisance de production en mégacaryocytes ou associé à d'autres anomalies médullaires.

**f) L'étude de la durée de vie des plaquettes autologues marquées à l'indium 111 est parfois utile**

- Les thrombopénies périphériques sont définies par une richesse normale ou augmentée en mégacaryocytes avec une durée de vie plaquettaire raccourcie.
- Les anomalies de production sont caractérisées par une mégacaryocytose rare ou absente et une durée de vie des plaquettes normale.
- L'examen précise en outre le lieu de séquestration des plaquettes (rate, foie).

**g) Le premier bilan complémentaire à réaliser devant une thrombopénie périphérique sans étiologie évidente comporte :**

- Un bilan viral : sérologie VIH, VHB, VHC, EBV, CMV.
- Un bilan auto-immun :
  - \* Anticorps anti-nucléaires, anti-DNA natif.
  - \* Anticorps anti-cardiolipine, anti-phospholipides.
  - \* Test de Coombs direct associé à un bilan d'hémolyse (réticulocytes, haptoglobine, bilirubine libre, LDH).
- Un bilan hépatique et rénal.
- La recherche d'anticorps anti-plaquette n'est pas systématique (peu sensible et peu spécifique) :
  - \* Le test de Dixon ou coombs plaquettaire détecte la quantité d'anticorps fixée aux plaquettes.
  - \* Le test MAIPA (Monoclonal Antibody Immobilized Platelet Antigen) permet de préciser la spécificité d'éventuels anticorps (principalement anti GPIbIX et GPIIbIIIa).

## ETIOLOGIES

- Il existe deux mécanismes possibles d'une thrombopénie :
  - Thrombopénie périphérique : diminution de la durée de vie des plaquettes par divers mécanismes (augmentation de la destruction ou de la séquestration, consommation).
  - Thrombopénie centrale : diminution de la production des plaquettes par la moelle osseuse,

### 1. Thrombopénies périphériques

**a) Thrombopénies immunologiques**

- La destruction des plaquettes par les cellules du système réticulo-endothélial est due à la présence d'anticorps (Ac) se fixant sur les plaquettes. Ces Ac sont mis en évidence par le test de Coombs plaquettaire ou test de Dixon (quantités d'Ig fixés aux plaquettes). Ce test est en fait peu pratiqué (peu sensible et peu spécifique).
- Les purpuras thrombopéniques auto-immuns (PTAI) sont dus à des auto-Ac :
  - \* Infection par le VIH. La sérologie VIH doit être pratiquée systématiquement devant toute thrombopénie périphérique. Cette thrombopénie peut être le premier symptôme

- chez des sujets séropositifs asymptomatiques. On la rencontre à tous les stades de l'infection par le VIH.
- \* Connectivites ou maladies auto-immunes. L'étiologie la plus fréquente est le LED : la recherche d'anticorps anti-nucléaires, anti-DNA et anti-SSA est systématique. La thrombopénie périphérique peut être associée à une anémie hémolytique auto-immune avec test de Coombs positif (réalisant un syndrome d'Evans, très évocateur de LED), à un anti-phospholipide (anticoagulant circulant de type lupique, anti-cardiolipine). Les autres étiologies sont rares (syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Basedow, thyroïdite d'Hashimoto, hépatite chronique active, etc...).
  - \* Formes associées aux hémopathies lymphoïdes : leucémie lymphoïde chronique surtout, lymphomes beaucoup plus rares.
  - \* Formes secondaires à une infection virale : purpura thrombopénique aigu post-infectieux. Il s'observe chez l'enfant avant l'âge de 10 ans. Le purpura apparaît brutalement 8 à 15 jours après une infection virale (angine, rhinopharyngite, rubéole, rougeole, varicelle, etc). L'évolution se fait vers la guérison dans 80 % des cas (à 6 mois).
  - \* Infection à *Helicobacter Pylori*. L'éradication d'HP s'est accompagnée chez certains patients d'une amélioration du chiffre des plaquettes. Le rôle de cette infection dans la physiopathologie du PTAI est en cours d'investigation.
  - \* Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) est un diagnostic d'élimination. Il peut survenir à tout âge. Son évolution est chronique (> 6 mois). Il ne comporte jamais de splénomégalie.
- Thrombopénies immuno-allergiques ou thrombopénies aiguës médicamenteuses.
- \* Le purpura apparaît brutalement, le plus souvent dans les 15 jours suivant le début du traitement.
  - \* La thrombopénie régresse rapidement après l'arrêt du médicament responsable.
  - \* Les tests in vitro (lyse ou dysfonctionnement plaquettaire en présence du sérum et du médicament) n'ont de valeur que s'ils sont positifs.
  - \* Les médicaments responsables sont très nombreux (liste non limitative) : quinine, quinidiques, sulfamides (Bactrim\*), rifampicine, phénylbutazone, aspirine, bêtalactamines, valproate de sodium (Dekapine\*), vancomycine, sels d'or, paracétamol, péfloxacine, cimétidine, méprobamate, digoxine...
  - \* Thrombopénies induites par l'héparine (TIH) :
    - On différencie d'une part des thrombopénies modérées et précoces, survenant avant le 5ème jour de traitement, et régressant malgré la poursuite de l'héparine.
    - D'autre part, les TIH survenant après le 5ème jour du traitement (5ème au 25ème jour en général). La thrombopénie, le plus souvent inférieure à  $50.000/\text{mm}^3$ , expose aux hémorragies, mais peut s'accompagner de thromboses artérielles ou veineuses. Le mécanisme de la TIH fait intervenir une agrégation plaquettaire disséminée, en rapport avec la formation d'Ac dirigés contre le complexe plaquette-héparine.
    - Le diagnostic peut être affirmé par la recherche d'anticorps anti-facteur 4 plaquettaire (F4P)-héparine et les tests in vitro montrant l'agrégation des plaquettes normales par le plasma du patient et ce uniquement en présence de l'héparine en cause.
    - La survenue d'une TIH impose l'arrêt immédiat de l'héparine utilisée. La thrombopénie régresse en 2 à 5 jours.
- Thrombopénies par allo-anticorps :
- \* Il s'agit le plus souvent d'Ac anti-PLA1 apparaissant chez les rares sujets (2 % de la population) homozygotes PLA2/PLA2 :
    - Thrombopénies post-transfusionnelles ou purpura post-transfusionnel de Shulman.
    - Thrombopénies néo-natales dues à l'immunisation de la mère contre un Ag plaquettaire dont elle est dépourvue, mais qui est présent chez le père et l'enfant.

**b) Thrombopénies non immunologiques**

- Thrombopénie des CIVD :
  - \* La CIVD est la première étiologie à rechercher devant une thrombopénie : il s'agit d'une urgence diagnostique.
  - \* Son diagnostic est biologique : allongement du TCA et du TT, diminution du TP, diminution des facteurs V et VIII, diminution du fibrinogène, élévation des PDF, élévation des D-Dimères.
  - \* Un bilan étiologique s'impose (cf.).
- Thrombopénies infectieuses :
  - \* Infections bactériennes :
    - Une thrombopénie modérée est très fréquente au cours des septicémies à pyogènes Gram positifs ou négatifs. Dans certains cas elle est importante et s'accompagne d'un purpura et/ou d'hémorragies muqueuses et viscérales. Il existe alors souvent une CIVD. Il peut s'agir également des affections suivantes : leptospiroses, borrélioses, yersiniose.
  - \* Purpura fulminans :
    - Le mécanisme du purpura est généralement mixte : vasculaire et thrombopénique (par CIVD).
    - Le purpura fulminans peut traduire une méningite à méningocoque avec ou sans signes méningés chez l'enfant, une septicémie foudroyante à pneumocoque (parfois streptocoque ou haemophilus influenzae) chez l'adulte, notamment chez les drépanocytaires ou les splénectomisés.
    - Une ponction lombaire doit être effectuée après avoir remonté le taux de plaquettes au-dessus de 50.000/mm<sup>3</sup> par transfusion.
  - \* Infections virales :
    - rougeole, rubéole, varicelle, oreillons, mononucléose infectieuse, hépatite virale, grippe, dengue, fièvre jaune.
  - \* Paludisme.
- Microangiopathies thrombotiques :
  - \* Elles entraînent une thrombopénie de consommation, avec une anémie hémolytique mécanique comportant des schizocytes circulants.
  - \* Les étiologies sont : "idiopathiques" (syndrome hémolytique et urémique de l'enfant, syndrome de Moschowitz chez l'adulte) ou secondaires (avec souvent des signes de CIVD), (HTA maligne, vascularite, métastases de cancers glandulaires mucosécrétants, traitement par la cyclosporine ou la mitomycine C).
- Anomalies de répartition (thrombopénie généralement modérée) :
  - \* Hypersplénisme (pouvant survenir quelle que soit la cause de la splénomégalie),
  - \* Grossesse (3<sup>ème</sup> trimestre),
  - \* Transfusions massives de culots érythrocytaires lors d'hémorragies aiguës.
- Syndrome de Kasabach-Meritt :
  - \* Consommation des plaquettes par un hémangiome géant (thrombopénie isolée ± stigmates de CIVD).
- Circulation extracorporelle.

**2. Thrombopénies centrales**

- Elles sont diagnostiquées par le myélogramme. Elles sont souvent, mais non constamment, accompagnées d'autres cytopénies sanguines (étiologies des pancytopénies).

**a) Thrombopénies acquises**

- Insuffisance médullaire globale :
  - \* Envahissement médullaire : leucémies aiguës, lymphomes, métastases médullaires d'un carcinome.
  - \* Aplasie médullaire (diagnostic par la biopsie médullaire).
  - \* Myélofibrose (diagnostic par la biopsie médullaire).

- \* Carence en folates ou en vitamine B12 (anémie macrocytaire associée). Il peut s'agir d'une thrombopénie brutale par carence aiguë en folates (patients de réanimation avec état septique, insuffisance rénale, etc).
- \* Syndromes myélodysplasiques. La thrombopénie y est très rarement isolée, sauf dans une forme particulière : l'aplasie mégacaryocytaire idiopathique.
- \* Syndrome d'activation macrophagique :
  - Activation des histiocytes macrophages qui phagocytent les éléments de la Moelle et du sang (dans le foie et la rate).
  - Cytopénie d'origine mixte, centrale et périphérique.
  - Cliniquement : AEG, fièvre, hépatosplénomégalie.
  - Biologiquement : pancytopénie, hypertriglycémie, LDH élevés, cytolysse hépatique, troubles de l'hémostase.
- Atteinte mégacaryocytaire sélective :
  - \* Etiologies médicamenteuses (toxicité mégacaryocytaire) : antimétabolites, sulfamides, diurétiques thiazidiques, anti-inflammatoire non stéroïdiens, oestrogènes.
  - \* Intoxication éthylique aiguë.
  - \* Certaines viroses chez l'enfant (rubéole).

#### **b) Thrombopénies constitutionnelles (rares)**

- Aplasie mégacaryocytaire congénitale (avec aplasie radiale).
- Maladies associant une thrombopénie et une thrombopathie (syndrome de May-Hegglin, dystrophie thrombocytaire hémorragipare de Bernard-Soulier, syndrome de Wiskott-Aldrich).
- Maladie de Fanconi
- Exceptionnelle : thrombopénie cyclique.

## **PRINCIPES THERAPEUTIQUES DU PURPURA THROMBOPENIQUE AUTO-IMMUN**

### **1. Purpura Thrombopénique Auto-Immun aigu**

#### **a) Hospitalisation**

- Elle doit être systématique en cas :
  - \* De syndrome hémorragique.
  - \* De thrombopénie sévère  $< 20.000/mm^3$ .

#### **b) Corticoïdes**

- Prednisone 1-2 mg/kg/j pendant 3 à 5 semaines.
- Puis décroissance progressive.
- Une corticothérapie à forte dose (methylprednisolone 15 mg/kg 3-4 jours) pourrait entraîner une remontée plus rapide des plaquettes.

#### **c) Immunoglobulines à fortes doses (IgIV)**

- Les Ig IV (400 mg/kg/jour pendant 5 jours ou 1 g/kg/jour pendant 2 jours) ont permis dans une étude randomisée d'obtenir une remontée plus rapide du taux de plaquettes que la corticothérapie à doses conventionnelles.
- Leur utilisation est limitée par leur coût.
- Les sérologies et les bilan auto-immuns sont faussés par l'administration d'IgIV. Il convient donc de prélever le bilan (sérothèque notamment) avant leur administration.

**d) En pratique**

- Une abstention thérapeutique peut être décidée devant une thrombopénie modérée sans syndrome hémorragique.
- Il est habituel de débiter par une corticothérapie à doses conventionnelles (1 à 2 mg/kg/jour) poursuivie à pleines doses pendant 3 à 4 semaines. En cas de réponse, le traitement est progressivement arrêté. En cas d'échec ou de syndrome hémorragique menaçant, on adjoint des IV Ig.
- Les IgIV sont indiquées en cas de thrombopénie ou de syndrome hémorragique importants. Elles peuvent être associées aux corticoïdes en cas de syndrome hémorragique grave.
- Chez les enfants, on utilise les Ig à fortes doses IV en traitement de première intention, et on ne réalise pas systématiquement un myélogramme.
- Les transfusions plaquettaires ne sont indiquées qu'en cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital ou avant un geste invasif.

**2. Purpura Thrombopénique Auto-Immun chronique (PTAI)****a) Splénectomie**

- Elle permet d'obtenir une rémission complète du PTAI dans environ 2/3 des cas.
- Un nombre notable de patients obtient par ailleurs une augmentation significative du chiffre des plaquettes, les mettant à l'abri de complications hémorragiques ; 10 à 15 % environ des patients rechutent après une réponse favorable.
- La splénectomie est indiquée en cas d'échec de la corticothérapie ou de corticodépendance. Elle est rarement envisagée avant 3 à 6 mois. Elle est rarement discutée chez l'enfant.
- Correction de la thrombopénie par administration d'IgIV si le patient est répondeur, la corticothérapie à forte dose étant moins souhaitable en péri et post-opératoire (retard de cicatrisation, risque infectieux).
- Vaccination anti-pneumococcoque et anti-haemophilus (15 jours avant).
- Une séquestration splénique lors de l'exploration isotopique de la durée de vie des plaquettes est associée à l'efficacité de la splénectomie. Une absence de séquestration splénique ne contre-indique pas la splénectomie mais permet de discuter l'indication opératoire chez des patients fragiles.

**b) Traitement en cas d'échec ou de contre-indications à la splénectomie**

- Une recherche de rate accessoire doit être envisagée en cas de rechute après splénectomie. Plusieurs rates accessoires sont retrouvées dans 15% environ des rechutes ou échecs de splénectomie.
- Sont principalement proposés :
  - \* Les alcaloïdes de la pervenche (Vincristine ou Vinblastine en IVD ou perfusion continue).
  - \* Les immunodépresseurs (Azathioprine ou Cyclophosphamide).
  - \* Ou les androgènes (Danazol®).
- Ces traitements donnent des résultats à long terme variables avec dans l'ensemble 30 à 40 % de réponses prolongées, nécessitant ou non un traitement d'entretien.

