



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE
RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 317

LES ASPECTS HEMATOLOGIQUES DU SYNDROME D'HYPERSCOSITE SANGUINE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Hafsa ACHAROUI

Née le 28 Février 1995 à Tétouan

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Hyperviscosité; Waldenström; Polyglobulie de vaquez;
Drépanocytose ; Aphérèse

Membres du Jury :

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Mouna NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقَدْ عَلِمْتُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* *Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique_____

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

* *Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

EMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

* Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

* Enseignants Militaires

Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale

* Enseignants Militaires

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

* Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. DINI Nouzha *
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid *
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane *
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

* Enseignants Militaires

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *
 Pr. CHAHDI Hafsa *
 Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
 Pr. DAMIRI Amal *
 Pr. DOGHMI Nawfal *
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham *
 Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
 Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
 Pr. EL KAOUI Hakim *
 Pr. EL WALI Abderrahman *
 Pr. EN-NAFAA Issam *
 Pr. HAMAMA Jalal *
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
 Pr. HJIRA Naoufal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNIENE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL Majdouline
 Pr. OURRAI Abdelhakim *
 Pr. SAOUAB Rachida *
 Pr. SBITTI Yassir *
 Pr. ZADDOUG Omar *
 Pr. ZIDOUH Saad *

Traumatologie-orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-réanimation
 Pharmacie Galénique
 Virologie
 Gynécologie-obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine Interne
 Physiologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-réanimation
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



DEDICACES

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles
sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont
soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon
objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse...

A MA TRES CHERE MERE HOUDA

Les mots me manquent pour décrire la formidable mère que tu es ; et tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte ; ni la profonde gratitude que je vous témoigne ; pour les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon bien-être ; pour toutes les peines que tu as endurées en m'accompagnant durant ce long parcours ; j'en suis reconnaissante.

Une vie entière ne suffirait à te rendre cet amour et dévotion ; c'est avec ta présence et ton soutien que j'ai pu surmonter ces longues années d'étude.

Dans ce travail modeste que je te dédie j'espère que tu trouveras le fruit de ton amour ; ta tendresse et de ta patience ...

En ce jour ; je souhaite réaliser l'un de tes rêves et que tu seras fière de moi. Que DIEU te protège de tout mal et t'accorder santé ; bonheur et longue vie .

je t'aime très fort.

A MON CHER PERE MOHAMMED

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de donner depuis ma naissance ; durant mon enfance et même à l'âge adulte

Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites. rien au monde ne valent tes efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et ma formation. je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.

Puisse Dieu être le témoin de ma profonde reconnaissance, te garder et te procurer santé et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

Je t'aime papa !

A MES TRES CHERS FRERES : JABIR ET YASSIR

Merci pour la joie que vous me procurez mes chers frères ;
merci infiniment pour votre soutien ; votre aide et votre
générosité qui ont été pour moi une source de courage et de
confiance .Vous m'avez toujours soutenue.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens
de sang qui nous unissent .Pussions-nous rester unis et
fidèles.

Puisse DIEU ;le tout puissant ; vous préserver du mal ; vous
comble de santé et de bonheur et vous réalisez tous vos
rêves.

A MON TRES CHER MARI ANOUAR

Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.

Cher mari j'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour...

Que Dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

A MON CHER PETIT POUSSIN OUVAIS

C'est à toi mon ange le plus précieux, ma joie, mon petit trésor que maman dédie ce travail pour te dire que tu resteras pour toujours le rayon du soleil qui égaye ma vie.

Je t'aime mon bébé et je te souhaite tout le bonheur du monde.

A MA CHERE TANTE RAJAE

Depuis que je fais partie de ce monde, Tu as toujours été à mes
côtés pour me soutenir et m'encourager,

Puisse le Bon Dieu te protéger et te procurer longue vie et
bonne santé

A TOUTE LA FAMILLE

Je vous dédie tous ce travail pour votre soutien, amour et
encouragements.

Vous trouvez dans ce travail, l'expression de mon amour en
vous souhaitant beaucoup de bonheur.

**A MES CHERES AMIES SURTOUT CHAIMAE ; FAWZIA ; SALMA ;
IMANE ; YOUSRA ; NOURA....**

**En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés
et aux liens solides qui nous unissent.**

**Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements,
votre aide.**

J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.

**Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup
de réussite et de bonheur, autant dans votre vie
professionnelle que privée.**

**Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient
éternelles .**



À NOTRE MAÎTRE, PRÉSIDENT DE THÈSE

**MADAME LE PROFESSEUR S. BENKIRANE PROFESSEUR DE
L'HÉMATOLOGIE ET RESPONSABLE À HÔPITAL MILITAIRE RABAT**

Nous sommes très honorés par votre présence dans la présidence de notre jury de thèse.

*Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences professionnelles, vos qualités
humaines et votre disponibilité pour vos étudiants.*

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter ce travail en témoignage à notre grande estime et profonde
gratitude.*

A NOTRE MAÎTRE, RAPPORTEUR DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MASRAR

**PROFESSEUR DE L'HÉMATOLOGIE ET CHEF DE SERVICE DU
LABORATOIRE CENTRAL D'HEMATOLOGIE**

CHU IBN SINA RABAT

*Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait
en acceptant de diriger ce travail.*

Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction.

*Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité et votre rigueur sont pour nous le meilleur
exemple à suivre.*

*Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et vous prions de trouver, dans ce travail,
l'expression de notre gratitude infinie.*

À NOTRE MAÎTRE, JUGE DE THÈSE
MADAME LE PROFESSEUR M. NAZIH
PROFESSEUR D'HÉMATOLOGIE BIOLOGIQUE
RABAT

C'est pour nous un grand plaisir que vous acceptiez d'être parmi notre honorable jury.

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour nous le meilleur
exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.*

Veuillez voir dans ce travail, le témoignage de notre profond respect.

À NOTRE MAÎTRE, JUGE DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR JEALDI ANASS
PROFESSEUR D'HÉMATOLOGIE BIOLOGIQUE
RABAT

Je vous remercie de la spontanéité et de la simplicité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail. Je garderai de vous l'image d'un maître dévoué et serviable.

Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et mes remerciements les plus sincères.

*LISTE
DES ABREVIATIONS*

Liste des abréviations

AVC	: Accidents vasculaires cérébrales
BOM	: Biopsie ostéo-médullaire
BPCO	: Broncho pneumopathie chronique obstructive
CAP	: Collège américain de pathologie
CGS	: Centimètre-gram-seconde
CIVD	: Coagulation intra vasculaire disséminée
CM	: Cryoglobulines mixtes
cP	: Centipoise
CPK	: Créatine phosphokinase
CRP	: Protein C reactive
CVO	: Crise vaso occlusive
EPO	: Erythropoïtine
EPS	: Electrophorèse des protéines
ET	: Echanges plasmatiques
GB	: Globule blanc
GR	: Globule rouge
Hb	: Hémoglobine
Hte	: Hématocrite
HU	: Hydroxyurea
IEF	: Iso électrofocalisation
IFN	: Interféron
Ig	: Immunoglobuline
IPSSWM	: International Prognostic Scoring System for Waldenström macroglobulinemia
JAK 2	: Janus kinase 2
LAL	: Leucémie aigue lymphoïde

LAM	: Leucémie aigue myéloide
LBA	: Lavage broncho alvéolaire
LDH	: Lactate deshydrogénase
LLC	: Leucémie lymphoide chronique
MF	: Myélofibrose
MGUS	: Monoclonal gammopathy of undetermined significance
MKS	: Mètre-kilogramme-seconde
MO	: Moelle osseuse
MV	: Maladie de Vaquez
MW	: Maladie de waldenstrom
NFS	: Numération formule sanguine
PCR	: Polymerase chaine reaction
PR	: Polyarthrites rhumatoïdes
PTAI	: Purpura thrombopénique auto-immune
PV	: Polyglobulie de Vaquez
SAS	: Syndrome d'apnée de sommeil
SH	: Syndrome d'hyperviscosité
SHC	: Syndrome d'hyperviscosité cellulaire
SHP	: Syndrome d'hyperviscosité plasmatique
SMP	: Syndrome myéloprolifératif
VGM	: Volume globulaire moyen
VGT	: Volume globulaire total
MM	: Myélome multiple ;
DXM	: Dexaméthasone
PM	: Poids moléculaire
PFC	: Plasma frais congelé

*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*

Liste des figures

Figure 1: Représentation illustrative du flux laminaire et effet de la viscosité.	6
Figure 2: Variation des viscosités du sang total et du plasma en fonction du taux de cisaillement.	8
Figure 3: Viscosimètre de type Ostwald.	15
Figure 4: Représentation schématique du viscosimètre Harkness : Lorsque le plasma traverse la section capillaire (de droite à gauche), la pression est transmise par la solution saline à la colonne de mercure ; les électrodes détectent le mercure lorsqu'il passe ; ce qui permet un chronométrage précis ; E ; électrode ; WB ; bouteille de woufle ; modifié par le comité international de normalisation en hématologie	16
Figure 5: hématies en rouleaux	23
Figure 6: FO avec angiographie à la fluorescéine montrant des dilatations veineuses, avec nombreuses hémorragies rétinienne	25
Figure 7: Aspect cytologique au myélogramme présentant différents profils cytologiques avec une infiltration par un amas lymphoplasmocytaire (A-E). B: Présence d'hématies en rouleaux sur le frottis(flèche); la présence du pic monoclonal IgM réduit la charge négative des hématies, favorisant leur 'empilements'. E : Mastocyte(flèche) (objectif x50).	37
Figure 8: Aspect histologique de la biopsie ostéomédullaire. A : Infiltration par des cellules de morphologie lymphoplasmocytaire, B : Mise en évidence d'une fibrose réticulinique C : Infiltrat diffus CD20+ en immunohistochimie D : Présence d'un contingent cellulaire à différenciation plasmocytaire CD138+ en immunohistochimie, (objectif x20).	37
Figure 9: Principaux diagnostics différentiels devant une polyglobulie.	71
Figure 10: A : substitution d'un nucléotide du codon et de l'acide glutamique par la valine . B : Polymérisation de HbS en milieu désoxygéné . C : changement de forme des hématies . D : obstruction micro circulatoire . Adhésion d'un réticulocyte (Rà puis d'une cellule falciforme ; amas hétéro cellulaire de neutrophiles (N) et d'hématies falciforme (EC : endothélium).....	83

Figure 11: Mécanisme physiopathologique de la vaso-occlusion : Au cours d'une hypoxie, la polymérisation de l'hémoglobine S entraîne une déformation du globule rouge qui devient rigide et provoque des bouchons au niveau des capillaires. 90

Figure 12: CAT diagnostique et thérapeutique face à un syndrome d'hyperviscosité. 110

Liste des tableaux

Tableau 1: Pathologies principales à l'origine de syndrome d'hyperviscosité avec estimation de la fréquence de SH au cours de ces pathologies	27
Tableau 2 : Manifestations cliniques observés au cours de la maladie de waldenstrom	29
Tableau 3 : le profil immunophénotypique de la maladie de Waldenstrom	41
Tableau 4 : Anomalies cytogénétiques décrites dans la maladie de Waldenström.....	43
Tableau 5: Stratégie diagnostique recommandée pour la MW, adaptée de	46
Tableau 6 : CRITERES DIAGNOSTIQUES POUR CLASSER LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES IGM BENIGNES ET LA MW.....	47
Tableau 7: critères d'initiation de traitement dans la maladie de waldenstrom	53
Tableau 8 : critères de réponse mise à jour d'après le 3 ème workshop international de la MW.....	53
Tableau 9 : Recommandations du 4 ème workshop international de la MW	56
Tableau 10 : index pronostique international pour les patients porteurs de la MW nécessitant la mise en route d'un traitement	59
Tableau 11: Classification OMS 2016	64
Tableau 12: Evolution des critères diagnostiques OMS au cours des années 2001_2008_2016.....	69
Tableau 13 : Principales étiologies du syndrome d'hyperviscosité	102



SOMMAIRE

I. Introduction	2
II. Physiopathologie	5
1. Définition de la viscosité	5
2. Terminologie de la viscosité	5
3. Principes physiques	6
III. Aspects hématologiques de la viscosité (Moyens de diagnostic)	8
1. Mesure de la viscosité	9
A. Unités de mesure	10
B . Effet de la température	11
C . Valeurs usuelles	12
D . Techniques de mesure	12
i. Les Fluides newtoniens et non newtoniens	12
ii. Viscomètres à tube (capillaire)	13
iii. Mesure du sang total	16
iv. Plage de mesure.....	17
IV. Diagnostic clinico-biologique du syndrome d'hyperviscosité	20
1) Syndrome d'hyperviscosité : une entité clinique	20
2) Manifestations cliniques	20
3) Manifestations biologiques	22
4) Fond d'oeil	24
V. Etiologies	27
1. la maladie de waldenström	28

1-1. Diagnostic clinico-biologique	28
a- Circonstances de découverte	28
b- Signes attribuables à l'infiltration tumorale.....	30
c- Signes attribuables aux propriétés physiques de l'IgM monoclonale.....	30
d-diagnostic biologique	33
1-2-Aspects hématologiques de la MW	47
1-3-Traitement de la MW	51
a-Indications de traitement	51
b-Les principaux critères de réponse	52
c-Options de traitement	53
1-3-Traitement DE L'HYPERVISCOSITE	57
1-4- Pronostic.....	57
2 - La polyglobulie de vaquez	60
2-1- introduction	60
2-2-physiopathologie	60
2-3 -manifestations cliniques	62
2-4-Diagnostic clinico-biologique	63
a-critères diagnostiques	63
b - Affirmer une polyglobulie vraie	64
c - Place de la biopsie médullaire.....	67
d - Place du dosage de l'EPO sanguine.....	67
e - Place de la culture des progéniteurs érythroïdes	67
2-5 Diagnostic différentiel	70

2-6- Traitement et évolution	71
a-Traitement	72
3-La drépanocytose.....	80
3-1 introduction	80
3-2-physiopathologie	80
3-3- Diagnostic clinico-biologique	84
3-4-les complications	89
i. Les complications aiguës vaso-occlusives	89
a. <i>Crise vaso-occlusive (CVO) douloureuse ostéo-articulaire</i>	89
b. Le syndrome thoracique aigu	90
c. Les autres complications vaso-occlusives	91
ii. . Les complications infectieuses.....	92
iii. Les complications chroniques.....	92
3-5. Les situations particulières	93
a. La grossesse	93
b. Les interventions chirurgicales.....	93
3-6 -Dépistage et diagnostic de la drépanocytose.....	94
a. Test de falciformation ou test d'Emmel	94
b. Test d'Itano ou test de solubilité	94
c. Electrophorèse de l'Hb (Principe, technique)	95
d.Dépistage néonatal	95
3-7-Prise en charge et actualités thérapeutiques	96
4-Autres étiologies du syndrome d'hyperviscosité	102

4-1 Autres gammopathies monoclonales	102
4.2. Les cryoglobulinémies	104
4.3. Syndromes d'hyperviscosité plasmatique au cours des connectives	105
4.4. Syndromes d'hyperviscosité de causes rares	106
VI. Prise en charge thérapeutique du syndrome d'hyperviscosité	109
1. Mesures non spécifiques.....	111
2. Plasmaphérèse	111
VII. Conclusion.....	116
Résumés.....	117
Références	121



Introduction

I. Introduction :

Le syndrome d'hyperviscosité (SH) est une urgence médicale diagnostique et thérapeutique [1]. Il se définit comme l'ensemble des symptômes et manifestations cliniques suite à l'augmentation de la viscosité sanguine ou plasmatique, entraînant un déséquilibre d'oxygénation tissulaire [2]; ces manifestations se regroupent dans la triade associant des troubles neurologiques, sensoriels et des manifestations hémorragiques.

Le syndrome d'hyperviscosité (SH) est un concept clinique composé de signes différents et non spécifiques et dont le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments contextuels, anamnestiques et clinico-biologiques.

Le FO semble être l'examen le plus spécifique pour confirmer le diagnostic du SH sans avoir nécessité la mesure de la viscosité plasmatique .

L'incidence de survenue du SH est inconnue, mais il s'agit d'une complication assez rare d'un grand nombre de pathologies. La physiopathologie est en rapport avec une élévation de la viscosité plasmatique ou avec une augmentation du nombre d'éléments figurés du sang et/ou une altération de l'habilité de ces cellules à circuler dans les capillaires.

Le SH dépend toujours d'un traitement de la pathologie en cause et d'un traitement symptomatique visant à baisser la viscosité sanguine.[3]

Wells (1970) a d'abord classé les syndromes d'hyperviscosité en 3 catégories:

1. Les syndromes d'hyperviscosité polycythémique, où la diminution de la fluidité du sang est attribuée à l'augmentation du nombre de globules rouges, comme mesuré par l'Hte.

2. Les syndromes d'hyperviscosité sclérocytaire, où la diminution de la fluidité est attribuée à des propriétés des globules rouges congénitalement moins déformables,

comme c'est le cas dans les anémies hémolytiques .

3. Les syndromes d'hyperviscosité sérique, dans lesquels la diminution de la fluidité est attribuée à une augmentation pathologique d'une protéine sérique, comme se produit dans les paraprotéïnémies.

Ces syndromes d'hyperviscosité sont caractérisés par des manifestations cliniques bien définies et bien connues (céphalées, vertiges, somnolence, troubles de la vision, insuffisance cardiaque et rénale, hémorragie ou thrombotiques dans la microcirculation), dont les symptômes sont attribuables à la perte primaire de la fluidité du sang et de l'altération qui en résulte de la circulation sanguine.

Cependant, l'augmentation de la viscosité du sang ont également été trouvés dans d'autres conditions pathologiques. Dans les maladies circulatoires, les dommages rhéologiques apparaissent le plus souvent en présence de tissus ischémiés [4].

L'augmentation de la viscosité entraîne un ralentissement du flux sanguin, une stagnation de ses constituants et une ischémie. Des interventions thérapeutiques peuvent être envisagées sur les différentes composantes du syndrome d'hyperviscosité: hémodilution, plasmaphérèse, dispersion des agrégats, agents agissant sur la déformabilité des globules rouges.



Physiopathologie

II. Physiopathologie:

1. Définition de la viscosité:

On peut définir la viscosité d'un fluide comme la résistance de ce dernier à s'écouler.

Ce mot tire son origine de la traduction latine du gui (*viscum album*) en référence aux propriétés du jus extrait de ses fruits, dont la consistance se rapproche de celle de la glue. Elle est une propriété spécifique à un fluide donné dont la valeur est dépendante des conditions de la température selon une relation inverse.

2. Terminologie de la viscosité :

La rhéologie est l'étude de la déformation et de l'écoulement des matières (c'est-à-dire les liquides).

Sous cette rubrique générale se trouve la résistance d'un liquide à l'écoulement. La mesure de cette résistance ou le frottement moléculaire interne est défini comme sa viscosité.

La viscosité est une propriété caractéristique d'un fluide et est généralement une constante pour un liquide donné à une température donnée (l'exception étant pour les fluides non newtoniens (voir les fluides, expliqués plus loin)).

La propriété de la viscosité est exposée seulement dans des conditions dynamiques, ce qui signifie que le fluide doit être en mouvement pour que la propriété de la viscosité soit observée.

Les méthodes de mesure du plasma, sérum et la viscosité du sang total nécessitent tous que l'échantillon flux. Le débit est fonction de la viscosité de l'échantillon.

Les échantillons à faible viscosité s'écoulent plus facilement que ceux à haute

viscosité.

3. Principes physiques :

La viscosité est définie par la conceptualisation d'un fluide stratifié en couches de molécules et un effet de cisaillement causé par le mouvement d'une couche sur une autre, produisant un frottement interne

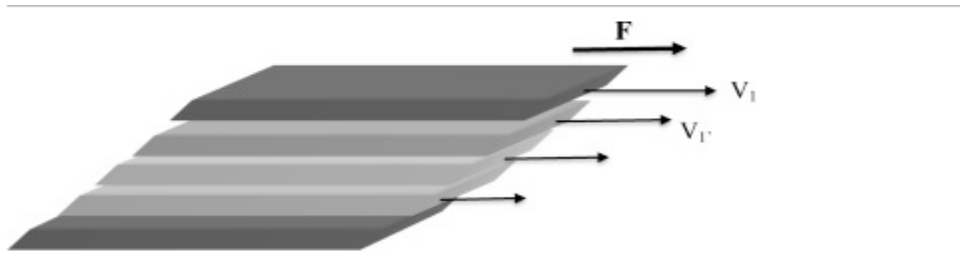


Figure 1: Représentation illustrative du flux laminaire et effet de la viscosité.

Lorsqu'une force F est appliquée sur une plaque, elle en résulte un déplacement du liquide (flux) à une vitesse V_1 . Les frictions internes du fluide, engendrent un mouvement de chaque lame par rapport à l'autre à une vitesse V_1' , de sorte que V_1'

Les couches conceptualisées se déplacent parallèlement à l'un l'autre dans ce qui est défini comme un flux laminaire. Dans l'écoulement laminaire les particules de fluide se déplacent en douceur et à une vitesse constante sans mélange appréciable entre les couches de fluide.

La viscosité est définie comme un rapport. En conceptualisant le fluide s'écoule comme les couches laminaires décrites précédemment (Figure 1), La viscosité est définie comme le rapport entre la contrainte de cisaillement et le taux de cisaillement. La contrainte de cisaillement est la force (F) appliquée à une couche de fluide pour qu'il glisse sur d'autres couches (Figure 1).

Le taux de cisaillement est le gradient de vitesse entre 2 couches parallèles dans un fluide en écoulement ($v_0 - v_1$) qui se produit à la suite d'une force, F , en unités exprimées en secondes à une puissance de moins 1, ou s^{-1} .

Les synonymes de viscosité comprennent la viscosité dynamique, la viscosité

absolue, et le coefficient de viscosité. La viscosité est identifiée dans les manuels modernes comme le grec minuscule lettre η (eta). [5]

*Aspects hématologiques
de la viscosité
(Moyens de diagnostic)*

III. Aspects hématologiques de la viscosité (Moyens de diagnostic) :

Pour de la majorité des fluides dits newtoniens, le coefficient de viscosité a une valeur indépendante de la vitesse d'écoulement (cas du plasma) mais sera précisée par leurs compositions en eau et en macromolécules (globulines, albumine, fibrinogène). Cette règle ne s'applique pas au sang total. Comme les autres fluides non newtonien, sa viscosité n'est pas une propriété stable, mais variable selon les conditions d'écoulement : elle diminue d'autant que le flux (*shear rate*) augmente (Figure 2).

Elle relève de nombreux facteurs tels que la viscosité plasmatique, la quantité et le type de cellules sanguines. Les globules rouges étant les principales cellules circulantes, l'hématocrite, leur propriété d'agrégabilité et leur déformabilité y jouent un rôle important (Figure 2).

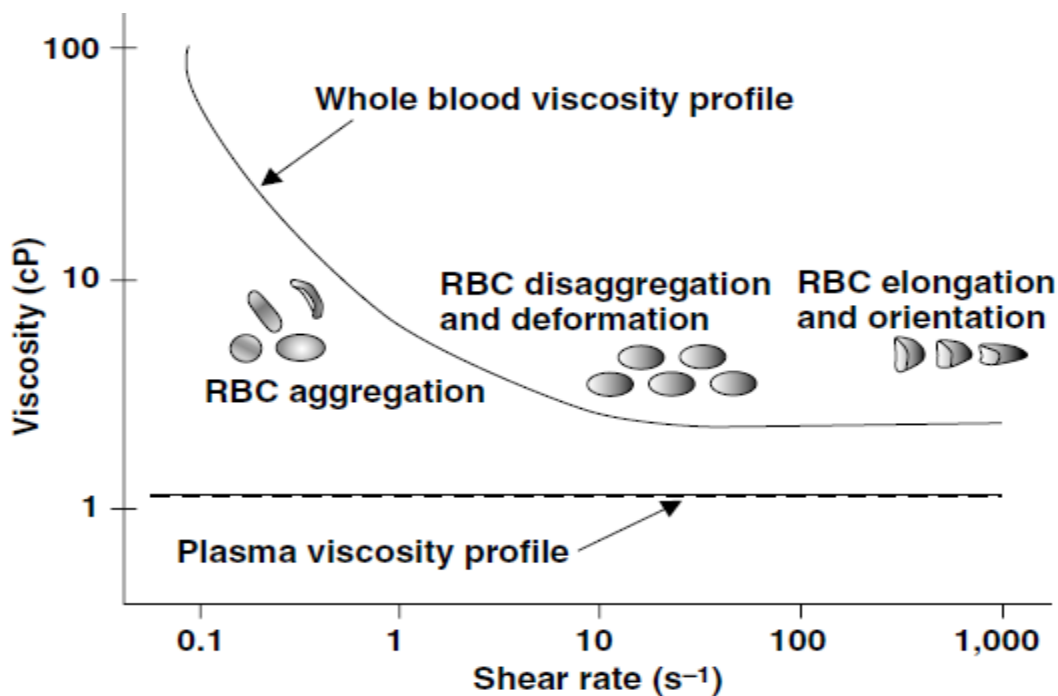


Figure 2: Variation des viscosités du sang total et du plasma en fonction du taux de cisaillement.

Le plasma qui est considéré comme fluide newtonien conserve une viscosité constante

à la différence du sang total dont la viscosité varie avec la vitesse d'écoulement.

Ce caractère est principalement attribuable aux globules rouges.

Le sérum ou le plasma sont constitués d'eau et de protéines de PM variables. Les interactions inter-protéiques ont une énorme importance en rhéologie sanguine. Pourtant, des altérations même minimales peuvent aboutir à des conséquences en pathologie [6].

L'augmentation de la concentration d'une ou plusieurs protéines plasmatiques pourrait provoquer une augmentation des résistances internes à l'écoulement du flux sanguin normal dans les vaisseaux, à l'origine des symptômes qui en résultent.

Les variations de la viscosité plasmatique engendrée par une protéine relèvent de plusieurs éléments : son PM, sa structure, sa capacité à former des agrégats et sa concentration.

La viscosité plasmatique sera d'autant plus affectée que la protéine a une structure asymétrique, un PM élevé, une capacité importante à former des agrégats, et une sensibilité aux variations de pH et de température [7]

1. Mesure de la viscosité :

Pour mesurer la viscosité d'un échantillon, les viscosimètres modernes mesurent généralement le débit du fluide à une force ou, inversement, la quantité de force nécessaire pour atteindre un débit prédéfini. Il est peu importe de savoir quelle méthode est utilisée pour la mesure de la viscosité du plasma et du sérum.

Le résultat devrait être le même, car le plasma et le sérum sont des fluides newtoniens. En d'autres termes, leurs viscosités sont les mêmes, quelle que soit la vitesse à laquelle ils circulent.

Toutefois, cette dernière méthode est la plus convenable pour la mesure de la viscosité du sang entier, car le sang entier est un fluide non newtonien. Cette dernière varie en fonction du débit. Par conséquent, le taux de débit (proportionnel au taux de

cisaillement) devrait idéalement être parfaitement contrôlée et spécifiée avec précision lors de la mesure de la viscosité du sang total afin de favoriser l'uniformisation des mesures.

La majorité des viscosimètres n'ont pas la capacité de régler le taux de cisaillement. Celles qui dérivent de la viscosité d'un fluide par mesurer la force nécessaire pour atteindre le taux de cisaillement spécifié.

Par exemple, une force plus importante sera nécessaire pour provoquer un sirop d'érable à couler que ce qui sera nécessaire pour l'eau. Par en mesurant la force, l'instrument peut calculer la viscosité.

Le viscosimètre Wells-Brookfield (type à plaque conique) fonctionne de cette façon.

A. Unités de mesure :

L'unité de viscosité dans le système métrique est l'équilibre, nommé en l'honneur du médecin français Jean Poiseuille (1797-1869), qui a déterminé expérimentalement la relation mathématique qui est devenue connue sous le nom de Loi de Poiseuille.

L'équilibre est généralement exprimé en unités CGS (centimètre-gram seconde) sous forme de dyne-seconde par cm² ou de grammes par centimètre seconde. Les unités du Système International, par contre, sont basées sur le système MKS (mètre-kilogramme-seconde).

Dans le système MKS, l'équilibre est remplacé par la seconde pascal (ou Pa-s). Les valeurs de viscosité pour les fluides biologiques sont généralement données en centipoise (cP), qui est égale à 1/100 d'un poise et est une unité plus pratique et courante. De même, ceux qui utilisent le MKS système d'unités exprimant la viscosité en milli-Pascal- seconde (mPa-s). Un cP est égal à un mPa-s. Nous utiliserons cP dans ce mais ils sont utilisés de façon interchangeable dans la littérature.

La viscosité de l'eau pure à 20°C (68°F) est de 1,002 cP, ou pratiquement 1 cP.

Ce fait est pertinent pour les laboratoires cliniques qui expriment la viscosité comme une mesure relative à l'eau plutôt qu'en centipoise ou en milli-pascal- seconde.

Beaucoup des laboratoires cliniques expriment la viscosité comme étant le temps pour qu'un certain volume de sérum s'écoule d'une pipette divisé par le temps pour le même volume d'eau de s'écouler. En tant que ratio, le nombre n'a pas d'unités.

Cependant, à 68°F, l'eau a une viscosité de 1,002 cP dans la salle la température est généralement un peu plus élevée que 68°F, mais pour tous à des objectifs pratiques, le ratio se rapproche de la réalité en centipoises ou en milli-pascal-seconde. Donc, la viscosité relative par rapport à l'eau est très proche de la viscosité absolue en cP.

B. Effet de la température :

Sous la pression atmosphérique, la viscosité des liquides diminue avec l'augmentation de la température, généralement d'environ 2 % par degré centigrade. [5]

Cela reflète le fait que les molécules sont moins étroitement liées entre elles à une température plus élevée, et, par conséquent, la friction entre eux est moins.

Dans la pratique, au quotidien, cela signifie que les échantillons de patients prélevés dans un réfrigérateur auront une viscosité différente de celles qui sont autorisées à s'équilibrer à la température ambiante.

De même, l'eau utilisée comme fluide de référence aura une viscosité différente à des températures différentes.

Pour cette raison, il est important que les mesures soient effectuées à une température constante, soit dans un environnement raisonnablement contrôlé (p. ex., température ambiante) ou dans un bain-marie à température constante.

Les liquides doivent être laissés suffisamment longtemps pour s'équilibrer à la température choisie pour la mesure. Le site devrait idéalement être déterminé à cette même température. Pour des raisons de commodité, de nombreux laboratoires cliniques travaillent à température ambiante .

C _Valeurs usuelles :

La viscosité plasmatique est habituellement exprimée en tenant compte celle de l'eau. Les valeurs de références de viscosité relative à 37° C varient entre 1,4 et 1,8 cP [5] [6].

Les manifestations cliniques apparaissent en générale pour des valeurs qui dépassent 4 ou 5 cP [2] [8].

D'ailleurs, il existe des variations interindividuelles importantes des valeurs mesurées de viscosité en les dépassant les patients deviennent symptomatiques [9].

Ainsi, quelque soit la méthode utilisée, celle-ci devra être reproductible, réalisée au mieux dans le même laboratoire, afin de proposer une prise en charge thérapeutique avant que les symptômes apparaissent.

D _Techniques de mesure :

i. Les Fluides newtoniens et non newtoniens

Pour la plupart des fluides, tels que le plasma ou le sérum, la viscosité d'un liquide est une propriété inhérente du liquide lui-même.

La viscosité mesurée est la même, peu importe si le fluide s'écoule lentement ou rapidement. Les fluides présentant une viscosité constante quelque soit le débit sont appelés : fluides Newtoniens .

Les fluides newtoniens sont généralement homogènes. L'eau, le plasma, et le sérum se comportent comme des fluides newtoniens.