**c) Autres thérapeutiques dans le PTAI chronique**

- Une grande variété de drogues ont été utilisées chez un petit nombre de patients :
  - \* Ciclosporine, dapsone, interféron, colchicine...
- L'éradication d'*Helicobacter Pylori* a montré une amélioration chez des patients atteints de PTAI chroniques. Cette piste est en cours d'investigation.
- D'autres thérapeutiques sont en cours d'évaluation : autogreffe de cellules souches périphériques, anticorps monoclonaux humanisés (anti-CD20, anti-CD52)...

**3. Mesures symptomatiques**

- Il faut proscrire :
  - Les injections intramusculaires.



- Les médicaments susceptibles d'interférer avec l'hémostase (aspirine, AINS, héparine, AVK).
- Les activités physiques et sports violents sont déconseillés.
- Les contraceptifs sont utiles en cas de ménorragies.
- Un méchage est parfois nécessaire en cas d'épistaxis (la cautérisation est formellement interdite).

#### 4. Evolution et pronostic

- Le patient est exposé à deux facteurs de mortalité :
  - Les hémorragies graves notamment cérébro-méningées.
  - Les accidents iatrogènes (corticothérapie, splénectomie, immuno-suppresseurs).
- La mortalité globale est de 1 à 2 %. La réponse au traitement est un facteur majeur du pronostic, puisque la mortalité s'élève (> 10 %) chez les patients résistant aux traitements classiques (corticothérapie, splénectomie).
- Le PTAI aigu évolue spontanément vers la guérison dans environ 80% des cas chez l'enfant (étiologies virales), mais seulement 1/3 à la moitié des cas chez l'adulte. Il n'est pas prouvé qu'une quelconque thérapeutique augmente le pourcentage de guérison. Le but du traitement est ici d'accélérer la remontée plaquettaire, afin d'éviter des accidents hémorragiques, et principalement une hémorragie cérébro-méningée. ■

#### POINTS FORTS

- Apprécier le risque hémorragique.
- Examen clinique :
  - Evaluer la gravité du syndrome hémorragique :
    - \* Bulles hémorragiques buccales.
    - \* Hémorragie cérébro-méningée (FO).
    - \* Hémorragie extériorisée (ménorragie, hémorragie digestive).
  - Fièvre.
  - Signes hémodynamiques.
- L'urgence élimine :
  - Une MAT.
  - Une CIVD.
  - Une infection (purpura fulminans, paludisme...).
- Myélogramme devant une thrombopénie isolée de l'adulte +++.

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# HÉMATOLOGIE

## Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications. Hémovigilance

I-11-178

Dr Nicolas BOISSEL  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.

# Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications. Hémovigilance

## Objectifs :

- Expliquer les risques transfusionnels, les règles de prévention, les principes de traçabilité et d'hémovigilance
- Prescrire une transfusion des dérivés du sang
- Appliquer les mesures immédiates en cas de transfusion mal tolérée

- Les produits dérivés du sang comprennent les produits sanguins labiles obtenus par séparation primaire des éléments du sang et les produits sanguins stables (ou médicaments dérivés du sang) qui sont dérivés du plasma par fractionnement.
- Les produits sanguins labiles sont les concentrés de globules rouges (CGR), les concentrés de plaquettes (CP), le plasma frais congelé (PFC) et les granulocytes.
- Les produits sanguins stables sont les fractions coagulantes, les immunoglobulines humaines, et l'albumine.

## LES GROUPES SANGUINS, LEUCOCYTAIRES ET PLAQUETTAIRES

### A - Les systèmes des groupes sanguins érythrocytaires

#### 1. Le système ABO

- Il définit des antigènes retrouvés à la surface des hématies, des leucocytes ainsi que de nombreux tissus (tissu conjonctif, système nerveux central).

##### a) Phénotype et génotype

- Il existe quatre phénotypes classiques : A, B, AB et O.
- Trois gènes A, B et O codent pour des glycosyl-transférases responsables du transfert de sucres sur la substance H :
  - \* Le gène O code pour une enzyme non fonctionnelle. Les patients de génotype OO (phénotype O) expriment l'antigène H non transformé.
  - \* Le gène A code pour une enzyme responsable de la glycosylation de l'antigène H en antigène A. Les patients de génotype AO, OA ou AA (phénotype A) expriment l'antigène A.
  - \* Le gène B code pour une enzyme responsable de la glycosylation de l'antigène H en anti-

- gène B. Les patients de génotype BO, OB ou BB (phénotype B) expriment l'antigène B.
- \* Les patients de génotype AB ou BA (phénotype AB) expriment les deux antigènes A et B.
  - L'absence d'antigène H détermine l'exceptionnel phénotype Bombay, sujet (hh).

**b) Les anticorps du système ABO**

- Ce sont des anticorps naturels et réguliers constamment présents chez tous les individus d'un même groupe. Ils apparaissent chez l'enfant avant six mois en dehors de toute immunisation.
- Le sujet a dans son sérum des anticorps dirigés contre les antigènes qu'il ne possède pas :
  - \* Groupe A : présence d'anticorps anti-B.
  - \* Groupe B : présence d'anticorps anti-A.
  - \* Groupe O : présence d'anticorps anti-A et anti-B.
  - \* Groupe AB : absence d'anticorps anti-A et d'Ac anti-B.
- Ce sont des IgM. In vitro, ils sont agglutinants mais peu hémolysants. In vivo, ils sont présents à titre élevé (> 64) et hémolysants (hémolyse intravasculaire).

Phénotypes	Génotypes	Antigènes	Anticorps	Fréquences
A	AA, AO	A	anti-B	45 %
B	BB, BO	B	anti-A	9 %
AB	AB	A et B	aucun	3 %
O	OO	Aucun	anti-A et anti-B	43 %

**c) La détermination du groupe ABO**

- Le groupe est déterminé à l'aide de 2 épreuves différentes qui utilisent des méthodes d'agglutination des érythrocytes par des anticorps spécifiques :
  - \* L'épreuve globulaire ou *épreuve de Beth-Vincent* détecte à l'aide de sérums tests l'expression des antigènes ABO. On utilise des anticorps anti-A, anti-B, anti-AB et les érythrocytes du patient à grouper.
  - \* L'épreuve plasmatique ou *épreuve de Simonin* détermine à l'aide d'érythrocytes tests (A,B), la présence et la nature des anticorps naturels réguliers dans le plasma du patient à grouper.
- Ces deux déterminations doivent aboutir à une conclusion concordante qui définit le phénotype.

**d) Règles transfusionnelles de compatibilité ABO**

- Si on transfuse des GR porteurs de l'antigène A (ou B) à un patient possédant des anticorps anti-A (ou anti-B), il s'ensuit une hémolyse aiguë intravasculaire.
- Une transfusion est dite identique sur le plan immunologique quand receveur et donneur ont le même groupe ABO.
- Certaines transfusions ne sont pas immunologiquement identiques mais compatibles (en l'absence d'anticorps immuns) :
  - \* Donneur O (donneur universel) et receveur A, B ou AB (mais attention au donneur universel dangereux avec anticorps immuns).
  - \* Donneur A ou B et receveur AB (receveur universel).
- En règle, on transfuse en isogroupe ABO (+++).

## 2. Le système rhésus

### a) Les antigènes du système Rhésus

- C'est le système le plus souvent en cause dans les accidents d'allo-immunisation.
- Il existe 5 antigènes classiques qui sont, dans l'ordre d'immunogénicité : D (RH1), C (RH2), E (RH3), c (RH4), e (RH5).
- On appelle Rhésus positif un sujet possédant l'antigène D (RH1, 85 %) et Rhésus négatif un sujet ne possédant pas l'antigène D (RH-1, 15 %).
- L'expression des antigènes Cc (RH2,4) et Ee (RH3,5) est codominante.
- Ces antigènes sont différemment associés sur la membrane érythrocytaire, créant de nombreux phénotypes dont les plus fréquents sont : DCce (RH1,2,-3,4,5 : 34%), DCe (RH1,2,-3,-4,5 : 20 %).

### b) Les anticorps du système Rhésus

- Il n'y a pas d'anticorps naturels (+++).
- Il n'y a que des anticorps immuns acquis par les sujets ne possédant pas l'antigène soit après une transfusion, soit après une immunisation foeto-maternelle (anticorps irréguliers).

### c) Groupage dans le système Rhésus

- Il ne sera considéré comme définitif qu'après 2 déterminations successives réalisées à partir de 2 prélèvements.
- On utilise des immuns sérums anti-D, anti-C, anti-E, anti-c, anti-e. On les met en présence des GR du sujet à grouper pour une réaction d'agglutination à 37°C (épreuve globulaire). On a ainsi le phénotype érythrocytaire. Au minimum, on fait le typage D.

### d) Recherche d'anticorps irréguliers : recherche d'agglutinines irrégulières.

- Il faut systématiquement les rechercher avant toute transfusion (+++). On met en présence le sérum du patient (receveur) avec un panel de GR de constitution antigénique connue, par une méthode d'agglutination à 37°C (épreuve sérique). On peut ainsi découvrir un anti-D (sujet D-), anti-E (sujet E-), anti-c (sujet c-), anti-e (sujet e-) anti-C (sujet C-).

### e) Règles transfusionnelles dans le système Rhésus

- Il est interdit de transfuser du sang Rhésus positif (D+) à un sujet négatif (D-). Le risque est l'allo-immunisation (acquisition d'un anticorps anti-D). On peut transfuser du sang Rhésus négatif (D-) à un receveur Rhésus positif (D+). En pratique, on transfuse en iso-Rhésus.
- Il est préférable de transfuser en sang phénotypé compatible (en Cc et Ee). Ceci est indispensable dans les circonstances suivantes :
  - \* Sujets polytransfusés chroniques.
  - \* Sujet de sexe féminin susceptible d'être enceinte ou ayant eu plusieurs grossesses.

## 3. Les systèmes immunogènes autres que les systèmes ABO et rhésus

### a) Le système Kell

- Dans ce système, seul l'antigène Kell (KEL1) a une importance transfusionnelle; 90 % de la population est Kell négatif.
- L'apparition chez les sujets K négatif, après transfusion ou grossesse, d'un anticorps immun, anti-K est fréquente. Les anticorps anti-k (KEL2) sont plus rares.
- Il faut donc faire une prévention de l'allo-immunisation chez les sujets à risque. Le problème est le même qu'avec le système Rhésus et la détermination du phénotype Kell fait partie de la détermination du phénotype érythrocytaire standard. Chez les sujets à risque, on transfuse en sang Kell compatible (+++).

**b) Les autres systèmes ont moins d'importance en pratique courante**

- Il s'agit des systèmes Duffy, Kidd, MNSs, P et Lewis.
- Les immunisations sont moins fréquentes. On surveille l'apparition d'anticorps irréguliers dans ces systèmes essentiellement chez les polytransfusés.

## **B - Les groupes leucocytaires et plaquettaires**

### **1. Les antigènes du système HLA**

- Les antigènes HLA sont ubiquitaires dans l'organisme :
  - Les leucocytes (surtout lymphocytes) et les plaquettes possèdent sur leur membrane les antigènes HLA de classe I : HLA-A et HLA-B (à moindre degré HLA-C). Ceux-ci sont par ailleurs présents sur la quasi totalité des cellules nucléées de l'organisme.
  - Par contre, les Ag HLA de classe II (essentiellement DR) sont absents des plaquettes et ne sont présents que sur les lymphocytes B, les lymphocytes T activés et les cellules présentatrices de l'antigène (monocytes/macrophages, cellules dendritiques).
- Les anticorps anti-HLA apparaissent après
  - Transfusion de CGR (non déleucocyté), de plaquettes, de leucocytes.
  - Grossesse.
  - Greffe d'organe.
- Les anticorps anti-HLA peuvent être responsables (+++) :
  - D'inefficacité transfusionnelle pour les transfusions de plaquettes.
  - De réactions de type frissons-hyperthermie.
  - D'œdème aigu pulmonaire.
- La recherche d'anticorps anti-HLA est recommandée :
  - Avant une première transfusion de plaquettes chez toute personne ayant été exposée à un risque d'allo-immunisation.
  - après une première transfusion de plaquettes (J7, J30).
  - devant une symptomatologie évocatrice d'allo immunisation anti-HLA.
- La déleucocytation systématique des produits sanguins depuis 1998 a permis une diminution de l'incidence des allo- immunisations anti-HLA.

### **2. Les antigènes plaquettaires**

- Le principal système immunogène ayant un rôle en transfusion est le système PLA1/PLA2 (allèles du gène codant pour le récepteur GPIIIa au facteur Willebrand) :
  - L'antigène PLA1 est un antigène public présent chez 97,5 % des sujets.
  - L'antigène PLA2 est présent chez 30 % des sujets,
- Les sujets PLA2/PLA2 représentent 2,5 % de la population. Ces sujets peuvent développer (après une transfusion ou une grossesse) des allo-anticorps anti-PLA1.

## **LES TRANSFUSIONS DE GLOBULES ROUGES**

### **1. Les différents types de produits**

- Les produits sanguins érythrocytaires sont obtenus soit à partir d'une unité de sang total, soit à partir d'un séparateur de cellules. Ils contiennent un anticoagulant (citrate).
- Les concentrés de globules rouges contiennent au moins 40 g d'hémoglobine dans un volume d'environ 250 ml. Ils se conservent 42 jours à 4°C.

**a) Transformations des produits érythrocytaires**

- *Déleucocytation* :
  - \* Obligatoire en France depuis le premier avril 1998.

- \* La déleucocytation par filtration permet d'obtenir une quantité résiduelle de leucocytes  $< 1.10^6$ .
- \* Les objectifs de la déleucocytation sont de diminuer les risques :
  - D'allo-immunisation anti-HLA
  - De transmission des virus intra-leucocytaires (VIH, HTLV, CMV)
  - De réaction frissons-hyperthermie
- *Déplasmatisation* :
  - \* les concentrés de globules rouges déleucocytés et déplasmatisés contiennent moins de 0,5 g de protéines et sont pauvres en plaquettes.
  - \* Les indications sont rares :
    - Patients intolérants aux protéines plasmatiques (antécédents de réaction transfusionnelle anaphylactique)
    - Antécédents de purpura post-transfusionnel
- *Cryoconservation* :
  - \* Elle permet la conservation au long cours de concentrés de globules rouges .
  - \* Les indications concernent les patients de phénotype érythrocytaire rare ou présentant de multiples anticorps anti-érythrocyte (poly-immunisés)
- *Irradiation* :
  - \* L'objectif est de prévenir la survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVH) post-transfusionnelle médiée par les lymphocytes T présents dans le produit sanguin.
  - \* Les indications sont :
    - Déficit immunitaire congénital cellulaire
    - Greffe de cellules souches hématopoïétiques autologue ou allogénique,
    - Prélèvement de cellules souches hématopoïétiques autologues
    - Certaines polychimiothérapies intensives (induction de LA)
    - Transfusion intra-utérine, exsanguino-transfusion chez le nouveau-né,
    - Don dirigé intra-familial (règlementaire)
- *Autres transformations* :
  - \* La préparation pédiatrique (division d'un produit en plusieurs unités) et la réduction de volume s'appliquent surtout aux produits transfusés aux nouveau-nés et aux enfants.

## b) Qualification des produits érythrocytaires

- *Phénotypage* :
  - \* Les concentrés de globules rouges délivrés sont phénotypés pour le groupe ABO, les 5 antigènes Rhesus (DCcEe, RH1-5) et l'antigène Kell (KEL1).
  - \* Les indications sont :
    - Les patients allo-immunisés.
    - Les femmes, de la naissance jusqu'à la ménopause (prévention de l'allo-immunisation et d'accident hémolytique foeto-maternel).
    - Les nouveaux-nés présentant un anticorps anti-érythrocytaire (d'origine maternelle).
    - Les patients transfusés de façon itérative.
- *Compatibilité* :
  - \* Le test de compatibilité est la recherche, dans le sérum du receveur, d'anticorps dirigé contre les hématies du CGR à transfuser.
  - \* Les indications sont :
    - Les patients présentant ou suspects de présenter une allo-immunisation anti-érythrocytaire.
    - Les nouveau-nés, en cas de présence d'anticorps anti-érythrocytaires maternel (compatibilité contre le serum maternel si disponible).
- *CMV négatif* :
  - \* Cette qualification concerne les produits provenant de donneurs dont la sérologie est négative au moment du don.
  - \* La déleucocytation prévient partiellement le risque de contamination par ce virus intra-leucocyttaire.

\* Les indications sont :

- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques si le donneur et le Receveur sont CMV négatifs (avant et après la greffe).
- Les femmes enceintes CMV négatives, le prématuré (<32 semaines) si la mère est CMV négative.
- Les receveurs de greffe pulmonaire.

<b>Transformations</b>		
<b>Type</b>	<b>Caractéristiques</b>	<b>Indications</b>
• Déleucocytation	CGR contenant moins de 10 <sup>6</sup> leucocytes résiduels	Obligatoire depuis 1998
• Déplasmatisation	CGR contenant moins de 0,5g de protéines	Intolérance aux protéines plasmatiques ATCD de purpura transfusionnel
• Irradiation	CGR exposé à une dose de 25-45 Gy	Déficit immunitaire congénital Prélèvement de CSH autologues Greffe de CSH autologues et allogéniques Certaines chimiothérapies intensives Transfusion intra-utérine et exsanguino-transfusion chez le prématuré Don dirigé intra-familiaux
• Cryoconservation	Conservation au long cours de CGR	Patient poly-immunisé Phénotype érythrocytaire rare
<b>Qualifications</b>		
<b>Type</b>	<b>Caractéristiques</b>	<b>Indications</b>
• Phénotypé	CGR groupé pour le groupe ABO, Rhesus (DCcEe) et Kell	Présence d'allo-anticorps érythrocytaires Patientes en âge de procréer Transfusions itératives Tout patient ayant une espérance de vie « raisonnable ».
• Compatibilisé	Absence dans le sérum du receveur d'anticorps dirigés contre les hématies à transfuser	Présence ou suspicion d'allo-anticorps érythrocytaires
• CMV négatif	Donneur CMV négatif au moment du don	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (donneur et receveur CMV négatifs)



## 2. Indications

- Le but de la transfusion de globules rouges est de corriger l'anoxie secondaire à une diminution du transporteur d'oxygène qui est l'hémoglobine. Elle n'est donc indiquée que pour traiter ou prévenir des signes de souffrance cellulaire liés à l'anoxie.

### a) En cas d'anémie aiguë (hémorragie ou hémolyse aiguë)

- La transfusion globulaire participe également au maintien de la volémie (spoliation sanguine ou vasoplégie).
- La décision de transfusion tient compte de plusieurs paramètres :
  - \* Le taux d'Hb.
  - \* La vitesse du saignement.
  - \* La tolérance clinique, qui dépend notamment du terrain sur lequel survient cette anémie.
- Les seuils transfusionnels en Hb couramment admis sont :
  - \* 7 g/dL chez les patients sans antécédent.
  - \* 8-9 g/dL chez les patients avec antécédent cardio-vasculaire.
  - \* 10 g/dL chez les patients ne tolérant pas un chiffre inférieur ou présentant une insuffisance coronaire aiguë ou une insuffisance cardiaque.
- Dans un contexte de chirurgie à risque hémorragique et programmable, il faut envisager une transfusion autologue programmée.

### b) En cas d'anémie chronique

- Les indications dépendent surtout de la tolérance clinique qui est fonction :
  - \* Du degré et de l'ancienneté de l'anémie.
  - \* Du terrain.
- Les seuils transfusionnels en Hb couramment admis sont :
  - \* 10 g/dL chez les patients atteints de pathologie cardio-pulmonaire ne tolérant pas un seuil inférieur.
  - \* 8 g/dL chez les patients actifs limités dans leurs activités, chez les patients aux antécédents cardio-vasculaire et chez les plus de 65 ans.
  - \* 6 g/dL chez tout patient, exception faite des étiologies traitables (anémies carencielles, insuffisance rénale chronique).
- En onco-hématologie, les seuils proposés sont :
  - \* 8 g/dL si l'anémie ne doit pas se corriger spontanément.
  - \* 10 g/dL si l'anémie est mal tolérée chez le patient âgé ou présentant une insuffisance respiratoire (cancer ou métastases pulmonaires...).

## 3. Modalités

### a) Éléments du bilan pré-transfusionnel

- Recherche des antécédents
  - \* De situation à risque d'allo-immunisation (grossesse, transfusion, greffe).
  - \* De réactions transfusionnelles.
- Information du patient (ou représentant légal) de :
  - \* La nature de la transfusion, de la possibilité de transfusion programmée autologue.
  - \* Des risques transfusionnels (un consentement écrit n'est pas obligatoire).
- Prescription des examens pré-transfusionnels :
  - \* Groupe ABO et Rhésus D (RH1) : double détermination sur deux prélèvements distincts.
  - \* Phénotypage complet si nécessaire (Rhésus complet (CcEe), Kell et parfois Kidd, Duffy, MNSs).
  - \* Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) datant de moins de 72 heures lors de la transfusion.
  - \* Sérologies virales : VIH (avec accord du patient), VHC et taux d'ALAT.

**b) Prescription de la transfusion**

- Vérification des éléments du bilan pré-transfusionnel (information du patient, bilan pré-transfusionnel prélevé).
- L'ordonnance nominative comprend :
  - \* Identification du malade, du service et du médecin prescripteur (nom, signature).
  - \* Date et heure :
    - De la demande de la prescription.
    - Prévisionnelles de la transfusion.
  - \* Indication de la transfusion,
  - \* La nature (transformation/qualification) et le nombre de CGR demandés. Chez l'adulte, la transfusion d'un CGR corrige le taux d'Hb d'environ 1g/dL. La prescription moyenne est de 2 CGR.
- La carte de groupe valide et les résultats de la recherche de RAI sont jointes à l'ordonnance.

**c) Réalisation de la transfusion**

- La transfusion doit être réalisée dans les 6 heures suivant l'arrivée des produits dans le service.
- Vérifications pré-transfusionnelles ultimes au lit du malade (+++) :
  - \* *Contrôle de la concordance des identités* (ordonnance, fiche de distribution du produit et carte de groupe sanguin), et *des groupes sanguins* (carte de groupe et groupe indiqué sur la poche)
  - \* *Contrôle ultime de la compatibilité ABO* par une épreuve de Beth-Vincent sur le sang du patient et celui de la poche (concordance des profils d'agglutination par des serum anti-A, anti-B et anti-A/B).
- La transfusion est sous la responsabilité du médecin qui doit pouvoir intervenir en cas de complication.
- La transfusion ainsi que les éventuelles complications sont notifiées dans le dossier transfusionnel du patient.

**d) Cas particulier de l'urgence**

- La distribution de CGR dans un contexte d'urgence peut nécessiter l'allègement de certaines des règles précédemment citées.
- La conduite à tenir est résumée dans le tableau suivant.
- Les analyses immuno-hématologiques seront réalisées ultérieurement.

	<b>Urgence Vitale Immédiate</b>	<b>Urgence Vitale</b>	<b>Urgence relative</b>
• Délai de distribution	Immédiat	< 30 minutes	2-3 heures
• Bilan prétransfusionnel	Pas de Groupe ABO Pas de RAI	Groupe conforme Pas de RAI	Groupe conforme RAI conforme
• CGR délivré	O négatif (ou positif) sans hémolysine	Iso-groupe (ABO, RhD)	Iso-groupe (ABO, RhD), compatibilisé si besoin

## 4. Surveillance post-transfusionnelle

### a) *Le suivi post-transfusionnel comprend*

- La surveillance du rendement transfusionnel par une NFS (non systématique).
- La surveillance d'accidents immédiats ou différés (hémolyse, infection, allo-immunisation).
- La surveillance de complications à long terme : surcharge en fer (hémochromatose secondaire), infection virale...

### b) *A la sortie d'hospitalisation tout patient doit recevoir :*

- Une information orale sur les produits transfusés lors de l'hospitalisation.
- Un récapitulatif écrit des produits transfusés.
- Une ordonnance d'examen à réaliser 4 mois après la transfusion :
  - \* Sérologies virales : VIH, VHC, anticorps anti-HBc, antigène HBs.
  - \* Taux d'ALAT.
  - \* Recherche d'agglutinines irrégulières.

# LES TRANSFUSIONS DE PLAQUETTES

---

## 1. Les différents types de produits.

### a) *Les deux types de concentrés plaquettaires*

- *Les concentrés standards = CPS :*

- \* A partir d'un don de sang de 500 ml, on recueille par centrifugation 1 unité plaquettaire ( $0,5 \times 10^{11}$  plaquettes).
- \* On conserve les plaquettes à 22°C, pendant 48 heures au maximum : plaquettes fraîches.
- \* Pour réunir la quantité suffisante de plaquettes, il faut mélanger les plaquettes de plusieurs donneurs. La conséquence est que le nombre d'antigènes apporté est important et donc que le risque d'immunisation dans le système HLA est important.

- *Les concentrés plaquettaires d'aphérèse = CPA :*

- \* Un concentré unitaire de plaquettes est obtenu à partir d'un seul donneur par cytophérèse. On obtient en une séance une quantité équivalente à environ 5 à 10 unités de plaquettes standards.
- \* L'intérêt est de :
  - Diminuer le risque de contamination par des agents infectieux transmissibles.
  - Sélectionner un don compatible en cas d'allo-immunisation anti-HLA ou PLA.

### b) *Transformation des concentrés plaquettaires*

- Ces transformations et leurs indications sont proches de celles réalisées pour les CGR :
  - \* La *déleucocytation* est systématique depuis avril 1998.
  - \* L'*irradiation* prévient la survenue d'une GVH post-transfusionnelle.
  - \* La *cryoconservation* permet une conservation prolongée de CPA à phénotype rare.

### c) *Qualification des concentrés plaquettaires*

- Le *phénotypage* permet de délivrer des CPA phénotypé dans les systèmes HLA et PLA.
- La *compatibilité* recherche dans le sérum du receveur des anticorps anti-HLA et/ou PLA présents sur les plaquettes du CPA. Cette qualification est complémentaire du phénotypage.
- La transfusion de CP *CMV négatifs* a les mêmes indications que pour les CGR.

## 2. Indications

### a) Les indications "curatrices"

- Il est toujours nécessaire de transfuser en plaquettes un patient thrombopénique (quel que soit le mécanisme) ou thrombopathique qui présente une hémorragie dont l'abondance ou la localisation met en jeu le pronostic vital. Les transfusions doivent alors être répétées selon la gravité de la situation et l'efficacité transfusionnelle, et ceci pour maintenir les plaquettes au-dessus de 50 G/L.
- Les signes cliniques indiquant la transfusion sont :
  - \* Hémorragie extériorisée, bulle hémorragique buccale.
  - \* Purpura pétéchial extensif.
  - \* Hématome extensif ou compressif.
  - \* Hémorragie rétinienne au fond d'œil.
  - \* Présence de signes neurologique focaux, de troubles de la conscience, de syndrome méningé.

### b) Les indications préventives

- Les principales indications sont les thrombopénies d'origine centrale comportant un risque d'hémorragie grave important. Les principales pathologies sont :
  - \* Aplasies.
  - \* Hémopathies malignes.
  - \* Tumeurs solides.
  - \* Myélodysplasies.
- Il faut dans les situations à risque maintenir le chiffre des plaquettes :
  - \* > 10 G/L si aucun facteur de risque.
  - \* > 20 G/L en cas de fièvre, d'infection, d'HTA, de lésion potentiellement hémorragique (mucite).
  - \* > 50 G/L en cas :
    - De chirurgie.
    - De geste invasif (biopsie, ponction lombaire, pose de cathéter central, endoscopie avec biopsie, avulsion dentaire).
    - De CIVD.
    - De prise de médicament anti-coagulant.
  - \* > 100 G/L en cas de chirurgie ophtalmologique, neurologique ou ORL.

## 3. Modalités

### a) Eléments du bilan pré-transfusionnel (cf. transfusion de CGR)

- Les éléments du bilan pré-transfusionnel comprennent ceux déjà abordés lors des chapitres sur la transfusion de CGR : interrogatoire, information, groupage et sérologies.
- Recherche d'anticorps anti-HLA si risque d'allo-immunisation antérieure.

### b) Prescription de la transfusion

- L'ordonnance nominative comprend :
  - \* Identification du malade, du service et du médecin prescripteur (nom, signature).
  - \* Date et heure :
    - De la demande de la prescription.
    - Prévisionnelle de la transfusion.
  - \* Indication de la transfusion, description des signes hémorragiques.
  - \* La nature des CP : CPS ou CPA, transformation et qualification.
  - \* La quantité souhaitée (autrefois exprimée en unités, cette quantité doit maintenant se formuler en quantité absolue de plaquettes) :
    - 1 unité pour 10 kg de poids, ou

- 0,5-0,7  $10^{11}$  plaquettes pour 7 kg de poids.
- La carte de groupe valide et les résultats de la recherche de RAI sont jointes à l'ordonnance.