Les fluides qui changent de viscosité en réponse aux variations de débit sont appelés fluides non newtoniens.

Le sang entier se comporte comme un fluide non newtonien. Par conséquent, la mesure de la viscosité de sang total exige qu'un laboratoire établisse une plage de référence au taux de cisaillement qui est particulièrement testé.

La principale raison pour laquelle le sang entier se comporte comme un fluide non newtonien est liée au comportement des GR pendant l'écoulement; (figure 2)

Le sang entier se comporte comme un fluide non newtonien. Alors que le plasma a une viscosité constante indépendamment du taux de cisaillement, la viscosité du sang total dépend du débit. Ce comportement est en grande partie dû aux érythrocytes. (figure 2) [7]

Les faibles taux de cisaillement (faibles vitesses d'écoulement), agrégation des globules rouges, ce qui augmente la résistance à l'écoulement (viscosité) du sang total. Au fur et à mesure que la vitesse de l'écoulement augmente, les agrégats de RBC se dissocient et s'alignent de manière plus rationnelle.

Comme les vitesses d'écoulement augmentent encore, les GR commencent à se déformer et prennent une forme allongée qui diminue encore la résistance à l'écoulement. Ce système non newtonien caractéristique du sang total complique la mesure de la viscosité du sang total et restreint les types d'instruments qui peuvent la mesurer avec précision et de façon reproductible.

Les mesures de la viscosité sont effectuées à l'aide d'instruments connus sous le nom de viscosimètres et qui entrent dans les catégories générales de type de tube (temps de décharge), corps tombant (chute chronométrée), et viscosimètres rotatifs (couple de traînée).

ii. Viscomètres à tube (capillaire)

Il existe 3 formes cliniques relativement courantes de viscosimètres capillaires.

Ils impliquent tous le passage de plasma ou de sérum à travers un tube de verre ou de plastique rétréci ("le capillaire"). La viscosité est calculée en mesurant le temps du fluide à s'écouler sur une distance prédéfinie le long du tube. Plus le liquide est visqueux, plus il met de temps à s'écouler.

La méthode la plus simple consiste à utiliser une pipette volumétrique, tenue verticalement par le technicien médical de laboratoire. Le temps pour que l'eau descende d'une marque de pipette supérieure à une marque de pipette inférieure est mesuré en premier. Après avoir rincé et séché la pipette pour éviter toute contamination croisée, l'échantillon clinique est mesuré.

Le résultat est exprimé sous forme d'un rapport du temps d'écoulement de l'échantillon divisé par le temps d'écoulement de l'eau. Parce que l'eau a une viscosité d'environ 1,0 cP à la température ambiante, le rapport se rapproche de la mesure en unités centipoises.

Un inconvénient de cette méthode est qu'elle est susceptible à l'erreur associée à un chronomètre manuel. La nature manuelle de cette méthode consomme plus de temps.

Le viscosimètre Ostwald est un appareil plus sophistiqué exemple d'un viscosimètre à capillaire. L'original Ostwald design (Figure 3) se compose d'un tube en U en verre, dont le membre contient un petit bulbe (vaisseau d'écoulement) se déversant dans un tube capillaire, alors que l'autre membre contient un tube de plus grand diamètre avec une ampoule plus grosse (recevant) près du fond.

L'échantillon de plasma ou de sérum est aspiré dans la petite partie capillaire, qui a 2 marques gravées sur sa longueur. L'aspiration est alors libérée, permettant à l'échantillon de s'écouler vers le bas.

L'opérateur mesure le temps d'écoulement du fluide de la partie supérieure à la partie inférieure de la marque inférieure. Au cours des 80 dernières années, le design Ostwald a été modifié pour minimiser les corrections mathématiques.

Comme avec la méthode de la pipette manuelle, la précision des résultats dépend toujours de la compétence de l'opérateur.



Figure 3: Viscosimètre de type Ostwald.

Le viscosimètre Harkness est essentiellement une version du viscosimètre Ostwald. Comme la configuration Ostwald, le Harkness mesure le temps pour le plasma ou le sérum pour s'écouler sur une distance définie dans les tubes capillaires.

La configuration de harkness est complexe mais plus précise à cause de la synchronisation électronique. Le viscosimètre Harkness est divisé en 3 sections (Figure 4) : un conteneur d'échantillon (montré sur le côté droit de la figure 4), une section de réservoir salin (montré sur le côté gauche de la figure 4), et une section centrale contenant du mercure pour la fonction de chronométrage.

Le capillaire est horizontal, et toute la moitié inférieure de l'unité est immergée dans un bain-marie à température contrôlée. L'unité Harkness exige que le mercure effectue la fonction de chronométrage automatique, un désavantage pour l'utilisation en laboratoire.

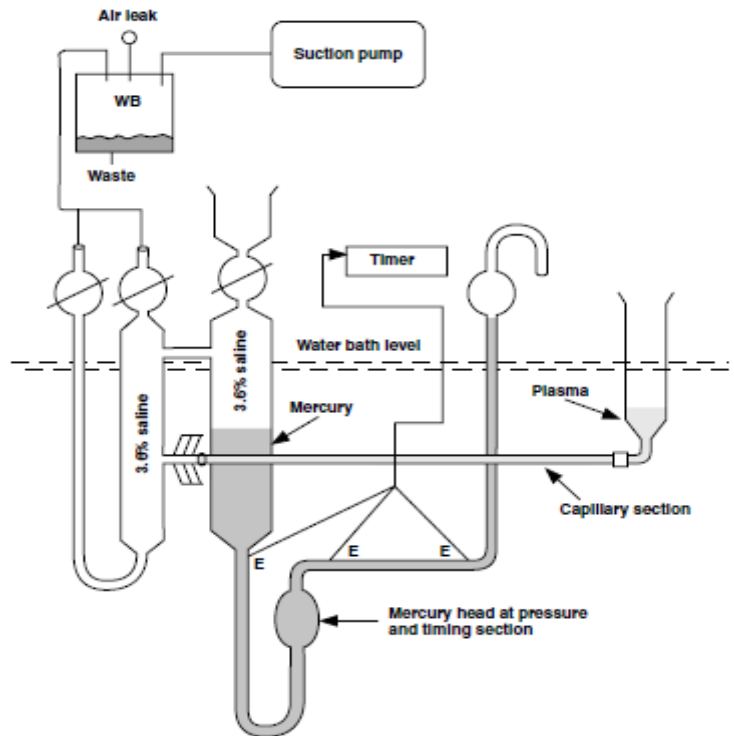


Figure 4: Représentation schématique du viscosimètre Harkness : Lorsque le plasma traverse la section capillaire (de droite à gauche), la pression est transmise par la solution saline à la colonne de mercure ; les électrodes détectent le mercure lorsqu'il passe ; ce qui permet un chronométrage précis ;
E ; électrode ; WB ; bouteille de wouffle ; modifié par le comité international de normalisation en hématologie

Outre le coût, il existe une variété de caractéristiques pertinentes à considérer dans le choix d'un viscosimètre.

iii. Mesure du sang total :

S'il y a une raison de mesurer la viscosité du sang total, un viscosimètre qui contrôle le taux de cisaillement à un niveau prédéfini (par exemple, viscosimètre à cône) est préférable parce que le sang se comporte comme un fluide non newtonien.

Relativement peu de laboratoires mesurent la viscosité du sang total parce que le seuil de décision clinique quant à l'intervention générale est basé sur la viscosité du sérum ou du plasma.

Les symptômes du syndrome d'hyperviscosité n'apparaissent généralement pas sous une viscosité plasmatique ou du serum de 3,0 cP. [10] [11]

Il existe des données corrélatives limitées et quelque peu datées qui suggèrent que la viscosité du sang total, mesurée à de faibles taux de cisaillement, pourrait être une meilleure prédicteur de l'issue clinique du syndrome d'hyperviscosité. [12] [10]

La mesure du sang est cependant plus complexe, car elle est affectée par la valeur de l'hématocrite et le taux de cisaillement entre autres facteurs.

C'est peut-être pour cette raison que la complexité supplémentaire et l'absence d'une nette amélioration de la corrélation des résultats cliniques pour le syndrome d'hyperviscosité, la mesure de la viscosité du sang total n'est pas très répandue dans le laboratoire clinique.

iv. Plage de mesure

Pour la mesure clinique, un viscosimètre avec une réponse d'environ 1 à 10 cP sera le plus désirable. Les viscosimètres sont disponibles dans un large assortiment, certains pouvant mesurer des matériaux très visqueux, tels que les peintures et les huiles, ayant des viscosités de centaines ou de milliers de centipoise.

Une gamme dynamique aussi large peut se situer au niveau du sacrifice d'une réponse linéaire sensible à l'extrémité très basse, qui est tout ce qui est généralement adéquat dans un contexte clinique.

Un grand nombre des plages de référence sont inférieures à 1,8 cP, selon la température et si le sérum ou le plasma est mesuré. [13] [5]

La mesure de la viscosité se fait grâce à un viscosimètre. Les méthodes utilisées actuellement ont peu évolué depuis les travaux de Waldenström.

Le viscosimètre à tube capillaire dont le plus courant est le viscomètre d'Oswald (Figure 3) reste la méthode la plus pratiquée d'après les données publiées en 2010 par le collège américain de pathologie [14] .

Ce type de viscomètre mesure le temps d'écoulement d'un liquide tout au long d'un capillaire.

La viscosité est alors proportionnelle au temps indispensable à un échantillon de plasma ou de sérum pour parcourir le tube sous l'effet de la gravité.

Seule la viscosité des fluides newtoniens peut être ainsi mesurée. Le résultat est généralement exprimé sous forme d'un ratio entre le temps sollicité par l'échantillon de sérum/plasma et celui d'un liquide de référence (comme l'eau) pour traverser le tube sous l'effet de la gravité.

La viscosité de l'eau pure à 20°C étant proche de 1 cP, en pratique, la viscosité relative est alors assimilable à celle de l'échantillon en centipoise à cette température.

Néanmoins, la plupart des laboratoires effectue la mesure à température ambiante ou à 37 °C, pouvant alors fausser voire sous-estimer la valeur réelle de la viscosité de l'échantillon [1][5].

Le résultat peut être récupéré en 3 h. Depuis Oswald, la méthode s'est automatisée, comme le viscomètre de Harkness, mais le concept reste identique. Malgré qu'elle est peu standardisée, cette méthode est considérée comme le gold standard [1].

D'autres méthodes, partiellement ou globalement automatisées, sont disponibles à l'heure actuelle. Il s'agit particulièrement des viscosimètres à cylindre rotatif et à chute à bille. Pourtant, ces méthodes restent d'utilisation plus confidentielle [14] .

*Diagnostic clinico-biologique
du syndrome d'hyperviscosité*

IV. Diagnostic clinico-biologique du syndrome d'hyperviscosité :

1) Syndrome d'hyperviscosité : une entité clinique

Le SH se définit comme l'ensemble des symptômes en rapport avec l'augmentation de la viscosité du sang [9]

On distingue schématiquement les SH plasmatiques (SHP), en rapport avec l'élévation du taux de protéines dans le plasma , et les SH cellulaires (SHC), en rapport avec une augmentation du nombre d'éléments figurés dans le sang et/ ou une altération de leur habilité à circuler dans les vaisseaux (Tableau 1) [4] [2].

Le SH, quelque soit son étiologie, est une urgence diagnostique nécessitant une PEC en soins intensifs hématologiques.

2) Manifestations cliniques :

Le SH se manifeste par un cortège de symptômes variables qu'il est très utile de rechercher à l'interrogatoire et à l'examen clinique.

La triade de Waldenström, décrite initialement en 1944,regroupe des signes visuels, des hémorragies et des signes neurologiques [9] .

Les signes ophtalmologiques peuvent se manifester par une baisse de l'acuité visuelle, parfois des phosphènes voire des myodésopsies.

Le FO doit être réalisé par défaut d'une manière systématique devant toute suspicion de SH.

Il peut détecter des signes évocateurs avec une dilatation des vaisseaux réiniens « en chapelet de saucisses », des hémorragies réiniennes, des nodules cotonneux et des micro-anévrismes.

Dans les formes les plus graves, il peut y avoir une thrombose de la veine centrale de la rétine et un oedème papillaire. Le pronostic de l'atteinte rétinienne

dépend de la viscosité plasmatique [15].

Le fond d'œil (FO) étant la plupart du temps difficile à réaliser en urgence, on peut être amené à débiter le traitement lors de la suspicion de SH sévère sans attendre la réalisation de cet examen.

Du fait de la grande sensibilité de cet examen, on peut considérer qu'un fFO normal permet d'exclure le diagnostic de SH.

Par ailleurs, il s'agit d'un examen parfois compliqué (coopération du patient, ininterprétable en cas de cataracte, etc.) et opérateur-dépendant, ce qui impose son contrôle en cas de forte suspicion de SH.

Le syndrome hémorragique est généralement cutanéomuqueux avec des épistaxis et des ecchymoses qui apparaissent en premier.

Il en résulte le plus souvent suite à des anomalies des fonctions plaquettaires comme résultat de l'hyperprotidémie et peut être majoré par une éventuelle coagulopathie adjacente.

Parmi les troubles neurologiques en rapport avec les SH, on note un ralentissement psychomoteur, des céphalées, des acouphènes, des vertiges avec ou sans ataxie. Dans les cas les plus graves, on peut observer des syndromes confusionnels, des comas et des AVC [9] [16].

On peut également observer des signes cardiovasculaires et respiratoires.

L'hyperviscosité va en effet favoriser la stase et les thromboses. L'hémodilution peut se compliquer d'un tableau d'insuffisance cardiaque avec OAP de surcharge [17].

Le syndrome de leucostase est le SHC associé aux hémopathies agressives, principalement les leucémies aiguës hyperleucocytaires.

On peut y remarquer plus volontiers que dans les autres types de SH des signes respiratoires sévères, des hémorragies intracérébrales et un priapisme.

On trouve très fréquemment une difficulté de savoir quelle part des signes cliniques revient au SH et quelle part revient aux troubles de la coagulation induits par l'hémopathie adjacente (thrombopénie centrale, CIVD, etc.), à l'éventuel syndrome de lyse tumorale et à l'infiltration des organes par les cellules tumorales [18].

On note souvent des signes généraux à type d'asthénie et peuvent s'y associer les signes d'une altération de l'état général de l'éventuelle hémopathie sous-jacente (fièvre, sueurs nocturnes, anorexie).

3) Manifestations biologiques :

On observe de nombreuses manifestations biologiques qui sont non spécifiques, comme la présence de rouleaux d'hématies au frottis sanguin, évoquant l'hyperagréabilité érythrocytaire (Figure 5).

Quand elle est réalisée, la mesure de la VS est augmentée. Une anémie par hémodilution est classique, ainsi qu'une pseudo-hyponatrémie ou une hypercalcémie [19].

Les mesures de la kaliémie ou de la glycémie peuvent être faussées.

Les interactions entre une immunoglobuline présente à un taux élevé et les facteurs de coagulation (V-VII-VIII, fibrinogène) peuvent perturber les tests de coagulation. Enfin, des cas d'insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire sont possibles [20] .

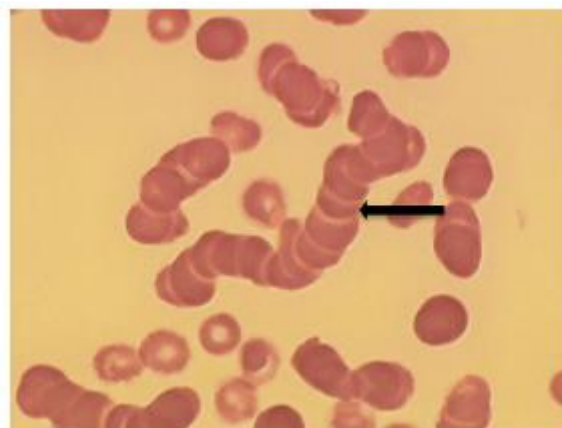


Figure 5: hématies en rouleaux

➤ **Biologie standard :**

Certains éléments biologiques peuvent étayer le diagnostic de SH ; sans avoir recour à la mesure de la viscosité plasmatique non réalisée en routine .

La difficulté voire l'impossibilité d'obtenir des résultats biologiques à partir des prélèvements sanguins peut s'observer dans les formes les plus sévères de SH avec des difficultés techniques de prélèvement et une hémolyse rapide dans les tubes de sang..

Cela s'observe essentiellement dans le cadre des hémopathies myéloïdes de haut grade (leucémies aiguës) où les prélèvements sanguins doivent être atransportés et traités rapidement aux laboratoires du fait de modifications importantes in vitro

En cas de SHP, la présence d'une grande hyperprotidémie est évocatrice, surtout quand elle s'associe à la présence d'hématies en rouleaux sur le frottis sanguin [1].

En cas de SHC, on peut observer au frottis sanguin une hyperleucocytose composée de cellules anormales au cours des hémopathies ou des hématies falciformées au cours des crises vaso- occlusives de la drépanocytose.

Il peut y avoir, du fait de l'hyperviscosité, des stigmates biologiques de dysfonctionnement de tous les organes (altération des échanges gazeux, insuffisance rénale aiguë, CIVD, etc.).

➤ **Biologie spécialisée :**

Comme on a vu précédemment, l'hyperviscosité plasmatique peut être confirmée par une mesure de la viscosité [9] .

Dans le cadre des SHP, l'électrophorèse des protéines sériques montre une hypergammaglobulinémie le plus souvent monoclonale. Ce pic monoclonal peut être

caractérisé par immunofixation.

Il est tolérable que l'on n'observe souvent pas de SHP pour des taux d'IgG monoclonale inférieurs à 40 g/l, des taux d'IgA inférieurs à 60 g/l, des taux d'IgM inférieurs à 30 g/l [21] .

Il est à noter qu'il existe de grandes variabilités interindividuelles dans le seuil de survenue de SHP, certains patients « tolérant » des taux extrêmement augmentés de paraprotéines.

Cependant, pour un même patient, le seuil du taux de protéines pour lequel les symptômes réapparaissent est assez reproductible.

La présence d'une activité cryoglobuline chez les immunoglobulines en excès peut rendre les patients symptomatiques à des seuils plus bas que ceux précédemment mentionnés [22] .

La recherche de cryoglobuline est à effectuer sur des tubes transportés rapidement au laboratoire à 37 °C.

Dans le cadre des SHC, la NFS et le frottis sanguin permettent d'identifier les cellules anormales en excès (blastés, globules rouges, lymphocytes matures, etc.).

Le bilan peut être accompli par un myélogramme, une analyse phénotypique des cellules circulantes, une recherche de clonalité, un caryotype et une analyse en biologie moléculaire.

Il est plus fréquent d'observer des SHC (leucostase) au cours des LAM par rapport aux LAL et au sein des LAM au cours de celles s'accompagnant d'un contingent monoblastique (LAM 4 et 5).

4) Fond d'oeil :

Les modifications des propriétés rhéologiques du sang sont directement à l'origine des lésions observés sur la rétine, liée à l'atteinte de la microcirculation rétinienne centrale que périphérique [23] .

Le fond d'oeil réalisé en urgence retrouve habituellement des vaisseaux dilatés, tortueux, secondairement à la stase sanguine (Figure 6). La présence de veines rétiniennes dilatées prenant un aspect en « saucisse » est quasi pathognomonique [24] .

Une thrombose de la veine centrale de la rétine n'est pas exceptionnelle [25]. Des hémorragies en flammèches, un oedème papillaire ou des exsudats sont éventuels [24].

Ces manifestations ophtalmologiques pourraient être précoces au cours du SHV, particulièrement observés dans la MW. Menke et al. [26] ,

Dans une étude portant sur 46 patients atteints de MW, retrouvaient des anomalies fundoscopiques pour des valeurs de viscosités plasmatiques modérément élevées, de l'ordre de 2,1 cP.

Par ailleurs, il existait une corrélation positive entre le taux du pic IgM plasmatique et le diamètre des vaisseaux rétiniens veineux ou artériels.

Une régression rapide des lésions est souvent observée avec la plasmaphérèse et le traitement étiologique [27] [15] .

Le fond d'oeil constitue donc un élément indispensable lors de la prise en charge d'un SH, tant pour le diagnostic que pour l'évaluation du pronostic et de l'efficacité du traitement.

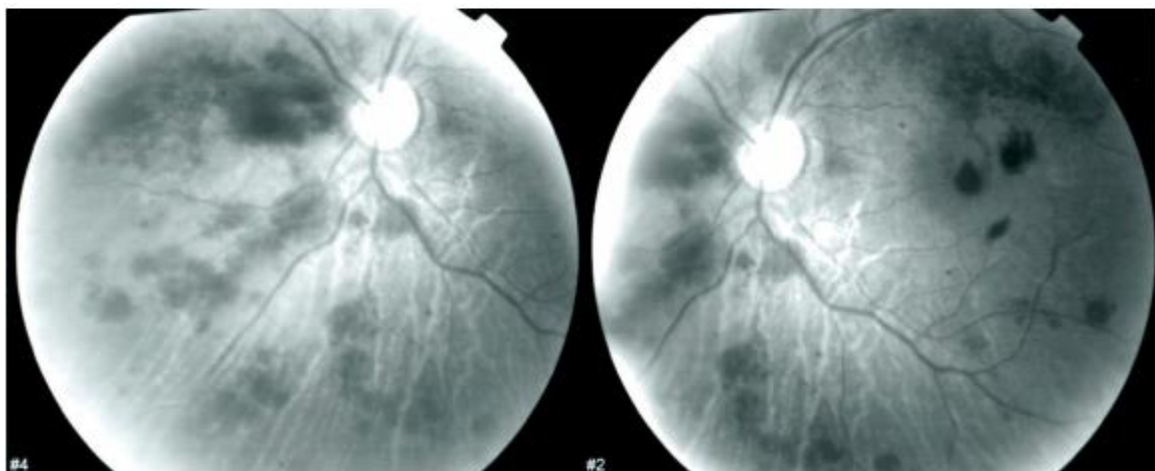


Figure 6: FO avec angiographie à la fluorescéine mettant en évidence des dilatations veineuses, nombreuses avec des hémorragies rétiniennes

Etiologies



V. Etiologies :

le tableau suivant regroupe les différentes pathologies responsables du syndrome d'hyperviscosité dans ses deux types plasmatique et cellulaire : [2]

Tableau 1 Principales pathologies à l'origine de syndromes d'hyperviscosité (SH) avec estimation de la fréquence de SH au cours de ces pathologies			
Type de syndrome d'hyperviscosité	Pathologie	Protéine/cellule responsable	Examens complémentaires
Plasmatique	Maladie de Waldenström (fréquent)	IgM monoclonale > 30 g/l	Protidémie (↑) Électrophorèse des protides (pic monoclonal)
	Myélome multiple (rare)	IgG monoclonale > 40 g/l, A > 60 g/l, D, E	Immunoélectrophorèse des protides (pic IgM, IgA, IgD, IgE)
	Cryoglobulinémie, polyarthrite rhumatoïde (très rare)	Complexes immuns (Ig monoclonale-monoclonale, monoclonale-polyclonale, polyclonale-polyclonale)	Protidémie (↑) Recherche cryoglobuline (tube acheminé au laboratoire à 37 °C) Facteur rhumatoïde
	Syndrôme de Gougerot-Sjögren, maladie de Castleman, VIH (très rare)	IgG polyclonales	Électrophorèse des protides (hypergammaglobulinémie polyclonale) Autoanticorps Sérologie/PCR HHV8 Sérologie VIH
Cellulaire quantitatif	LAM hyperleucocytaire (fréquent)	Blastes myéloïdes > 100 G/l (contingent monoblastique M4 et M5)	NFS + frottis sanguin Immunophénotypage (myélogramme, cytoponction ganglionnaire...)
	LAL hyperleucocytaire (rare)	Blaste lymphoïde > 300 G/l	
	LMC (rare)	Myélémie équilibrée > 300 G/l	
	LLC (très rare)	Lymphocytes matures > 500 G/l	
	Polyglobulie de Vaquez, polyglobulies secondaires (très rares)	Globules rouges	NFS
Cellulaire qualitatif	Drépanocytose (très rare)	Globules rouges falciformés	NFS + frottis sanguin Électrophorèse de l'hémoglobine Dosage d'HbS
	Sphérocytose héréditaire, thalassémie majeure (très rare)	Globules rouges rigides	Électrophorèse de l'hémoglobine Études membranes globules rouges

Tableau 1: Pathologies principales à l'origine de SH avec estimation de l'incidence de SH au cours de ces dernières.

Plusieurs pathologies sont à l'origine du syndrome d'HV ; dans cette étude on va se limiter volontiers à la maladie de Waldenström comme exemple fréquent du syndrome d'hyperviscosité plasmatique ; la polyglobulie de Vaquez et la drépanocytose comme des exemples du syndrome de l'hyperviscosité cellulaire. (Quantitatif et qualitatif par ordre respectif)

1. la maladie de Waldenström:

La maladie de Waldenström est un syndrome lymphoprolifératif chronique caractérisé par une infiltration médullaire par des lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes qui sécrètent une IgM monoclonale.

Plus d'un tiers des patients est asymptomatique au diagnostic.

Les manifestations cliniques sont liées à l'infiltration tumorale (cytopénies) et/ou aux propriétés physico-chimiques ou auto-anticorps de l'IgM.

La moyenne de survie est de 5 à 8 ans selon les études, mais 20 % des patients survivent plus de 10 ans, et 10 à 20 % meurent d'une autre cause. Le traitement n'est démarré que chez les patients symptomatiques.

La principale hémopathie liée à une IgM monoclonale est la MW. Sa présentation habituelle est hématologique avec la mise en évidence d'un pic monoclonal IgM associé à un infiltrat lymphoplasmocytaire polymorphe et mastocytaire médullaire [28]

1-1. Diagnostic clinico-biologique :

a- Circonstances de découverte :

L'âge moyen des patients au diagnostic varie entre 63 et 68 ans, et 55% à 70% sont des hommes [29].

Une estimation exacte de la prévalence de la MW est difficile, car les critères diagnostiques sont longtemps restés mal définis, et également en raison de l'existence de formes asymptomatiques [30]

La MW est une maladie hétérogène et les symptômes à l'origine de la découverte de la maladie sont très variés [28] [31]

Les patients sont fréquemment diagnostiqués fortuitement avec une forme asymptomatique suite à la réalisation d'une EPS en routine ou dans le bilan d'une vitesse de sédimentation élevée [32] .

De nombreux patients présentent des signes non spécifiques, le plus souvent une asthénie. La présence de signes d'évolutivité, tels que sueurs nocturnes, fièvre ou fébricule vespérale, amaigrissement supérieur à 10% de poids du corps est exclusif [32] .

Les autres signes peuvent être soit une conséquence de l'infiltration tumorale, essentiellement médullaire, soit une manifestation de l'immunoglobuline monoclonale IgM, les deux mécanismes pouvant coexister (tableau 2).

Cause	Symptômes
Infiltration tumorale	Cytopénies Fièvre Sueurs nocturnes Amaigrissement Adénopathies Organomégalie
IgM sérique : propriétés physico-chimiques	Hyperviscosité Cryoglobuline de type I Interaction protéines-protéines Dépôts amyloïdes ou IgM
IgM sérique : propriétés antigéniques	Cryoglobuline du type II Neuropathies Agglutinines froides

Tableau 2 :Manifestations cliniques observés au cours de la maladie de waldenstrom [29] [33]

b- Signes attribuables à l'infiltration tumorale

L'infiltration médullaire tumorale est fréquemment responsable de cytopénies, même si l'hémogramme peut être normal. L'anémie, d'intensité modérée ou sévère, constitue l'indication de traitement la plus fréquente. Son origine peut être liée à une insuffisance médullaire mais aussi être expliquée, d'une part, par l'hémodilution en cas de taux élevé d'IgM et par l'hyperviscosité, d'autre part, qui entraîne une diminution de la sécrétion d'érythropoïétine [34]

Dans environ 20 % des cas il existe une thrombopénie dont le mécanisme est principalement lié à l'insuffisance médullaire.

L'existence d'une lymphocytose sanguine est rarement décrite (inférieure à 15% des patients). Des neutropénies peuvent être présentes au diagnostic, mais un tableau de pancytopénie est plus rare.

c- Signes attribuables aux propriétés physiques de l'IgM monoclonale

La taille importante et la concentration élevée de l'IgM monoclonale entraînent une augmentation des résistances vasculaires et de la viscosité sanguine.

Le syndrome d'hyperviscosité est une manifestation classique de la maladie de Waldenström, mais seuls 15 % des patients présentent ce syndrome au diagnostic. Dans ce cas, le taux d'IgM monoclonal est souvent supérieur à 30 g/L, même si une importante variabilité inter-individuelle est observée.

Les symptômes les plus fréquents sont des céphalées, des épistaxis, des troubles visuels. D'autres signes, cardiaques ou neurologiques, sont possibles.

Une défaillance cardiaque peut survenir, en raison de l'expansion du volume plasmatique, par augmentation de la pression oncotique.

Le syndrome de Bing-Neel, établi peu après la description initiale de la MW, se définit par des céphalées, des vertiges, une hypoacousie, une ataxie, un nystagmus, une diplopie et des troubles de conscience pouvant mener au coma [35]

Sur le plan ophtalmologique, l'examen du fond d'oeil peut révéler des dilatations veineuses, des hémorragies rétinienues et des exsudats cotonneux [26].

Le traitement de référence est la plasmaphérèse en urgence, puis la prise en charge spécifique de la MW.

Les transfusions de concentrés érythrocytaires doivent être limitées en cas de taux d'IgM élevé ou de syndrome d'hyperviscosité.

L'interaction de l'IgM avec les plaquettes et les facteurs de coagulation peut entraîner des thrombopathies et des anomalies de la coagulation, de type hémophilie ou maladie de Willebrand acquise ou des défauts de la fibrinoformation.

La précipitation de l'immunoglobuline monoclonale au froid est responsable d'une cryoglobulinémie de type I constatée chez 20 % des patients, mais moins de 5 % des patients sont symptomatiques : syndrome de Raynaud, arthralgies, purpura, ulcères cutanés.

Les manifestations cliniques des gammapathies peuvent être spécifiques du type d'immunoglobuline et la connaissance de ces manifestations s'avère utile en pratique clinique afin d'orienter rapidement la démarche diagnostique.

En ce qui concerne les gammapathies IgM, elles sont consécutives à trois mécanismes : le dépôt tissulaire de l'IgM, sa circulation et son activité auto-anticorps. La circulation de l'IgM monoclonale en quantité excessive peut donner un syndrome d'hyperviscosité.

Ce syndrome est lié à l'interaction de l'IgM avec les hématies provoquant leur agglutination ou la diminution de leur déformabilité dans les petits vaisseaux ainsi que le ralentissement du flux sanguin.

Cliniquement, il se manifeste par des hémorragies muqueuses et des ecchymoses. Parfois il engendre une véritable hémorragie viscérale comme une hématomèse ou un méléna, une hémorragie méningée ou un accident vasculaire cérébral hémorragique.

Les troubles de l'hémostase peuvent s'expliquer, d'une part, par une thrombopathie, les IgM produites en excès entourant les plaquettes limitent leur agrégation et d'autre part, par un déficit acquis en facteur von Willebrand équivalent au déficit congénital de type 2A.

Les troubles de la coagulation sont dus à l'interaction de l'IgM avec la fibrine lors de la formation du clou plaquettaire, mais ils demeurent encore partiellement inexpliqués [36].