#### c) Réalisation de la transfusion

- La transfusion doit être réalisée dans les 6 heures suivant l'arrivée des produits dans le service.
- *Contrôle de la concordance des identités* (ordonnance, fiche de distribution du produit et carte de groupe sanguin), et *des groupes sanguins* (carte de groupe et groupe indiqué sur la poche) :
  - \* Il est recommandé de transfuser des CP en respectant les groupes ABO et Rhésus D.
  - \* Toutefois, lorsque la transfusion de CP RhD positive est inévitable chez une femme RhD négative en âge de procréer, la prévention de l'immunisation anti-D se fera par injection dans les 72 heures d'immunoglobulines anti-D (100 mg) (+++).
- La transfusion ainsi que les éventuelles complications sont notifiées dans le dossier transfusionnel du patient.

### 4. Surveillance post-transfusionnelle

- Le suivi post-transfusionnel comprend :
  - La surveillance de l'efficacité clinique (syndrome hémorragique) du rendement transfusionnel par une NFS réalisée au moins une heure après la transfusion (non systématique).
  - La surveillance d'accidents immédiats (syndrome frissons-hyperthermie, réaction d'allergie immédiate) ou différés (infection, allo-immunisation).
  - La surveillance de complications à long terme : infection virale...
- Un mauvais rendement transfusionnel ou l'existence d'un syndrome frissons-hyperthermie doivent faire rechercher la présence d'anticorps anti-HLA (+/- anti-PLA).
- Le patient doit être informé par oral et par écrit de la quantité de CP reçus pendant son hospitalisation. Les sérologies virales (VIH, VHC et VHB) et le taux d'ALAT doivent être vérifiés 4 mois après la transfusion.

## AUTRES PRODUITS DÉRIVÉS DU SANG

### 1. Le plasma frais congelé (PFC)

#### a) Différents types de PFC

- Le PFC homologue déleucocyté provient d'un prélèvement d'aphérèse.
- La réduction de la transmission de facteurs infectieux est obtenue par 2 méthodes :
  - \* *La sécurisation* (quarantaine) : le PFC n'est délivré qu'après nouvelle vérification sérologique du donneur 120 jours après le don.
  - \* *La viro-atténuation* par l'utilisation de solvant-détergent.

#### b) Indications

- Le PFC doit être réservé à des situations indiscutables :
  - \* Coagulopathie de consommation.
  - \* Hémorragies graves aiguës avec déficit global des facteurs de la coagulation,
  - \* Déficits complexes rares en facteurs de la coagulation, quand les fractions coagulantes ne sont pas disponibles.
  - \* Purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT).
- Dans ces contextes, la perfusion de PFC est indiquée en cas d'association :
  - \* D'un syndrome hémorragique ou d'un geste à risque hémorragique.
  - \* Et d'une anomalie profonde de l'hémostase :
    - Fibrinogène < 1g/L (d'autant que les plaquettes sont < 50 G/L).

- TP < 40 %.
- TCA > 1,5 fois la valeur témoin.
- Le PFC ne doit pas être utilisé comme un soluté de remplissage, ou en prévention d'un syndrome hémorragique dans les situations précédemment citées.
- Le PFC peut être utilisé exceptionnellement en cas de surdosage en vitamine K si il existe un choc hémorragique ou en cas de non disponibilité de complexe prothrombinique (PPSB).

### c) Prescription

- Elle se fait sur une ordonnance nominative.
- Le volume de PFC à prescrire est en moyenne d'environ 10 à 15 mL/kg. La dose est habituellement supérieure dans les PTT : 30-60 mL/kg.

## 2. Les granulocytes

- Les indications sont exceptionnelles :
  - Il s'agit d'états septiques sévères :
    - \* Cellulite du siège, de la face.
    - \* Non contrôlés par une antibiothérapie adaptée.
  - Le contexte doit être celui d'une neutropénie sévère < 0,2 G/L (ou d'un défaut fonctionnel des polynucléaires neutrophiles)
    - \* Ne répondant pas aux facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF).
    - \* Sans amélioration rapide prévue (aplasie au long cours).
  - L'étiologie de cette neutropénie est le plus fréquemment une hémopathie maligne. On réserve cette transfusion aux hémopathies dont le pronostic est favorable.

## 3. Les produits sanguins stables

### a) Fractions coagulantes

- Le concentré de facteur VIII indiqué dans l'hémophilie A. (SD - solvant détergent : technique d'inactivation virale).
- Le concentré de facteur Willebrand indiqué dans la maladie de Willebrand.
- Le concentré de facteur IX dans l'hémophilie B
- Le concentré de fibrinogène indiqué dans les déficits héréditaires ou acquis sévères ainsi que les dysfibrinogénémies.
- Le complexe prothrombinique (**PPSB** : Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur hémophilique **B**) indiqué dans les déficits constitutionnels en facteur II ou X ou lors des hémorragies des avitaminoses K. Du fait de la présence de facteurs activés, il est contre-indiqué dans les CIVD.
- Les concentrés de facteurs VII, XI, XIII, d'AT III ou de protéine C sont indiqués dans les déficits congénitaux ou acquis de ces facteurs.
- Le facteur VII activé et le complexe prothrombinique activé (CCPA) indiqués chez les hémophiles ayant développés des auto-anticorps.

### b) L'albumine

- Les indications de l'albumine sont relativement réduites. A quelques exceptions citées ci-dessus, elle n'apporte pas d'intérêt par rapport aux autres solutions de remplissage.
- *Albumine à 4 % injectable* :
  - \* Remplissage vasculaire chez l'adulte et l'enfant, nécessitant l'utilisation d'une solution colloïdale et alors que les colloïdes artificiels sont contre-indiqués ou ont été utilisés à leur posologie maximale, notamment dans les situation suivantes :
    - chez les brûlés graves,
    - au cours des échanges plasmatiques,
    - chez la femme enceinte,
    - dans le syndrome de Lyell.

- \* Au cours d'un remplissage vasculaire chez la femme enceinte en situation de pré-éclampsie, en présence d'une fuite protéique importante, démontrée par une hypoprotidémie.
- \* *Albumine à 20 % injectable* :
  - Remplissage vasculaire en présence d'un syndrome oedémateux majeur chez l'adulte et l'enfant, associé à une hypoalbuminémie profonde, notamment dans les situations suivantes :
    - ▲ Chez les patients de réanimation, en dehors de la phase initiale de remplissage,
    - ▲ Au cours de la réaction du greffon contre l'hôte.
  - Dans la cirrhose de l'adulte et de l'enfant dans les situations suivantes :
    - ▲ Ascite tendue ou volumineuse, traitée par paracentèse de volume important ;
    - ▲ Infection spontanée du liquide d'ascite ;
    - ▲ En péri-opératoire de transplantation hépatique.
  - Au cours d'un remplissage vasculaire chez la femme enceinte en situation de pré-éclampsie, en présence d'une fuite protéique importante, démontrée par une hypoprotidémie.
  - Chez le nouveau-né : Prévention de l'ictère nucléaire du nouveau-né en cas d'hyperbilirubinémie menaçante, hypoalbuminémie profonde et symptomatique, troubles hémodynamiques non contrôlés par le remplissage aux cristalloïdes.
  - Maladies congénitales de la bilirubine : hyperbilirubinémies libres menaçantes, notamment la maladie de Crigler-Najjar.

### c) *Les immunoglobulines (Ig)*

#### – *Les Ig polyvalentes* :

- \* Déficits immunitaires congénitaux par défaut de production d'anticorps en cas d'infections à répétition (elles doivent être répétées toutes les 2 à 3 semaines).
- \* Déficits immunitaires acquis avec défaut de production d'anticorps (LLC, myélome).
- \* Purpura thrombopénique auto-immun, érythroblastopénie auto-immune, neutropénie auto-immune,
- \* Autres pathologies auto-immunes (cf. N°116) : myasthénie, syndrome de Guillain-Barré, dermatopolymyosites, auto-anticorps anti-facteur VIII.
- \* Maladie de Kawasaki.
- \* Rétinopathie de Birdshot.
- \* Infection de l'enfant par le VIH compliquée d'infections à répétition.
- \* Infection sévère à parvovirus B19 chez un patient immunodéprimé.
- \* Substitution aux immunoglobulines spécifiques dans l'infection à VZV.

#### – *Ig spécifiques* :

- \* Elles sont préparées à partir de donneurs hyperimmunisés et sont utilisées pour la prévention du tétanos, de l'hépatite B, de l'immunisation Rhésus (Ig anti-D), etc...

## COMPLICATIONS

- Ces complications doivent toutes faire l'objet d'une déclaration dans les 48 heures au réseau d'hémovigilance (+++).

### 1. Accidents de surcharge

#### a) *L'hypermolémie*

- Elle est fréquemment symptomatique chez les insuffisants cardiaques, les insuffisants respiratoires.
- Il s'agit d'un tableau d'oedème pulmonaire avec dyspnée, toux, cyanose, crépitements.
- Il faut prévenir cette surcharge par une transfusion lente entrecoupée d'injections de furo-

sémide (Lasilix<sup>®</sup> 20 ou 40 mg) entre deux CGR et suivre régulièrement le patient après la transfusion (état général, pression artérielle, dyspnée, fréquence respiratoire...).

### **b) Complications des transfusions massives**

- Intoxication au citrate (anticoagulant des CGR et CP, chélateur du calcium) :
  - \* Hypocalcémie avec paresthésies, tremblements, rigidité et possible trouble du rythme cardiaque.
  - \* Traitement : injection régulière de gluconate de calcium lors d'une transfusion massive.
- Risque hémorragique :
  - \* Par dilution des plaquettes et des facteurs de la coagulation et parfois, par CIVD.
  - \* Traitement : transfusion de PFC et de CP lors des transfusions en CGR massives.
- Hyperkaliémie (secondaire à l'hémolyse).
- Hypothermie (transfusion de CGR réfrigérés).
  - \* Prévention : réchauffement des produits sanguins, du patient.

### **c) Hémochromatose post-transfusionnelle**

- Complication tardive et grave des patients qui reçoivent des polytransfusions de concentrés érythrocytaires de façon chronique.
- Le tableau est celui d'une cirrhose, d'une insuffisance cardiaque, d'une endocrinopathie (cf. N°242)
- Surveillance : ferritine plasmatique.
- Traitement préventif et curatif : administration au long cours de chélateur du fer de type Desféral<sup>®</sup> par voie sous-cutanée.

## **2. Accidents immunologiques**

### **a) Incompatibilité érythrocytaire**

- Leur fréquence est estimée entre 1/30.000 transfusions érythrocytaires. Ce sont des accidents hémolytiques par mécanisme immunologique.
- *Physiopathologie*
  - \* Hémolyse des globules rouges induites par la présence d'anticorps (hémolysines) :
    - Dans la majorité des cas, les anticorps sont présents dans le plasma du receveur et sont dirigés contre les globules rouges du donneur.
    - Dans de rares cas, les anticorps sont présents dans le plasma du donneur et sont dirigés contre les globules rouges du receveur.
  - \* Le plus souvent, il s'agit d'anticorps naturels du système ABO. Parfois, les anticorps irréguliers des systèmes Rhésus, Kell, Duffy, Kidd ou MNS sont impliqués.
  - \* Les accidents sont immédiats (hémolyse intravasculaire, comme dans l'incompatibilité ABO) ou retardés (hémolyse intratissulaire). Dans ce dernier cas, une simple inefficacité des transfusions est souvent constatée.
- *Diagnostic positif* :
  - \* Dès les premiers 50 ml de sang apparaissent les signes suivants :
    - Sensation de brûlures au point de perfusion.
    - Malaise général, frissons, fièvre, céphalées.
    - Oppression thoracique, parfois vomissements.
    - Douleurs lombaires en barre (++).
  - \* Rapidement : une hypotension artérielle puis état de choc.
  - \* En l'absence de traitement, les conséquences sont :
    - CIVD.
    - Insuffisance rénale aiguë oligo-anurique.
  - \* L'ictère apparaît de manière retardée, mais précocement les urines sont foncées, de couleur rouge porto (hémoglobinurie).



– *Conduite à tenir :*

- \* C'est une urgence diagnostique et thérapeutique.
- \* Arrêt immédiat de la transfusion qui est remplacée par des solutés de remplissage macromoléculaires.
- \* Oxygénothérapie par voie nasale et surveillance étroite des paramètres hémodynamiques (PA) et de la diurèse.
- \* Traitement d'éventuelles complications : CIVD, insuffisance rénale aiguë,
- \* Dès que possible, transfusion de sang compatible.
- \* Biologie : hémoglobulinémie, bilirubinémie et haptoglobine, NFS, bilan d'hémostase à la recherche d'une CIVD, ionogramme sanguin, urée et créatininémie, hémoglobinurie, LDH.
- \* Surveillance des paramètres hémodynamiques, de la diurèse.

– *Enquête étiologique (+++):*

- \* Vérification immédiate des groupes du donneur et du receveur :
  - Sur les étiquettes du produit sanguin transfusé et la carte du receveur.
  - Par une épreuve globulaire de contrôle pour le patient et le produit transfusé.
- \* On adresse en urgence au laboratoire de transfusion le produit sanguin transfusé (la poche du culot érythrocytaire) et un prélèvement de sang du receveur (fait immédiatement, et si possible du sang pré-transfusionnel) :
  - Le laboratoire vérifie les données administratives, la compatibilité des 2 sangs, les groupes et phénotypes érythrocytaires.
  - Recherche d'agglutinines irrégulières.
  - Test de Coombs (positif si hémolyse).
- \* Si le test de Coombs direct est initialement positif et la RAI négative, ces tests sont à répéter entre le 5<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jour, car les anticorps peuvent être initialement adsorbés sur les globules rouges.
- \* On adresse systématiquement au laboratoire de bactériologie un échantillon du sang transfusé et 2 hémocultures (pour éliminer un accident infectieux).
- \* Ces accidents sont provoqués soit par une erreur dans la procédure visant à respecter la compatibilité ABO, soit par méconnaissance d'une allo-immunisation.

**b) Syndrome frissons-hyperthermie**

- Cette complication s'observe quand le receveur possède des anticorps anti-HLA contre les plaquettes et leucocytes du donneur.
- Elle est devenue peu fréquente du fait de la déleucocytation systématique des produits sanguins labiles.
- Ce syndrome survient au cours de la transfusion ou dans ses suites immédiates :
  - \* Sensation de froid et frissons intenses, malaise général.
  - \* Puis, survenue d'une hyperthermie brutale souvent importante (39-40°C).
  - \* Absence de troubles hémodynamiques (++).
- C'est un diagnostic d'élimination. En effet, il faut éliminer une hémolyse aiguë et la transfusion de sang infecté.
- La conduite à tenir immédiate est :
  - \* L'arrêt de la transfusion.
  - \* L'injection d'antihistaminiques IV et/ou de corticostéroïdes.
- On recherchera ultérieurement (8 à 10 jours après la transfusion) la présence d'anticorps anti-HLA.