D'autres manifestations cliniques d'hyperviscosité peuvent se rencontrer comme des céphalées, des vertiges, une baisse de l'acuité auditive, des acouphènes ou des phosphènes. Des signes neurologiques focaux peuvent apparaître tels un nystagmus ou une diplopie et au maximum des troubles de la conscience avec somnolence ou coma [37]

L'hyperviscosité est également à l'origine d'une baisse progressive d'acuité visuelle à oeil calme par décollement de rétine exsudatif, hémorragie rétinienne [38] ou dans certains cas l'occlusion d'un vaisseau central rétinien [39] comme c'est le cas dans cette observation. Le risque de voir apparaître de tels symptômes semble élevé chez les patients avec un taux d'IgM supérieur à 50 g/L [40] ;

- l'activité auto-anticorps de l'IgM explique les atteintes neurologiques et les manifestations cutanées. L'atteinte neurologique se manifeste sous la forme d'une polyneuropathie chronique, progressive et symétrique, démyélinisante, sensitive puis sensitivo-motrice.

Le mécanisme en est auto-immun dans deux tiers des cas via les anticorps anti-myelin associated glycoprotein (anti-MAG), anti-sulfatide, anti-GM1, et anti-gangliosides [41] .

- l'activité cryoglobulinémique de type I ou hémagglutinine froide de l'IgM entraîne des lésions ulcérées, voire nécrotiques, maculeuses ou papuleuses, des extrémités, une cyanose distale, un phénomène de Raynaud ou un livedo reticularis. On peut également observer un syndrome anémique plus ou moins prononcé lorsque l'IgM provoque une anémie hémolytique auto- immune par activité hémagglutinine froide.

Ces lésions cutanées sont retrouvées aux chutes de température extérieure favorisant la précipitation intra-vasculaire de l'IgM cryoglobuline provoquant l'occlusion des petits vaisseaux [42] .

Lorsque l'IgM reconnaît des déterminants antigéniques de la peau comme la membrane basale on peut observer une dermatose bulleuse de type pemphigus [43]

d- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE:

Le diagnostic de MW doit être suspecté lors de l'identification de l'IgM monoclonale par une électrophorèse des protéines sériques associée à une immunofixation ainsi que la présence d'une population lymphoplasmocytaire clonale dans la moelle osseuse identifiée par un immunophénotypage.

❖ . Bilan biochimique

Dans la MW, les anomalies biochimiques les plus souvent observées sont une hyperprotidémie et une augmentation de vitesse de VS.

Un pic monoclonal de type IgM est alors mis en évidence à l'EPP.

Une hypoalbuminémie peut être mise en évidence. Des taux élevés d'IgM peuvent induire des interférences perturbant l'interprétation de certains dosages biochimiques (bilirubine,...). De même, la présence d'une cryoglobuline fausser la quantification du pic IgM [44].

Une augmentation de β -2 microglobuline est peu fréquente chez les patients asymptomatiques. Cette valeur est incluse dans le score pronostic de l'IPSSWM [45] [46] .

Dans environ 50% des cas, une protéinurie de Bence Jones peut être présente[46]. En revanche, les signes biologiques d'insuffisance rénale ou d'hypercalcémie sont peu fréquents dans la MW ; mais non exclus.

Toutefois, des localisations rénales de l'hémopathie sont à rechercher en cas de perturbation du bilan rénal en l'absence d'autres étiologies. Les néphropathies à cylindres sont rares dans la MW [47] [29] [48].

❖ . Hémogramme

L'hémogramme est normal dans environ deux tiers des cas au diagnostic, essentiellement chez les patients en phase de latence (sans symptômes) [49] [50].

- Les anomalies les plus fréquemment observées sont les suivantes [51] :
Discrète leucopénie ou hyperleucocytose modérée associée à une lymphocytose. Des neutropénies sévères le plus souvent de type autoimmune sont rares.

Des hématies en rouleaux et de rares lymphoplasmocytes peuvent être alors observés même si une lymphocytose est absente au frottis .

- Une anémie d'importance variable souvent d'origine multifactorielle est mise en évidence dans un tiers des cas [49] .

Des examens complémentaires doivent donc être envisagées pour établir le lien avec la MW en particulier chez les sujets âgés [47].

C'est en effet l'un des motifs principaux de consultation médicale et de décision thérapeutique.

L'anémie est détectée dans 80% des formes de MW symptomatiques. Son

étiologie peut associer un mécanisme d'hémodilution qui peut aussi aboutir à une perturbation de la synthèse d' EPO , d'anomalie du bilan martial par sécrétion anormale d'hepcidine par les cellules tumorales d'insuffisance médullaire ou encore d'anémie hémolytique autoimmune avec un test de Coombs positif [52] [51] [53] [34]

- Une thrombopénie < 100 G/l est peu fréquente. Le plus souvent une thrombopénie modérée est présente, parfois en association avec des thrombopathies par mécanismes d'absorption de l'immunoglobuline monoclonale sur la membrane plaquettaire.

Une thrombopénie majeure doit faire rechercher un PTAI [49] [54]

- Un tableau de pancytopénie peut être mis en évidence dans les formes symptomatiques. En cas de cytopénies en l'absence de modification du pic IgM, il convient d'exclure la survenue d'un syndrome myélodysplasique en particulier après traitement par des agents alkylants et chez des sujets âgés [55] [56].

❖ . Cytologie : Myélogramme et BOM

Le myélogramme est l'examen primordial au diagnostic de la MW. Les frottis montrent le plus souvent une richesse normale ou diminuée de la MO et une infiltration par un amas lymphoplasmocytaire composé de lymphocytes, de lymphoplasmocytes et de plasmocytes (Figure 7).

L'aspect lymphoplasmocytaire doit être recherché avec attention en particulier en l'absence de lymphocytose médullaire ou de moelle pauvre [51]

Le recours à une BOM est inévitable pour confirmer le diagnostic en cas de suspicion d'hémodilution ou de MO non contributive où l'observation de rares cellules anormales ne permet pas d'affirmer le diagnostic (Figure 8).

En effet, la BOM permet de caractériser et de quantifier l'infiltrat lymphoïde constitué par un continuum lymphoplasmocytaire. L'observation de corps de Dutcher est possible. La présence de mastocytes est rapportée dans environ un quart des cas [51] [57] .

L'infiltration tumorale combine des aspects interstitiels ou diffus, parfois associés à des amas nodulaires ou paratrabéculaires. Les infiltrations intra sinusales sont rarissimes [58] .

Une myélofibrose de type réticulinique peut être décelée par technique d'imprégnation argentique. Cette fibrose médullaire pouvait plus ou moins expliquer les difficultés des prélèvements des myélogrammes parfois non contributifs par hémodilution dans cette pathologie.

Généralement, la BOM n'est pas toujours réalisée pour poser le diagnostic à cause de plusieurs contraintes (refus du patient, âge avancé, absence d'indications de traitement, traitement anticoagulant,..) [51] [56] [59].

Si des localisations extra-médullaires sont suspectées devant un tableau clinique particulier ou lors de la réalisation d'imagerie, d'autres biopsies peuvent être réalisées pour prouver l'infiltration tumorale [60] [61].

Une biopsie ganglionnaire ou une splénectomie peut être proposée en cas de syndrome tumoral (adénopathies ou splénomégalie) pour confirmer le diagnostic ou éliminer une transformation en lymphome diffus à grandes cellules B [56], [60] .

Devant certains tableaux de signes neurologiques, une PL est exécutée pour contribuer au diagnostic du syndrome de Bing Neel en complément d'une analyse histologique (biopsie stéréotaxique) [62] [63] .

La présence de lymphoplasmocytes peut alors être décelée. En revanche, l'absence de cellules lymphoplasmocytaires n'élimine pas le diagnostic de ce syndrome [64] [63].

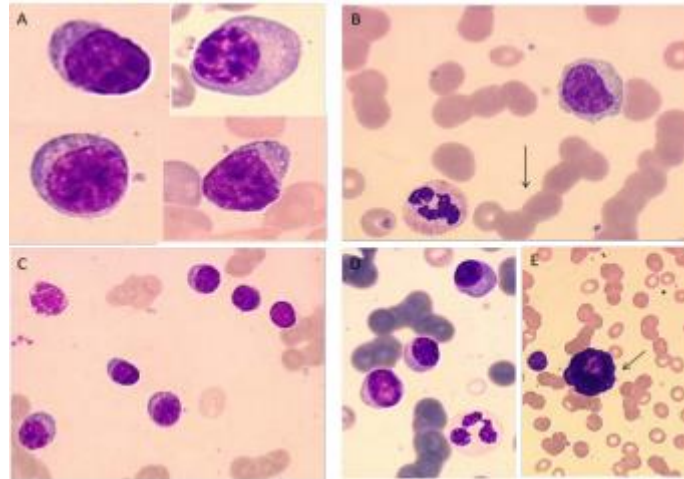


Figure 7: Aspect cytologique au myélogramme présentant des profils cytologiques différents avec une infiltration par un continuum lymphoplasmocytaire (A-E).

B: Présence d'hématies en rouleaux sur le frottis sanguin (flèche); la présence du pic monoclonal IgM réduit la charge négative des hématies, favorisant leur 'empilements'.

E : Mastocyte (flèche) (objectif x50).

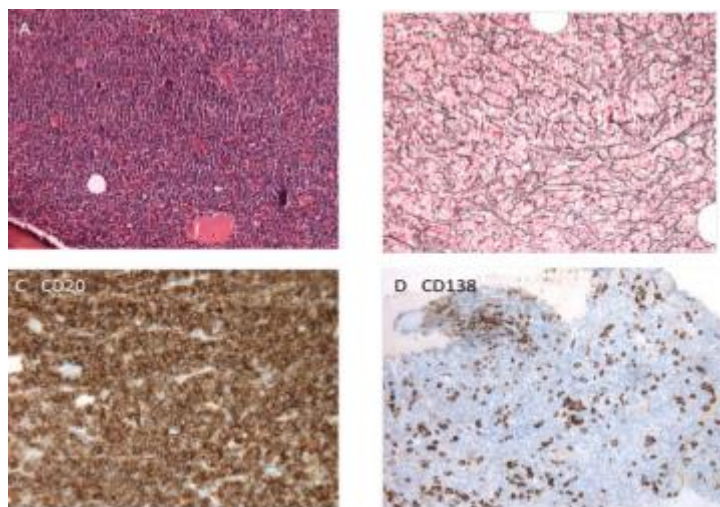


Figure 8: Aspect histologique de la BOM

A : Infiltration par des cellules de morphologie lymphoplasmocytaire,

B : MEV d'une fibrose réticulinique à la coloration de Gordon,

C : Infiltrat diffus CD20+ en immunohistochimie, (objectif x20)

D : Présence d'un contingent cellulaire à différenciation plasmocytaire CD138+ en immunohistochimie, Images transmises par le Dr Romain Dubois, Service d'Anatomopathologie, CHU de Lille

❖ . Immunophénotypage

Un immunophénotypage est réalisé en cytométrie en flux à partir de la MO ou en immunohistochimie sur la BOM afin de confirmer la clonotypie des cellules tumorales et la nature lymphoïde B [65] [54] .

L'analyse immunophénotypique est essentiellement utile en cas de d'infiltration au myélogramme faible et participe également au diagnostic différentiel avec les autres hémopathies lymphoïdes B [66] [54] [67] [68] .

La réalisation de l'immunophénotypage sur le sang peut être proposée en cas de lymphocytose. Par conséquent, des sous-populations clonales B peuvent être décelées en cytométrie en flux dans près de 50% des cas même en l'absence de lymphocytose [69].

Toutefois, le diagnostic de MW reste avant tout médullaire.

En cas de localisation extra médullaire, d'autres tissus ou liquides biologiques peuvent être analysés [49] [54]

L'exploration immunophénotypique couplée à la cytologie du LCR est par exemple utile au diagnostic de syndrome de Bing Neel [62] [63].

Le score de Matutes est le plus souvent inférieur à 3 : le profil immunophénotypique identifié ne posera pas le diagnostic de MW mais peut l'orienter (Tableau 3) [70] [71] [72] [73] [74] [67] [75] [68]

Une expression modérée à forte des Ig de surface le plus souvent est observée.[67].

Le profil d'expression de CD5 est variable d'une étude à l'autre (5 à 43 %) [74]. Le CD23 peut être exprimé dans le MW mais à un niveau faible et plutôt dans les MW de type symptomatiques [70].

C'est donc l'analyse de la combinaison du profil d'expression des différents marqueurs étudiés qui contribuera à poser le diagnostic de MW. Ces données restent à confirmer par des études indépendantes en particulier pour standardiser les variations relatives du niveau d'expression du panel de marqueur proposé. Une hétérogénéité intraclonale a été rapportée dans la MW

Le CD38, un marqueur plasmocytaire, est exprimé de façon hétérogène par les cellules B dans la MW dans 30 à 60% des cas [74] [67].

Le CD138 est exprimé non seulement par la population plasmocytaire du clone MW mais aussi par les lymphocytes CD19+ [76] une population de plasmocytes

clonaux, qui peut aussi présenter un phénotype aberrant (CD38+ , CD19+ , CD45+ et parfois CD20+), est observée [68].

Le profil d'expression reste toutefois discuté selon les techniques utilisées (cytométrie en flux, immunohistochimie), les seuils de positivité utilisés et la population cellulaire ciblée [54] [67].

De nouveaux marqueurs sont en cours d'évaluation. Le CD180 est plus fortement exprimé par rapport au lymphocyte B normal mais son profil d'expression est plus faible que celui observé dans les lymphomes de la zone marginale [77] .

Un niveau d'expression plus faible du CD200 en comparaison à la leucémie à tricholeucocytes peut être détecté [78] [79]

Marqueurs		Pourcentage (%) des cas positifs	Profil d'expression
Clonalité	IgM +++ Ig de surface	100 100	Expression modérée à forte 90% kappa (k)/ 10% lambda (λ)
Phénotype B	CD19	100	Forte intensité
	CD20	100	Forte intensité
	CD5	6 à 61	De faible intensité, rare coexpression avec le CD23
	CD23	12 à 61	Faible intensité
	CD22	85	Faible intensité
	CD79b FMC7	38 à 84 5 à 43	
Marqueurs Plasmocytaires	CD38	20 à 70	Profil d'expression variable selon les études. Expression à la fois par le contingent lymphocytaire et plasmocytaire
	CD138	<60	Marqueur associé au contingent plasmocytaire. Faible expression par la population B
	IRF4		Corrélié au contingent plasmocytaire
Lymphocytes mémoires	CD27	42 à 66	Faible à fort
Autres	CD43	<20	Faible niveau d'expression
	CD10	0 à 18	Faible positivité si marqueur présent
	CD103	0	Constamment négatif
	CD25	> 70	Expression homogène
	CD11c	11 à 31	Faible niveau d'expression
	CD52	100	Constamment positif
	CD200		Faible niveau d'expression
	CD180		Faible niveau d'expression
	Bcl6		Négatif
	Bcl2		Positif
	Cycline D1 /SOX11		Négatif

Tableau 3 :le profil immunophénotypique de la maladie de Waldenstrom [70].[71].[80].[81][71]

❖ . Cytogénétique de la MW

L'intérêt du caryotype a pris un long temps de discussion dans cette maladie. Cependant, le faible index mitotique des cellules tumorales entraîne des taux d'échecs élevés en cytogénétique conventionnelle en l'absence de protocole de stimulation [81] [82] [83].

Les premières analyses cytogénétiques ont été rapportées dans des cohortes de petite taille et souvent hétérogènes sur le plan clinique en incluant des diagnostics et des rechutes après traitement.

Toutefois, le caryotype permet de détecter une anomalie clonale chez 40 à 50% des cas [73] [84] [81].

En revanche, aucune anomalie spécifique de la MW n'a pu être identifiée. Les translocations impliquant le locus 14q32 sont rares, la t(9;14) étant principalement associée aux lymphomes lymphoplasmocytaires et non à la MW comme initialement décrit [81]

.En revanche des translocations souvent déséquilibrées sont observées en particulier dans les caryotypes complexes [85].

Les techniques d'hybridation in situ fluorescente (FISH) ont précisé la fréquence des principales anomalies chromosomiques précédemment identifiées par la cytogénétique dans la MW [86] [84] [87] .

L'intérêt principal de la cytogénétique associée au FISH se résume dans l'orientation diagnostic en cas de difficulté diagnostic avec une autre hémopathie lymphoïde (absence de t (11; 14), recherche de délétion 6q,...).

Le faible infiltrat tumoral dans les prélèvements de MO souvent associée à une

part d'hémodilution peut limiter l'informativité de ces analyses en pratique clinique. La réalisation du caryotype ne fait donc pas partie des analyses recommandées pour le diagnostic de la MW mais semble utile dans le but de la démarche de diagnostic différentiel [65] .

La délétion du bras long du chromosome 6 (6q) est l'anomalie la plus fréquemment observée dans la MW (30 à 60 % des cas). [83] [46] [84].

Les monosomies du chromosome 6 sont exclusives. Dans 10 à 20% des cas, une trisomie 4 totale ou partielle est décelée [85] [88] . C'est dans la MW que la trisomie 4 est le plus souvent observée parmi les autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques B [89] [86].

Elle est rarement isolée au caryotype : une association trisomie 4 et 18 est décrite [85] pouvant être la conséquence de translocations déséquilibrées en rapport avec le chromosome 4 [90].

Les caryotypes complexes à plus de 3 anomalies sont décrits dans environ 15% des cas. Leur signification pronostique reste à évaluer mais ils sont associés à présence de délétion 17p [85] .

Des formules chromosomiques évoquant l'existence d'une évolution clonale par acquisition d'un sous clone avec des anomalies additionnelles sont rapportées [90].

Le tableau suivant regroupe les principales anomalies cytogénétiques mises en évidence au cours de cette pathologie ainsi que ses fréquences.

Anomalies cytogénétiques	Fréquence (%)
Anomalies clonales	35 à 58
Délétion 6q	30 à 60
Translocations	15
Trisomie 4 (partielle et totale)	12 à 20
Trisomies 18	10 à 18
Délétion 17p (<i>TP53</i>)	7 à 15
Délétion 13q14	2 à 16
Caryotype complexe (> 3 anomalies)	12
Trisomie 12	<5
Délétion 11q23 (<i>ATM</i>)	10
Trisomie 3/ 3q	<10
Réarrangement en 14q32 / Translocations impliquant le locus 14q32	<5
Monosomie 7/ Délétion 7q	<5
Perte de chromosome sexuel isolée ou associée	15

Tableau 4 : Perturbation cytogénétiques décelées dans la MW [91] [86] [83] [46] [84]

❖ . Mutation MYD88L265P

La mutation MYD88L265P est devenue immédiatement un biomarqueur diagnostique de la MW tenant compte de sa fréquence importante dans la MW .elle a été décrite au début par l'étude du séquençage complet du génome dans une cohorte de 30 patients [92].

Environ 80 à 90% des MW présentent une mutation MYD88L265P [93] [64] [92] .Cette mutation gain de fonction est somatique et le plus fréquemment hétérozygote.De rares cas d'homozygotie sont rapportés (<10% des cas), [94] [64] [92]

La recherche de MYD88L265P sur prélèvement de MO est devenue recommandée depuis 7 ème Workshop de Londres en 2014 et intégrée à la description de la MW par la mise à jour de la classification OMS [47] [95].

La mutation MYD88L265P a été également mise en évidence dans le sang des patients atteints de MW dans environ deux tiers des cas. Une concordance totale avec les résultats obtenus dans le prélèvement médullaire est observée lorsque la mutation

est recherchée dans les lymphocytes CD19+ isolés à partir du sang [96] .

Par ailleurs, la MW est avant tout caractérisée par une infiltration médullaire de cellules lymphoplasmocytaires qui reste le critère diagnostique essentiel : la mutation MYD88L265P doit être avant tout recherchée sur prélèvement médullaire [65].

Plusieurs autres types de prélèvements comme le LCR dans le syndrome de Bing Neel peuvent être utilisés pour analyser cette mutation, en particulier pour contribuer au diagnostic de forme extramédullaire de la MW [64]

De nombreuses techniques ont été utilisées pour mettre en évidence la mutation MYD88L265P [97] [98] [99] [100] [93] [64] [92] [101] [102].

Il n'existe pas de méthode standardisée recommandée ni de critère de positivité par pourcentage de cellules mutées MYD88L265P pour poser le diagnostic de MW [47] .

En revanche, l'utilisation d'une technique sensible avec un seuil de détection bas est indispensable pour l'analyse des échantillons en pratique clinique. De ce fait, l'analyse par séquençage Sanger est peu adaptée par son manque de sensibilité à la recherche de mutation MYD88L265P dans des échantillons non triés de MO de patients [103] [64].

Aucune recommandation sur le type de méthode de sélection des cellules tumorales à envisager n'est à ce jour publiée [86] [104]

Dernièrement, il a été montré que la mutation MYD88L265P peut être présente dans le compartiment plasmocytaire résiduel après immunothérapie par rituximab ce qui impose la nécessité d'analyser l'ensemble du compartiment tumoral dans la MW [103] [92].

La détection de la mutation ponctuelle MYD88L265P est possible par différentes approches de PCR en temps réel permettant d'atteindre le seuil de sensibilité nécessaire [64] [96].

Le diagnostic ne peut être éliminé uniquement sur la base de l'absence de mutation MYD88L265P. D'autres mutations de MYD88 (MYD88M232T, ..) ont été rapportées récemment dans la MW [105] [106] [107] .

Au contraire , le diagnostic de MW ne peut être posé que par la détection de mutation MYDL265P :pourtant cette dernière peut être détectée dans d'autres hémopathies lymphoïdes B associée ou non à une différenciation lymphoplasmocytaire [108] [105] [109] [110] [111] [102] .

Le diagnostic de la MW regroupe alors un cortège de critères à la fois biochimiques, cliniques, cytologiques, immunophénotypiques et moléculaires [65] [51] [112] (Tableau 3)

Bilan Hematologique	
Numération formule sanguine	Anémie normocytaire normochrome. Macrocytose possible (le volume globulaire moyen peut être faussement macrocytaire en raison d'une pseudo agglutination liée à l'IgM), éliminer les autres causes d'anémies. Numération des réticulocytes en cas d'anémie Thrombopénie (< 15%). Origine auto immune à explorer Lymphocytose rare et modérée (rarement >15 G/l). Pancytopénie peu fréquente
Frottis sanguins	Frottis sanguins : Présence d'hématies en rouleaux. Observation de lymphoplasmocytes possible même en l'absence de lymphocytose. En cas de neuropénie, rechercher une hypogranulation ou autres signes évoquant un syndrome myélodysplasique secondaire
Bilan d'hémolyse	Augmentation du taux de reticulocytes (en cas d'Anémie hémolytique auto immune), bilirubine, haptoglobine, LDH (lactate dehydrogenase) Test de Coombs (positif dans environ 10% des cas, 5% d'anémies hémolytiques autoimmunes) Recherche d'agglutinines froides
Bilan d'hémostase	Réalisation des tests globaux à la recherche d'une Maladie de Willebrandt acquise ou d'hémophilie acquise si allongement du TCA (temps de céphaline activée) en particulier ou syndrome hémorragique Thrombopathie acquise possible
Moelle osseuse	
Analyse cytologique et histologique	Infiltration par un continuum lymphoplasmocytaire (petits lymphocytes à différenciation plasmocytaire et plasmocytes) Présence d'un excès de mastocytes sans anomalies cytologiques dans environ 30% des cas. Biopsie ostéomédullaire à envisager en l'absence d'une infiltration nette de la moelle osseuse ou de profil immunophénotypique. Confirmation d'un infiltrat tumorale >10%
Immunophénotype	Score de Matutes < 3 sIg+, Rare coexpression du CD5 et CD23, CD19+, CD20+, CD22+, CD79+, CD5+/-, CD23+/-, CD138+/-, CD10-, CD103-, CD27+
Cytogénétique	Absence d'anomalies cytogénétique pathognomonique de la WM : exclusion des anomalies associées à d'autres hémopathies B comme le lymphome du manteau,...
Biologie Moléculaire	Délétion 6q détectée par FISH dans 30-50% des cas. Trisomie 4 dans 8- 20% des cases.
	Délétion 7q, trisomie 12 et 18 peu fréquentes. Absence de valeur pronostique à l'exception de la délétion 17p (en cours d'évaluation protocolaire)
Biologie Moléculaire	Mutation <i>MYD88 L265P</i> dans 80 à 90% des cas
	Recherche de mutation de <i>CXCR4</i> en cours d'évaluation pour identifier un profil chimio résistant à certains agents pharmacologiques (ibrutinib) et orienter la prise en charge thérapeutique (en cours d'évaluation)
Bilan biochimique	
Electrophorèse des protéines sériques, Immunofixation	Pic monoclonal parfois sous-estimé par la présence d'une cryoglobuline, à envisager en cas de suspicion clinique ou biologique (prélèvement à 37°C). Faible sensibilité si faible taux d'IgM ou défaut de migration Dépister ou suivre une hypogammaglobulinémie associée (à réaliser au diagnostic et en suivi)
Protéinurie	Importante à envisager si une hypoalbuminémie est détectée (glomérulopathie de type cryoglobulinémie, amylose AL, infiltration rénale par des cellules tumorales,...), et qui peut être explorée par une bandelette urinaire Electrophorèse des protéines sériques et immunofixation urinaires: protéinurie de Bence Jones fréquemment positive mais exceptionnellement associée à la survenue de néphropathie
Chaines légères libres sériques (FLC)	Augmentation des FLC corrélée le plus souvent au pic IgM. Paramètre en évaluation Perspectives de suivi de la maladie résiduelle (en évaluation) si patient informatif
Viscosité plasmatique	Si disponible. Augmentation de la viscosité sanguine > 3cp : Indication de traitement par plasmaphérèse lors d'une suspicion de syndrome d'hyperviscosité
Beta 2 microglobuline	Facteur pronostique. A interpréter en l'absence d'insuffisance rénale
Bilan martial	Déficit fonctionnel en fer (saturation en fer diminuée/ ferritine normale ou élevée) Dosage du fer sérique. Si déficit en fer avéré chez les patients avec l'anémie comme seul critère de traitement : exploration étiologique à envisager surtout chez les sujets âgés (cancer du colon,...)
Autres	LDH (lactate déhydrogénase) Si bilan d'anémie : vitamine B12, folates, bilan rénal (créatinine,...), bilan thyroïdien, bilan hépatique, dosage d'érythropoïétine dans des cas particuliers

Tableau 5: Démarche diagnostique recommandée pour la MW, adaptée de [65] [51] [112].

Les critères diagnostiques définis lors du deuxième Workshop sur la MW sont les suivants [66] :

- ❖ IgM monoclonale sérique quelle que soit sa concentration
- ❖ Infiltration au myélogramme par des petits lymphocytes avec différenciation plasmocytaire,
- ❖ Infiltration souvent diffuse à la biopsie médullaire,
- ❖ Phénotype des cellules tumorales : IgM+, CD5-/+, C10-, CD19+, CD20+,CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, CD103-.

Le 2 ème workshop international de la MW a redéfini ces différentes entités (tableau 6).

	MW symptomatique	MW asymptomatique	IgM monoclonale bénigne symptomatique	IgM monoclonale bénigne asymptomatique
IgM sérique	+	+	+	+
Infiltration médullaire en morphologie	+	+	–	–
Symptômes liés A l'infiltration tumorale	+	–	–	–
Symptômes liés à l'IgM	+	–	+	–

Tableau 6 : CRITERES DIAGNOSTIQUES POUR CLASSER LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES IGM BENIGNES ET LA MW.

1-2-Aspects hématologiques de la MW :

La macroglobulinémie de Waldenström (WM) reste à l'heure actuelle une maladie incurable [113] .

La présentation clinique est protéiforme en raison des propriétés physicochimiques ou de l'activité anticorps de l'IgM monoclonale. Ces caractéristiques nécessitent une PEC multidisciplinaire par les hématologues, les neurologues et les internistes.

En effet, cette maladie peut être découverte fortuitement ou par une neuropathie périphérique, une cryoglobulinémie, des manifestations cliniques liées à un syndrome d'hyperviscosité, ou des manifestations hématologiques avec une cytopénie ou un syndrome tumoral.

Le rôle de l'hématologue est d'identifier ce syndrome lymphoprolifératif, de poser l'indication d'un traitement et de décider du type de traitement.

Le rôle du neurologue est de déceler au mieux le type de neuropathie périphérique, de rechercher une immunoglobuline monoclonale et d'en caractériser l'activité anticorps et d'aider l'hématologue dans une prise en charge du patient.

Le rôle de l'interniste est de suspecter ce diagnostic devant un purpura vasculaire ou un acrosyndrome. Ainsi qu'il participe également à la prise en charge diagnostique du fait de la fréquente intrication des manifestations de la MW avec d'autres pathologies, en tenant compte de l'âge des patients.

Dans les formes plus sévères, il convient aussi de faire la part entre les manifestations évolutives, iatrogènes auto-immunes ou liées à l'immunosuppression.

✓ Rôle de l'hématologue :

L'hématologue doit identifier le type de lymphoprolifération et poser l'indication du traitement. Les critères diagnostiques définis lors du deuxième workshop sur la MW : IgM monoclonale sérique et infiltration médullaire par de petits lymphocytes avec différenciation plasmocytaire de phénotype IgM+, CD5-/+ , C10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7+,CD38+, CD103- [112] . Le taux du composant monoclonal IgM doit être obligatoirement mesuré sur EPP .. L'existence d'une cryoglobuline ou d'agglutinines froides peut modifier la quantification de l'IgM et doit donc être recherchée au diagnostic.

L'hémogramme retrouve dans 60 % des cas une Hb inférieure à 120 G/l. L'hémostase retrouve souvent un allongement du TP ou l'existence d'une thrombopathie témoignant d'une interaction de l'IgM avec les facteurs de la coagulation circulants (fibrinogène, facteur VIII Willebrand, facteur V, etc.).

La mesure du β -2-microglobuline est facteur pronostique majeur on le retrouve élevé chez 50 % des patients.

Les patients présentent une splénomégalie ou des adénopathies dans 20 % des cas.

L'existence d'une IgM monoclonale n'est pas synonyme de MW, car elle peut être observée dans de nombreux syndromes lymphoprolifératifs B (la leucémie lymphoïde chronique, lymphomes malins non hodgkiniens) et dans les gammopathies à IgM dites « bénignes » (MGUS). [32] [114] [30].

Certains patients, bien que le taux d'IgM est élevé et une infiltration médullaire importante, sont asymptomatiques et ne présentent pas de cytopénie. Ces patients ne doivent pas commencer le traitement.

La médiane de survie des patients asymptomatiques au diagnostic est de 15 ans, donc supérieure à celle des patients nécessitant un traitement (8 ans), mais la médiane

de survie à partir du traitement est identique dans les deux groupes.

Les critères pour initier un traitement sont la présence de signes généraux, une activité délétère de l'IgM (un syndrome d'hyperviscosité , cryoglobulinémie, neuropathie périphérique sévère ; maladie des agglutinines froides, amylose AL, etc.), une anémie inférieure à 10 g/l et/ou des plaquettes inférieures à $100 \times 10^9/l$ ou une masse tumorale importante [115] (voir tableau 7) .

Les traitements ne permettent pas de prévenir la survenue de progressions ultérieures.

Enfin, l'incidence des cancers est élevée chez ces patients (11 %) [116] [117]. Une étude pronostique internationale permet d'identifier 35 % des patients requérant un traitement comme porteur d'une forme à haut risque avec une médiane de survie estimée à trois ans et demi.

Ces patients sont définis par la présence d'au moins trois des cinq critères suivants : * β -2-microglobuline supérieure à 3 mg/l, *âge supérieur à 65 ans, *hémoglobine inférieure à 11,5 g/dl, *plaquettes inférieures à 100.000/mm³ , *pic sur l'électrophorèse supérieur à 70 g/l [45]

1-3-Traitement de la MW [118] [119] [114] [120] :

Les plasmaphérèses sont efficaces pour baisser rapidement le taux d'IgM dont 80% sont intravasculaires. Elles sont indiquées s'il existe un syndrome d'hyperviscosité, des interactions protéine-protéine et peuvent être efficaces s'il existe une cryoglobuline ou une maladie des agglutinines froides symptomatiques.