**c) Œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel**

- Complication rare due à des anticorps anti-leucocytes. Ce syndrome est également appelé TRALI (transfusion related lung injury).
- Survenue dans les 6 heures suivant la transfusion d'un produit sanguin.
- Le tableau est celui d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) avec fièvre, toux, dyspnée, hypoxie, infiltrats bilatéraux à la radiographie de thorax.

- La prise en charge est symptomatique. L'évolution est souvent défavorable.

**d) Incompatibilité protéique**

- Complication rare due à la présence d'un allergène soluble dans le plasma du donneur. La plupart des cas sont dus à une réaction entre les IgA du donneur et les anticorps d'un patient présentant un déficit congénital en IgA.
- Le tableau est celui d'une réaction d'hypersensibilité de type I :
  - \* Survenue rapide dans l'heure suivant la transfusion.
  - \* Urticaire.
  - \* Manifestations respiratoires : toux, bronchospasme.
  - \* Choc anaphylactique.
- Le traitement repose sur les anti-histaminiques, les corticoïdes ou l'adrénaline si besoin.
- L'utilisation de produits déplasmatisés est le traitement préventif.

**e) Purpura post-transfusionnel**

- Complication due au développement d'anticorps anti-plaquettes et à la présence d'antigènes plaquettaires circulants dans le plasma des produits sanguins.
- Installation en 5-10 jours d'une thrombopénie sévère avec signes hémorragiques.
- Patients à risques : antécédent de grossesse, de transfusion.
- La prévention repose sur l'administration de produits déplasmatisés.

**f) Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)**

- Elle est due à l'agression des tissus du receveur par les lymphocytes T du donneur.
- Les principales manifestations de la GVH sont
  - \* Fièvre, éruption cutanée, diarrhée.
  - \* Pancytopénie.
  - \* Cholestase hépatique.
- La prévention repose sur l'irradiation des produits sanguins destinés aux patients immunodéprimés (cf. transformations ).

### 3. Accidents infectieux

**a) Accident bactérien**

- Cet accident est rare mais gravissime, dû à la présence dans le produit sanguin de bactéries Gram négatifs ayant proliféré et libéré des endotoxines bactériennes.
- Choc infectieux toxinique se manifestant dès le début de la perfusion :
  - \* Malaise général, frissons, fièvre élevée.
  - \* Myalgies.
  - \* Douleurs abdominales, diarrhée, vomissements.
  - \* Etat de choc avec hypotension.
- Ensuite apparaît une CIVD et une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique.
- La conduite à tenir :
  - \* Arrêter immédiatement la transfusion en conservant l'abord veineux avec remplissage par des macromolécules.
  - \* Eliminer une hémolyse par incompatibilité ABO.
  - \* Mettre en route d'emblée la réanimation et une antibiothérapie à large spectre.
  - \* Confirmer le diagnostic en adressant en urgence le produit sanguin et des hémocultures au laboratoire de bactériologie pour examen direct, mise en culture et identification du germe, antibiogramme.

**b) Accident viral**

- Le risque de transmission des virus connus est devenu très faible en raison du dépistage systématique des donneurs et des processus de viro-atténuation des produits stables.
- Evaluation actuelle du risque :

- \* VIH : 1 cas/2.500.000 transfusions (1 cas/an).
- \* HBV : 1 cas/450.000 transfusions (6 cas/an).
- \* HCV : 1 cas/6.500.000 transfusions (1 cas/3 ans).
- Le risque d'infection post-transfusionnelle à CMV existe principalement chez les patients immunodéprimés et les nouveau-nés de mère séronégative. Le risque doit être impérativement prévenu par la transfusion de produits CMV négatifs.
- Le risque d'infection à parvovirus B19 est faible. Cette infection peut être sévère chez les immunodéprimés, les patients atteints d'anémie chronique (hémoglobinopathie, hémolyse chronique) et les femmes enceintes.

#### c) *Accident parasitaire*

- Le risque de paludisme n'existe qu'avec les produits sanguins contenant des hématies. La prévention repose sur l'interrogatoire des donneurs et la sérologie chez les donneurs à risque.
- Autres parasites : toxoplasmose, filariose, trypanosomiase.

#### d) *Autres accidents infectieux*

- La syphilis transfusionnelle est exceptionnelle depuis le dépistage obligatoire par la sérologie et par l'utilisation, le plus souvent, de sang conservé plus de 3 jours.
- Les prions responsables de la maladie de Creutzfeldt-Jacob et de son variant peuvent être transmis par la transfusion. Peu de cas ont été rapportés jusqu'alors. Les délais d'incubation ne permettent pas d'évaluer complètement le risque actuel.

## PRÉVENTION DU RISQUE

---

### 1. La prévention

#### a) *Discussion de l'indication*

- L'indication doit être discutée entre le prescripteur et l'hémobiologiste transfuseur afin de valider la nécessité impérieuse de la transfusion.
- Un principe de base consiste à considérer que la meilleure façon d'assurer la sécurité transfusionnelle est :
  - \* De limiter au maximum le nombre des transfusions.
  - \* De recueillir les informations permettant de mettre en place la sécurité immunologique de la transfusion (sexe, âge, antécédents de grossesse ou de transfusion, hémolyse...).
  - \* Le choix de la qualité du produit (phénotypé, irradié...).
- Cette discussion conduit à la formalisation écrite de la demande par le prescripteur.

#### b) *Prélèvements assurant la sécurité immunologique de la transfusion*

- Groupes sanguins ABO rhésus avec, dans certains cas, un phénotype érythrocytaire plus complet sur deux prélèvements prélevés par deux personnes différentes, recherche d'agglutinines irrégulières et éventuellement contrôle de la compatibilité au laboratoire avant transfusion de concentrés érythrocytaires.
- Recherche d'anticorps anti-HLA.
- Éventuellement, dans des cas très particuliers phénotype HLA avant une transfusion de concentrés plaquettaires ou exceptionnellement de concentrés granuleux.

#### c) *Transport et conservation*

- Les produits distribués par le centre de transfusion à l'intention d'un malade particulier doivent être transportés et conservés dans les conditions appropriées et transfusés sans délai.

**d) Contrôle avant la transfusion et suivi post-transfusionnel**

- Respect des procédures du bilan pré-transfusionnel et de l'information du malade sur le risque encouru et les bénéfices attendus.
- Déclaration systématique à l'hémovigilance de tout accident transfusionnel.
- Prescription systématique du bilan post-transfusionnel à 4 mois, dont le résultat doit également être adressé à l'hémovigilance.

**e) Sélection des donneurs**

- Elle repose sur un entretien médical et des examens biologiques préalables au don.
- L'objectif est de s'assurer de la bonne tolérance du don (400-500 mL) et de protéger le patient receveur.
- Les conditions suivantes doivent être remplies par le patient :
  - \* Etre âgé de 18-65 ans, peser plus de 50 kg.
  - \* Ne pas avoir reçu les traitements suivants : transfusion, greffe d'organe, hormone de croissance, chirurgie récente.
  - \* Ne pas avoir dans sa famille de patient atteint de la maladie de Creutzfeldt-Jacob.
  - \* Ne pas avoir subi d'endoscopie dans les 6 derniers mois.
  - \* Ne pas avoir séjourné, depuis moins de 4 mois, dans un pays où sévit le paludisme.
  - \* Ne pas avoir séjourné plus d'un an en Grande-Bretagne entre 1980 et 1996.
  - \* Ne pas présenter de signe d'infection dans les 6 jours précédant le don.
  - \* Ne pas présenter de risque d'exposition aux maladies virales (multi-partenariat, relations homosexuelles, partenaire infecté ou exposé...).
- Le bilan biologique systématiquement réalisé comprend : groupage sanguin ABO RhD, RAI, NFS, sérologies VIH 1 et 2, VHB, VHC, HTLV/II, syphilis, dépistage génomique viral du VIH et VHC.
- Sérologie antipaludéenne en cas de séjour en zone endémique.

**2. La traçabilité**

- La traçabilité "désigne la faculté d'établir le lien entre le produit sanguin labile délivré et le receveur effectif, tout en préservant l'anonymat du donneur et de telle sorte qu'il ne soit pas porté atteinte au secret médical".
- Les informations concernant l'identification du malade et du produit seront notées par la personne effectuant la transfusion, conservées dans le dossier transfusionnel du patient et transmises au centre de transfusion dans le but de les comparer avec celles relevées lors de la délivrance des produits, afin de pouvoir en cas de nécessité retrouver le donneur duquel est issu le produit sanguin.
- Cette traçabilité de la transfusion est essentielle. Elle prévoit sommairement :
  - L'attribution d'un numéro d'identification à chaque donneur,
  - La distribution nominative du produit sanguin,
  - La conservation des informations concernant le donneur à l'établissement de transfusion sanguine (ETS)
  - La conservation d'échantillons biologiques prélevés sur le donneur et receveur (sérothèque)
  - Le retour des fiches de distribution nominative à l'ETS concernant :
    - \* L'identité du receveur de chaque produit sanguin.
    - \* Le devenir de chaque produit.
  - Déclaration d'incident transfusionnel par le biais des fiches d'incident transfusionnel
  - Information par écrit du patient ayant bénéficié de l'administration d'un produit sanguin

**3. L'hémovigilance**

- L'hémovigilance est "l'ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique

des produits sanguins labiles et d'en prévenir l'apparition"

- Pour assurer une sécurité de la transfusion, il est nécessaire d'établir une coopération étroite entre l'établissement de soins et l'établissement de transfusion.
- Il existe, dans chaque hôpital, des comités de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance (CSTH) et un correspondant d'hémovigilance.
- Le correspondant d'hémovigilance a pour mission :
  - La traçabilité des produits sanguins labiles.
  - La déclaration des incidents transfusionnels.
  - La formation des personnels hospitaliers.
  - L'évaluation de la qualité transfusionnelle.
- Ce dispositif a été complété par une surveillance attentive pendant la transfusion par le personnel soignant, dont l'objectif principal est d'arrêter la transfusion en cas d'effet indésirable inattendu et de prévenir le médecin responsable de l'hémovigilance dans l'établissement de soins.
- Bien entendu, dans les mesures de sécurité, la formation médicale et paramédicale de tout médecin et infirmière devant manipuler des produits sanguins est essentielle. Un circuit d'hémovigilance a été mis en place visant à répertorier et analyser les causes, et proposer des solutions à tout effet secondaire de la transfusion.

# La Collection Hippocrate

## Épreuves Classantes Nationales

# HÉMATOLOGIE

## Troubles de l'hémostase et de la coagulation

III-339

Dr Nicolas BOISSEL  
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site [laconferencehippocrate.com](http://laconferencehippocrate.com). Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

**Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate**

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.  
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, 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.

# Troubles de l'hémostase et de la coagulation

## Objectifs :

- **Devant un trouble de l'hémostase et de la coagulation, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents .**

- Le diagnostic des troubles de l'hémostase et de la coagulation nécessite une connaissance sommaire de la physiologie ainsi que des explorations de l'hémostase.
- Le diagnostic doit être guidée par la symptomatologie.

## PHYSIOLOGIE ET EXPLORATIONS

- Classiquement, l'hémostase se décrit en trois temps :
  - L'hémostase primaire.
  - La coagulation.
  - La fibrinolyse.

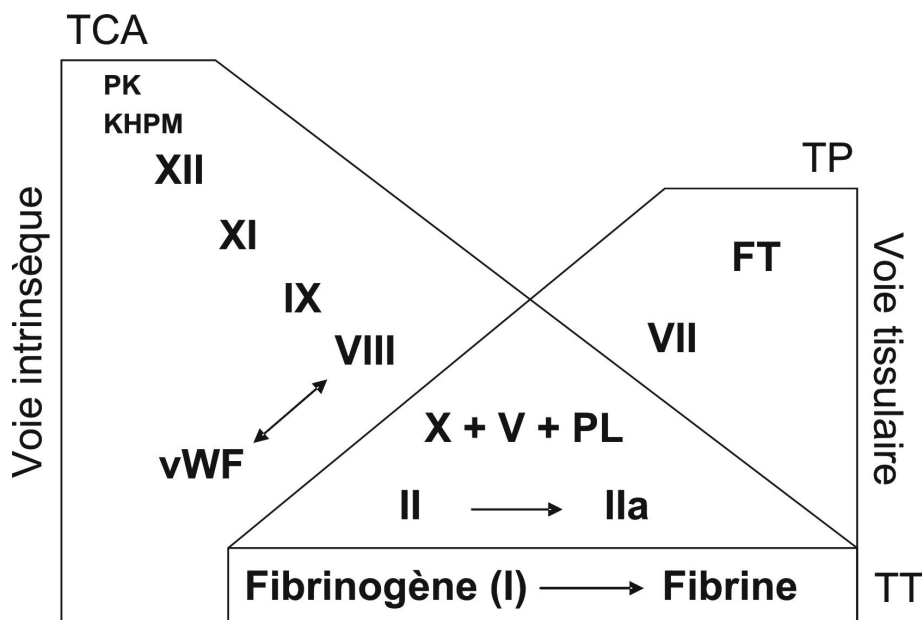
### 1. Hémostase primaire

- L'hémostase primaire fait intervenir l'endothélium, le facteur von Willebrand (vWF), les plaquettes et le fibrinogène.
- Au temps vasculaire, l'endothélium lésé entraîne une vasoconstriction réflexe et expose du facteur tissulaire, initiateur de la coagulation.
- Au temps plaquettaire :
  - La plaquette adhère au sous-endothélium par l'intermédiaire du vWF (récepteur plaquettaire = GPIb).
  - Les plaquettes adhèrent initialement entre elle par l'intermédiaire du fibrinogène (récepteur plaquettaire = GPIIb/IIIa).
  - Les plaquettes activées favorisent la vaso-constriction, le recutement d'autres plaquettes et la coagulation grâce à la synthèse de nombreux facteurs (adrénaline, noradrénaline, thromboxane A<sub>2</sub>, phospho-lipides membranaires...).
- Explorations :
  - Le temps de saignement(TS) :
    - \* Temps au bout duquel le saignement créé par une incision cutanée superficielle s'arrête spontanément.
    - \* La méthode d'Ivy par incision est la plus employée. Elle est standardisée par l'emploi d'un brassard de tensiomètre gonflé à 40 mmHg au bras, l'incision se faisant à la face interne de l'avant-bras.
    - \* Normale < 9 minutes.
  - Le temps d'occlusion plaquettaire (TO) :
    - \* Il correspond à un temps de saignement in vitro.
    - \* L'automate utilisé pour le mesurer est le PFA-100 (platelet function analyzer)
    - \* Il est plus simple à réaliser et moins invasif que le TS.