Le traitement de cette hémopathie a été longtemps le chloraminophène administré en continu ou en discontinu ou l'endoxan avec 50 % de réponse. La réponse aux alkylants est lente entre quatre et six mois, et les risques à long terme sont les myélodysplasies et les leucémies secondaires.

Les analogues des purines, en particulier la fludarabine, ont été utilisés en première ligne avec des réponses variant de 38 à 80 %.

La réponse est rapide. Les analogues des purines utilisés chez des patients en rechute permettent d'aboutir à 30 % de réponse. L'association purine analogue et cyclophosphamide semble prometteuse [121]

Le rituximab administré en monothérapie à la dose conventionnelle permet d'obtenir chez les patients traités et non traités 40 % de réponse. La tolérance est bonne, en dehors d'une augmentation de l'IgM chez 30 % des patients (IgM flare), mais la réponse est lente (en moyenne quatre mois) [122].

Le rituximab, ne produit pas de toxicité hématologique, on le préconise pour les patients cytopéniques.

L'adjonction de rituximab aux analogues des purines et cyclophosphamide permet d'obtenir 90 % de réponse chez des patients traités ou non traités.

L'autogreffe n'est pas curative. L'allogreffe est le seul traitement curatif mais avec une toxicité énorme [123] .

a-Indications de traitement :

Bien que certains patients présentent un taux élevé d'IgM et une infiltration médullaire importante, ils restent asymptomatiques et ne présentent pas de cytopénie.

Ces patients ne doivent pas être traités, le temps médian de progression étant de 6,9 ans. Les facteurs pronostiques en faveur d'une maladie rapidement progressive sont une hémoglobine < 115 g/l, une β -2 microglobuline > 3 mg/l et une IgM > 30 g/l [124] [125] .

La combinaison de ces variables définit 3 groupes de patients à risque : en absence de l'un de ces critères, la médiane de progression est estimée à 10 ans, 2 ans si un facteur de mauvais pronostic et 6 mois si 2 ou 3 facteurs de mauvais pronostic.* Une autre étude chez des patients asymptomatiques rapporte une médiane de survie sans événement de 7,8 ans [126] .

La médiane de survie des patients asymptomatiques au diagnostic est de 15 ans, donc supérieure à celle des patients nécessitant un traitement (8 ans), mais la médiane de survie à partir du traitement est identique dans les deux groupes [127]

Le traitement doit être exclusif pour les patients symptomatiques et ne doit pas être initié sur la base des taux sériques de l'IgM [128].

Certaines des considérations pour l'initiation du traitement incluent une concentration d'hémoglobine inférieure à 100 g / L, un nombre de plaquettes inférieur à $100 \times 10^9/L$, une adénopathie ou une organomégalie significative, une hyperviscosité symptomatique, une neuropathie sévère, une amyloïdose, une cryoglobulinémie, une maladie de l'agglutinine froide ou des preuves de la transformation de la maladie. [115] [56]

b-Les principaux critères de réponse :

le tableau suivant résume les principaux critères d'initiation d'un traitement au cours de la MW :

Critères cliniques de traitement
Fièvres récurrentes, sueurs nocturnes, perte de poids, asthénie Syndrome d'hyperviscosité Adénopathie symptomatique ou volumineuse (≥ 5 cm de diamètre) Hépatomégalie symptomatique et ou splénomégalie Organomégalie symptomatique et /ou infiltration tissulaire (localisation extramédullaire) Neuropathie périphérique liée à la MW
Critères biologiques
Cryoglobuline symptomatique Anémie associée à des agglutinines froides Anémie autoimmune et /ou thrombopénie Néphropathie liée à la MW Amylose associée à un MW Anémie avec un taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dL Thrombopénie $< 100 \times 10^9/L$

Tableau 7: critères d'initiation de traitement dans la MW

Table A1. Summary of Updated Response Criteria From the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia	
Response	Criteria
Complete response	Disappearance of monoclonal protein by immunofixation; no histologic evidence of bone marrow involvement and resolution of any adenopathy/organomegaly (confirmed by CT scan), along with no signs or symptoms attributable to WM; reconfirmation of the complete response status is required at least 6 weeks apart with a second immunofixation
Partial response	A $\geq 50\%$ reduction of serum monoclonal IgM concentration on protein electrophoresis and $\geq 50\%$ decrease in adenopathy/organomegaly on physical examination or on CT scan; no new symptoms or signs of active disease
Minor response	A $\geq 25\%$ but $< 50\%$ reduction of serum monoclonal IgM by protein electrophoresis; no new symptoms or signs of active disease
Stable disease	A $< 25\%$ reduction and $< 25\%$ increase of serum monoclonal IgM by electrophoresis without progression of adenopathy/organomegaly, cytopenias, or clinically significant symptoms caused by disease and/or signs of WM
Progressive disease	A $\geq 25\%$ increase in serum monoclonal IgM by protein electrophoresis confirmed by a second measurement or progression of clinically significant findings as a result of disease (ie, anemia, thrombocytopenia, leukopenia, bulky adenopathy/organomegaly) or symptoms attributable to WM (unexplained recurrent fever $\geq 38.4^\circ\text{C}$, drenching night sweats, $\geq 10\%$ body weight loss, hyperviscosity, neuropathy, symptomatic cryoglobulinemia, or amyloidosis)

NOTE. Data from Kimby E, Treon SP, Anagnostopoulos A, et al. Clin Lymphoma Myeloma 6:380-383, 2006.
Abbreviations: CT, computed tomography; WM, Waldenström macroglobulinemia; IgM, immunoglobulin M.

Tableau 8 : critères de réponse mise à jour d'après le 3 ème workshop internationalde la MW

c-Options de traitement :

La MW reste aussi incurable avec les thérapies disponibles à l'heure actuelle. Le traitement est plutôt axé sur le contrôle des symptômes et la prévention des dommages aux organes cibles [129] [97] [130] .

Il n'existe pas de traitement standard pour la MW, mais plutôt divers médicaments dont l'efficacité a été démontrée seule ou en association (tableaux 9)

[131].

Les patients asymptomatiques doivent être suivis avec surveillance, alors que les patients symptomatiques doivent être pris en considération pour le traitement.

La sévérité des symptômes dicte l'intensité du régime de traitement, en effet, plusieurs facteurs, tels que l'âge, les cytopénies, la nécessité d'un contrôle rapide de la maladie et la candidature potentielle à la greffe de cellules souches, doivent être pris en compte.

Des précautions doivent être prises pour éviter les traitements susceptibles de compromettre la collecte de cellules souches chez les patients candidats à une greffe de cellules hématopoïétiques autologues [67].

Dans le cadre du quatrième atelier international sur la MW, qui s'est tenue les 29 et 30 juin 2007 à Kos, Grèce, un groupe de consensus chargé de fournir les recommandations de traitement pour la MW a mis à jour des recommandations sur les options thérapeutiques compte tenu des récentes publications et les résultats des essais cliniques en cours (tableau 9).

Dans les recommandations qui ont été annoncées lors du troisième International Workshop e la MW, le panel a examiné les résultats prometteuses des études portant sur l'utilisation du rituximab à dose prolongée ainsi que la thérapie combinée avec des analogues nucléosidiques , plus l'alkylation ou le rituximab avec une chimiothérapie combinée, comme cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (CHOP) ou la cyclophosphamide et la DXM, selon le cas pour le traitement de la MW et a déterminé que de telles approches thérapeutiques étaient susceptibles de donner des réponses au moins sont aussi bonnes, sinon meilleures, que celles obtenues précédemment avec l'utilisation recommandée d'un agent alkylant unique, d'un analogue nucléosidique ou la thérapie au rituximab à dose normale.

Ces approches ont été considérées comme des options raisonnables pour le

traitement des patients atteints de MW dans les deux paramètres de départ et de sauvetage. Cependant, des études randomisées portant sur l'efficacité et la toxicité de ces nouvelles approches sur les options de soins standards préalablement établies ont été recommandées pour discerner l'étendue des prestations.

Le groupe d'experts a souligné que les considérations individuelles des patients, telles que la présence de : cytopénies, la nécessité d'un contrôle rapide de la maladie, l'âge et la candidature pour une transplantation autologue, doit être prise en compte dans l'élaboration du choix d'un traitement de première ligne et que, pour les patients qui peuvent être éligibles à une transplantation autologue, exposition à un alkylateur et les analogues de nucléosides doivent être découragés en raison des rapports suggérant que ces agents endommagent les cellules souches.

Le groupe a également examiné les options pour le traitement des maladies en rechute et a fourni des recommandations sur la réutilisation d'un agent de première ligne, l'utilisation d'agents myélotoxiques combinés à la chimiothérapie, et l'utilisation de la thalidomide comme agent unique ou dans la thérapie combinée.

En plus, le groupe spécial a affirmé, pour les patients, un rôle pour la chimiothérapie à forte dose avec des transplantations de cellules souches du sang périphérique dans le réfractaire primaire ou une rechute de la maladie tout en soulignant que les procédures de transplantation allogénique ou allogénique non myéloablative doivent être prudentes compte tenu des risques élevés de mortalité et/ou de morbidité qui y sont associés et devrait être pris en considération dans le cadre d'un essai clinique.

Depuis les recommandations du 3^{ème} atelier international sur la MW, qui ont été faites il y a quelques années, un nouveau système international de pronostic par étapes pour la MW (IPSSWM) a été élaboré, et plusieurs essais cliniques explorant l'association de rituximab et de chimiothérapie ont été signalés .

Le groupe a donc estimé que l'actualisation des recommandations était

obligatoires.

La formulation de l'IPSSWM était un projet de collaboration multicentrique résultant de l'analyse d'un grand nombre d'études précédentes sur des patients non traités, symptomatiques, qui ont besoin d'un traitement.

Selon l'IPSSWM, cinq caractéristiques défavorables (âge plus de 65 ans, hémoglobine <11,5 g/dL, nombre de plaquettes < 100 *10⁹/L, β 2- microglobuline < 3 mg/L, et la concentration de protéines monoclonales sériques > 70 g/L) définissent trois groupes de risques.

Un risque faible est défini par la présence d'un adversaire caractéristique et l'âge de 65 ans ; le risque élevé est défini par la présence de plus de 2 caractéristiques négatives ; et un risque intermédiaire est défini par la présence de deux caractéristiques défavorables ou l'âge supérieur à 65 ans.

Les taux de survie à 5 ans étaient de 87 %, 68 % et 36 % pour les groupes à faibles risque , à risque intermédiaire et à risque élevé, respectivement.

Clinical Condition	Recommended Treatment
Transplantation candidate	
Cytopenias	DRC; rituximab + thalidomide
High M-protein	R-CHOP; DRC
Non-transplantation candidate	
Cytopenias	DRC; rituximab + thalidomide
High M-protein	Nucleoside analogs + rituximab; nucleoside analogs + rituximab + cyclophosphamide
Comorbidities	
Low M-protein and cytopenias	Rituximab
Older age and slow progression	Chlorambucil
Abbreviations: DRC, dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide; R-CHOP, rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone.	

Tableau 9 : Recommendations du 4 ème workshop international de la MW

1-3-Traitement DE L'HYPERVISCOSITE :

L'hyperviscosité est une urgence clinique médicale. Les symptômes sont le résultat de forces de cisaillement qui engendrent des dommages veineux, et comprennent des changements visuels résultant d'hémorragies rétiniennes en forme de flammes, d'épistaxis, de saignements gingivaux, de maux de tête et de vertiges; ainsi que des manifestations plus sévères comprennent la stupeur et le coma.

Le syndrome d'hyperviscosité survient lorsque la viscosité sérique est > 4 cP, ce qui correspond à une IgM sérique d'au moins environ 4000 mg / dl. La gestion immédiate est l'élimination des IgM de la circulation systémique, par plasmaphérèse.

La transfusion de culot globulaire doit être évitée avant la plasmaphérèse afin d'éviter l'augmentation de la viscosité sérique. Bien qu'il n'y ait pas d'essais randomisés sur l'utilisation de la plasmaphérèse dans la gestion de l'hyperviscosité, l'échange plasmatique total (environ 3-4 l chez l'adulte, remplacé par l'albumine plutôt que le plasma) est répété quotidiennement jusqu'à l'obtention d'une viscosité sérique normale.

La plasmaphérèse ne modifie pas la progression de la maladie, par conséquent, une fois la plasmaphérèse terminée, la chimiothérapie doit être initiée.

Cette approche permet également d'éviter la perte potentielle de médicaments qui peuvent être liés aux protéines dans le sérum [132]

1-4- Pronostic

La pertinence pronostique des critères de mise en route du traitement est démontrée par la différence de survie entre les patients asymptomatiques et les patients symptomatiques [120].

La médiane de survie des patients asymptomatiques est de 15 ans à partir du diagnostic, celle des patients symptomatiques est de 8 ans, cependant la médiane de

survie à partir du traitement est identique chez les deux [127] .

Trois principaux facteurs pronostiques sont retrouvés dans la plupart des études pronostiques : l'âge, avec un seuil compris entre 60 et 70 ans, la baisse du taux d'hémoglobine, l'élévation du taux de β -2 microglobuline.

Les autres facteurs de mauvais pronostic sont les cytopénies, la baisse d'albumine , un amaigrissement, l'existence de symptômes , une élévation de la CRP et du taux de LDH [133].

Un index pronostique international a été établi pour les patients symptomatiques [134] : il prend en compte l'âge (supérieur à 65 ans), la baisse du taux d'hémoglobine (moins de 11,5 g/dl), l'élévation du taux de beta - 2 microglobuline (supérieur à plus de 3mg/l) (Tableau 10).

En plus de ces trois éléments, il prend en considération l'importance du composant monoclonal à plus de 70 g/l et l'apparition d'une thrombopénie à moins de 100 000 par millimètre cube.

Traités par monochimiothérapie (alkylants ou analogue des purines), les patients âgés de moins de 65 ans avec au plus un seul critère de gravité sont à risque favorable.

Les patients avec 3 critères défavorables ou plus sont à haut risque. Les autres patients sont à risque intermédiaire.

Les médianes de survie correspondantes sont indiquées dans le Tableau 10. Cette étude souligne les significations différentes des critères de mise en route du traitement et des facteurs pronostiques : certains facteurs pronostiques comme l'âge ou l'élévation de la beta-2 microglobuline ne sont pas des critères thérapeutiques, en revanche, certains critères d'initiation du traitement, comme le syndrome tumoral ou l'hyperviscosité n'ont pas une grande valeur pronostique.

En situation de rechute traitée par une association comportant de la fludarabine, ce système pronostique reste pertinent pour identifier des patients à haut risque.

D'ailleurs ; ce système pourra être amélioré à l'avenir par l'apport de nouveaux facteurs pronostiques biologiques et reste indice prometteur .

Index pronostique international pour les patients porteurs d'une maladie de Waldenström nécessitant la mise en route d'un traitement de première ligne [44].

Risque	Nombre de facteur de risque	% de patient	Médiane de survie (mois)
Faible	0 ou 1 (sauf l'âge)	27	142,5
Intmédiaire	Âge ou 2	38	98,6
Élevé	≥ 3	35	43,5

Tableau 10 : index pronostique international pour les patients porteurs de la MW nécessitant la mise en route d'un traitement

2 - La polyglobulie de Vaquez :

2-1- introduction :

La polyglobulie de Vaquez (PV) (ou polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez), est une affection rare décrite par Louis Vaquez en 1892.

. Il s'agit d'une hémopathie maligne clonale qui appartient à la catégorie des SMP chroniques, conséquence de l'atteinte de la cellule souche hématopoïétique multipotente devenue hypersensible à l'érythropoïétine secondairement à la mutation du gène d'une protéine de la transduction du signal : JAK 2.

Il en résulte une hyperplasie des trois lignées myéloïdes prédominant sur la lignée érythroblastique avec une augmentation du nombre absolu des hématies ou polycythémie, de l'hématocrite et du volume sanguin total [135] [136]

La MV est une affection qui touche principalement les adultes âgés de 60 à 80 ans, mais une survenue avant l'âge de 40 ans est également possible. Son incidence s'élève à plus de 20 cas pour 100 000 personnes par an. Le sexe masculin en est légèrement plus souvent affecté [13].

2-2-physiopathologie :

La maladie de Vaquez est caractérisée par une prolifération non contrôlée de l'ensemble des lignées myéloïdes. Elle fait partie du groupe d'affections désigné sous le nom de syndromes myéloprolifératifs.

Elle est la conséquence d'une transformation, d'une mutation d'une cellule souche hématopoïétique multipotente.

Cette transformation a, dans la maladie de Vaquez, deux conséquences : la cellule multipotente mutée est l'origine d'une prolifération clonale qui aboutit à la production de la quasi-totalité des hématies, polynucléaires et plaquettes ; la différenciation de cette cellule multipotente est anormale, la prolifération des cellules circulantes n'est pas contrôlée et concerne principalement les hématies.

Le caractère clonal de la maladie de Vaquez a été démontré en utilisant le polymorphisme lié à l'inactivation du chromosome X. Cette démonstration a été faite initialement chez de rares patientes porteuses d'une maladie de Vaquez et hétérozygotes pour l'enzyme G6PD [137] .

Elle a ensuite été confirmée avec les techniques de biologie moléculaire. Alors que chez le sujet normal les précurseurs de la lignée érythroblastique ne forment de colonies en milieu semi-solide qu'en présence d'EPO dans le milieu de culture, chez les patients porteurs d'une maladie de Vaquez, les précurseurs érythroïdes forment des colonies sans adjonction d'EPO [138]

Cette poussée spontanée est interprétée différemment dans la littérature ; pour certains la croissance des précurseurs est réellement indépendante de l'EPO ainsi que pour d'autres il s'agit d'une hypersensibilité des précurseurs aux traces d'EPO présentes dans le sérum du milieu de culture.

Cette poussée spontanée constitue actuellement le meilleur test pour le diagnostic de maladie de Vaquez.

La nature exacte de la mutation responsable de l'affection reste mystérieuse.

Des anomalies chromosomiques sont parfois observées dans la maladie de Vaquez (25 % des cas). Mais il n'y a pas d'anomalie spécifique ; une délétion du bras long du chromosome 20 est constatée dans 10 à 15 % des cas.

La région délétée est longue, et l'identification d'un gène responsable est difficile [139] .

Les rares cas de polyglobulie primitive familiale liée à une mutation ponctuelle du gène du récepteur de l'EPO responsable d'une réponse exagérée à cette hormone a fait évoquer le possible rôle d'une anomalie du récepteur de l'EPO dans la genèse de la maladie de Vaquez [140]

Une telle anomalie n'a pu actuellement être démontrée [141] [142] .

Des travaux récents ont montré que les précurseurs érythroïdes de la maladie de Vaquez étaient hypersensibles d'autres facteurs de croissance, en particulier stem cell factor et insulin growth factor (IGF-1) [143]

Ces derniers travaux incitent à proposer que la maladie de Vaquez pourrait être la conséquence d'une anomalie acquise d'un processus de transduction d'un signal donné par un facteur de croissance après fixation sur son récepteur [144]

2-3 -manifestations cliniques :

Des signes fonctionnels, en rapport avec l'augmentation de la viscosité sanguine, peuvent être révélateurs de la polyglobulie, comme des céphalées, des vertiges, des mouches volantes, des bourdonnements d'oreilles.

Des crises d'érythromélgies sont inconstantes mais évocatrices. La maladie peut aussi se révéler à l'occasion d'une complication aiguë vasculaire, essentiellement thrombotique.

L'examen clinique met en évidence une érythrose cutanée prédominant à la face (lèvres, nez, oreilles), aux paumes des mains, et une érythrose muqueuse, visible dans la bouche et au niveau des conjonctives.

Une fois constitué, le tableau clinique de la maladie peut associer plusieurs types de signes. Un prurit rebelle, souvent déclenché par le contact avec l'eau, est particulièrement évocateur dans ce contexte. Il est très souvent retrouvé au cours de l'évolution de la maladie et s'accompagne d'une sécheresse cutanée. Des crises de goutte peuvent survenir en raison d'une hyperuricémie.

Les signes cardiovasculaires sont dominés par les accidents thrombotiques, qui peuvent survenir dans tous les territoires : membres, coronaires, vaisseaux cérébraux, veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari).

On observe fréquemment une discrète hypertension artérielle qui augmente le

risque vasculaire et est volontiers associée à d'autres manifestations cardiovasculaires (angor, claudication intermittente).

Les manifestations neurologiques sont directement liées à l'hyperviscosité, et vont des simples céphalées, vertiges, paresthésies aux accidents plus sévères (ischémies ou hémorragies cérébrales).

Des manifestations digestives sont souvent retrouvées, parfois liées à l'existence d'un ulcère gastrique, dont la fréquence est 4 à 5 fois plus importante chez ces patients par rapport à la population générale.

Des manifestations hémorragiques mineures sont fréquentes (épistaxis, gingivorragies, ecchymoses). Des épisodes hémorragiques plus graves peuvent survenir, en particulier des hématémèses pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Enfin, une splénomégalie est présente dans environ deux tiers des cas, en règle modérée. Alors que la plupart des autres signes cliniques, liés à l'hyperviscosité sanguine, peuvent se voir dans toute polyglobulie, quelle que soit son origine, la présence d'une splénomégalie est un critère diagnostique majeur en faveur du caractère primitif de la polyglobulie

2-4-Diagnostic clinico-biologique :

a-critères diagnostiques :

EVOLUTION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES

Les critères diagnostiques de la maladie de Vaquez ont progressés au cours du temps [145] [146] et une mise à jour de ces critères a été publiée récemment (critères OMS 2016) [147] (Tableau 11)

Critères majeurs :

1. Hémoglobine > 16,5 g/dL chez l'homme ou > 16 g/dL chez la femme.
Ou hématocrite > 49% chez l'homme ou > 48% chez la femme.
Ou augmentation de la masse sanguine (> 25% au-delà de la valeur normale attendue).
2. BOM montrant une hypercellularité pour l'âge avec prolifération excessive des 3 lignées myéloïdes (panmyélose), incluant une prolifération de mégacaryocytes polymorphes et matures (avec des tailles cellulaires différentes).
3. Présence d'une mutation *JAK2 V617F* ou *JAK2* exon 12.

Critère mineur : EPO sérique normale ou subnormale.

Le diagnostic de PV nécessite soit l'ensemble des 3 critères majeurs, soit les deux premiers et le critère mineur.

Le critère 2 (BOM) n'est pas indispensable en cas d'érythrocytose absolue [Hb > 18.5 g/dL (ou Hte > 55.5 %) chez l'H ou > 16.5 g/dL (Hte > 49.5%) chez la F] si le critère majeur 3 et le critère mineur sont tous deux présents. Mais : une myélofibrose est présente chez 10-20% des patients et ne peut être détectée que par BOM (critère d'évolution plus rapide vers une MF post-PV).

Tableau 11: Classification OMS 2016

b - Affirmer une polyglobulie vraie

Comme connu, une polyglobulie vraie se manifeste par une augmentation de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre de globules rouges.

Dans plusieurs situations, on peut observer une augmentation d'un ou plusieurs paramètres érythrocytaires, sans que ces anomalies ne constituent de vraies polyglobulies : il s'agit principalement des syndromes thalassémies hétérozygotes et de l'hémoconcentration.

La suspicion d'une vraie polyglobulie est établie en première intention sur les paramètres de la NFS et en particulier sur le taux d'hémoglobine ainsi que l'hématocrite.

Concernant le taux d'hémoglobine, le seuil a été réévalué à la baisse dans la

révision des critères diagnostiques OMS 2016.

En effet, les valeurs seuils choisies par l'OMS pour les critères diagnostiques de la PV de 2008 [146] soit un taux d'hémoglobine supérieur à 18,5 g/dL chez l'homme ou à 16,5 g/dL chez la femme, n'étaient pas assez sensibles puisque seuls 35% des hommes atteints de PV ont un taux d'hémoglobine supérieur à 18,5 g/dL et seules 63% des femmes atteintes de PV ont un taux d'hémoglobine supérieur à 16,5 g/dL [148] .

A noter qu'il existe souvent une part d'hémodilution associée à la polyglobulie [149]

Au contraire, 14% des hommes et 35% des femmes ont un taux d'hémoglobine supérieur à ces seuils sans avoir de polyglobulie [148] .

Le taux de l'hématocrite semble plus fiable que le taux d'hémoglobine pour le diagnostic de polyglobulie vraie. Plus l'hte augmente, et plus la probabilité d'une polyglobulie vraie augmente [150].

Selon les critères anciens, cette dernière pouvait être confirmée avec quasi-certitude devant un hématocrite supérieur à 60% chez un homme ou supérieur à 56% chez une femme, en l'absence de déshydratation [151]

En utilisant ces critères, basés sur le taux d'hémoglobine et/ou l'hématocrite, il est estimé que près de 45% des patients porteurs d'une PV ne répondent pas aux critères diagnostiques si le VGT n'était pas mesuré [150] [152] [153] .

Ces patients sont porteurs de ce qui a été nommé une maladie de Vaquez «masquée » ou « précoce » , et développent autant voire plus de complications que les autres patients atteints de maladie de Vaquez « vraie » , avec plus de transformations en LAM ou MF et un moins bon pronostic en survie [153] .

De nombreuses modifications des critères diagnostiques de la PV ont été envisagées et publiées suite à ces constatations [147] [152] [154].

Le British Committee for Standards in Hematology (BCSH) a redéfini ces

critères en retenant comme critère majeur du diagnostic un seuil d'hte supérieur à 52% chez l'homme et 48% chez la femme [155].

Les critères OMS 2016 ont également choisi de retenir des seuils plus bas qu'auparavant : taux d'hémoglobine supérieur à 16,5 g/dl chez l'homme ou 16 g/dl chez la femme, ou un hématocrite supérieur à 49% chez l'homme ou 48% chez la femme [147]

L'examen de référence reste cependant la mesure isotopique du VGT, puisqu'une polyglobulie vraie est définie par une augmentation du VGT supérieure à 25% du VGT théorique rapporté à la surface corporelle, calculée à partir de la taille et du poids du patient. Ce seuil est, lui, consensuel, fixé par un panel d'experts [156].

Cet examen est donc fortement recommandé lorsqu'il paraît nécessaire de confirmer la réalité de la polyglobulie (hématocrite ou hémoglobine proche de la valeur haute de la norme – en particulier en cas d'hématocrite entre 48 et 52% [150], thrombocytose, splénomégalie, thrombose splanchnique même avec une NFS normale...) [157] [158] .

Pourtant, cet examen n'est pas toujours jugé indispensable, ou non prescrit pour des questions d'accessibilité suivant les centres, de délai de programmation ou de durée de l'examen (environ 2 heures).

Affirmer une origine clonale ; Un autre critère majeur est la présence d'une anomalie clonale sur un prélèvement sanguin, en priorité la mutation de JAK2 V617F présente chez plus de 95% des patients porteurs d'une PV [159] qui semble à l'heure actuelle un examen facilement réalisable en pratique clinique. Avec la découverte d'autres anomalies clonales, le bilan en biologie moléculaire peut être complété [160] ; avec en particulier la recherche des mutations de l'exon 12 de JAK2, présentes chez environ 2% des patients [161] [162]

c - Place de la biopsie médullaire

Dans les dernières recommandations internationales, la biopsie médullaire a une place majeure dans le diagnostic de PV, et elle présente l'un des critères majeurs [147] [163] .

Par ailleurs, les critères OMS 2016 ont proposé d'abaisser le seuil d'hémoglobine afin d'augmenter la sensibilité du diagnostic, en utilisant la biopsie médullaire de façon systématique afin d'augmenter la spécificité du diagnostic. Il s'agit néanmoins un acte invasif et parfois douloureux.

d - Place du dosage de l'EPO sanguine

Le dosage de l'érythropoïétine (EPO) sanguine permet de compléter facilement les critères diagnostiques. Un taux d'EPO bas est en effet très spécifique d'une PV, mais environ 20% des patients porteurs d'une PV ont un taux d'EPO normal ou élevé [164] [165] [166]

e - Place de la culture des progéniteurs érythroïdes

Cet examen est un test fonctionnel, qui examine la capacité des progéniteurs à former des colonies même en l'absence d'EPO.

Cet examen peut donc apporter des arguments tous en faveur d'une polyglobulie primitive [157] [167].

Il peut être réalisé sur une simple prise de sang, et non obligatoirement dans la

moelle. Cependant, sa réalisation n'est pas assurée dans tous les centres, il manque de standardisation, sa réalisation reste longue et coûteuse [160].

Cet examen tend donc à disparaître des critères diagnostiques [147] [163] .

	OMS 2001 (144)	OMS 2008 (145)	OMS 2016 (146)
Critères majeurs			
Hémoglobine	> 18,5 g/dL chez l'H > 16,5 g/dL chez la F	> 18,5 g/dL chez l'H > 16,5 g/dL chez la F OU > 17 g/dL chez l'H > 15 g/dL chez la F si augmentation stable > 2 g/dL par rapport au taux de base non attribuable à la correction d'une carence martiale	> 16,5 g/dL chez l'H > 16 g/dL chez la F
Hématocrite		OU > au 99 ^{ème} percentile pour l'âge, le sexe et l'altitude du lieu de résidence	OU > 49% chez l'H > 48% chez la F
Volume globulaire total	OU > 25% au-delà de la valeur normale attendue	OU > 25% au-delà de la valeur normale attendue	OU > 25% au-delà de la valeur normale attendue
Cause secondaire de polyglobulie	Aucune cause secondaire		
Splénomégalie	Oui		
Thrombocytose > 400 000/mm ³	Oui		
Anomalie clonale	Oui	Présence de la mutation JAK2 V617F ou mutation équivalente (notamment exon 12)	Présence de la mutation JAK2 V617F ou mutation équivalente (notamment exon 12)
Biopsie médullaire			Hypercellularité pour l'âge et hyperplasie des 3 lignées myéloïdes (panmyélose) avec mégacaryocytes polymorphes et matures
Critères mineurs			
Biopsie médullaire	Panmyélose avec prolifération érythroïde et mégacaryocytaire prédominante	Hypercellularité pour l'âge et hyperplasie des 3 lignées (panmyélose)	
Dosage d'EPO sérique		EPO sérique normale ou subnormale	EPO sérique normale ou subnormale
Colonies érythroïdes		Pousse spontanée des colonies érythroïdes	
Leucocytose > 12 000/mm ³	Oui		
Diagnostic si :	2 premiers critères majeurs + un autre majeur ou 2 premiers critères majeurs + 2 mineurs	2 critères majeurs + 1 mineur ou le premier critère majeur + 2 critères mineurs	3 critères majeurs, ou les 2 premiers critères majeurs et le critère mineur

H : homme ; F : femme

Tableau 12: Evolution des critères diagnostiques OMS au cours des années 2001_2008_2016

2-5 Diagnostic différentiel :

Comme nous l'avons vu, il convient tout d'abord d'écarter les causes de «fausse» polyglobulie, en particulier les syndromes thalassémiques hétérozygotes et l'hémoconcentration.

Parmi les causes de « vraie » polyglobulie, on distingue des causes primitives (liées à un défaut intrinsèque des progéniteurs érythroïdes, causé par une mutation au niveau de cellules souches ou progéniteurs hématopoïétiques et entraînant une réponse exagérée aux cytokines et à l'EPO), et des causes secondaires (sans anomalie intrinsèque des cellules hématopoïétiques, liées à une augmentation anormale du taux d'EPO).

Polyglobulies primitives acquises : syndromes myéloprolifératifs

- Polyglobulie de Vaquez : il s'agit de la cause principale de polyglobulie primitive acquise.

- Thrombocyémie essentielle : il s'agit du principal diagnostic différentiel, et il peut être conseillé de réaliser une mesure du VGT en cas de thrombocytose avec des valeurs d'hémoglobine ou d'hématocrite limite.

A prendre en compte qu'une polyglobulie peut être faussée voire masquée par une hémodilution ou une carence martiale, qu'il faudra aussi la rechercher.

- Myélofibrose primitive : la splénomégalie est en général plus importante, et il existe des anomalies au frottis sanguin telles que la présence de dacryocytes ou d'une érythro-myélémie.

- LMC : il existe en général peu de problèmes diagnostiques entre PV et LMC, les formes de LMC polyglobuliques étant exceptionnelles – parfois décrites dans des cas où l'on observe la coexistence d'une mutation V617 de JAK2 et d'un transcrit BCR-ABL [168]

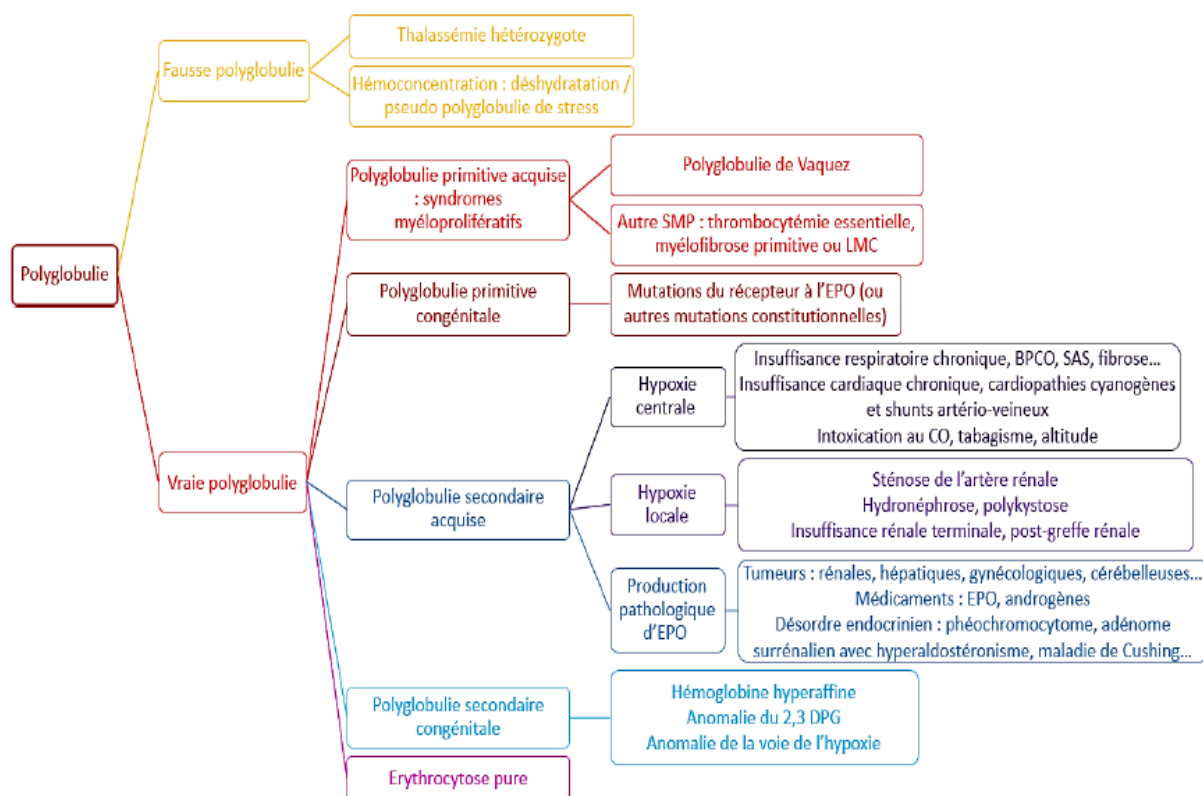


Figure 9: Principaux diagnostics différentiels devant une polyglobulie.

2-6- Traitement et évolution : [169] [170] [171]

La survie médiane est de l'ordre de 18 mois sans traitement, elle est surtout liée aux complications thrombotiques, mais elle est supérieure à 10 ans avec les moyens de prise en charge actuels.

Dans les 3 premières années suivant le diagnostic, ce sont essentiellement les complications thrombotiques qu'il faudra prévenir au maximum, car elles présentent la première cause de mortalité.

Les décès par complications hémorragiques sont beaucoup moins fréquents.

C'est souvent après la dixième année que diverses modifications hématologiques vont apparaître.

Dans une partie des cas, la polyglobulie est suivie d'une anémie avec déformation érythrocytaire (hématies en larme, anisopoïkilocytose), une hyperleucocytose d'importance variable et une érythromyélocytose modérée. Une splénomégalie monstrueuse. Une thrombopénie ainsi que des blastes circulants peuvent se rencontrer. La BOM montrera l'installation progressive d'une myélofibrose collagène puis d'une véritable ostéomyélosclérose avec insuffisance médullaire.

La métaplasie myéloïde avec myélofibrose ou splénomégalie myéloïde chronique est ainsi une complication tardive de la PV.

Le décès survient en moyenne 2 à 3 ans après l'apparition de la MF. L'évolution en leucémie aiguë constitue une cause majeure engageant le pronostic vital, représentant entre 15 et 20 % des causes de décès selon les études.

a-Traitement :

Stratification des risques : Qui devrait nous traiter ?

Vu que la PV est en général associée à une longue latence clinique l'initiation de la thérapie vise à prévenir les complications de la maladie, à savoir la thrombose, l'évolution vers la MF et la transformation en LAM.

Il a été démontré de manière assez constante que ces facteurs sont indépendants l'un de l'autre pour prévoir le risque de thrombose : âge supérieur à 60 ans et un antécédent de thrombose antérieur [172].; une Hématocrite élevée [173] et une leucocytose [174], mais pas une thrombocytose, aboutissent également dans le déclenchement des complications thrombotiques.

Plusieurs modèles de pronostic ont été proposés pour les patients atteints de PV.

Le choix du traitement doit tenir compte de deux objectifs :

- réduire la viscosité sanguine afin d'éviter les complications vasculaires, et limiter la fréquence des modifications hématologiques : myélofibrose et leucémie aigue.

Thérapie de première ligne :

. Saignées :

Elles permettent de réduire très rapidement le VGT et donc la viscosité, supprimant ainsi la cause principale des manifestations fonctionnelles et des complications vasculaires. Des saignées de 300 à 400 ml, 2 à 3 fois par semaine, permettent de baisser rapidement l'hématocrite à 50 % chez l'homme et 45 % chez la femme.

Chez les sujets âgés, la perfusion d'un soluté de macromolécules pourra être utile pour éviter une mauvaise tolérance liée à la réduction brutale du volume plasmatique.

Les saignées ne sont plus utilisées comme traitement de fond. La carence en fer freinant l'érythropoïèse ne devait pas être corrigée sous peine d'inefficacité du traitement ; elle était cependant le plus souvent assez bien tolérée.

En revanche, un traitement prolongé par saignées favorisait l'augmentation de la thrombocytose ; en effet ; l'évolution vers la fibrose apparaît plus précocement chez les patients traités par phlébotomie seule [175].

Le traitement de fond repose donc sur l'utilisation de myélosuppresseurs.

. Phosphore 32 :

Ce traitement est utilisé depuis plus d'une cinquantaine d'année ; il est administré par voie veineuse ; une dose unique 0,1 mCi/kg est habituellement suffisante pour obtenir en deux à trois mois une rémission dont la durée dépasse 3 ans

dans la moitié des cas [176]

Pourtant le risque leucémogène a conduit à réserver ce traitement aux patients âgés ou ne pouvant pas suivre une surveillance biologique régulière.

L'association P32-Hydréa permet de prolonger la durée de la rémission induite par le P32 et, à long terme, de baisser les doses totales de P32 administrées.

En effet ; cette combinaison augmente la fréquence des évolutions leucémiques [177].

. Vitamine B12 et transcobalamine :

Le taux sérique de vitamine B12 est fréquemment élevé dans la PV comme dans les autres syndromes myéloprolifératifs. Une élévation du taux des transcobalamines, essentiellement de la transcobalamine III, est plus souvent retrouvée [178]

Traitement antiagrégant plaquettaire :

Afin de diminuer le risque thrombotique, certains préconisent d'associer au traitement myélosuppresseur (dont le rôle est de permettre le contrôle du chiffre des plaquettes) à un traitement antiagrégant plaquettaire : l'Aspirine

Les premières expérimentations, avec des posologies fortes, ont été rapidement interrompues du fait de la survenue d'hémorragies digestives.

Il est actuellement démontré que de faibles posologies (50 à 100 mg) d'Aspirine ont la même efficacité antithrombotique que de fortes posologies sans en avoir la toxicité gastro-intestinale. De plus un excès de production de thromboxane A2 a été démontré au niveau des plaquettes des patients porteurs d'une maladie de Vaquez

Cette production excessive est corrigible par de faibles posologies d'Aspirine (50 mg par jour). La prescription d'Aspirine à faible posologie (50 mg par jour) apparaît donc raisonnable en sachant que ce traitement doit être interrompu en présence de signes hémorragiques .

les thromboses, les hémorragies et l'hypertension systémique sont connues

consécutives à l'hyperviscosité associée à l'augmentation de la masse cellulaire caractéristique de la PV [179].

En effet, les recommandations actuelles pour les patients PV à faible risque de thrombose (âge < 60 ans, sans antécédent de thrombose ou d'hémorragie majeure) comprennent un contrôle étroit des facteurs de risque cardiovasculaires, aspirine à faible dose et phlébotomie à réduire l'hématocrite en dessous de 45%. [180]

Les Patients présentant un risque plus élevé de thrombose et de complications connexes (âge supérieur à 60 ans et/ou antécédents de thrombose) doivent être envisagés pour une thérapie cytoréductrice en plus des traitements précédents.

La cytoréduction peut également être envisagée pour les patients atteints de maladie à faible risque qui ne tolère pas la phlébotomie, ou qui ont des symptômes liés à la maladie ou une splénomégalie progressive, ou qui ont une numération plaquettaire $> 1500 \times 10^9/L$ (et donc un risque élevé d'hémorragie) [164] ou de leucocytose progressive [174].

Il a été démontré par la suite que des doses d'aspirine beaucoup plus faibles ont connu une réduction similaire du risque de thrombose [181]. avec une meilleure tolérance [182].

Les anciennes études ont supposé que la fréquence de survenue de la thrombose dans la PV était corrélée directement au taux d'hte surtout lorsqu'il dépasse 45 % [173].

Outre, un débit cérébral sous-optimal a été démontré chez les patients avec des taux d'hématocrite entre 46 % et 52 % [183].

Par la suite, une forte incidence de la thrombose a été observée dans une étude prospective nommée Polycythemia vera study group 1 (PVSG-1), qui a utilisé une cible hématocrite de 52 % pour le bras de traitement de la phlébotomie [184]. ces observations essentielles ont conduit à l'adoption d'un taux d'hématocrite cible inférieur à 45 % dans les études suivantes et dans la pratique clinique de routine, même s'il existe un manque de données provenant d'études prospectives randomisées en abordant la valeur des différents seuils d'hématocrite dans la gestion des PV.

Hydroxyurea :

Actuellement, les choix de traitement cytoréducteur de première ligne pour les patients avec PV à haut risque comprennent HU ou l'interféron α (IFN α) [180].

HU est un puissant inhibiteur de la ribonucléotide réductase qui interfère avec l'ADN la réparation des cellules humaines irradiées par les ultraviolets.

La réponse complète a été défini comme un hématoците $< 45\%$ sans phlébotomie, plaquettes numération $400 \times 10^9/L$, numération des globules blancs compter $10 \times 10^9/L$, taille normale de la rate à l'imagerie et absence des symptômes liés à la maladie. Une réponse partielle a été définie comme une absence de la réponse mais l'obtention d'un hématoците $< 45\%$ sans phlébotomie ou 3 ou plus des autres critères.

Atteindre la réponse complète ou partielle ne s'est pas traduite par une amélioration de la survie ou une diminution de la thrombose ou des saignements [185].

En 2013, l'ELN s'est donc réuni pour publier des recommandations révisées pour l'évaluation des réponses [186].

La définition des éléments d'une réponse complète tien compte des éléments suivants : (1) résolution de la maladie et amélioration des symptômes pendant au moins 12 semaines ; (2) la normalisation des numération des globules blancs périphériques (WBC $10 \times 10^9/L$, plaquettes compte $400 \times 10^9/L$, et hématoците $< 45\%$ sans phlébotomie) pendant au moins trois mois ; (3) absence de progression d'événements et de maladies vasculaires ; et (4) disparition des anomalies histologiques de la MO.

Pour la définition de la réponse partielle, les 3 premiers critères doivent être respectés en l'absence de rémission histologique de la MO.

IFN- α :

L'IFN- α est un agent pléiotropique caractérisé par un pouvoir antiangiogénique, antiproliférative, proapoptotique, et des propriétés immunomodulatrice et différenciatrice [187].

Le médicament s'est révélé efficace pour normaliser la thrombocytose, l'érythrocytose, la leucocytose, la splénomégalie et la constitution des symptômes [169] [188]

Cependant, des recherches plus approfondies ont conduit à l'introduction d'une nouvelle formulation d'un médicament avec l'ajout d'un polyéthylène glycol (PEG) à la molécule native d'IFN- α .

Le PEG-IFN- α a plusieurs avantages par rapport à la forme "nue" : elle a une demi-vie plus longue et une plus grande stabilité (donc nécessitant des administrations moins fréquentes), il est moins immunogène, et est potentiellement mieux tolérée [189].

Thérapie de deuxième ligne :

Pour les sujets dont la maladie n'a pas répondu à la thérapie de première ligne (HU et/ou interféron), les autres options de traitement qui existent comprennent des agents alkylants et P-32.

Néanmoins, un ensemble de preuves montre que ces agents aboutissent à une élévation de la transformation en leucémie chez les patients atteints de PV [190] [191].

Evolution et complications :

Les complications hématologiques font actuellement toute la gravité de la MV. Elles surviennent le plus souvent tardivement. La progression vers une insuffisance médullaire avec myélofibrose s'observe dans 25 à 30 % des cas.

Le diagnostic est suspecté dès le début devant la diminution des besoins thérapeutiques, la réapparition d'une splénomégalie, puis l'installation d'une anémie avec déformation des hématies (hématies en larmes) ainsi qu'une érythroblastose.

La biopsie médullaire confirme le diagnostic en montrant une myélofibrose ou plus tardivement une ostéomyélosclérose. La survie moyenne après installation de la fibrose rarement qu'elle dépasse trois ans et la mort survient dans un tableau d'insuffisance cardiaque (du fait de l'hypervolémie induite par la splénomégalie) avec complications infectieuses ou hémorragiques liées à l'insuffisance médullaire.

L'évolution vers une leucémie aigue s'observe dans 10 à 15 % des cas. Suspectée avant l'installation d'une pancytopenie plus ou moins sévère, elle est confirmée par le myélogramme ou parfois la biopsie médullaire lorsque la leucémie aigue est associée à une myélofibrose. Il s'agit le plus souvent de LAM .

Certaines proliférations leucémiques impliquent plusieurs lignées avec présence de précurseurs des lignées plaquettaires et érythroïdes. Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont exceptionnelles. Le pronostic de ces leucémies aiguës est très sombre.

Les chimiothérapies ne donnent que exclusivement une rémission qui est souvent incomplète et toujours de courte durée.

3-La drépanocytose:

3-1 introduction [192] :

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine (Hb) qui se transmet sur un mode autosomique récessif. Elle résulte de la mutation sur le chromosome 11 du sixième codon de la chaîne β globine de l'Hb (GAG GTG), entraînant la substitution d'un acide glutamique par une valine (GLU VAL) sur la protéine. Cette mutation provoque la synthèse d'une Hb anormale, l'HbS.

L'HbS est capable de polymériser dans certaines circonstances, provoquant la falciformation des globules rouges (GR) d'où le terme d'anémie à hématies falciformes ou sickle-cell anemia des Anglo-Saxons. Les sujets homozygotes pour la mutation, et certains sujets hétérozygotes composites SC et S β +, ont un syndrome drépanocytaire majeur alors que les sujets hétérozygotes sont porteurs du trait drépanocytaire AS et ne développent pas la maladie.

Selon les projections de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le nombre de porteurs d'anomalies de l'hémoglobine devrait au cours des prochaines décennies se stabiliser à environ 8 % de la population mondiale.

Cette estimation tient compte à la fois d'une croissance sélective des populations atteintes et des progrès de la médecine [193].

Le Maroc, à l'instar des autres pays du pourtour méditerranéen et le moyen orient, est une région de faible endémie. La drépanocytose touche 1 à 2% de la population d'Afrique du Nord Maghrébine [194].

3-2-physiopathologie :

La drépanocytose est une hémoglobinopathie héréditaire dont la sévérité est tributaire de l'interaction de multiples mécanismes propres au déclenchement des événements vaso-occlusifs [195] l'atteinte pouvant être micro ou macro vasculaire

impliquant de nombreux facteurs :

- * facteurs liés aux GR : polymères d'HbS, anomalies rhéologiques globulaires (déshydratation, fragilité mécanique, baisse de déformabilité, augmentation de la viscosité sanguine, présence de cellules denses) ;

- * facteurs liés aux globules blancs (GB) ;

- * facteurs extra-érythrocytaires : hémostasie, endothélium vasculaire ;

➤ **Echelon moléculaire** : la polymérisation.

En milieu désoxygéné, l'HbS se polymérise et se colle à la membrane du GR.

Cette polymérisation dépend de la concentration en Hb (concentration corpusculaire moyenne en Hb [CCMH]), de la composition de l'Hb (présence d'autres Hb : HbF et C notamment), de la saturation en oxygène (O₂), de la température, du pH, et de l'équilibre ionique.

La polymérisation aura pour conséquences :

- * cristallisation de l'HbS et déformation caractéristique irréversible du GR en faucille : le drépanocyte.

- * augmentation de la rigidité des GR favorisant leur accumulation dans la microcirculation ;

- * augmentation de la viscosité sanguine ;

- * rupture et fragmentation des érythrocytes ;

- * augmentation de la perméabilité cationique du GR induisant sa déshydratation

➤ **Echelon cellulaire** :

1-GR

La déshydratation, phénomène important dans la constitution de l'anémie et la diminution de durée de vie érythrocytaire est le résultat de l'augmentation de la perméabilité du GR aux cations (Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺) [196]

Altérations structurales et fonctionnelles de la membrane érythrocytaire :

La surface des GR SS est propice à une hyperfixation d'immunoglobuline (Ig)G, proportionnelle à la densité globulaire.

Cela favoriserait leur séquestration et leur destruction par les macrophages du système réticulo-endothélial [197]

Hyperviscosité [198] [199] : La rhéologie des GR SS dépend de multiples paramètres : viscosité sanguine, hématokrite, CCMH, propriétés mécaniques.

La viscosité sanguine moyenne est plus élevée chez un sujet drépanocytaire que chez un sujet normal.

La diminution de la déformabilité des GR, déjà présente en phase d'oxygénation, est aggravée par la désoxygénation, ce qui augmente la viscosité et l'incapacité des érythrocytes à traverser la microcirculation.

2-GB :

* il existe fréquemment une hyperleucocytose au cours des crises douloureuses : les patients ayant les leucocytes les plus élevés ont une mortalité plus élevée [200].

* Les monocytes sont impliqués dans le phénomène de vaso-occlusion en activant l'endothélium par l'intermédiaire du facteur kappa nucléaire endothélial B [201] [202].

➤ **Echelon vasculaire** : rôle de l'endothélium vasculaire

Le premier mécanisme du complexe physiopathologique décrit depuis 1980 est souligné par l'adhérence anormale du globule rouge drépanocytaire aux cellules de l'endothélium vasculaire [203].

En effet, le globule rouge drépanocytaire S/S adhère anormalement à l'endothélium et aux protéines de la matrice extra cellulaire par le biais de molécules telles que le CD36 et VCAM-1 ,ICAM-1 [201] [204]

Cette activation est induite par des interactions avec des cytokines pro-inflammatoires des macrophages, en particulier le tumor necrosis factor- α (TNF- α) [205] [206] .

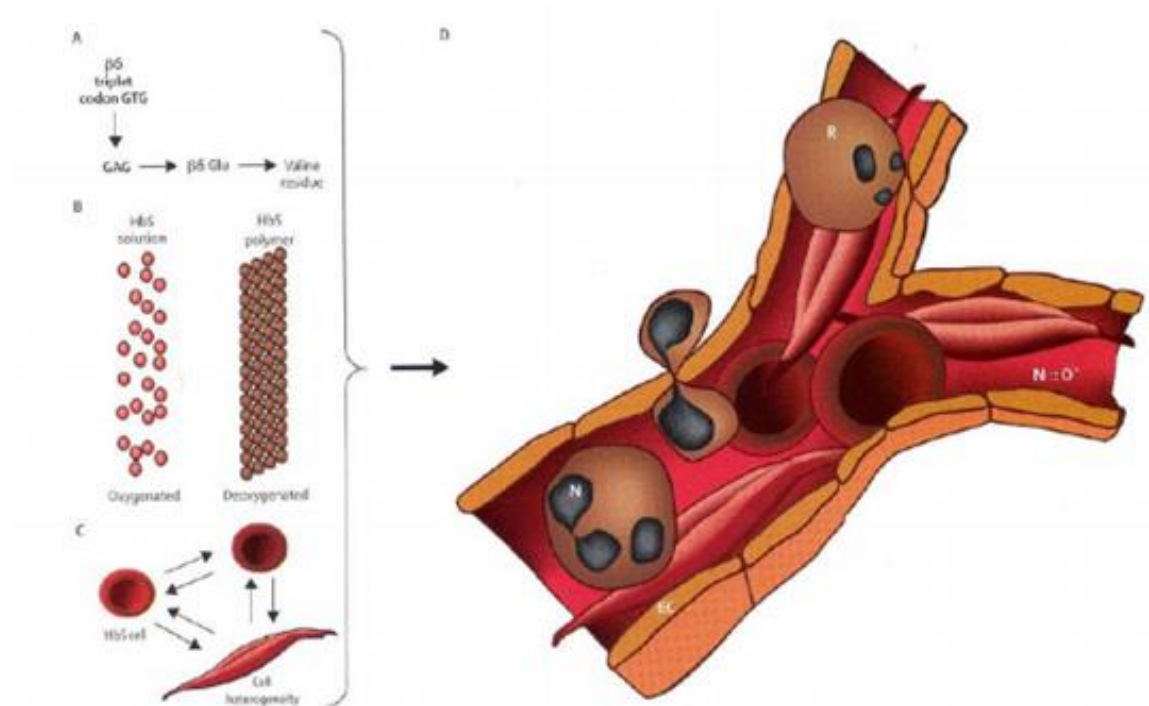


Figure 10: A : substitution d'un nucléotide du codon et de l'acide glutamique par la valine.

B : Polymérisation de HbS en milieu désoxygéné. C : changement de forme des hématies.

D : obstruction micro circulatoire. Adhésion d'un réticulocyte (R) puis d'une cellule falciforme ; amas hétéro cellulaire de neutrophiles (N) et d'hématies falciforme (EC : endothélium)

3-3- Diagnostic clinico-biologique :

Drépanocytose hétérozygote (trait drépanocytaire) [196] [200]:

La grande majorité des patients drépanocytaires hétérozygotes se porte bien.

Dans certains cas, cependant, on peut observer chez ces patients des infarctus spléniques au cours de situations d'hypoxémie sévère. On a également rapporté des hématuries macroscopiques en rapport avec des nécroses papillaires. La principale recommandation à faire aux drépanocytaires hétérozygotes est de ne pas se placer dans des situations à risque d'hypoxémie sérieuse (altitude élevée, plongée sous-marine).

Ces patients peuvent subir des anesthésies générales comme tout sujet normal, sans préparation particulière.

Drépanocytose homozygote et autres syndromes drépanocytaires majeurs

L'expression clinique de la drépanocytose est large, avec des manifestations nombreuses et variées. Cette variabilité reflète principalement des influences génétiques et environnementales.

Différents marqueurs hématologiques, qui dépendent eux-mêmes de ces précédentes influences, modifient la nature et la fréquence des complications de la drépanocytose.

De trois mois à cinq ans

Sous l'effet protecteur de l'HbF, les trois premiers mois de l'enfant sont asymptomatiques. Les premiers signes cliniques coïncident avec le remplacement progressif de HbF par l'Hb adulte porteuse de la mutation S.

À partir du 4ème mois vont apparaître les manifestations qui domineront durant les cinq premières années de vie : l'anémie, les infections et les CVO.

Anémie

A l'examen de l'hémogramme, on observe normalement une anémie normochrome normocytaire et régénérative. Et sur le frottis sanguin, on trouve des drépanocytes (des cellules falciformes) et des érythrocytes pouvant contenir des corps de Jolly, signe d'une asplénie fonctionnelle, associée à l'atrophie splénique.

Parmi d'autres caractéristiques hématologiques, on peut citer la polychromatophilie, une érythroblastose (présence de globules rouges nucléés dans le sang périphérique) ou la présence de ponctuations basophiles dans certains globules rouges.

En cas d'anémie macrocytaire (VGM >90), il faut penser à un déficit en acide folique. Et lorsque l'anémie est microcytaire, on peut aussi évoquer la possibilité d'une carence martiale.

Le taux de réticulocytes est habituellement élevé, sauf en cas d'érythroblastopénie.

Les caractéristiques de l'hémolyse se manifestent par l'augmentation de la bilirubine libre et l'effondrement de l'haptoglobine [207] .

Elle est la conséquence de la diminution de durée de vie des GR et apparaît vers 4 mois, la rate (site de l'hémolyse) augmente de volume, cette splénomégalie régresse en général vers l'âge de 6 ou 7 ans. La séquestration splénique aiguë, complication redoutée surtout entre 6 mois et 5 ans, réalise un trapping brutal du sang dans la rate qui devient volumineuse et douloureuse, l'anémie et l'hypovolémie aiguës conduisent alors rapidement au collapsus en l'absence de traitement adapté (transfusion).

Face à la menace d'une récurrence ou d'un passage à la chronicité, la splénectomie est souvent discutée ; elle semble de plus en plus conseillée malgré la menace du risque infectieux [208] .

La crise érythroblastopénique aiguë secondaire à une infection par le parvovirus

B19 réalise un tableau comparable.

Risques infectieux :

Ils sont majeurs dans la première enfance, avec notamment une vulnérabilité particulière face aux germes encapsulés. Ceci s'explique par un dysfonctionnement splénique précoce avec défaut d'opsonisation du sérum, déficit en tuftsin, activation excessive de la voie alterne du complément, associé à une asplénie fonctionnelle rapidement progressive, secondaire aux infarctissements répétés [209] .

Les sepsis sont donc fréquents et graves chez les jeunes enfants, qui n'ont pas encore acquis d'immunité spécifique. Les infections aiguës à pneumocoques sont classiques, souvent brutales, diffuses (poumons, méninges et sang) et fatales en l'absence de traitement adapté.

. Les risques d'infection à staphylocoque ou à *Hemophilus influenzae* sont également augmentés.

Les salmonelles souvent en cause dans les ostéomyélites, et d'autres germes à multiplication intracellulaire (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) participent également à la morbidité.

Par ailleurs l'infection, source potentielle de fièvre, d'acidose métabolique voire de déshydratation, favorise la polymérisation de l'HbS et donc la survenue de CVO.

Cette fragilité justifie des mesures préventives spécifiques essentiellement représentées par la prise continue de pénicilline et les vaccinations anti-pneumocoque et anti-hémophilus.

Crises vaso-occlusives :

Elles sont les manifestations les plus fréquentes de la maladie drépanocytaire. Quasi pathognomoniques, elles sont la traduction clinique de l'obstruction des microvaisseaux par les GR rigidifiés lors de la polymérisation de l'HbS.

Chez le jeune enfant, le tableau le plus typique, et souvent révélateur de la

maladie, est la dactylite aiguë ou syndrome pied-main, qui est une atteinte inflammatoire des extrémités, souvent associée à un syndrome fébrile. La rate, les os longs et le parenchyme pulmonaire sont les sites privilégiés d'accidents vaso-occlusifs à cette période de la vie ; l'atteinte des ganglions mésentériques réalise une crise douloureuse abdominale et peut simuler un tableau pseudo chirurgical.

Le priapisme peut aussi se rencontrer chez le jeune enfant.

De l'âge de cinq ans à l'adolescence

À cet âge, l'asplénie fonctionnelle est constante. L'adaptation hémodynamique à l'anémie chronique se traduit par un état cardiaque hyperkinétique conduisant parfois à une myocardiopathie dilatée. L'ictère hémolytique est habituel, et les lithiases biliaires sont fréquentes. À cette période de la vie, les CVO hyperalgiques multifocales sont les premières complications.

La symptomatologie douloureuse prédomine souvent au niveau osseux, témoignant soit de lésions ischémiques soit de processus infectieux de type ostéomyélite. Les accidents vasculaires cérébraux ou pulmonaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital. D'une façon générale, la fréquence et la sévérité des crises vaso-occlusives conditionnent le pronostic fonctionnel de chaque organe.

Adolescence

C'est souvent une période difficile, comme dans toutes les maladies chroniques, avec l'apparition d'un sentiment de découragement, voire de révolte qui rend la prise en charge délicate. La croissance staturopondérale est ralentie, le retard pubertaire est fréquent surtout chez le garçon.

La fréquence des crises douloureuses et des hospitalisations varie selon l'expression de la maladie qui elle-même varie non seulement avec l'anomalie génétique initiale, mais également pour un même génotype en fonction d'éléments encore assez mal déterminés. Il semble, à l'heure actuelle qu'une concentration d'HbF relativement élevée soit associée à une évolution moins sévère de la maladie.

Adulte

La qualité de vie de l'adulte drépanocytaire dépend en grande partie de la façon dont s'est exprimée sa maladie antérieurement.

En effet, pour chaque organe les lésions ischémiques séquellaires s'accumulent et conduisent progressivement à une insuffisance fonctionnelle. À l'état basal, entre les crises c'est cette atteinte viscérale dégénérative qui guide la prise en charge thérapeutique

Les indications chirurgicales ne sont pas rares notamment face aux complications osseuses, oculaires ou cutanées. Les crises anémiques s'espacent et les complications infectieuses diminuent à l'âge adulte.

La maladie dans sa phase intercritique

Il est de plus en plus fréquent que l'on découvre une drépanocytose chez un enfant à l'occasion d'un examen systématique clinique ou même biologique.

*l'anémie est la manifestation la plus connue, sans laquelle on ne peut évoquer le diagnostic. C'est une anémie hémolytique chronique, aux alentours de 7 à 9 g d'Hb/dl. Le degré d'anémie est différent d'un enfant à l'autre.

L'anémie chronique peut engendrer des signes propres : à l'examen un souffle systolique mésocardiaque, de type fonctionnel, est presque constant. Une cardiomégalie est retrouvée très précocement sur la radio du cœur et doit être différenciée d'une cardiomyopathie.

Chez l'enfant, une dyspnée d'effort, une asthénie, peuvent être remarquées. L'ictère cutanéomuqueux n'est pas constant. Il est lié à l'hémolyse chronique. Selon les auteurs, on l'observe dans un peu plus de 10% des cas, mais il peut apparaître ou s'intensifier à l'occasion des crises, s'accompagnant alors d'une hyperhémolyse.