- La numération plaquettaire :
  - \* Le chiffre normal de plaquettes est compris entre 150 et 400 G/L.

## 2. La coagulation

- La coagulation aboutit à la formation d'un réseau de fibrine qui consolide l'amas plaquettaire.
- Elle fait intervenir plusieurs facteurs dont les principaux sont numérotés de I à XII, leur forme activée étant indiquée par un " a ".
- Le principal acteur de la coagulation est la thrombine (F IIa) qui transforme le fibrinogène (F I) en fibrine (F Ia).
- Dans la description classique de la coagulation, la formation de la thrombine intervient selon deux voies (schéma 1) :
  - La voie intrinsèque (ou plasmatique, endogène) :
    - \* La première étape est l'activation des facteurs contacts : pré-kallicréine (PK), kininogène de haut poids moléculaire (KHPM), F XII et F XI,
    - \* Cette activation entraîne l'activation du F IX (anti-hémophilique B) qui, en présence du facteur VIII (anti-hémophilique A) et de phospholipides, active le F X (Stuart).
  - La voie tissulaire (ou extrinsèque, exogène) :
    - \* Cette voie est activée par le facteur tissulaire (FT) présent dans le sous-endothélium mais aussi exprimé par les monocytes activés ou les macrophages.
    - \* Le complexe FT-F VIIa active le facteur X (ainsi que le facteur IX).
- L'activation du facteur X par ces deux voies aboutit à la formation du complexe prothrombinase : F Xa + F Va + phospholipides (PL) + calcium.
- Sous l'effet de ce complexe, la prothrombine (II) est activée en thrombine (IIa).
- La thrombine transforme le fibrinogène en monomères de fibrine qui polymérisent pour former un réseau insoluble de fibrine.



- Explorations
  - Le temps de céphaline avec activateur (TCA)
    - \* C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté puis recalcifié, en présence de céphaline (support biologique lipidique remplaçant les plaquettes) et d'un activateur du système contact de la voie intrinsèque qui peut être le kaolin (temps de céphaline kaolin ou TCK).
    - \* Ce test explore la voie intrinsèque : PK, KHPM et les facteurs XII, XI, IX, VIII, fibrinogène.



- \* Il est moins sensible aux déficits en facteur II, V et X (déficit en vitamine K).
- \* Normale : le TCA du malade ne doit pas dépasser de plus de 1,2 fois le TCA du témoin.
- \* Tout allongement du TCA doit faire réaliser une épreuve de correction du sérum testé à partir de sérum témoin (TCA M+T) :
  - Si le TCA est corrigé, il s'agit d'un déficit en facteur de la voie intrinsèque (constitutionnel ou acquis)
  - Si le TCA est toujours allongé, il s'agit d'un anticoagulant circulant (ACC) dirigé contre un des facteurs de la voie intrinsèque.
- Le temps de Quick (TQ)
  - \* C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté puis recalcifié, après addition d'un excès de thromboplastine tissulaire.
  - \* Il explore la coagulation à partir de l'activation par la voie extrinsèque : facteurs VII, X, V, II et fibrinogène.
  - \* Ce test est peu sensible pour détecter :
    - L'héparine car les réactifs contiennent un inhibiteur de cette molécule.
    - Un ACC car le sérum est saturé en phospholipides pour réaliser le test.
  - \* En pratique courante, il est exprimé en pourcentage par rapport au témoin, c'est le taux de prothrombine (TP).
  - \* Normale : le TP est supérieur ou égal à 70 %.
  - \* Pour le suivi des traitements par AVK, c'est l'INR (international normalized ratio) qui est calculé. Il tient compte de l'indice de sensibilité des réactifs utilisés pour limiter la variabilité d'un test à l'autre.
- Le temps de thrombine (TT) :
  - \* C'est le temps de coagulation du plasma par un faible quantité de thrombine.
  - \* Il explore la fibrinoformation et est donc allongé en cas de dysfibrinogénémie, d'hypofibrinogénémie ou de la présence d'inhibiteurs de la thrombine (héparine, hirudine).
- Le taux de fibrinogène :
  - \* Normale : 2-4g/L
  - \* Le dosage habituel est fonctionnel (qualitatif) mais il peut parfois être immunologique (quantitatif).
- Dosage individuel des autres facteurs plasmatiques de la coagulation :
  - \* Il s'agit habituellement de dosage fonctionnel (activité coagulante).
  - \* Un dosage antigénique est généralement possible pour faire la part entre déficit quantitatif et qualitatif.

### 3. Le système F VIII – F vWF

- Le facteur VIII est codé par un gène situé sur le bras long du chromosome X
  - C'est le cofacteur du F IXa dans l'activation du F X.
  - Il existe deux dosage du facteur VIII :
    - \* Le dosage courant est le dosage fonctionnel (activité coagulante) = FVIII :C. La valeur normale est > 60 %.
    - \* Le dosage antigénique (FVIII :Ag) est immunologique et permet de distinguer entre déficit quantitatif et déficit qualitatif.
- Le facteur Willebrand est sécrété par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes.
  - Il est synthétisé sous la forme de polymères. Les multimères de haut poids moléculaire sont les plus actifs dans l'hémostase
  - Le rôle du vWF est double :
    - \* Dans l'hémostase primaire, il permet l'adhésion de la plaquette au sous-endothélium,
    - \* Il joue un rôle de protéine porteuse et stabilisatrice du facteur VIII. Le déficit en vWF diminue donc l'activité du F VIII.
  - Il existe deux dosages du vWF :
    - \* Le dosage fonctionnel : vWF:RCo. L'activité du vWF est mesurée par son activité cofacteur de l'agrégation plaquettaire à la ristocétine.

\* Le dosage antigénique : vWF:Ag. Il s'agit d'un dosage immunologique.

#### 4. Les inhibiteurs de la coagulation

##### a) L'antithrombine (AT)

- L'AT ou antithrombine III a une synthèse hépatique.
- C'est un inhibiteur polyvalent des facteurs de la coagulation avec une activité prédominante sur la thrombine (IIa), le F Xa, le F IXa et le F XIa.
- Son activité est accélérée par l'héparine, son premier cofacteur.
- Le taux d'AT est diminué lors de l'administration d'héparine (+++).

##### b) Les protéines C et S

- Synthèse hépatique vitamine K dépendante.
- La protéine C est activée en PCa par la thrombine.
- A l'aide de son cofacteur la protéine S, la PCa inactive les facteurs Va et VIIIa. Le facteur V muté Leiden est insensible à cette inactivation ("résistance à la protéine C activée").
- Les taux de protéine S et de protéine C sont donc abaissés sous traitement par AVK (+++).

c) Le *TFPI* (*tissue factor pathway inhibitor*), sécrété par la cellule endothéliale, inhibe l'activité du couple FT – F VII.

#### 5. La fibrinolyse

- La fibrinolyse permet la solubilisation du caillot de fibrine.
- Le plasminogène, synthétisé par le foie, est activé en plasmine sous l'action d'activateurs plasmatique (urokinase) ou tissulaire (activateur tissulaire du fibrinogène = t-PA).
- La plasmine dégrade :
  - La fibrine mais également le fibrinogène en PDF (produit de dégradation de la fibrine et du fibrinogène).
  - Le F V et le F VIII.
- Plus spécifiquement, la fibrine est dégradée en produits de dégradation de la fibrine : les D-dimères, les complexes solubles (monomères de fibrines complexés à des PDF).
- Exploration
  - Dosage des PDF :
    - \* Les produits de dégradation ne sont donc pas spécifiques de la fibrine ou du fibrinogène.
  - Dosage des D-dimères (D-Di) :
    - \* Produits de dégradation de la fibrine.
    - \* Deux méthodes sont employées :
      - L'ELISA est une technique sensible, longue et chère. Elle est indiquée dans les bilans de thrombose (grande valeur prédictive négative).
      - La technique au LATEX est moins sensible mais plus rapide et moins chère. Elle est indiquée dans les bilans de syndrome de défibrination (CIVD, fibrinolyse primitive).
  - Dosage des complexes solubles :
    - \* Aussi appelé "test à l'éthanol", il détecte les monomères de fibrine complexés aux PDF.
  - Dosage du plasminogène :
    - \* Il peut être fonctionnel ou immunologique
- Temps de lyse des euglobulines (test de Von Kaulla) :
  - \* Il mesure le pouvoir fibrinolytique du sérum.
  - \* Normale > 3 heures.
  - \* Il est très raccourci dans les fibrinolyse primitives, inversement corrélé au risque hémorragique.

## SYNDROME HEMORRAGIQUE PAR TROUBLE DE L'HEMOSTASE

- Les problèmes posés par un syndrome hémorragique sont :
  - La reconnaissance du syndrome hémorragique et son type.
  - L'appréciation de la gravité de l'hémorragie.
  - La mise en route d'un traitement symptomatique ou spécifique en cas d'urgence.
  - Le diagnostic étiologique.

### CLINIQUE

#### 1. L'interrogatoire

- Il précise les antécédents personnels et familiaux de syndrome hémorragique :
  - Le type d'hémorragie (purpura, ecchymoses, hématurie, méno-métrorragies...).
  - Les circonstances de survenue (spontanée, post-traumatique).
  - Le rythme des épisodes hémorragiques et l'âge au premier épisode.
- Il recherche une prise médicamenteuse récente (< 3 semaines)
  - Anticoagulant (héparine, AVK).
  - Antiagrégant plaquettaire (aspirine, ticlopidine), AINS.
  - Tout autre médicament pouvant être notamment responsable de thrombopénie.
- Le contexte et les antécédents personnels :
  - L'âge du patient : un syndrome hémorragique dans l'enfance oriente vers une pathologie congénitale.
  - Le sexe du patient (hémophilies A et B liées à l'X écartées chez une fille).
  - Une sérologie VIH positive orientera vers une thrombopénie.
  - Un contexte de grossesse fera évoquer une thrombopénie, isolée ou dans un contexte de coagulopathie de consommation (CIVD, fibrinolyse primitive).
  - Un antécédent de cancer, notamment métastasé, doit faire évoquer une hépatopathie, un syndrome de défibrination ou une microangiopathie thrombotique.

#### 2. Le type du syndrome hémorragique

- Un purpura évoquera une anomalie de l'hémostase primaire :
  - Il est alors diffus, non infiltré et non nécrotique.
  - Il peut s'accompagner d'hémorragies cutanéomuqueuses, d'épistaxis.
  - Il révèle fréquemment une thrombopénie ou une thrombopathie.
- Les hématomes profonds orientent vers une anomalie de la coagulation :
  - Le tableau est divers selon le siège de l'hématome (grands droits, hémarthrose, ORL, rétro-orbitaire...).
  - Ce sont des urgences (+++).
- Un syndrome hémorragique diffus oriente vers un syndrome de défibrination :
  - Le tableau associe des ecchymoses diffuses, des hémorragies aux points de ponction.

#### 3. Diagnostic de gravité

- Les signes de gravité sont de trois ordres, liés :
  - A l'abondance de l'hémorragie : anémie aiguë avec troubles hémodynamiques, signes de choc.
  - A la localisation hémorragique : hémorragie neuroméningée, hématome profond...
  - A certaines situations urgentes :
    - \* Purpura fébrile.
    - \* Syndrome hémorragique diffus (CIVD, fibrinolyse).

## DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

- Le bilan biologique de base associe une exploration :
  - De l'hémostase primaire : temps de saignement ou temps d'occlusion.
  - De la coagulation : TCA et TQ.

### 1. Allongement isolé du TCA

- Cette découverte doit faire pratiquer :
  - Un temps de thrombine (TT).
  - Si le TT normal, un TCA en présence d'un plasma témoin.

#### a) Le TT est allongé

- Il faut principalement évoquer la présence d'un anti-thrombine :
  - \* Héparine non-fractionnée (souillure lors du prélèvement).
- Une dysfibrinogénémie est plus rare.

#### b) Le TT est normal

- Soit le TCA n'est pas corrigé par l'adjonction de plasma témoin :
  - \* Il existe donc un anticoagulant circulant (ACC)
    - \* Il s'agit soit :
      - D'un ACC dirigé contre un des facteurs spécifique de la voie intrinsèque (VIII, IX, XI ou XII). Un risque hémorragique existe pour les anti-VIII, anti-IX et anti-XI.
      - D'un ACC de type antiprothrombinase (ou de type lupique). Il s'agit d'un anticorps dirigé contre les phospholipides du complexe prothrombinase qui expose à un risque de thrombose.
    - \* Un autoanticorps anti-VIII peut se rencontrer dans différents contextes (mise à part l'immunisation des patients atteints d'hémophilie A) :
      - Sujet âgé.
      - Pathologie auto-immune (lupus, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Goujerot-Sjögren...).
      - Hémopathies malignes : LLC, Waldenström, myélome.
      - Cancers solides (surtout adénocarcinomes) : poumon, colon, rein, prostate, ovaire.
      - Post-partum.
    - \* Les autoanticorps anti-IX sont plus rares, les anti-XI sont exceptionnels.
  - Soit le TCA est corrigé par l'adjonction de plasma témoin :
    - \* Il s'agit d'un déficit congénital en facteur spécifique de la voie intrinsèque.
    - \* Les déficits en F VIII coagulant définissant l'hémophilie A, déficit en F IX définissant l'hémophilie B (cf. Annexe 1), déficit en facteur Willebrand (cf. Annexe 2) sont les déficits les plus fréquents et les plus graves car comportant un risque hémorragique majeur.
    - \* Le déficit en F XI est un déficit rare de transmission autosomale dominante exposant à un risque hémorragique rarement spontané.
    - \* Les déficits en F XII, en PK et en KHPM (phase contact) n'exposent pas à un risque hémorragique. Un lien entre déficit en F XII et risque thrombotique est discuté.

### 2. Allongement isolé du TQ

- Cela signe une atteinte spécifique du facteur VII :
  - Soit par déficit congénital en facteur VII :
    - \* Affection rare.
    - \* Transmission autosomale récessive.
    - \* Syndrome hémorragique sévère ++.
  - Soit par activité anticoagulant circulant anti-VII (qui est exceptionnelle) :
    - \* Un déficit isolé en F VII est observé en début d'un traitement anticoagulant oral ou en

cas d'hypovitaminose K car le F VII est le facteur de la coagulation vitamine K-dépendant dont la durée de vie est la plus courte.

### 3. Allongement simultané du TCA et du TQ

Le bilan doit être complété par un temps de thrombine et par le dosage du fibrinogène.

#### a) Taux de fibrinogène normal (dosage fonctionnel)

– Temps de thrombine allongé :

\* Présence d'un anti-thrombine de type :

- Héparine.
- Hirudine (Refludan®, Revasc®).
- Anticorps anti-thrombine (rare).