3-4-les complications :

i. Les complications aiguës vaso-occlusives

a. *Crise vaso-occlusive (CVO) douloureuse ostéo-articulaire*

C'est la première cause d'hospitalisation y compris chez l'adulte. Elle se manifeste par des douleurs osseuses et/ou articulaires, volontiers multifocales, avec un facteur déclenchant qui est plus facile à identifier chez l'adulte que chez l'enfant : effort inopiné, déshydratation, sténose posturale, infection même banale, stress...

Les éléments importants sur le plan biologique sont la comparaison de l'hémogramme en situation critique à l'hémogramme de base (habituellement, le taux d'hémoglobine est peu diminué dans une CVO non compliquée), le taux de leucocytes et de plaquettes augmente modérément.

Deux paramètres ont un intérêt évolutif : la CRP qui est dans une CVO non compliquée habituellement inférieure à 100 mg/L et va diminuer rapidement, le taux de LDH (supérieur à 4 N, c'est un critère de sévérité)

. Les signes d'hémolyse sont en général peu augmentés par rapport à l'état de base (l'haptoglobine est effondrée même à l'état basal, il est donc inutile de la doser lors d'une CVO).

Les CPK sont parfois modérément augmentées. L'évolution est souvent rapidement favorable en quelques jours grâce à des mesures thérapeutiques symptomatiques simples (utilisation maintenant beaucoup plus importante de la morphine).

La CVO peut parfois avoir une évolution sévère et se compliquer d'une nécrose médullaire étendue d'origine ischémique. Une défaillance multi viscérale, touchant en particulier le poumon, le foie, le rein peut s'observer au cours des CVO les plus graves [210]

Dans ces cas, il y a souvent une coagulation intra vasculaire disséminée. l'évolution dans ces cas peut être fatale [211]

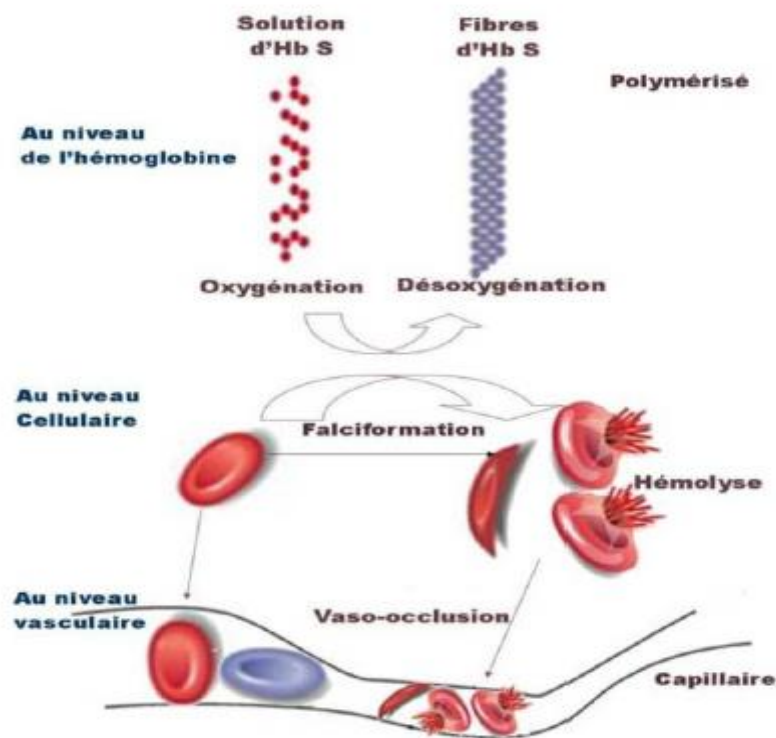


Figure 11: Mécanisme physiopathologique de la vaso-occlusion : Au cours d'une hypoxie, la polymérisation de l'hémoglobine S entraîne une déformation du globule rouge qui devient rigide et provoque des bouchons au niveau des capillaires.

b-. Le syndrome thoracique aigu [212] :

Egalement appelé acute chest syndrom dans la littérature anglo-saxonne, les syndromes thoraciques ou pulmonaires aigus sont une complication potentiellement grave des CVO et constituent une cause importante de décès, surtout chez l'adulte jeune.

Ils sont définis sur le plan clinique par la survenue d'un syndrome associant la triade : douleur thoracique-fièvre- foyer pulmonaire à l'auscultation et secondairement radiologique.

On a longtemps considéré que les syndromes thoraciques aigus étaient de nature infectieuse, en particulier streptococcique. En fait, les études les plus récentes utilisant les moyens de diagnostic modernes, et en particulier la fibroscopie bronchique avec prélèvements bactériologiques protégés, ont montré que l'infection n'explique que 10 à 20% des épisodes de syndrome thoracique.

Précédemment, il a été démontré, grâce à l'utilisation du lavage broncho-alvéolaire (LBA), avec une technique de coloration particulière permettant la mise en évidence des graisses (coloration oil red O) que près de la moitié des syndromes thoraciques seraient dus à des embolies pulmonaires graisseuses provenant d'infarctus ostéo-médullaires [213] .

c- Les autres complications vaso-occlusives :

Les complications ischémiques secondaires à la vaso-occlusion peuvent toucher n'importe quels organes même si les atteintes ostéo-articulaires et pulmonaires sont au premier plan. L'atteinte du système nerveux central est rare mais gravissime, se traduisant par des accidents vasculaires cérébraux (plus fréquents dans la première décennie de la vie) ; il s'agit de sténoses des gros troncs le plus souvent (artères sylviennes par exemple) et le traitement repose sur l'échange transfusionnel et, par la suite, un programme transfusionnel au long cours sous peine de récurrence. L'atteinte vaso-occlusive rénale se manifeste par une hématurie macroscopique, le plus souvent due à une nécrose papillaire mais doit toujours faire rechercher une infection.

Le priapisme aigu (PA) est une complication urgente car il peut aboutir à une sclérose des corps caverneux et donc à l'impuissance. Il est précédé dans plus de deux tiers des cas d'épisodes de priapismes intermittents (érections douloureuses résolutives en moins d'une heure spontanément).

La thérapeutique de cette complication a été considérablement simplifiée au cours des dernières années [214]

ii. . Les complications infectieuses

Du fait de l'asplénie fonctionnelle, les méningites, les pneumopathies et les septicémies à pneumocoques chez le petit enfant sont très graves et peuvent être fatales en l'absence d'un traitement rapide et adapté.

La mortalité a été réduite de façon drastique par la penicillino-thérapie quotidienne avant 5 ans et la vaccination, Les infections à *Haemophilus influenzae* sont également fréquentes. Les salmonelloses sont responsables d'ostéomyélites aiguës et chroniques, surtout chez l'enfant, mais pouvant survenir à tout âge (point de départ digestif et/ou biliaire).

L'infection à pneumocoque est beaucoup plus rare chez l'adulte, à l'exception des malades drépanocytaires infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, où le risque de sepsis grave à pneumocoque est élevé, ce qui justifie la vaccination anti-pneumococcique par le Pneumo 23 et la prise d'antibiothérapie prophylactique anti-pneumococcique au long cours [215]

iii. Les complications chroniques:

Elles sont l'apanage de l'adulte et peuvent être individualisées en complications mettant en jeu le pronostic vital (cardio-pulmonaires, rénales, hépatiques), qui indiquent souvent un programme transfusionnel au long cours, compte tenu du risque de décompensation de la drépanocytose sur le plan anémique ou vaso-occlusif ; mettant en jeu le pronostic fonctionnel, reposant sur un diagnostic précoce et qui ont vu augmenter le nombre d'interventions adaptées : orthopédiques (ostéonécrose de hanche) ; ophtalmologique (rétinopathie proliférante) ; neuro-sensorielles auditives (surdite, syndrome vestibulaire).

3-5. Les situations particulières

a. La grossesse :

Elle n'est pas contre-indiquée. Il s'agit cependant d'une période critique, en particulier pendant le troisième trimestre et la période du post-partum immédiat, où le risque d'aggravation de l'anémie, d'accident vaso-occlusif grave (syndrome pulmonaire, toxémie gravidique) et infectieux est élevé.

Il est important que la grossesse soit désirée et programmée après un bilan qui indiquera les axes essentiels à surveiller. Le conseil génétique est indiqué en début de grossesse, surtout si le conjoint est porteur de la drépanocytose, non directif avec décision de diagnostic prénatal selon les désirs du couple en cas de risque d'homozygotie.

Un support transfusionnel à partir de la 22^{ème} semaine d'aménorrhée chez les patientes homozygotes drépanocytaires, un échange transfusionnel autour du troisième trimestre chez les femmes atteintes de forme SC sont le plus souvent réalisés afin de diminuer le risque de névrose placentaire et d'accident vaso-occlusif grave [212]

b-. Les interventions chirurgicales

Elles occupent une place importante dans la prise en charge, surtout chez l'adulte. L'anesthésie générale expose à des complications vaso-occlusives : crise douloureuse, syndrome thoracique aigu. Aussi elle impose souvent une préparation par un échange transfusionnel (ET), qui vise à diluer les globules rouges drépanocytaires.

La réalisation et le volume de cet ET, contrôlé par l'abaissement de l'HbS, dépendent du type de chirurgie, du saignement per-opératoire, et des antécédents du patient.

3-6 -Dépistage et diagnostic de la drépanocytose

a. Test de falciformation ou test d'Emmel :

Ce test consiste à rechercher une falciformation des hématies en créant une hypoxie artificielle dans le milieu où elles se trouvent (l'hypoxie, comme l'acidose et la falciformation, favorisent la polymérisation de l'HbS et modifient la forme des hématies).

Une goutte de sang prélevé sur EDTA est mélangée à une goutte de métabisulfite de sodium et le mélange est recouvert d'une lamelle et scellé avec de la paraffine.

Un examen direct au microscope optique à l'objectif x40 permet de visualiser des hématies en forme de faucilles généralement dans les 24 heures qui suivent l'étalement.

b. Test d'Itano ou test de solubilité :

Ce test dérive de la méthode proposée par Itano en 1953, fondée sur la solubilité très diminuée en tampon phosphate concentré d'une solution d'HbS désoxygénée par le dithionite.

L'introduction d'agents hémolysants dans le tampon permet de pratiquer ce test directement sur du sang.

Après centrifugation de l'hémolysat, on obtient un culot et un surnageant dont l'examen permet ou non de confirmer la présence d'hémoglobine S et de définir une présentation hétéro ou homozygote :

- * surnageant rouge + dépôt blanc de protéines: solubilité normale, sujet indemne.
- * surnageant rose + dépôt d'hématies et de protéines: solubilité diminuée, S hétérozygote.
- * surnageant pâle + dépôt de toutes les hématies avec des protéines : insolubilité totale, S homozygote .

c. Electrophorèse de l'Hb (Principe, technique)

Si le test d'Emmel ou d'Itano est positif, il faut réaliser une électrophorèse de l'hémoglobine pour confirmer le statut génétique du patient et instituer une prise en charge précoce pour éviter les complications.

L'électrophorèse de l'hémoglobine permet de mettre en évidence l'existence de l'hémoglobine anormale S.

d-Dépistage néonatal :

Un dépistage puis un diagnostic effectué dès la naissance, ciblé sur les populations à risques, permet d'identifier les diverses formes génétiques de syndromes drépanocytaires majeurs et d'instaurer une prise en charge précoce réduisant l'incidence des complications graves.

Les prélèvements de sang sont effectués chez les nouveau-nés au 3e jour de vie, par les sages-femmes des maternités, par prélèvement capillaire au talon.

Les gouttes de sang sont déposées sur un support papier spécial, séchées et acheminées par la poste dans les centres régionaux de dépistage.

La technique de première intention est l'isoélectrofocalisation sur un support gel d'agarose. Une deuxième technique est indispensable pour confirmer sur un prélèvement la présence d'une hémoglobine anormale ou un résultat considéré comme suspect.

Deux techniques peuvent être utilisées selon les laboratoires : soit l'électrophorèse sur agar à pH acide, soit la chromatographie liquide haute pression par échange de cations.

Après analyse complète, un nouveau-né possiblement atteint est repéré. Lors de la première consultation, le résultat du dépistage doit être confirmé par une analyse de l'hémoglobine sur un prélèvement veineux de l'enfant et des deux parents.

Après confirmation et annonce du diagnostic, le médecin référent devra s'assurer que la prise en charge du nouveau-né est optimale, effective et adaptée aux contraintes parentales. [216]

Les techniques utilisées pour dépister et diagnostiquer la drépanocytose doivent permettre de détecter les fractions normales de l'Hb (HbF et HbA) ainsi que les variants d'hémoglobine considérés comme cliniquement significatifs HbS, HbC, HbE, HbD-Punjab, HbO-Arab notamment.

L'objectif secondaire est de dépister d'autres hémoglobinopathies sévères telles que les bêta-thalassémies majeures et les hémoglobinoses H, ainsi que le dépistage des sujets hétérozygotes. Les techniques pouvant être utilisées en première intention pour le dépistage de la drépanocytose sont soit l'iso-électrofocalisation (IEF), soit la chromatographie liquide haute performance par échange de cations (CLHP-EC), soit l'électrophorèse capillaire.

Tout résultat pathologique doit être confirmé par une seconde technique utilisant un principe analytique différent de la technique utilisée en première intention [217]

3-7-Prise en charge et actualités thérapeutiques : [218]

La prise en charge des malades drépanocytaires continue d'évoluer de façon notable et régulière.

Quelques caractéristiques générales demeurent cependant permanentes :

- Il y a une intrication continue des actes préventifs et curatifs.
- La prise en charge doit être médico-sociale, compte tenu de l'important retentissement de la maladie chez l'individu et sa famille ou inversement.

-La prise en charge est hospitalo-centrique avec, plus que jamais, la nécessité d'un site associant une excellence dans les domaines de la médecine interne ou de la pédiatrie, des soins intensifs et de la transfusion.

-Enfin, la distinction en trois périodes de l'histoire naturelle reste pertinente: avant 7 ans; de 7 ans à l'âge adulte et les adultes.

•Avant 7 ans, on insiste tout particulièrement sur la prophylaxie des infections à pneumocoques.

À ce niveau, deux nouveautés importantes sont à signaler: d'une part, la généralisation dans beaucoup de pays du dépistage néonatal des syndromes drépanocytaires, permettant une intervention préventive et prospective

Il faut insister sur l'importance de la prophylaxie vaccinale anti-*haemophilus* et contre l'hépatite B.

Malgré l'émergence de souches de pneumocoque résistant à la pénicilline, il n'y a pas eu de modification formelle de l'antibioprophylaxie.

L'essentiel, dans cette dernière, est sa régularité, particulièrement au moment où les enfants ont des maladies d'apparence mineure, intercurrentes.

Peut-être la meilleure stratégie à ce moment est-elle de passer à une forme injectable de façon transitoire. On discute également l'usage de l'amoxicilline en thérapeutique préventive mais, pour beaucoup, ceci reste excessif et trop coûteux.

Une autre approche thérapeutique dans cette classe d'âge est le contrôle et, si possible, la prévention des épisodes anémiques aigus.

Ces accidents sont définis par une chute de 2 g de la concentration d'hémoglobine par rapport aux chiffres de base. La circonstance la plus redoutable est la séquestration aiguë splénique, qui expose dans des délais très brefs à l'apparition d'un choc anémique.

Deux mesures sont essentielles vis-à-vis de cette situation : d'une part, l'établissement systématique et précoce d'un dossier transfusionnel et, en étroite collaboration avec les parents ou les personnes qui s'occupent de l'enfant, de critères d'hospitalisation.

Cette période de la vie est extrêmement importante en matière de développement et il faut beaucoup insister sur les nombreux, possibles, déséquilibres nutritionnels qui peuvent survenir.

Il y a le cas à part de la carence en fer pour laquelle il n'est pas tranché de savoir s'il est bon de la respecter ou de la traiter.

Un autre progrès notable est la stratégie de dépistage de la vasculopathie cérébrale et, ultérieurement, de sa prise en charge.

L'analyse des flux artériels cérébraux par doppler transcrânien a permis de montrer sa grande sensibilité à la détection des sténoses des gros troncs. La spécificité reste modeste, cependant, chez les patients ayant des taux d'hémoglobine inférieurs à 7g.

L'imagerie IRM permet de mettre en évidence les petits accidents ischémiques qui sont passés la plupart du temps cliniquement inaperçus. Sur la base de ces définitions, il est proposé l'attitude thérapeutique suivante : dans les cas non probants, mais suspects de vasculopathie cérébrale, on peut prévoir un encadrement régulier de l'enfant par les investigations citées précédemment .

Dans les cas probants, on doit discuter les possibilités d'allogreffe médullaire et, alternativement, les traitements par l'hydroxyurée.

À côté des méthodes classiques d'allogreffe médullaire, deux techniques émergent : d'une part, la greffe à partir des cellules souches du sang de cordon ; et ceci suppose une organisation très particulière de cette activité ; d'autre part, les mini greffes non ou peu myélo-ablatives.

Dans ces deux domaines, les résultats restent ponctuels et on attend d'avoir le recul nécessaire pour leur évaluation.

- La 2ème période, entre 7 ans et l'âge adulte, nécessite quelques stratégies complémentaires. On considère que l'âge adulte est atteint chez les drépanocytaires à la fin du développement physique et psychologique.

Ceci est souvent un peu retardé par rapport à l'enfant normal. S'il est vrai que les problèmes liés aux infections sur-aiguës et aux anémies subites régressent et que, d'autre part, la fréquence des AVC diminue après 10 ans, il n'en reste pas moins que ces risques persistent à des niveaux très nettement supérieurs à ceux de la population générale.

Les autres problèmes dominant dans cette tranche de vie sont la répétition des crises vaso-occlusives hyperalgiques dites simples et l'apparition des syndromes thoraciques aigus ou "acute chest syndrome".

Dans les deux cas, une prise en charge efficace passe par le contrôle optimisé de la douleur.

Ceci suppose l'entraînement des équipes soignantes à ces approches centrées sur l'utilisation des morphiniques.

En ce qui concerne les syndromes thoraciques aigus, le point essentiel est la disponibilité de l'admission en service de soins intensifs et l'utilisation de l'échange transfusionnel en cas de signe d'atteinte multiviscérale débutante, tout particulièrement hépatique .

Il faut insister aussi sur l'intérêt de la kinésithérapie dans la prise en charge active et préventive de ce syndrome qui reste marqué par une mortalité d'environ 5 %.

- Concernant les adultes, il faut gérer leur transition de la pédiatrie vers un service de médecine interne. Ceci est souvent l'occasion, également, d'une prise d'autonomie du patient vis-à-vis de l'omniprésence de ses parents et singulièrement de sa mère.

Par rapport aux prises en charge précédentes, la prise en charge des adultes doit intégrer, de façon extrêmement variable d'un patient à l'autre, des prises en charge spécialisées à la prise en charge principale.

Les problèmes peuvent être multiples. Ceux qui prédominent sont les problèmes orthopédiques et ophtalmologiques.

Cependant, certaines complications peuvent devenir très préoccupantes comme les priapismes et les ulcères de jambe. Se pose, bien souvent à cet âge également, la décision d'une cholécystectomie pour lithiase pigmentaire.

Par ailleurs, apparaissent les nécessités de prise en charge de grossesse : ces dernières sont, sans aucun doute, des périodes à haut risque tant sur le plan obstétrical que sur le plan drépanocytose.

Des protocoles encore très empiriques ont été mis en place de façon variable d'un pays à l'autre et d'un centre à un autre.

Il y a, à cette époque de la vie, un retour important des aspects médico-sociaux et l'équipe soignante est impliquée dans la gestion des handicaps physiques et/ou sociaux que la situation génère.

On assiste, à partir de 25 ans au moins, à la réapparition d'un certain nombre de décès, qui peuvent faire l'objet d'une analyse critique vigilante et prospective, seule façon d'améliorer globalement les prises en charge futures.

Il semble néanmoins que l'accessibilité précoce aux soins intensifs, et en particulier transfusionnels, soit d'une très grande importance dans la gestion de ces malades.

Le traitement par l'hydroxyurée ou les programmes transfusionnels doivent être discutés au cas par cas et compte tenu des différences d'objectifs et d'efficacité.

Il est bien connu que les syndromes drépanocytaires forment un groupe non homogène en termes de sévérité et vraisemblablement de pronostic.

Néanmoins, il est toujours difficile de rentrer dans ces considérations dans la prise en charge d'un malade car elles manquent totalement de caractère prédictif individuel.

Néanmoins, on peut insister sur la plus grande fréquence des atteintes sensorielles chez les drépanocytaires à hématoците élevé que sont les drépanocytaires SC, ou Sb+ thalassémie. Une particularité pour ces patients est la possibilité d'user de saignées relativement importantes pour améliorer transitoirement la rhéologie sanguine par un phénomène d'hémodilution.

Les prochains progrès thérapeutiques seront vraisemblablement multiples et pas forcément individuellement spectaculaires. On peut citer les stratégies visant à améliorer l'hydratation érythrocytaire, centrées sur deux molécules actuellement.

D'une part le clotrimazole (inhibiteur de l'effet GARDOS), d'autre part le magnésium (inhibiteur du co-transport KCl). On attend également l'apparition de nouveaux inducteurs de la synthèse d'hémoglobine foetale. Il apparaîtra certainement des protocoles d'allogreffe de moelle chez les adultes.

Des essais de phase 1 sont actuellement en cours pour valider l'approche anti-adhésion, qui risque néanmoins d'être assez onéreuse. Bien entendu, les thérapies géniques sur cellules souches circulantes restent en point de mire comme un article récent sur un modèle murin de thalassémie a pu le montrer.

4-Autres etiologies du syndrome d'hyperviscosite :

Globalement ; le syndrome d'hyperviscosité reste un gros sujet avec de nombreux autres étiologies qu'on pouvait les résumer dans ce tableau :

Principales étiologies du syndrome d'hyperviscosité.

Hyperviscosité plasmatique

Hyperglobulinémie monoclonale (IgM > IgA > IgG)

Myélome multiple

Maladie de Waldenström

Syndromes lymphoprolifératifs

Hyperglobulinémie polyclonale

Connectivite (polyarthrite rhumatoïde++, lupus érythémateux systémique)

Cryoglobulinémie

Rarement : syndrome de Gougerot-Sjögren, VIH, hépatites, maladie de Castleman

Hyperviscosité cellulaire

Polyglobulie primitive et secondaire

Hyperleucocytose majeure (LAM, LMC, LLC)

Anomalies érythrocytaires (drépanocytose, sphérocytose héréditaire, thalassémies majeures, agression immunologique)

Hyperviscosité de causes diverses

Iatrogènes, cancers solides, cryofibrinogènes, dyslipidémies

Tableau 13 : Principales étiologies du syndrome d'hyperviscosité

4-1 Autres gammopathies monoclonales :

Les protéines monoclonales (Ig) les souvent en cause sont les sous-types IgM, IgG et IgA [10] [12]

En dépassant une concentration plasmatique augmentée, les caractères de structures des molécules d'IgM, formant des pentamères circulants de grandes tailles, à PM 2LEV2 , expliquant le fort pouvoir intrinsèque d'élévation de la viscosité plasmatique [219] .

Les IgG sont exclusivement impliquées. Leur PM plus faible, de l'ordre de 160 000 Da, impose une concentration sérique élevée ou la formation d'agrégats d'IgG monoclonale, pour que la viscosité plasmatique soit affectée [220]

Une exception est faite pour la sous classe IgG3, dont l'habilité à former des complexes instables à des concentrations modérées (40 à 60 g/L), explique la plus fréquente survenue de SHV. Le même concept pour les IgA, qui peuvent à leur tour polymériser ou former des agrégats [221] [222].

Malgré que toutes les lymphoproliférations B (LLC, lymphome B diffus, lymphome de la zone marginale, lymphome folliculaire, lymphome du manteau) puissent être concernées, la sécrétion d'IgM monoclonale entre le plus souvent dans le cadre d'une MW [223][36] ; caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire de la MO (supérieure à 10 %) couplée à une sécrétion d'IgM monoclonale [29] [37] ; cette hémopathie maligne rend compte de 80 % des SHV [21] [14] .

Cependant présent chez seulement 15 % des patients, le SH constitue un des signes cliniques classiques, décrit dès l'observation princeps réalisée en 1944 par Jan Waldenström [224].

Les caractéristiques physicochimiques que nous venons de décrire et la distribution à 80 % intravasculaire des IgM expliquent cela [225].

Cette propriété intravasculaire explique pourquoi la plasmaphérèse reste le traitement d'urgence parfait. Au cours MM, une hyperviscosité est plus rare, observée dans 2 à 6 % des cas, plus fréquemment dans les formes associées aux IgA [221] [226] .

Les cas associés aux IgE et aux chaînes légères restent exceptionnels [227] [228].

S'il existe une relation entre la concentration en Ig monoclonale et l'élévation de la viscosité plasmatique, celle-ci est variable en fonction du sous- type considéré.

Cette relation est globalement linéaire pour les IgG mais devient exponentielle

pour les IgM, en dépassant 30 g/L de concentration [9] .

Pourtant, des variations même minimales de concentration peuvent engendrer un SH rapidement symptomatique [10] [12] d'autant plus que l'IgM possède une activité cryoglobuline [22] .

Les symptômes apparaissent pour des valeurs de viscosité plasmatique qui dépassent 4 à 5 cP, ce qui correspond habituellement à un taux d'IgM supérieur à 30 g/l, d'IgG à 40 g/L ou d'IgA à 60 g/l [21].

Il existe cependant une variabilité individuelle, les patients pouvant présenter des manifestations cliniques très différents pour des valeurs de viscosité identiques [229].

Cette remarque a donné naissance au concept de « seuil », propre à chaque patient, correspondant à une valeur de viscosité cible, au-delà duquel le patient présentera signes cliniques, ce qui justifie une intervention thérapeutique spécifique [22] [225] [21] .

4.2. Les cryoglobulinémies :

Un SH peut compliquer l'évolution d'une cryoglobulinémie, voire la révéler. Il s'agit surtout des cryoglobulines de type I satellites d'une lymphoprolifération, les formes secondaires aux cryoglobulines mixtes (CM), de type II-III sont très rares (< 3 %)[230] .

Toutefois, au cours de la constatation initiale faite par Jan Waldenström, un des patients présentait une cryoglobuline [224] . Le taux généralement augmenté de la protéine monoclonale outre que ses propriétés physicochimiques explique l'incidence des manifestations liés à l'occlusion vasculaire dans les cryoglobulines de type I [230] .

Ceci est en particulier vrai lorsqu'il s'agit d'une IgM, la cryoprécipitation pouvant rendre la viscosité sanguine plus grave pour des concentrations plasmatiques plus faibles, lors des fluctuations de température [22] .

Au cours d'une MW , il est utile donc de rechercher une activité cryoglobuline chez un patient présentant une symptomatologie d'hyperviscosité même si le pic monoclonal est à un taux modéré relativement [56].

Dans ce contexte, une attention particulière sera portée au risque d'insuffisance rénale par cryo-précipitation intratubulaire massive chez ces patients [230] .

Au cours des CM, la concentration plasmatique est souvent plus faible et l'élévation de la viscosité plasmatique volontiers compensée par un abaissement parallèle de l'hématocrite [231].

Pourtant, un SH peut être présent et concourir à en aggraver les manifestations cliniques . Plus précisément, Della Rosa et al. ont pu montrer une corrélation directe entre la viscosité sanguine et la sévérité de l'atteinte rénale, hépatique, du phénomène de Raynaud et de la neuropathie périphérique [232].

Par un mécanisme qui n'est pas encore sur , la viscosité plasmatique pourrait influencer les lésions tissulaires de vascularite cryoglobulinémique [232] .

4.3. Syndromes d'hyperviscosité plasmatique au cours des connectives

les dysprotéïnémies monoclonales semblent représenter la première cause du SHP, d'autres étiologies peuvent aussi se rencontrer.

Les hypergammaglobulinémies polyclonales sont aussi les plus nombreuses . On les observe essentiellement au cours de la PR [233] .

L'hypergammaglobulinémie est donc essentiellement attribuée aux complexes IgG-IgG (facteur rhumatoïde). La polymérisation des IgG polyclonales, les agrégats de facteur rhumatoïde, l'augmentation du fibrinogène [234] et la formation de rouleaux d'hématies participent à l'élévation de la viscosité sanguine. Cette dernière est généralement modérée, insuffisante pour entraîner une symptomatologie clinique.

Cependant, Zakzook et al. [235] réalisent une série de 20 cas de SH documentée. Les échanges plasmatiques et le traitement immunosuppresseurs permettaient une résolution prolongée des symptômes.

Eaton et al. rapportent également un cas de dyspnée d'installation progressive chez une patiente atteinte de PR, associée à une hypertension pulmonaire et une augmentation de la viscosité plasmatique, résolutive complètement après plasmaphérèse [236] .

Pour les mêmes causes, des cas de SH ont été rapportés au cours du lupus érythémateux systémique et du syndrome de Gougerot Sjogren [237] .

4.4. Syndromes d'hyperviscosité de causes rares

En général, toute affection comportant une hypergammaglobulinémie importante peut se compliquer d'un SH.

Des cas associés à une infection au VIH [238] , au cours d'hépatites [239] ;.)ou d'une maladie de Castleman [240] sont ainsi retrouvés .

Si l'élévation modérée de la viscosité sanguine au cours des dyslipidémies est nettement associée au risque d'accident ischémique [241] les cas de SH sont exclusifs [242].

Au contraire, les rares myélomes hyperlipidémiques semblent plus fréquemment associés à un SH [243]. Les cryofibrinogénémies peuvent parfois être associés à une hyperviscosité [244].

Au cours de la maladie des agglutinines froides, essentiellement lorsque l'IgM monoclonale est détectée à des taux élevés, peut survenir une aggrégation des hématies avec formation de rouleaux, altérant la microcirculation et engendrant des signes cutanés (acrocyanose, livedo reticularis, voire ischémie des extrémités dans les cas les plus graves).

Si cette hyperviscosité n'est pas suffisante pour être symptomatique, l'administration de médicaments augmentant la viscosité plasmatique (tels que les immunoglobulines intraveineuses) peut s'avérer catastrophique [234].

Lors des cancers solides, une augmentation de la viscosité plasmatique est parfois présente. Si elle concourt au risque thromboembolique veineux [245], les SH sont extrêmement exclusifs, pouvant compliquer l'évolution de certains carcinomes, du sein notamment, le sous-type mucineux particulièrement [246].

A decorative border composed of black, stylized floral and scrollwork elements. It features a central floral motif at the top right, with elegant, flowing lines extending downwards and outwards to frame the text on the left and bottom.

*Prise en charge
thérapeutique du syndrome
d'hyperviscosité*

VI. Prise en charge thérapeutique du syndrome d'hyperviscosité :

Sans rendre compte à sa cause, le SH présente une urgence médicale nécessitant une PEC immédiate. L'objectif de baisse rapidement la viscosité sanguine dans le but d'en contrôler les signes cliniques.

Le traitement étiologique est toujours nécessaire, mais n'est pas suffisant et certaines techniques spécialisées, comme la plasmaphérèse, s'imposent. En tous cas, des mesures non spécifiques devront être rapidement mises en route dès que le diagnostic est suspecté. La démarche diagnostique et thérapeutique est résumée dans la Figure 6.