\* Dysfibrinogénémie si le dosage du fibrinogène n'était pas fonctionnel mais antigénique.

– Temps de thrombine normal :

\* Hypovitaminose K :

- Le diagnostic repose sur la diminution des facteurs dont la synthèse dépend de la vitamine K (vitamine K dépendants) : II, VII, IX et X. Le F V est normal puisque vitamine K indépendant.
- Le risque hémorragique est important.
- Les étiologies chez l'adulte sont liées à des malabsorptions de la vitamine K :
  - ▲ Par rétention dans le cadre d'ictère cholestatique ou par chélation des sels biliaries (prise de cholestiramine, de paraffine...).
  - ▲ Par syndrome de malabsorption de type maladie coeliaque, de résection étendue du grêle.
  - ▲ Par carence d'apport en vitamine K dans le cadre de malnutrition ou par alimentation parentérale prolongée sans supplémentation en vitamine K (patient de réanimation).
  - ▲ Par défaut de synthèse de la vitamine K par la flore intestinale détruite par une antibiothérapie.
- Le traitement chez l'adulte repose sur :
  - ▲ Une injection par voie veineuse lente de 20 mg de vitamine K.
  - ▲ La transfusion de concentré de facteurs vitamine K dépendants (PPSB) ou de PFC en cas de syndrome hémorragique grave.
  - ▲ Le traitement préventif par apport de vitamine K chez les patients à risque.

\* Insuffisance hépatocellulaire :

- Le diagnostic repose sur la diminution du F V (+++) associée à la diminution des F II, VII, IX et X.
- Le risque hémorragique est important.
- Une diminution du fibrinogène est possible dans les insuffisances hépatocellulaires sévères.

\* Déficit en un seul facteur de la coagulation :

■ Il s'agit d'un facteur de la voie commune :

- ▲ déficits congénitaux en F II, V ou X (risque hémorragique est important),
- ▲ déficit acquis en F X dans le cadre d'une amylose (F X capturé par la substance amyloïde).
- ▲ Autoanticorps anti-II, anti-V ou anti-X.

\* Anticorps anti-prothrombinase :

- Des taux élevés d'anticorps peuvent exceptionnellement allonger le TQ. Le TCA est alors très allongé.
- Le risque est thrombotique.

#### b) Taux de fibrinogène anormal

- Il faut alors doser les autres facteurs : II, V, VII et X.
- Taux de fibrinogène anormal isolé :

- \* Afibrinogénémie ou hypofibrinogénémie constitutionnelle :
  - Forme homozygote et hétérozygote d'une pathologie autosomique dominante.
  - Le syndrome hémorragique est grave dans l'afibrinogénémie, discret dans l'hypofibrinogénémie.
- \* Dysfibrinogénémie :
  - Le dosage du fibrinogène fonctionnel est plus bas que le dosage immunologique.
  - Le risque hémorragique est faible.
- \* Hyperfibrinogénémie :
  - Dans le cadre d'un syndrome inflammatoire
  - Allonge le TCA et le TQ sans s'accompagner de syndrome hémorragique.
- \* Traitements thrombolytiques :
  - streptokinase (Streptase®), urokinase (Urokinase®), activateur tissulaire du plasminogène (altéplase, Actilyse®).
- Abaissement du taux de fibrinogène et d'un ou plusieurs facteurs :
  - \* Insuffisance hépatocellulaire sévère :
    - Elle s'accompagne d'une baisse des F II, V, VII et X.
    - Une coagulopathie de consommation associée est possible.
  - \* Coagulation intravasculaire disséminée (cf. Annexe3) :
    - Le diagnostic repose sur l'association d'une thrombopénie, d'une diminution du fibrinogène et du facteur V avec apparition de PDF, de D-Dimères et de complexes solubles.
  - \* Fibrinolyse primitive :
    - Le diagnostic repose sur l'association d'une diminution du fibrinogène, d'une augmentation des PDF, d'une diminution du temps de lyse des euglobulines. Dans les formes isolées (rares), le taux de plaquettes et le dosage de l'antithrombine sont normaux, les D-Dimères et les complexes solubles sont absents.

#### 4. Allongement du temps de saignement

##### a) Avant d'engager d'autres explorations, il faudra rechercher

- Une thrombopénie :
  - \* Au-dessous de 100.000 plaquettes/mm<sup>3</sup>, la thrombopénie s'accompagne d'un allongement du temps de saignement proportionnel au degré de la thrombopénie.
  - \* Il est inutile de demander un temps de saignement chez un patient qui a une thrombopénie sévère.
- Une thrombopathie médicamenteuse :
  - \* Les inhibiteurs de la cyclooxygénase (Cox) tels que l'acide acétylsalicylique (inhibiteur irréversible) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (inhibiteurs réversibles).
  - \* Les antiagrégants plaquettaires (ticlopidine, Ticlid® ; clopidogrel, Plavix®)
  - \* Les antagonistes des GPIIbIIIa (abciximab, Reopro®; eptifibatid, Integrilin®; tirofiban, Agrastat®).
  - \* La pénicilline à fortes doses dans le cadre de traitements d'endocardites infectieuses par exemple.
  - \* Les inhibiteurs calciques, les β-bloquants.
  - \* Les dextrans.
- Une anémie importante :
  - \* Responsable de perturbations rhéologiques mais exposant peu, en pratique, à un risque hémorragique.

##### b) Après avoir éliminer ces étiologies, on recherchera :

- Une maladie de Willebrand :
  - \* Perturbation d'autres tests de la coagulation avec, classiquement, allongement du TCA et TQ normal, diminution du facteur VIII coagulant.

- \* Le diagnostic est affirmé par la diminution de l'activité et de l'antigène du vWF.
- \* La maladie de Willebrand peut être acquise (hémopathie lymphoïde, maladie auto-immune).
- Une afibrinogénémie (exceptionnelle) qui s'accompagne d'un allongement du TCA et du TQ.
- Une thrombopathie constitutionnelle :
  - \* Par anomalies membranaires :
    - Dystrophie thrombocytaire hémorragique ou syndrome de Bernard-Soulier par déficit en glycoprotéine GPIb. Le diagnostic repose sur la présence de plaquettes géantes au frottis, sur l'absence d'agrégation à la ristocétine.
    - Thrombasthénie de Glanzmann par déficit en glycoprotéines GPIIb/IIIa. Le diagnostic repose sur l'absence d'agrégation à l'ADP, au collagène et à la thrombine, l'agrégation à la ristocétine étant normale.
    - Déficit isolé en facteur 3 plaquettaire.
  - \* Par anomalies des granules intraplaquettaires :
    - Maladie du pool vide.
    - Syndrome des plaquettes grises par anomalie du métabolisme de l'acide arachidonique (thrombopathies " aspirine-like ") ou par déficits en cyclo-oxygénase ou en thromboxane synthétase.
- Une thrombopathie acquise :
  - \* Les thrombopathies médicamenteuses (+++).
  - \* Les immunoglobulines monoclonales à taux élevés telles qu'on peut les voir dans la maladie de Waldenstrom ou le myélome multiple.
  - \* Les syndromes myéloprolifératifs.
  - \* L'insuffisance rénale chronique.
  - \* La cirrhose.
  - \* Le syndrome de Willebrand acquis dans le cadre de lupus érythémateux disséminé ou d'une hémopathie lymphoïde.

## ANNEXE I : HEMOPHILIE

- L'hémophilie est la plus fréquente des affections hémorragiques héréditaires, de transmission récessive liée au chromosome X.
  - L'hémophilie A est due à un déficit en F VIII (anti-hémophilique A).
  - L'hémophilie B est due à un déficit en F IX (anti-hémophilique B).
- L'hémophilie A représente 85% des cas d'hémophilie et touche 1 garçon sur 5000.

## GENETIQUE

### 1. Les maladies de transmission récessive liées à l'X

- A de rares exceptions près, seuls les garçons sont atteints.
- Le plus souvent, les sujets hémizygotés pour le gène muté, ont hérité d'une anomalie existant chez leur mère, à l'état hétérozygote. Celle-ci est alors conductrice.
- Dans un tiers des cas, le sujet affecté représente le premier cas dans sa famille et il s'agit d'une mutation récente, apparue chez la mère ou les grand-parents maternels.
- Les femmes conductrices ont 1 garçon sur 2 atteint et une fille sur 2 conductrice.
- Toutes les filles d'un homme atteint sont conductrices.

## 2. Les gènes en cause et leurs mutations

- Les mutations consistent parfois en des délétions plus ou moins étendues, mais le plus souvent il s'agit de mutations partielles, plus difficiles à mettre en évidence.

## 3. Le dépistage des femmes conductrices

- Dosage du facteur hémophilique souvent moyennement abaissé par rapport à la normale.
- Rapport de facteur VIII sur le facteur Willebrand antigène meilleur indicateur que le seul dosage du facteur VIII.
- L'étude de l'ADN permet un diagnostic de certitude sur le statut des conductrices potentielles par détection directe des mutations ou par RFLP si la famille est informative.

## 4. Le diagnostic anténatal

- Réalisé par l'étude de l'ADN foetal à condition que l'étude familiale ait été pratiquée auparavant et trouvée informative : prélèvement de villosité chorale pratiqué à la 10ème semaine d'aménorrhée (SA).
- Dans les familles non informatives, amniocentèse à 18 SA pour détermination du sexe et , si il s'agit d'un garçon, dosage du facteur d'intérêt par ponction du cordon.

# DIAGNOSTIC

## 1. Clinique

- La révélation de l'hémophilie est d'autant plus précoce que la forme est sévère.
  - Apparition des premiers signes à l'acquisition de la marche dans les formes sévères (hématomes, hémarthrose).
  - Dans les formes atténuées, premières manifestations hémorragiques plus tardives : à l'occasion d'une chute de dent de lait, d'une intervention chirurgicale...

### a) Caractère des hémorragies

- Provoquées par des traumatismes minimes.
- Sans tendance à l'arrêt spontané.
- Retardées par rapport à la cause.

### b) Principaux signes cliniques

- Les hématomes :
  - \* Hématomes sous-cutanés de très grande extension.
  - \* Hématomes musculaires provoqués par des chutes, des injections intramusculaires (formellement proscrites).
  - \* Hématomes de localisation dangereuse :
    - Plancher buccal (asphyxie).
    - Rétro-orbitaire (cécité).
    - Profonds rétropéritonéaux, du psoas pouvant simuler diverses affections chirurgicales telle une appendicite aiguë (fièvre, douleur, psoïtis et hyperleucocytose).
- Les hémarthroses (+++) :
  - \* Associées aux formes sévères.
  - \* Hémarthrose des grosses articulations (chevilles, genoux, coudes) dès l'apprentissage de la marche.
  - \* Clinique : gonflement articulaire, douloureux, signes inflammatoires locaux (chaleur, rougeur), impotence fonctionnelle et attitude antalgique.
  - \* Evolution :
    - A court terme : résorption en quelques jours.
    - A long terme en cas de récurrences : risque d'arthropathie hémophilique = destruction



- progressive de l'articulation et ankylose.
- Les hémorragies externes :
  - \* Hémorragies des plaies cutanées ++.
  - \* Hémorragies muqueuses fréquentes : épistaxis, hématuries prolongées et récidivantes, hémorragies secondaires aux extractions dentaires.
- Les hémorragies intracrâniennes et rachidiennes :
  - \* Rares mais graves, généralement provoquées par des traumatismes.

## 2. Diagnostic biologique

- TCA allongé (voie intrinsèque). TQ et TS normaux.
- Allongement du TCA corrigé par l'addition de plasma normal.
- Dosage du F VIII et F IX :
  - \* < 1 % : hémophilie majeure (moins de 1 %).
  - \* 1-5 % : hémophilie modérée (1 à 5 %).
  - \* 5-40 % hémophilie mineure ou frustrée.
- Taux de facteur Willebrand antigène et de l'activité cofacteur de la ristocétine sont normaux.
- Déficit quantitatif = baisse FVIII:C et FVIII:Ag.
- Ou déficit qualitatif si FVIII:Ag normal ou plus élevé que le FVIII:C.
- L'intensité du déficit est la même dans une même famille et tout au long de la vie. Le degré de déficit conditionne la gravité du syndrome hémorragique (+++).

## 3. Diagnostic différentiel

- Maladie de Willebrand (diagnostic clinique et biologique).
- Anticoagulant circulant anti-VIII, anti-IX.
- Déficit en facteur XI.

# PRINCIPES THERAPEUTIQUES

---

- Le traitement doit toujours être local et général.

## 1. Traitement curatif

- Traitement des accidents hémorragiques = apport de concentrés anti-hémophiliques :
  - purifiés à partir de plasma humain et traités par solvants-détergents (inactivation virale).
  - Ou de facteurs recombinants.
- La quantité perfusée est calculée en unités :
  - 1 unité/kg de concentré de F VIII augmente de 2 % le taux de F VIII circulant.
  - 1 unité/kg de concentré de F IX augmente de 1 % le taux de F IX circulant.
- La dose à prescrire dépend :
  - De la demi-vie du facteur : 8-12 heures pour le F VIII, 12-18 heures pour le F IX.
  - Du poids du sujet, du taux de facteur chez le malade, de l'abondance et du siège de l'hémorragie, de l'existence d'un anticoagulant circulant.
- Le taux de facteur circulant souhaité est :
  - 30 % pour les accidents mineurs.
  - 50 % à 80 % pour les accidents graves ou les chirurgies lourdes.
- Chez l'hémophile A modéré (VIII > 10 %), l'augmentation du facteur VIII (x 2 à 4) peut être obtenue par l'administration intraveineuse de DDAVP (analogue de la vasopressine).

### a) Le traitement d'une hémarthrose associée :

- Glace, antalgiques (sauf aspirine et AINS +++).
- Apport du facteur déficient pendant au moins 48 heures (maintien d'un taux > 30 %).
- Exceptionnellement ponction immédiate évacuatrice (en milieu chirurgical avec asepsie)

- stricte +++).
- Immobilisation antalgique si besoin.
- Rééducation précoce.

**b) En cas d'intervention chirurgicale**

- Réalisation en milieu spécialisé.
- Traitement général :
  - \* Traitement substitutif jusqu'à la cicatrisation complète.
- Traitement local :
  - \* Utilisation de colles biologiques, de compresses hémostatiques, d'antifibrinolytiques (acide tranexamique, Exacyl®).

## 2. Complications des traitements transfusionnels

- Disparition depuis 1987 des cas de transmission du VIH, du VHB et du VHC.
- Apparition d'un anticoagulant circulant :
  - Chez 30 % des hémophiles A sévères et 3 % des hémophiles B sévères (antigène absent).
  - Suspecté devant l'inefficacité clinique et biologique du traitement transfusionnel.
  - Parfois transitoire.
  - Alternatives en cas d'ACC :
    - \* Protocole d'induction de tolérance immune, de désensibilisation (fortes doses).
    - \* Transfusion de complexe prothrombinique activé.
    - \* Transfusion de F VIIa.
    - \* Transfusion de F VIII porcin.