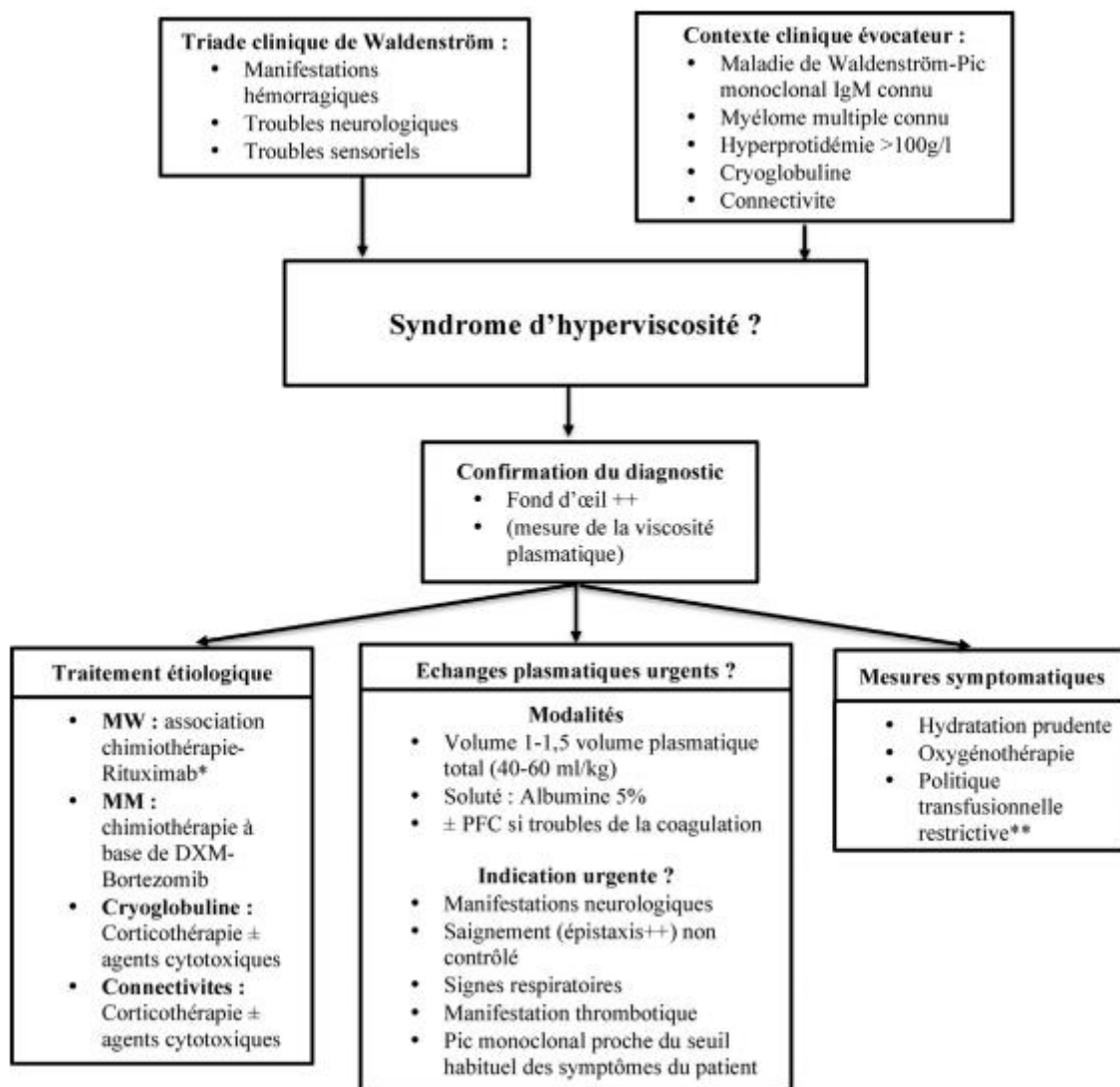


Figure 12: CAT diagnostique et thérapeutique devant un syndrome d'hyperviscosité.

1. Mesures non spécifiques

Leurs but est d'éviter toute aggravation de l'état d'hyperviscosité sanguine. Il est obligatoire de maintenir un état d'hydratation satisfaisant chez les patients présentant un SHV, l'hémoconcentration augmentant les troubles rhéologiques [12].

Cette réhydratation sera réalisée avec prudence, en prenant considération les comorbidités sous jacente (cardiopathie, insuffisance rénale oligo-anurique), d'une part, et de l'état d'hypervolémie souvent retrouvé en cas de dysglobulinémie, d'autre part [247]

. Particulièrement, en cas de présence de signes d'insuffisance cardiaque aiguë, on préfère la plasmaphérèse aux diurétiques [248]

.L'anémie est fréquente au cours du SHP ou des hémopathies malignes. D'un point de vue rhéologique, celle-ci doit être considérée comme un élément protecteur.

En augmentant l'hte, les transfusions majorent la viscosité sanguine, à l'origine de complications catastrophiques [1] [12] [21].

Une transfusion ne sera proposée qu'en cas de mauvaise tolérance de l'anémie, en augmentant le temps de perfusion. Un apport suffisant en oxygène sera assurée, selon les modalités adaptées à la situation clinique (oxygénothérapie, ventilation mécanique non invasive ou invasive).

2. Plasmaphérèse

Schwab et Fahey ont été les premiers à décrire à la fin des années 1950 l'efficacité des EP dans la diminution de la viscosité plasmatique et la réversibilité des symptômes associées (rétinopathie et insuffisance cardiaque) chez deux patients suivis pour une maladie de Waldenström [248] .

Dès que les techniques de plasmaphérèse se sont imposées comme le traitement d'urgence des SH, plasmatiques en particulier [248], en démontrant leurs efficacités dans le contrôle rapide des manifestations cliniques, rétinopathie et signes

neurologiques particulièrement [15]

Même si l'utilisation des échanges plasmatiques (EP) au cours du SH des gammopathies monoclonales bénéficie d'une indication de grade 1B pour l'American Apheresis Society [249] , nous ne disposons d'aucun essai thérapeutique.

Ces recommandations reposent au premier plan sur un rationnel physiopathologique, étayé par des études observationnelles [248] [250] [251] [252] ; Ils seront débutés en urgence, dès l'apparition des symptômes ou de façon prophylactique, lorsque la protidémie du patient approche le « seuil » habituel d'apparition des symptômes [22] [253] .

L'efficacité repose sur l'élimination rapide du composant monoclonal en excès, d'autant plus que sa distribution est intravasculaire [254] [255] .

. Les propriétés des IgM décrites précédemment et la relation logarithmique entre le taux du composant monoclonal et la viscosité plasmatique expliquent la place privilégiée des EP au cours de la MW [56] [248] [28] .

Toutefois, une seule séance d'EP de faible volume (environ 3 litres) permet une réduction de la viscosité plasmatique de plus de 50 % et la disparition des signes cliniques [21] [8] .

Il est exclusivement nécessaire d'avoir recours à plus de 2 séances en dehors des situations palliatives où les EP seuls peuvent être envisagés [256] .

Dans d'autres situations, l'efficacité des EP est fréquemment moins spectaculaire. En outre, la viscosité plasmatique est diminuée de 20 à 30 % par séance [257] .

Ils seront faites quotidiennement jusqu'à obtention d'une amélioration clinique , puis toutes les 1 à 4 semaines en fonction de l'évolution clinique, dans l'attente de l'efficacité du traitement spécifique.

Pour les rares cas de SHV compliquant des hypergammaglobulinémies

polyclonales (PR et LES surtout), les EP peuvent être envisagés [258] [233] [259] , de même qu'au cours des cryoglobulinémies [230] [231] .

Les deux méthodes principales disponibles sont la centrifugation et la filtration membranaire [260] .

Un abord veineux (périphérique si possible mais le plus souvent sur cathéter de dialyse en urgence) et une anticoagulation du circuit extra-corporel sera toujours nécessaire [260]

La centrifugation permet la séparation du sang total en différents composants (plasmatiques et cellulaires) selon leurs coefficients de sédimentation. Réalisée de façon continue ou intermittente (séance de plus de 4 heures habituellement), elle autorise la soustraction du volume souhaité de plasma du patient, le reste étant réinjecté avec un fluide de remplacement.

La technique de filtration fait appel à une membrane dont les pores ont un diamètre suffisant (0,2 à 0,6 μm) pour permettre le passage du plasma, en retenant les éléments cellulaires [260] .

Cette méthode, utilisable avec les équipements d'hémodialyse habituels, peut être réalisée facilement dans un service de réanimation en contexte d'urgence [253].

Le choix du soluté de remplacement n'a pas d'influence sur l'efficacité. Puis, dans une étude randomisée comparant 4 solutés (albumine 4 %, plasma frais congelé et deux colloïdes HES 3 %, Isohes 3 %), aucune différence sur la réduction de viscosité plasmatique n'était décelée [261].

Cependant , l'utilisation des colloïdes ne saurait être recommandée dans cette indication, compte tenu des données récentes sur les risques liés à ces solutés.

Quelles qu'en soient les modalités pratiques, la plasmaphérèse est habituellement bien tolérée. L'incidence des événements indésirables varie selon les études de 36 % à moins de 5 % ; Ils sont souvent mineurs [255].

Il s'agit donc de crampes ou de paresthésies, secondaires à la chélation du calcium libre par le citrate présent dans le circuit extracorporel [262] .

Les réactions anaphylactoïdes sont exclusives , de même que les complications cardiovasculaires (OAP cardiogénique ou par surcharge volumique, hypotension transitoire) [255].Des saignements ou des thromboses sont possibles [263].



Conclusion

VII. Conclusion

L'élévation de la viscosité sanguine entraîne des degrés d'obstruction vasculaire différents, à l'origine d'un spectre clinique étendu, mieux connu sous le terme de syndrome d'hyperviscosité. Il répond à un grand nombre de causes, toutes responsables d'une altération de l'écoulement sanguin normal.

Non reconnu, il aboutit à une atteinte multi-systémique, pouvant conduire au décès du patient. Même s'il est assez exclusif, il est primordial d'en faire un diagnostic précoce, à l'aide d'un faisceau d'arguments cliniques et biologiques simples.

Dans un contexte évocateur, le FO semble être suffisant et efficace pour confirmer le diagnostic ainsi que la mesure de la viscosité n'est souvent pas indispensable ; les anomalies observées étant directement corrélées à l'élévation de la viscosité. Les étiologies sont dominées par la maladie de Waldenström et les autres gammapathies monoclonales.

La prise en charge thérapeutique repose, de plus sur le traitement étiologique, ainsi que sur des mesures spécifiques symptomatiques, visant à éviter toute aggravation de la viscosité sanguine, les techniques de plasmaphérèse permettant une correction rapide des symptômes.

Dans l'ensemble, la prise en charge thérapeutique est urgente. Elle repose sur des mesures symptomatiques, visant à éviter toute aggravation de la viscosité sanguine et la réalisation d'échanges plasmatiques.



Résumés

Résumé

Titre : Les aspects hématologiques du syndrome d'hyperviscosité sanguine

Auteur : Acharoui Hafsa

Mots-clés : hyperviscosité _ Waldenström _ polyglobulie de vaquez _ drépanocytose _
aphérèse

Le syndrome d'hyperviscosité (SH) est une urgence médicale dont le diagnostic nécessite un faisceau d'arguments contextuels, anamnestiques et clinico-biologiques et doit être évoqué devant la présence de la triade associant des troubles neurologiques, sensoriels et des manifestations hémorragiques.

Le diagnostic est affirmé par la mesure de la viscosité plasmatique à l'aide d'un viscosimètre. Dans un contexte évocateur, la réalisation d'un fond d'oeil peut s'y substituer, les anomalies observées étant directement en rapport avec l'élévation de la viscosité.

La fréquence de survenue du SH est inconnue, mais il s'agit d'une complication exclusive d'un grand nombre de pathologies. La maladie de Waldenström et les autres gammopathies monoclonales dominent les étiologies.

Dans cette étude on va se limiter volontiers à la description des aspects hématologiques de l'hyperviscosité sanguine au cours de la Maladie de Waldenström ; la polyglobulie de vaquez ainsi que la drépanocytose ; La physiopathologie est en rapport avec une augmentation de la viscosité plasmatique ou avec une augmentation du nombre d'éléments figurés du sang et/ou une altération de la capacité de ces cellules à circuler dans le lit capillaire.

La prise en charge thérapeutique repose, de plus le traitement étiologique de la pathologie sous-jacente, sur des mesures symptomatiques, dont le but est d'éviter toute aggravation de l'hyperviscosité sanguine,

Dans les formes les plus sévères, il peut être obligatoire de recourir à un traitement par aphérèse thérapeutique en urgence permettant une correction immédiate des manifestations cliniques. Le pronostic dépend principalement de la pathologie sous-jacente.

Abstract

Title: Hematological aspects of the blood hyperviscosity syndrome

Author: Acharoui Hafsa

Keywords: Hyperviscosity - waldenstrom - polycythemia vera - sickle cell anemia - Apherisis

Hyperviscosity Syndrome (HS) is a medical emergency whose diagnosis is based on a range of contextual, anamnestic and clinico-biological arguments, and suspected in the presence of the triad associating neurological, sensory and bleeding manifestations. Diagnosis is confirmed by measuring the plasma viscosity with a viscometer. In an evocative context, the realization of a fundus examination can replace it; the anomalies observed being directly correlated to the elevation of the viscosity.

The incidence of HS is unknown, but it is a rare complication of a large number of pathologies. The etiologies are dominated by Waldenström's disease and other monoclonal gammopathy.

In this study, we will limit ourselves to the description of the hematological aspects of blood hyperviscosity during the course of Waldenstrom; polycythemia vera as well as sickle cell anemia; Physiopathology of the syndrome may be either related to an increase in plasma viscosity or to an elevation of the number of blood cells and/or an alteration of their capacity to pass through the capillaries. In addition to the etiological treatment of the underlying pathology, therapeutic management is based on symptomatic measures aimed to avoiding any aggravation of blood hyperviscosity.

In the most severe forms, it can lead to may be necessary to resort to therapeutic apheresis treatment by emergency allowing a quick correction of clinical manifestations. The prognosis depends mainly on the underlying etiology.

الملخص

العنوان: الجوانب الدموية لمتلازمة اللزوجة

المؤلف : أشروي حفصة

الكلمات الأساسية : فرط اللزوجة – والدنستروم - كثرة الحمر الحقيقية - فقر الدم المنجلي - الفصادة العلاجية

متلازمة فرط اللزوجة (HS) هي حالة طبية طارئة يعتمد تشخيصها على مجموعة من الحجج السياقية والتشخيصية والبيولوجية الإكلينيكية ويشتهر في وجود ثالث اضطرابات تجمع بين المظاهر العصبية والحسية و النزفية لتشخيص الحالات الشاذة التي لوحظت مرتبطة ارتباطاً مباشراً بارتفاع اللزوجة ، المرض يتم تأكيده عن طريق قياس لزوجة البلازما باستخدام مقياس اللزوجة و في سياق يشير إلى المتلازمة يمكن تعويضه بفحص خلفية العين .

نسبة حدوث متلازمة فرط اللزوجة غير معروفة لكنها مضاعفات نادرة لعدد كبير من الأمراض.

المسببات يهيمن عليها مرض والدنستروم إضافة إلى الأمراض الأخرى وحيدة النسيلة ، في هذه الدراسة سنقتصر طوعاً على وصف الجوانب الدموية من فرط لزوجة الدم في مرض والدنستروم ، كثرة الحمر الحقيقية و كذلك فقر الدم المنجلي .

ترتبط فيزيولوجية المتلازمة بزيادة لزوجة البلازما أو بزيادة عدد عناصر الدم و / أو تغيير في قدرة هذه الخلايا على الدوران في الشعيرات الدموية .

تعتمد الإدارة العلاجية ، بالإضافة إلى العلاج المسبب للمرض الأساسي ، على تدابير الأعراض ، تهدف إلى تجنب أي تفاقم للزوجة الدم في أشد أشكاله قد يكون العلاج بالفصادة العلاجية (تصفية البلازما) الطارئة ضرورياً حيث تسمح بالتصحيح السريع للمظاهر السريرية . التوقعات بالتطور المستقبلي للمرض يعتمد بشكل أساسي على المرض المسبب .



Références

- [1] M. J. Stone et S. A. Bogen, « Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome », *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, vol. 119, n° 10, p. 2205–2208, 2012.
- [2] R. Wells, « Syndromes of hyperviscosity », *New England Journal of Medicine*, vol. 283, n° 4, p. 183–186, 1970.
- [3] S. Valade, V. Lemiale, et E. Mariotte, « Syndrome d'hyperviscosité : mise au point pour les réanimateurs », *Méd. Intensive Réa.*, vol. 27, n° 4, p. 317–323, juill. 2018, doi: 10.3166/rea-2018-0046.
- [4] S. Forconi, D. Pieragalli, M. Guerrini, C. Galigani, et R. Cappelli, « Primary and secondary blood hyperviscosity syndromes, and syndromes associated with blood hyperviscosity », *Drugs*, vol. 33, n° 2, p. 19–26, 1987.
- [5] R. Rosencranz et S. A. Bogen, « Clinical Laboratory Measurement of Serum, Plasma, and Blood Viscosity** », *Pathology Patterns Reviews*, vol. 125, n° suppl_1, p. S78–S86, juin 2006, doi: 10.1309/FFF7U8RRPK26VAPY.
- [6] T. Somer, « 4 rheology of paraproteinaemias and the plasma hyperviscosity syndrome », *Baillière's Clinical Haematology*, vol. 1, n° 3, p. 695–723, 1987.
- [7] T. Somer et H. J. Meiselman, « Disorders of blood viscosity », *Annals of medicine*, vol. 25, n° 1, p. 31–39, 1993.
- [8] H. C. Kwaan et A. Bongu, « The hyperviscosity syndromes », in *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 1999, vol. 25, n° 02, p. 199–208.
- [9] J. L. Fahey, W. F. Barth, et A. Solomon, « Serum hyperviscosity syndrome », *Jama*, vol. 192, n° 6, p. 464–467, 1965.
- [10] J. Crawford, E. B. Cox, et H. J. Cohen, « Evaluation of hyperviscosity in monoclonal gammopathies », *The American journal of medicine*, vol. 79, n° 1, p. 13–22, 1985.
- [11] W. P. Patterson, C. W. Caldwell, et D. C. Doll, « Hyperviscosity syndromes and coagulopathies. », in *Seminars in oncology*, 1990, vol. 17, n° 2, p. 210.
- [12] M. A. McGrath et R. Penny, « Paraproteinemia: blood hyperviscosity and clinical manifestations. », *The Journal of clinical investigation*, vol. 58, n° 5, p. 1155–1162, 1976.
- [13] R. S. Rosenson, A. McCormick, et E. F. Uretz, « Distribution of blood viscosity values and biochemical correlates in healthy adults », *Clinical chemistry*, vol. 42, n° 8, p. 1189–1195, 1996.
- [14] « College of American Pathologists. 2010V-A & B Participant Summary. Northfield, IL: College of American Pathologists; 2010 [n.d.] - Recherche Google ». <https://www.google.fr/search?hl=fr&q=College+of+American+Pathologists.+2010V-A+%26+B+Participant+Summary.+Northfield,+IL:+College+of+American+Pathologists;+2010+%5Bn.d.%5D&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwiRt9TdgPnrAhVBUhoKHUT5DAsQBSgAegQICxAr&biw=1366&bih=576> (consulté le sept. 20, 2020).
- [15] M. N. Menke, G. T. Feke, J. W. McMeel, et S. P. Treon, « Ophthalmologic techniques to assess the severity of hyperviscosity syndrome and the effect of plasmapheresis in patients with Waldenström's macroglobulinemia », *Clinical Lymphoma and Myeloma*, vol. 9, n° 1, p. 100–103, 2009.
- [16] J. T. Jo et D. Schiff, « Management of neuro-oncologic emergencies », in *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 141, Elsevier, 2017, p. 715–741.
- [17] S. Shenoy, S. Shetty, S. Lankala, F. Anwer, A. Yeager, et S. Adigopula, « Cardiovascular oncologic emergencies », *Cardiology*, vol. 138, n° 3, p. 147–158, 2017.
- [18] P. Porcu *et al.*, « Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management », *Leukemia & lymphoma*, vol. 39, n° 1-2, p. 1–18, 2000.

- [19] N. Zojer et H. Ludwig, « Hematological emergencies », *Annals of oncology*, vol. 18, p. i45–i48, 2007.
- [20] P.-N. Wong, S.-K. Mak, K.-Y. Lo, G. M. Tong, et A. K. Wong, « Acute tubular necrosis in a patient with Waldenström’s macroglobulinaemia and hyperviscosity syndrome », *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 15, n° 10, p. 1684–1687, 2000.
- [21] J. Mehta et S. Singhal, « Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias », in *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 2003, vol. 29, n° 05, p. 467–472.
- [22] M. J. Stone, « Waldenström’s macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia », *Clinical Lymphoma and Myeloma*, vol. 9, n° 1, p. 97–99, 2009.
- [23] M. N. Luxenberg et F. A. Mausolf, « Retinal circulation in the hyperviscosity syndrome », *American journal of ophthalmology*, vol. 70, n° 4, p. 588–598, 1970.
- [24] M. Schatz, D. Y. Leung, et S. Goldstein, « Consultation and referral guidelines citing the evidence: how the allergist-immunologist can help », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 117, n° 2, p. S495–S523, 2006.
- [25] C. C. Chiang, S. Begley, et S. O. Henderson, « Central retinal vein occlusion due to hyperviscosity syndrome », *The Journal of emergency medicine*, vol. 18, n° 1, p. 23–26, 2000.
- [26] M. N. Menke, G. T. Feke, J. W. McMeel, A. Branagan, Z. Hunter, et S. P. Treon, « Hyperviscosity-related retinopathy in Waldenström macroglobulinemia », *Archives of ophthalmology*, vol. 124, n° 11, p. 1601–1606, 2006.
- [27] « Reversal of Retinopathy in Waldenström’s Macroglobulinemia by Plasmapheresis: A Report of Two Cases | JAMA Ophthalmology | JAMA Network ». <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/626338> (consulté le sept. 06, 2020).
- [28] A. Vijay et M. A. Gertz, « Waldenström macroglobulinemia », *Blood*, vol. 109, n° 12, p. 5096–5103, 2007.
- [29] I. M. Ghobrial, M. A. Gertz, et R. Fonseca, « Waldenström macroglobulinaemia », *The lancet oncology*, vol. 4, n° 11, p. 679–685, 2003.
- [30] V. Leblond, K. Maloum, M. Le Garff-Tavernier, F. Davi, et F. Nguyen-Khac, « La maladie de Waldenström ou macroglobulinémie », *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. 2013, n° 452, p. 73–82, 2013.
- [31] R. Fonseca et S. Hayman, « Waldenström macroglobulinaemia », *British journal of haematology*, vol. 138, n° 6, p. 700–720, 2007.
- [32] « S. Poulaina,1, M. Wemeaub,1, S. Balkaranb, B. Hivertb, A. Hautecoeur, J. Rossignolb, J. Fernandez, A. Daudignona, C. Roumierb, V. Soenenb, P. Lepelleyb, J.-L. Laib, P. Morelc, X. Leleub, Waldenström’s macroglobulinemia. La Revue de médecine interne - Recherche Google ». <https://www.google.com/search?hl=fr&q=S.+Poulaina,1,+M.+Wemeaub,1,+S.+Balkaranb,+B.+Hivertb,+A.+Hautecoeur,+J.+Rossignolb,+J.+Fernandez,+A.+Daudignona,+C.+Roumierb,+V.+Soenenb,+P.+Lepelleyb,+J.-L.+Laib,+P.+Morelc,+X.+Leleub,Waldenstr%C3%B6m%E2%80%99smacroglobulinemia.La+Revue+de+m%C3%A9decine+interne+> (consulté le sept. 06, 2020).
- [33] M. J. Stone et V. Pascual, « Pathophysiology of Waldenström’s macroglobulinemia », *haematologica*, vol. 95, n° 3, p. 359, 2010.
- [34] A. Singh et al., « Increased plasma viscosity as a reason for inappropriate erythropoietin formation. », *The Journal of clinical investigation*, vol. 91, n° 1, p. 251–256, 1993.

- [35] T. Civit, S. Coulbois, F. Baylac, L. Taillandier, et J. Auque, « Waldenström's macroglobulinemia and cerebral lymphoplasmocytic proliferation: Bing and Neel syndrome. Apropos of a new case », *Neuro-Chirurgie*, vol. 43, n° 4, p. 245–249, 1997.
- [36] C. S. Eby, « Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias », *Hematology*, vol. 2007, n° 1, p. 158–164, 2007.
- [37] U. Vitolo, A. J. Ferreri, et S. Montoto, « Lymphoplasmacytic lymphoma–Waldenstrom's macroglobulinemia », *Critical reviews in oncology/hematology*, vol. 67, n° 2, p. 172–185, 2008.
- [38] J. H. Avashia et D. F. Fath, « Bilateral central retinal vein occlusion in Waldenström's macroglobulinemia. », *Journal of the American Optometric Association*, vol. 60, n° 9, p. 657, 1989.
- [39] A. F. Pilon, P. S. Rhee, et L. V. Messner, « Bilateral, persistent serous macular detachments with Waldenström's macroglobulinemia », *Optometry and vision science*, vol. 82, n° 7, p. 573–578, 2005.
- [40] M. A. Dimopoulos, R. A. Kyle, A. Anagnostopoulos, et S. P. Treon, « Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia », *Journal of clinical oncology*, vol. 23, n° 7, p. 1564–1577, 2005.
- [41] A. R. Goldfarb, H. W. Sander, T. H. Brannagan III, P. Magda, et N. Latov, « Characterization of neuropathies associated with elevated IgM serum levels », *Journal of the neurological sciences*, vol. 228, n° 2, p. 155–160, 2005.
- [42] F. Rongioletti, J. W. Patterson, et A. Rebora, « The histological and pathogenetic spectrum of cutaneous disease in monoclonal gammopathies », *Journal of cutaneous pathology*, vol. 35, n° 8, p. 705–721, 2008.
- [43] N. Y. West, J. E. Fitzpatrick, K. M. David-Bajar, et S. D. Bennion, « Waldenström macroglobulinemia-induced bullous dermatosis », *Archives of dermatology*, vol. 134, n° 9, p. 1127–1131, 1998.
- [44] A. Smogorzewska, J. G. Flood, W. H. Long, et A. S. Dighe, « Paraprotein interference in automated chemistry analyzers », *Clinical chemistry*, vol. 50, n° 9, p. 1691–1693, 2004.
- [45] P. Morel *et al.*, « International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia », *Blood*, vol. 113, n° 18, p. 4163–4170, 2009.
- [46] P. Morel *et al.*, « Risk stratification in Waldenström macroglobulinemia », *Expert review of hematology*, vol. 5, n° 2, p. 187–199, 2012.
- [47] J. J. Castillo, J. Gustine, K. Meid, T. Dubeau, Z. R. Hunter, et S. P. Treon, « Histological transformation to diffuse large B-cell lymphoma in patients with Waldenström macroglobulinemia », *American Journal of Hematology*, vol. 91, n° 10, p. 1032–1035, 2016.
- [48] V. Gnemmi, X. Leleu, F. Provot, F. Moulouquet, et D. Buob, « Cast nephropathy and light-chain deposition disease in Waldenström macroglobulinemia », *American journal of kidney diseases*, vol. 60, n° 3, p. 487–491, 2012.
- [49] R. García-Sanz *et al.*, « Waldenström macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases », *British journal of haematology*, vol. 115, n° 3, p. 575–582, 2001.
- [50] R. A. Kyle *et al.*, « Progression in smoldering Waldenström macroglobulinemia: long-term results », *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, vol. 119, n° 19, p. 4462–4466, 2012.
- [51] G. Fouquet *et al.*, « Laboratory Investigations and Findings: Hematological Abnormalities, Biochemical Investigations, Free Light and Heavy Chains », in *Waldenström's Macroglobulinemia*, Springer, 2017, p. 239–261.

- [52] B. T. Ciccarelli *et al.*, « Hepcidin is produced by lymphoplasmacytic cells and is associated with anemia in Waldenström's macroglobulinemia », *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, vol. 11, n° 1, p. 160–163, 2011.
- [53] S. Poulain *et al.*, « Autoimmune hemolytic anemias and IgG antierythrocyte autoantibodies in Waldenström's macroglobulinemia: association with Fc γ RIIa polymorphism », *Leukemia*, vol. 20, n° 6, p. 1179–1181, 2006.
- [54] R. G. Owen *et al.*, « Guidelines on the diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinaemia », *Br J Haematol*, vol. 165, n° 3, p. 316–333, 2014.
- [55] X. Leleu *et al.*, « Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenstrom macroglobulinemia treated with nucleoside analogs », *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, n° 2, p. 250–255, 2009.
- [56] S. P. Treon, « How I treat Waldenström macroglobulinemia », *Blood*, vol. 114, n° 12, p. 2375–2385, 2009.
- [57] O. Tournilhac *et al.*, « Mast cells in Waldenstrom's macroglobulinemia support lymphoplasmacytic cell growth through CD154/CD40 signaling », *Annals of oncology*, vol. 17, n° 8, p. 1275–1282, 2006.
- [58] L. Arcaini *et al.*, « Distinctive clinical and histological features of Waldenström's macroglobulinemia and splenic marginal zone lymphoma », *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, vol. 11, n° 1, p. 103–105, 2011.
- [59] M. Varettoni, L. Arcaini, S. Rattotti, V. Ferretti, et M. Cazzola, « Bone marrow assessment in asymptomatic immunoglobulin M monoclonal gammopathies », *British Journal of Haematology*, vol. 168, n° 2, p. 301–302, 2015.
- [60] R. Banwait *et al.*, « Extramedullary waldenström macroglobulinemia », *American journal of Hematology*, vol. 90, n° 2, p. 100–104, 2015.
- [61] P. Lin, C. Bueso-Ramos, C. S. Wilson, A. Mansoor, et L. J. Medeiros, « Waldenstrom macroglobulinemia involving extramedullary sites: morphologic and immunophenotypic findings in 44 patients », *The American journal of surgical pathology*, vol. 27, n° 8, p. 1104–1113, 2003.
- [62] J. J. Castillo *et al.*, « Central nervous system involvement by Waldenström macroglobulinaemia (Bing-Neel syndrome): a multi-institutional retrospective study », *British journal of haematology*, vol. 172, n° 5, p. 709–715, 2016.
- [63] L. Simon *et al.*, « Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenström macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). », *Haematologica*, vol. 100, n° 12, p. 1587–1594, 2015.
- [64] S. Poulain *et al.*, « MYD 88 L265P mutation contributes to the diagnosis of Bing Neel syndrome », *British journal of haematology*, vol. 167, n° 4, p. 506–513, 2014.
- [65] J. J. Castillo *et al.*, « Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström macroglobulinaemia: a task force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia », *British journal of haematology*, vol. 175, n° 1, p. 77–86, 2016.
- [66] « Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: Consensus Panel Recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093775403700591> (consulté le sept. 09, 2020).