## 3. Traitement préventif

- Prise en charge dans un centre spécialisé (+++).
- Port d'une carte indiquant le type de l'hémophilie (A ou B), le taux de facteur, l'existence d'un ACC, le groupe sanguin, le centre dont dépend le patient (médecin, téléphone, télécopie), les accidents, le traitement, la sensibilité au DDAVP.
- Carte de groupe sanguin à jour.
- Vaccination contre l'hépatite B.
- Règles hygiéno-diététiques :
  - Proscription des injections intramusculaires, des ponctions, du rasage manuel, de l'utilisation des médicaments perturbant l'hémostase primaire.
  - Éviter les traumatismes et les sports violents.
  - Scolarité sédentaire.
  - Développement du traitement à domicile avec éducation du patient sur sa maladie et son traitement.
- Association d'hémophiles.
- Enquête familiale et conseil génétique.

## ANNEXE II : MALADIE DE WILLEBRAND

- La maladie de Willebrand est une affection hémorragique constitutionnelle de transmission autosomale dominante, caractérisée par une anomalie qualitative ou quantitative du facteur Willebrand (vWF).
- C'est une pathologie qui associe :
  - Une atteinte de l'hémostase primaire avec une diminution du vWF.
  - Un trouble de la coagulation avec un déficit en F VIII.

## EPIDEMIOLOGIE ET GENETIQUE

- Celle-ci est autosomale, le plus souvent dominante avec pénétrance et expression variables.
- Cette variabilité est expliquée par l'influence de facteurs environnementaux et génétiques sur la synthèse du vWF :
  - Synthèse du vWF augmentée par l'âge, les syndromes inflammatoires, la grossesse.
  - Taux de vWF environ 30 % plus faibles chez les sujets de groupe sanguin O que chez les sujets non O.
- La fréquence des hétérozygotes est importante, comprise entre 0,5 et 1%.
- La fréquence des individus symptomatiques serait d'environ 1 sur 10000.

## DIAGNOSTIC

### 1. Clinique

- Les principales manifestations sont muqueuses :
  - Epistaxis, ecchymoses faciles.
  - Gingivorragies.
  - Hémorragie après avulsion dentaire (révélatrice ++).
  - Saignements prolongés lors des coupures.
  - Hémorragies amygdaliennes à l'occasion d'angines.
  - Ménorragies chez 50 à 70 % des femmes.
- Pas de purpura pétéchial à la différence des thrombopénies.
- Peu d'hémarthrose ou d'hématome contrairement aux hémophilies (sauf type 3).
- La grossesse est accompagnée d'une amélioration du syndrome hémorragique par élévation physiologique du VIII. Par contre, les hémorragies du post partum sont fréquentes, parfois graves et souvent différées 7 à 10 jours après l'accouchement.
- Age de découverte extrêmement variable du fait de la grande inégalité d'intensité des manifestations hémorragiques inter- et intra-individuelle.
- La connaissance d'une atteinte familiale aide au diagnostic.

### 2. Classification de la maladie de Willebrand

- Le déficit en vWF peut être soit :
  - Quantitatif : déficit partiel ou complet en vWF (type 1 et 3).
  - Qualitatif : modification d'une des fonctions du vWF (type 2) :
    - \* Capacité de liaison à la plaquette.
    - \* Liaison au F VIII.

#### a) Type 1

- Déficit quantitatif partiel (forme hétérozygote), de transmission autosomale dominante.
- Forme la plus fréquente (3/4).
- Diagnostic difficile dans les formes frustes et chez les sujets de groupe O (diagnostic abusif).

#### b) Type 2

- Associations de plusieurs sous-types de déficit qualitatif : 2A, 2B, 2M et 2N :
  - \* Type 2A :
    - Baisse d'affinité pour la plaquette due à l'absence de multimères de haut poids moléculaire.
  - \* Type 2B :
    - Affinité augmentée pour la plaquette (GPIIb) entraînant l'adsorption des hauts poids moléculaires sur la plaquette et une thrombopénie fluctuante.

- \* Type 2M :
  - Baisse d'affinité pour la plaquette non liée à un défaut de multimérisation.
- \* Type 2N :
  - Diminution de l'affinité du vWF pour le F VIII.
  - La sécrétion de vWF est normale mais le FVIII:C est abaissé.

**c) Type 3**

- Déficit quantitatif complet (forme homozygote), autosomale récessive.
- Forme rare (<5% des Willebrand) très symptomatique.

### 3. Diagnostic biologique

**a) Hémostase primaire**

- Le TS n'est allongé que dans 50 % des cas.
- Le temps d'occlusion (TO) par l'automate PFA-100 est allongé dans tous les types (sauf 2N).
- Le taux de plaquette est normal (discrète thrombopénie dans 2B).

**b) Exploration de la coagulation**

- TCA allongé de façon inconstante.
- TQ normal.

**c) Tests spécifiques**

- Le taux de F VIII (FVIII:C) est généralement diminué.
- L'activité cofacteur de la ristocétine (vWF:RCo) est diminuée (sauf 2N).
- L'antigène vWF:Ag est également diminué (sauf 2N).
- Le rapport vWF:RCo/vWF:Ag (activité/antigène) est :
  - Egal à 1 dans les formes quantitative (type 1 et 3).
  - Abaissé dans les formes qualitatives (type 2 sauf 2N).
- Le rapport FVIII:C/vWF:Ag (activité du VIII/antigène vWF) est augmenté dans toutes les formes de Willebrand sauf le type 2N, où il est abaissé (vWF sécrété normalement mais ne fixant pas le FVIII).
- D'autres tests plus spécialisés permettent de sous-typé la maladie de Willebrand :
  - Etude de l'agrégation du plasma riche en plaquettes en présence de ristocétine (RIPA).
  - Etude des multimères de vWF dans le plasma et sur les plaquettes.
  - Etude de la liaison du vWF à la GPIb, au facteur VIII.

### 4. Diagnostic différentiel

**a) Maladie de Willebrand acquise**

- Au cours des syndromes lymphoprolifératifs, de pathologies auto-immunes, de cancers.
- Mécanismes variables :
  - \* Anticorps anti-vWF.
  - \* Adsorption du vWF sur les cellules tumorales.
  - \* Dégradation du vWF.

**b) Pseudomaladie de Willebrand**

- Augmentation de l'affinité de la GPIb pour le vWF.
- La distinction avec le type 2B est difficile et réservée aux centres spécialisés.

**c) TS allongé avec plaquettes normales**

- Causes acquises :
  - \* Médicaments (aspirine, AINS).

- \* Syndrome myéloprolifératif.
- \* Dysglobulinémie.
- \* Insuffisance rénale.
- Causes constitutionnelles :
- Maladie de Jean-Bernard Soulier.
- Thrombasthénie de Glanzmann.

#### d) Allongement du TCA

- Hémophilie A :
  - \* Transmission récessive liée au sexe.
  - \* TS, vWF:Ag et vWF:RCo normaux.
  - \* véritable diagnostic différentiel = type 2N (étude de la liaison du vWF au F VIII).
- Anticoagulant anti-VIII : le TCA d'un plasma normal est allongé par adjonction du plasma étudié.

## PRINCIPES THERAPEUTIQUES

### 1. Traitement général

- Desmopressine (DDAVP) :
  - Stimule la libération de vWF et de F VIII par les cellules endothéliales.
  - Inefficace dans les types 3, contre-indiquée dans les types 2B (aggrave la thrombopénie).
  - Voie IV ou intranasale, associée à une restriction hydrique.
  - Epuisement de l'effet en quelques jours (tachyphylaxie).
- Traitement substitutif :
  - Injection de vWF seul ou associé au f VIII.
  - Indiqué en cas d'inefficacité ou de contre-indication de la desmopressine.

### 2. Traitement local (cf. Hémophilie)

## ANNEXE III : COAGULATION INTRA-VASCULAIRE DISSEMINEE

- La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome de défibrination lié à une diffusion pathologique du processus physiologique de la coagulation et de l'agrégation plaquettaire.
- La CIVD peut être biologique pure, ou s'accompagner manifestations hémorragiques ou thrombotiques. Le pronostic vital peut être mis en jeu.

## PHYSIOPATHOLOGIE

- Principalement, activation de la voie tissulaire par libération de facteur tissulaire.
- Plusieurs facteurs déclenchants :
  - Lésions de l'endothélium vasculaire (toxine bactérienne).
  - Lésions tissulaires (brûlure, rhabdomyolyse, pancréatite), hématome rétroplacentaire.
  - Présence de complexes antigène-anticorps (infection virale).
  - Hémolyse intravasculaire aiguë (transfusion massive, incompatibilité ABO).
  - Libération de substances procoagulantes par les cellules tumorales.
- La conséquence est une augmentation importante des taux de thrombine entraînant :

- Une diminution du taux des facteurs sensibles à l'action de la thrombine : fibrinogène, facteur II, facteur VIII, facteur V, plaquettes.
- Une libération importante de fibrine circulante à l'origine de microthromboses.
- Une activation de la fibrinolyse qui dégrade la fibrine en produits de dégradation de la fibrine (D-Di, complexes solubles).

## DIAGNOSTIC

---

### 1. Clinique

- Les signes cliniques sont ceux d'un syndrome hémorragique diffus particulièrement grave à prédominance cutanéomuqueuse :
  - Purpura pétéchial, ecchymoses de contour mal limité s'étendant rapidement, hémorragies au point de piqûre, aux plaies chirurgicales, hémorragies muqueuses avec épistaxis, métrorragies, hématuries avec une tendance spontanée à l'aggravation.
  - Association avec des manifestations thrombotiques : purpura nécrotique, gangrène des extrémités, thromboses des veines et artères rénales avec oligo-anurie.
  - Au niveau pulmonaire : insuffisance respiratoire aiguë par embolie pulmonaire.
  - Au niveau neurologique : convulsions, hémiplégie, coma et thrombose veineuse profonde quel que soit le territoire envisagé.

### 2. Diagnostique biologique

- Le tableau biologique complet d'une CIVD repose sur les éléments suivants :
  - Allongement du TCA, du TT et diminution du TP.
  - Thrombopénie le plus souvent < à 50 g/l.
  - Diminution du fibrinogène (< 2 g/l).
  - Diminution des facteurs V et VIII.
  - Diminution de l'antithrombine III.
  - Élévation des produits de dégradation de la fibrine (+++) :
    - \* Augmentation des D-Di (méthode Latex).
    - \* Le test à l'éthanol est positif, témoignant de la présence de complexes solubles.
  - Le temps de lyse des euglobulines est soit normal, soit modérément raccourci.

### 3. Diagnostic étiologique

#### a) Les causes infectieuses

- Septicémie à bacille Gram négatif, septicémie à bacille Gram positif, septicémie fongique (candidose, aspergillose), purpura fulminans, crise de paludisme à plasmodium falciparum.
- Exceptionnellement des causes infectieuses virales : VIH, varicelle, hépatites, CMV, herpès.

#### b) Les chirurgies

- Pelviennes, pancréatiques et thoraciques (CEC).

#### c) Lésions tissulaires massives

- Polytraumatisme.
- Brûlures étendues.
- Rhabdomyolyse sévère.

#### d) Accidents obstétricaux

- Hématomes rétroplacentaires.
- Embolie amniotique.
- Mort foetale in utero.

- Toxémie gravidique et éclampsie.
- Môle hydatiforme.

*e) Hémolyse intravasculaire aiguë dans le cadre par exemple d'une*

- Incompatibilité transfusionnelle ABO.
- Hémolyse médicamenteuse.
- Drépanocytose.

*f) Les étiologies néoplasiques*

- Les leucémies aiguës myéloblastiques, en particulier la leucémie aiguë promyélocytaire (LAM 3), mais aussi les leucémies aiguës myélonocytaires ou monoblastiques...
- Les leucémies aiguës lymphoblastiques, en particulier celles de type Burkitt.
- Les cancers métastasés : prostate, pancréas, poumons, estomac, côlon.

*g) Les pancréatites aiguës, les insuffisances hépatites aiguës, les états de choc.*

*h) D'autres rares cas : les hémangiomes géants, les venin de serpent.*

#### 4. Diagnostic différentiel

*a) Fibrinolyse primitive*

- Plus rare que la CIVD, elle peut par contre accompagner celle-ci.
- Dans sa forme isolée, elle se distingue de la CIVD par :
  - \* Un taux de plaquette normal.
  - \* L'absence de D-Di ou de complexes solubles.
  - \* Un temps de lyse des euglobulines très raccourci (<< 3 heures).
  - \* Un taux d'AT normal.

*b) L'insuffisance hépatique sévère*

- Elle peut parfois s'accompagner d'une CIVD vraie.
- Dans sa forme isolée, seuls les facteurs sont abaissés :
  - \* Le taux de plaquette est normal ou peu abaissé.
  - \* Les D-Di et les complexes solubles sont faiblement positifs ou absents.

	CIVD	Fibrinolyse primitive	Insuffisance hépatocellulaire
<b>TCA</b>	↑	↑	↑
<b>TP</b>	↓	↓	↓
<b>TT</b>	↑	↑	↑
<b>F V</b>	↓	↓	↓
<b>F II</b>	+/-↓	+/-↓	↓
<b>F VII + X</b>	↓	↓	↓
<b>Fibrinogène</b>	↓	↓↓	↓
<b>TS</b>	↑	N	N
<b>Plaquettes</b>	↓	N	+/-↓
<b>PDF</b>	↑↑	↑↑↑	+/-↑
<b>D-Dimères</b>	↑↑	-	+/-
<b>Complexes solubles</b>	↑↑	-	+/-
<b>AT</b>	↓	N	-
<b>Plasminogène</b>	↓	↓	N
<b>Temps de lyse des euglobulines (von Kaulla)</b>	+/-↓	+/-↓	↓↓ ( << 3 heures)

## PRINCIPES THERAPEUTIQUES

- Le traitement étiologique est fondamental (+++).
- Le traitement substitutif comporte d'une part :
  - La transfusion de plaquettes pour maintenir un chiffre de plaquettes > à 50 G/L.
  - La transfusion de plasma frais congelé viro-inactivé pour maintenir un taux de fibrinogène > à 1 g/l et un TP > 40 %.
- L'intérêt des transfusions de fibrinogène et de l'héparinothérapie (utilisée largement en hématologie) n'a pas été démontré.
- Le PPSB est contre-indiqué (aggravation des thromboses).
- Une substitution en anti-thrombine en cas de déficit < 50 % est parfois proposée, notamment lors des CIVD accompagnant les sepsis.