- [67] B. Paiva *et al.*, « Multiparameter flow cytometry for the identification of the Waldenström's clone in IgM-MGUS and Waldenström's Macroglobulinemia: new criteria for differential diagnosis and risk stratification », *Leukemia*, vol. 28, n° 1, p. 166–173, 2014.
- [68] J. F. San Miguel *et al.*, « Immunophenotypic analysis of Waldenström's macroglobulinemia », in *Seminars in oncology*, 2003, vol. 30, n° 2, p. 187–195.
- [69] M. Le Garff-Tavernier *et al.*, « The optimized anti-CD20 monoclonal antibody ublituximab bypasses natural killer phenotypic features in Waldenström macroglobulinemia », *Haematologica*, vol. 100, n° 4, p. e147, 2015.
- [70] Z. R. Hunter *et al.*, « CD5, CD10, and CD23 expression in Waldenström's macroglobulinemia », *Clinical lymphoma*, vol. 5, n° 4, p. 246–249, 2005.
- [71] S. Konoplev, L. J. Medeiros, C. E. Bueso-Ramos, J. L. Jorgensen, et P. Lin, « Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia », *American journal of clinical pathology*, vol. 124, n° 3, p. 414–420, 2005.
- [72] W. G. Morice, D. Chen, P. J. Kurtin, C. A. Hanson, et E. D. McPhail, « Novel immunophenotypic features of marrow lymphoplasmacytic lymphoma and correlation with Waldenström's macroglobulinemia », *Modern Pathology*, vol. 22, n° 6, p. 807–816, 2009.
- [73] E. M. Ocio *et al.*, « Immunophenotypic and cytogenetic comparison of Waldenström's macroglobulinemia with splenic marginal zone lymphoma », *Clinical lymphoma*, vol. 5, n° 4, p. 241–245, 2005.
- [74] G. A. Pangalis *et al.*, « Differential diagnosis of Waldenström's macroglobulinemia and other B-cell disorders », *Clinical lymphoma*, vol. 5, n° 4, p. 235–240, 2005.
- [75] B. Petit *et al.*, « Indolent lymphoplasmacytic and marginal zone B-cell lymphomas: absence of both IRF4 and Ki67 expression identifies a better prognosis subgroup », *haematologica*, vol. 90, n° 2, p. 200–206, 2005.
- [76] M.-C. Kyrtsionis *et al.*, « CD138 expression helps distinguishing Waldenström's macroglobulinemia (WM) from splenic marginal zone lymphoma (SMZL) », *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, vol. 11, n° 1, p. 99–102, 2011.
- [77] C. Mason *et al.*, « Ibrutinib penetrates the blood brain barrier and shows efficacy in the therapy of Bing Neel syndrome », *British journal of haematology*, vol. 179, n° 2, p. 339–341, 2017.
- [78] H. Olteanu, A. M. Harrington, et S. H. Kroft, « CD200 expression in plasma cells of nonmyeloma immunoproliferative disorders: clinicopathologic features and comparison with plasma cell myeloma », *American journal of clinical pathology*, vol. 138, n° 6, p. 867–876, 2012.
- [79] V. Pillai, O. Pozdnyakova, K. Charest, B. Li, A. Shahsafaei, et D. M. Dorfman, « CD200 flow cytometric assessment and semiquantitative immunohistochemical staining distinguishes hairy cell leukemia from hairy cell leukemia-variant and other B-cell lymphoproliferative disorders », *American journal of clinical pathology*, vol. 140, n° 4, p. 536–543, 2013.
- [80] C. Mayeur-Rousse *et al.*, « CD 180 expression in B-cell lymphomas: A multicenter GEIL study », *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, vol. 90, n° 5, p. 462–466, 2016.
- [81] R. F. Schop *et al.*, « Waldenström macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions », *Blood*, vol. 100, n° 8, p. 2996–3001, 2002.
- [82] F. Berger *et al.*, « Clinicopathologic features of Waldenström's macroglobulinemia and marginal zone lymphoma: are they distinct or the same entity? », *Clinical lymphoma*, vol. 5, n° 4, p. 220–224, 2005.
- [83] H. Chang, X. Qi, W. Xu, J. C. Reader, et Y. Ning, « Analysis of 6q deletion in Waldenström macroglobulinemia », *European journal of haematology*, vol. 79, n° 3, p. 244–247, 2007.

- [84] E. M. Ocio *et al.*, « 6q deletion in Waldenström macroglobulinemia is associated with features of adverse prognosis », *British journal of haematology*, vol. 136, n° 1, p. 80–86, 2007.
- [85] D. Roos-Weil, « Anomalies moléculaires dans la macroglobulinémie de Waldenström: identification d'une mutation somatique récurrente dans le gène codant pour le facteur de transcription SPI1/PU.1 et description de ses conséquences fonctionnelles », p. 158.
- [86] E. Braggio, C. Philipsborn, A. Novak, L. Hodge, S. Ansell, et R. Fonseca, « Molecular pathogenesis of Waldenström's macroglobulinemia », *Haematologica*, vol. 97, n° 9, p. 1281–1290, 2012.
- [87] S. Poulain *et al.*, « Genomic studies have identified multiple mechanisms of genetic changes in Waldenström macroglobulinemia », *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, vol. 13, n° 2, p. 202–204, 2013.
- [88] C. Terre *et al.*, « Trisomy 4, a new chromosomal abnormality in Waldenström's macroglobulinemia: a study of 39 cases », *Leukemia*, vol. 20, n° 9, p. 1634–1636, 2006.
- [89] E. Braggio *et al.*, « Genomic analysis of marginal zone and lymphoplasmacytic lymphomas identified common and disease-specific abnormalities », *Modern Pathology*, vol. 25, n° 5, p. 651–660, 2012.
- [90] S. Poulain *et al.*, « Genome wide SNP array identified multiple mechanisms of genetic changes in Waldenström macroglobulinemia », *American Journal of Hematology*, vol. 88, n° 11, p. 948–954, 2013.
- [91] K. Balabanian *et al.*, « Proper desensitization of CXCR4 is required for lymphocyte development and peripheral compartmentalization in mice », *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, vol. 119, n° 24, p. 5722–5730, 2012.
- [92] S. P. Treon *et al.*, « MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia », *New England Journal of Medicine*, vol. 367, n° 9, p. 826–833, 2012.
- [93] C. Jimenez *et al.*, « MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia », *Leukemia*, vol. 27, n° 8, p. 1722–1728, 2013.
- [94] Z. R. Hunter *et al.*, « The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis », *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, vol. 123, n° 11, p. 1637–1646, 2014.
- [95] S. H. Swerdlow *et al.*, « The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms », *Blood*, vol. 127, n° 20, p. 2375–2390, 2016.
- [96] L. Xu *et al.*, « Detection of MYD88 L265P in peripheral blood of patients with Waldenström's Macroglobulinemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance », *Leukemia*, vol. 28, n° 8, p. 1698–1704, 2014.
- [97] S. M. Ansell *et al.*, « Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines », in *Mayo Clinic Proceedings*, 2010, vol. 85, n° 9, p. 824–833.
- [98] L. Y. Ballester *et al.*, « Clinical validation of a CXCR4 mutation screening assay for Waldenström macroglobulinemia », *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, vol. 16, n° 7, p. 395–403, 2016.
- [99] N. Gachard *et al.*, « IGHV gene features and MYD88 L265P mutation separate the three marginal zone lymphoma entities and Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphomas », *Leukemia*, vol. 27, n° 1, p. 183–189, 2013.
- [100] F. Hamadeh, S. P. MacNamara, N. S. Aguilera, S. H. Swerdlow, et J. R. Cook, « MYD88 L265P mutation analysis helps define nodal lymphoplasmacytic lymphoma », *Modern pathology*, vol. 28, n° 4, p. 564–574, 2015.

- [101] S. P. Treon, Y. Cao, L. Xu, G. Yang, X. Liu, et Z. R. Hunter, « Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia », *Blood*, vol. 123, n° 18, p. 2791–2796, 2014.
- [102] M. Varettoni *et al.*, « Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms », *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, vol. 121, n° 13, p. 2522–2528, 2013.
- [103] J. Gustine, K. Meid, L. Xu, Z. R. Hunter, J. J. Castillo, et S. P. Treon, « To select or not to select? The role of B-cell selection in determining the MYD 88 mutation status in Waldenström Macroglobulinaemia », *British journal of haematology*, vol. 176, n° 5, p. 822–824, 2017.
- [104] B. Paiva *et al.*, « The cellular origin and malignant transformation of Waldenström macroglobulinemia », *Blood*, vol. 125, n° 15, p. 2370–2380, 2015.
- [105] E. Bohers *et al.*, « Targetable activating mutations are very frequent in GCB and ABC diffuse large B-cell lymphoma », *Genes, Chromosomes and Cancer*, vol. 53, n° 2, p. 144–153, 2014.
- [106] A. Clipson *et al.*, « KLF2 mutation is the most frequent somatic change in splenic marginal zone lymphoma and identifies a subset with distinct genotype », *Leukemia*, vol. 29, n° 5, p. 1177–1185, 2015.
- [107] S. P. Treon, L. Xu, et Z. Hunter, « MYD88 mutations and response to ibrutinib in Waldenström's macroglobulinemia », *New England Journal of Medicine*, vol. 373, n° 6, p. 584–586, 2015.
- [108] L. Arcaini, D. Rossi, et M. Paulli, « Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management », *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, vol. 127, n° 17, p. 2072–2081, 2016.
- [109] E. Bohers *et al.*, « Activating somatic mutations in diffuse large B-cell lymphomas: lessons from next generation sequencing and key elements in the precision medicine era », *Leukemia & lymphoma*, vol. 56, n° 5, p. 1213–1222, 2015.
- [110] M. Parry *et al.*, « Genetics and prognostication in splenic marginal zone lymphoma: revelations from deep sequencing », *Clinical Cancer Research*, vol. 21, n° 18, p. 4174–4183, 2015.
- [111] X. S. Puente *et al.*, « Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia », *Nature*, vol. 475, n° 7354, p. 101–105, 2011.
- [112] R. G. Owen *et al.*, « Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia », in *Seminars in oncology*, 2003, vol. 30, n° 2, p. 110–115.
- [113] I. M. Ghobrial *et al.*, « Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenström macroglobulinaemia », *British journal of haematology*, vol. 133, n° 2, p. 158–164, 2006.
- [114] E. Hatjiharissi *et al.*, « Proteomic analysis of Waldenström macroglobulinemia », *Cancer research*, vol. 67, n° 8, p. 3777–3784, 2007.
- [115] R. A. Kyle *et al.*, « Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia », in *Seminars in oncology*, 2003, vol. 30, n° 2, p. 116–120.
- [116] R. García-Sanz *et al.*, « Spanish Group for the Study of Waldenström Macroglobulinaemia and PETHEMA (Programme for the Study and Treatment of Haematological Malignancies). Waldenström macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases », *Br J Haematol*, vol. 115, n° 3, p. 575–582, 2001.

- [117] L. Stalnikiewicz *et al.*, « Prognostic factors in Waldenstrom's macroglobulinemia: Description of the complications during the evolution—preliminary results on 101 patients », in *Seminars in oncology*, 2003, vol. 30, n° 2, p. 216–219.
- [118] M. A. Dimopoulos, A. Anagnostopoulos, M. C. Kyrtsonis, E. Castritis, A. Bitsaktis, et G. A. Pangalis, « Treatment of relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia with bortezomib », *Haematologica*, vol. 90, n° 12, p. 1655–1658, 2005.
- [119] M. A. Dimopoulos, G. Merlini, V. Leblond, A. Anagnostopoulos, et R. Alexanian, « How we treat Waldenstrom's macroglobulinemia », *haematologica*, vol. 90, n° 1, p. 117–125, 2005.
- [120] V. Leblond, O. Tournilhac, et P. Morel, « Waldenström's macroglobulinemia: prognostic factors and recent therapeutic advances », *Clinical and Experimental Medicine*, vol. 3, n° 4, p. 187–198, 2004.
- [121] J. Tamburini *et al.*, « Fludarabine plus cyclophosphamide in Waldenström's macroglobulinemia: results in 49 patients », *Leukemia*, vol. 19, n° 10, p. 1831–1834, 2005.
- [122] S. P. Treon *et al.*, « Extended rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinemia », *Annals of Oncology*, vol. 16, n° 1, p. 132–138, 2005.
- [123] O. Tournilhac *et al.*, « Transplantation in Waldenstrom's macroglobulinemia—the French experience », in *Seminars in oncology*, 2003, vol. 30, n° 2, p. 291–296.
- [124] R. Alexanian, D. Weber, K. Delasalle, F. Cabanillas, et M. Dimopoulos, « Asymptomatic Waldenstrom's macroglobulinemia », in *Seminars in oncology*, 2003, vol. 30, n° 2, p. 206–210.
- [125] C. Cesana *et al.*, « Smouldering Waldenstrom's macroglobulinemia: Factors predicting evolution to symptomatic disease », in *Seminars in oncology*, 2003, vol. 30, n° 2, p. 231–235.
- [126] S. D. Wagner, V. Martinelli, et L. Luzzatto, « Similar patterns of V kappa gene usage but different degrees of somatic mutation in hairy cell leukemia, prolymphocytic leukemia, Waldenstrom's macroglobulinemia, and myeloma », 1994.
- [127] P. G. Gobbi *et al.*, « Prognostic validation of the international classification of immunoglobulin M gammopathies: a survival advantage for patients with immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance? », *Clinical cancer research*, vol. 11, n° 5, p. 1786–1790, 2005.
- [128] M. A. Dimopoulos *et al.*, « Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia », *J Clin Oncol*, vol. 27, n° 1, p. 120–6, 2009.
- [129] M. A. Gertz, « Waldenström macroglobulinemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. », *American journal of hematology*, vol. 88, n° 8, p. 703, 2013.
- [130] M. A. Dimopoulos *et al.*, « Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus », *Blood*, vol. 124, n° 9, p. 1404–1411, 2014.
- [131] M. A. Gertz, M. Rue, E. Blood, L. S. Kaminer, D. H. Vesole, et P. R. Greipp, « Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98) », *Leukemia & lymphoma*, vol. 45, n° 10, p. 2047–2055, 2004.
- [132] A. Oza et S. V. Rajkumar, « Waldenstrom macroglobulinemia: prognosis and management », *Blood cancer journal*, vol. 5, n° 3, p. e394–e394, 2015.
- [133] M. A. Dimopoulos, P. Panayiotidis, L. A. Mouloupoulos, P. Sfikakis, et M. Dalakas, « Waldenstrom's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management », *Journal of Clinical Oncology*, vol. 18, n° 1, p. 214–214, 2000.
- [134] M. A. Dimopoulos, E. Kastiris, S. Delimpassi, A. Zomas, M. C. Kyrtsonis, et K. Zervas, « The International Prognostic Scoring System for Waldenström's macroglobulinemia is applicable in

- patients treated with rituximab-based regimens », *haematologica*, vol. 93, n° 9, p. 1420–1422, 2008.
- [135] A. Godon, M. Dib, F. Geneviève, N. Ifrah, et M. Zandecki, « Découverte de blastes sanguins au décours de la polyglobulie de Vaquez », in *Annales de biologie clinique (Paris)*, 2002, vol. 60, n° 6, p. 701–706.
- [136] A. Tefferi, L. A. Solberg Jr, et M. N. Silverstein, « A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia », *The American journal of medicine*, vol. 109, n° 2, p. 141–149, 2000.
- [137] J. W. Adamson, P. J. Fialkow, S. Murphy, J. F. Prchal, et L. Steinmann, « Polycythemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease », *New England Journal of Medicine*, vol. 295, n° 17, p. 913–916, 1976.
- [138] J. F. Prchal, « Bone-marrow responses in polycythemia vera », *N Engl J Med*, vol. 290, p. 1382, 1974.
- [139] F. A. Asimakopoulos, N. J. White, E. Nacheva, et A. R. Green, « Molecular analysis of chromosome 20q deletions associated with myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes », 1994.
- [140] J. T. Prchal, « Primary polycythemia », *Current Opinion in Hematology*, vol. 2, n° 2, p. 146–152, 1995.
- [141] G. Hess, P. Rose, H. Gamm, S. Papadileris, C. Huber, et B. Seliger, « Molecular analysis of the erythropoietin receptor system in patients with polycythaemia vera », *British journal of haematology*, vol. 88, n° 4, p. 794–802, 1994.
- [142] J.-P. Le Couedic *et al.*, « Missense mutation of the erythropoietin receptor is a rare event in human erythroid malignancies », 1996.
- [143] P. N. Correa, D. Eskinazi, et A. A. Axelrad, « Circulating erythroid progenitors in polycythemia vera are hypersensitive to insulin-like growth factor-1 in vitro: studies in an improved serum-free medium [see comments] », 1994.
- [144] A. R. Green, « Pathogenesis of polycythaemia vera. », *The Lancet*, vol. 347, n° 9005, p. 844–845, 1996.
- [145] J. J. Michiels *et al.*, « The 2001 World Health Organization and updated European clinical and pathological criteria for the diagnosis, classification, and staging of the Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disorders », in *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 2006, vol. 32, n° 04, p. 307–340.
- [146] J. W. Vardiman *et al.*, « The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes », *Blood*, vol. 114, n° 5, p. 937–951, 2009.
- [147] T. Barbui, J. Thiele, H. Gisslinger, G. Finazzi, A. M. Vannucchi, et A. Tefferi, « The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: clinical and molecular advances », *Blood reviews*, vol. 30, n° 6, p. 453–459, 2016.
- [148] P. L. Johansson, S. Safai-Kutti, et J. Kutti, « An elevated venous haemoglobin concentration cannot be used as a surrogate marker for absolute erythrocytosis: a study of patients with polycythaemia vera and apparent polycythaemia », *British journal of haematology*, vol. 129, n° 5, p. 701–705, 2005.
- [149] A. Mathur, S. Samaranayake, N. P. Storrar, et M. A. Vickers, « Investigating thrombocytosis », *Bmj*, vol. 366, p. l4183, 2019.

- [150] A. Alvarez-Larrán *et al.*, « Red cell mass measurement in patients with clinically suspected diagnosis of polycythemia vera or essential thrombocythemia », *Haematologica*, vol. 97, n° 11, p. 1704–1707, 2012.
- [151] T. C. Pearson *et al.*, « A polycythemia vera update: diagnosis, pathobiology, and treatment », *ASH Education Program Book*, vol. 2000, n° 1, p. 51–68, 2000.
- [152] A. Alvarez-Larrán *et al.*, « Masked polycythaemia vera: presenting features, response to treatment and clinical outcomes », *European journal of haematology*, vol. 96, n° 1, p. 83–89, 2016.
- [153] T. Barbui *et al.*, « Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification », *American journal of hematology*, vol. 89, n° 2, p. 199–202, 2014.
- [154] A. Tefferi *et al.*, « Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel », *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, vol. 110, n° 4, p. 1092–1097, 2007.
- [155] M. F. McMullin *et al.*, « Amendment to the guideline for diagnosis and investigation of polycythaemia/erythrocytosis. », *British journal of haematology*, vol. 138, n° 6, p. 821–822, 2007.
- [156] T. C. Pearson *et al.*, « Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology », *British journal of haematology*, vol. 89, n° 4, p. 748–756, 1995.
- [157] B. Cassinat *et al.*, « Classification of myeloproliferative disorders in the JAK2 era: is there a role for red cell mass? », *Leukemia*, vol. 22, n° 2, p. 452–453, 2008.
- [158] T. Lamy *et al.*, « Inapparent polycythemia vera: an unrecognized diagnosis », *The American journal of medicine*, vol. 102, n° 1, p. 14–20, 1997.
- [159] C. Besses et A. Alvarez-Larrán, « How to treat essential thrombocythemia and polycythemia vera », *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, vol. 16, p. S114–S123, 2016.
- [160] A. Tefferi, J. Thiele, A. M. Vannucchi, et T. Barbui, « An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms », *Leukemia*, vol. 28, n° 7, p. 1407–1413, 2014.
- [161] L. M. Scott, « The JAK2 exon 12 mutations: a comprehensive review », *American journal of hematology*, vol. 86, n° 8, p. 668–676, 2011.
- [162] F. Passamonti *et al.*, « Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations », *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, vol. 117, n° 10, p. 2813–2816, 2011.
- [163] T. Barbui, J. Thiele, A. M. Vannucchi, et A. Tefferi, « Rationale for revision and proposed changes of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis », *Blood cancer journal*, vol. 5, n° 8, p. e337–e337, 2015.
- [164] A. Tefferi *et al.*, « Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study », *Leukemia*, vol. 27, n° 9, p. 1874–1881, 2013.
- [165] R. T. Silver, W. Chow, A. Orazi, S. P. Arles, et S. J. Goldsmith, « Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: a prospective analysis », *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, vol. 122, n° 11, p. 1881–1886, 2013.
- [166] P. Mossuz *et al.*, « Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis », *haematologica*, vol. 89, n° 10, p. 1194–1198, 2004.

- [167] S. Mustjoki *et al.*, « JAK2V617F mutation and spontaneous megakaryocytic or erythroid colony formation in patients with essential thrombocythaemia (ET) or polycythaemia vera (PV) », *Leukemia research*, vol. 33, n° 1, p. 54–59, 2009.
- [168] N. Cambier *et al.*, « JAK2V617F-positive polycythemia vera and Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia: one patient with two distinct myeloproliferative disorders », *Leukemia*, vol. 22, n° 7, p. 1454–1455, 2008.
- [169] W. Linkesch, H. Gisslinger, H. Ludwig, R. Flener, et H. Sinzinger, « Therapy with interferon (recombinant IFN-alpha-2C) in myeloproliferative diseases with severe thrombocytoses », *Acta medica Austriaca*, vol. 12, n° 5, p. 123, 1985.
- [170] H. Ludwig *et al.*, « Treatment with recombinant interferon-alpha-2C: multiple myeloma and thrombocythaemia in myeloproliferative diseases », *Oncology*, vol. 42, n° Suppl. 1, p. 19–25, 1985.
- [171] J.-J. Kiladjian *et al.*, « Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera », *Blood*, vol. 112, n° 8, p. 3065–3072, 2008.
- [172] T. Barbui, G. Finazzi, et A. Falanga, « Myeloproliferative neoplasms and thrombosis », *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, vol. 122, n° 13, p. 2176–2184, 2013.
- [173] T. C. Pearson et G. Wetherley-Mein, « VASCULAR OCCLUSIVE EPISODES AND VENOUS HÆMATOCRIT IN PRIMARY PROLIFERATIVE POLYCYTHÆMLX », *The Lancet*, vol. 312, n° 8102, p. 1219–1222, 1978.
- [174] R. Landolfi *et al.*, « Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera », *Blood*, vol. 109, n° 6, p. 2446–2452, 2007.
- [175] Y. Najean, C. Dresch, et J.-D. Rain, « The very-long-term course of polycythaemia: a complement to the previously published data of the Polycythaemia Vera Study Group », *British journal of haematology*, vol. 86, n° 1, p. 233–235, 1994.
- [176] Y. Najean, J. D. Rain, et M. E. Toubert, « Traitement des polyglobulies par 32P avec ou sans traitement d'entretien par hydroxyurée: résultats préliminaire chez 237 sujets âgés ou à haut risque vasculaire étudiés depuis 1980 », *La Presse médicale (1983)*, vol. 22, n° 39, p. 1951–1956, 1993.
- [177] Y. Najean et J.-D. Rain, « Treatment of polycythemia vera: use of 32P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age », *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, vol. 89, n° 7, p. 2319–2327, 1997.
- [178] J. Zittoun, R. Zittoun, J. Marquet, et C. Sultan, « The three transcobalamins in myeloproliferative disorders and acute leukaemia », *British journal of haematology*, vol. 31, n° 3, p. 287–298, 1975.
- [179] T. C. Prentice, N. I. Berlin, et J. H. Lawrence, « EFFECT OF THERAPY ON BLOOD VOLUME, BLOOD PRESSURE, AND SPLEEN SIZE IN POLYCYTHEMIA VERA », *AMA Arch Intern Med*, vol. 89, n° 4, p. 584–590, avr. 1952, doi: 10.1001/archinte.1952.00240040063008.
- [180] T. Barbui *et al.*, « Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet », *J Clin Oncol*, vol. 29, n° 6, p. 761–770, févr. 2011, doi: 10.1200/JCO.2010.31.8436.
- [181] C. Patrono, « Aspirin as an antiplatelet drug », *New England Journal of Medicine*, vol. 330, n° 18, p. 1287–1294, 1994.
- [182] G. ITALIANO STUDIO POLICITEMIA, « Low-dose aspirin in polycythaemia vera: a pilot study », *British Journal of Haematology*, vol. 97, n° 2, p. 453–456, 1997.
- [183] D. J. Thomas *et al.*, « Cerebral blood-flow in polycythaemia », *The Lancet*, vol. 310, n° 8030, p. 161–163, 1977.

- [184] P. D. Berk, J. D. Goldberg, P. B. Donovan, S. Fruchtman, N. I. Berlin, et L. R. Wasserman, « Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. », in *Seminars in hematology*, 1986, vol. 23, n° 2, p. 132–143.
- [185] A. Alvarez-Larrán *et al.*, « Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera », *Blood*, vol. 119, n° 6, p. 1363–1369, 2012.
- [186] G. Barosi *et al.*, « Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project », *Blood*, vol. 121, n° 23, p. 4778–4781, 2013.
- [187] B. L. Stein et R. V. Tiu, « Biological rationale and clinical use of interferon in the classical BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms », *Journal of Interferon & Cytokine Research*, vol. 33, n° 4, p. 145–153, 2013.
- [188] R. T. Silver, « Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon- α », *Cancer*, vol. 107, n° 3, p. 451–458, 2006.
- [189] F. M. Veronese et A. Mero, « The impact of PEGylation on biological therapies », *BioDrugs*, vol. 22, n° 5, p. 315–329, 2008.
- [190] G. Finazzi *et al.*, « Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study », *Blood*, vol. 105, n° 7, p. 2664–2670, 2005.
- [191] A. Alvarez-Larrán *et al.*, « Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea », *Annals of hematology*, vol. 93, n° 12, p. 2037–2043, 2014.
- [192] F. Bernaudin, « Clinique et génétique de la drépanocytose », *Concours Médical*, vol. 125, n° 8, p. 476–482, 2003.
- [193] J. Bardakjian et H. Wajcman, « Epidémiologie de la drépanocytose: Drépanocytose », *La Revue du praticien (Paris)*, vol. 54, n° 14, p. 1531–1533, 2004.
- [194] J. Bardakjian *et al.*, *Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France métropolitaine*. Elsevier Masson, 2000.
- [195] R. Kochkar, B. Nsiri, N. Gritli, et E. Ghazouani, « Le profil sérologique des molécules d'adhésion chez des patients drépanocytaires », *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, vol. 24, n° 1, p. 16–19, 2009.
- [196] S. H. Embury, « The not-so-simple process of sickle cell vasoocclusion », *Microcirculation*, vol. 11, n° 2, p. 101–113, 2004.
- [197] G. A. Green, « Autologous IgM, IgA, and complement binding to sickle erythrocytes in vivo. Evidence for the existence of dense sickle cell subsets », 1993.
- [198] S. K. Ballas, J. Larner, E. D. Smith, S. Surrey, E. Schwartz, et E. F. Rappaport, « Rheologic predictors of the severity of the painful sickle cell crisis », 1988.
- [199] O. S. Platt *et al.*, « Pain in sickle cell disease: rates and risk factors », *New England Journal of Medicine*, vol. 325, n° 1, p. 11–16, 1991.
- [200] A. Singhal, S. Parker, L. Linsell, et G. Serjeant, « Energy intake and resting metabolic rate in preschool Jamaican children with homozygous sickle cell disease », *The American journal of clinical nutrition*, vol. 75, n° 6, p. 1093–1097, 2002.
- [201] J. D. Belcher, P. H. Marker, J. P. Weber, R. P. Heibel, et G. M. Vercellotti, « Activated monocytes in sickle cell disease: potential role in the activation of vascular endothelium and vaso-occlusion », *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, vol. 96, n° 7, p. 2451–2459, 2000.

- [202] T. Wun, M. Cordoba, A. Rangaswami, A. W. Cheung, et T. Paglieroni, « Activated monocytes and platelet-monocyte aggregates in patients with sickle cell disease », *Clinical & Laboratory Haematology*, vol. 24, n° 2, p. 81–88, 2002.
- [203] D. Labie et J. Elion, « L'endothélium vasculaire, composante majeure de la maladie drépanocytaire: les cellules circulantes en sont le reflet. », 1998.
- [204] C. A. Janeway, P. Travers, M. Walport, et M. J. Shlomchik, « Immunobiologie. 2 e édition française 2003 », *traduction de la*, vol. 5, p. 69–77.
- [205] Y.-T. Shiu, M. M. Udden, et L. V. McIntire, « Perfusion with sickle erythrocytes up-regulates ICAM-1 and VCAM-1 gene expression in cultured human endothelial cells », *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, vol. 95, n° 10, p. 3232–3241, 2000.
- [206] J. Gille, R. A. Swerlick, T. J. Lawley, et S. W. Caughman, « Differential regulation of vascular cell adhesion molecule-1 gene transcription by tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 alpha in dermal microvascular endothelial cells », 1996.
- [207] L. Tshilolo et L. M. Aïssi, « Guide pratique de diagnostic précoce et de prise en charge de la drépanocytose en RDC », p. 59.
- [208] R. W. Powell, G. L. Levine, Y.-M. Yang, et V. N. Mankad, « Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: early detection and treatment », *Journal of Pediatric Surgery*, vol. 27, n° 2, p. 215–219, 1992.
- [209] A. K. Brown, L. A. Sleeper, S. T. Miller, C. H. Pegelow, F. M. Gill, et M. A. Waclawiw, « Reference values and hematologic changes from birth to 5 years in patients with sickle cell disease », *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, vol. 148, n° 8, p. 796–804, 1994.
- [210] K. L. Hassell, J. R. Eckman, et P. A. Lane, « Acute multiorgan failure syndrome: a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes », *The American journal of medicine*, vol. 96, n° 2, p. 155–162, 1994.
- [211] B. Godeau, J.-F. Dhainaut, D. Bachir, et F. Galacteros, « Pulmonary fat embolism after prostaglandin infusion in sickle cell disease with fatal outcome despite exchange blood transfusion », *American Journal of Hematology*, vol. 43, n° 4, p. 330–331, 1993.
- [212] D. Bachir, « La drépanocytose », *Revue Française des Laboratoires*, vol. 2000, n° 324, p. 29-35, juin 2000, doi: 10.1016/S0338-9898(00)80307-8.
- [213] B. Godeau *et al.*, « Bronchoalveolar lavage in adult sickle cell patients with acute chest syndrome: value for diagnostic assessment of fat embolism. », *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 153, n° 5, p. 1691–1696, 1996.
- [214] « I Bachir D., Prise en charge d'apl'adulte drépanocytaire, Pathol. Biol. 47 (1) (1999) 39-45. - Recherche Google ».
[https://www.google.fr/search?hl=fr&q=I+Bachir+D.,+Prise+en+charge+d%27apl%E2%80%99adulte+dr%C3%A9panocytaire,+Pathol.+Biol.+47+\(1\)+\(1999\)+39-45.](https://www.google.fr/search?hl=fr&q=I+Bachir+D.,+Prise+en+charge+d%27apl%E2%80%99adulte+dr%C3%A9panocytaire,+Pathol.+Biol.+47+(1)+(1999)+39-45.) (consulté le sept. 19, 2020).
- [215] B. Godeau *et al.*, « Severe pneumococcal sepsis and meningitis in human immunodeficiency virus-infected adults with sickle cell disease », *Clinical infectious diseases*, vol. 15, n° 2, p. 327–329, 1992.
- [216] C. Boulat, « La transfusion du drépanocytaire », *Transfusion clinique et biologique*, vol. 20, n° 2, p. 68–71, 2013.
- [217] H. A. de Santé, *Recommandations pour la pratique clinique: Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent (September 2005)*. 2012.
- [218] F. Galacteros, « Bases physiopathologiques de la drépanocytose, prise en charge et actualités thérapeutiques. », *Bull Soc Pathol Exot*, p. 3, 2001.

- [219] M. A. Gertz et R. A. Kyle, « Hyperviscosity Syndrome », *J Intensive Care Med*, vol. 10, n° 3, p. 128-141, mai 1995, doi: 10.1177/088506669501000304.
- [220] G. W. Benninger et S. I. Kreps, « Aggregation phenomenon in an IgG multiple myeloma resulting in the hyperviscosity syndrome », *The American Journal of Medicine*, vol. 51, n° 2, p. 287-293, 1971.
- [221] P. J. Roberts-Thomson, D. Y. Mason, et I. C. M. MacLennan, « Relationship between paraprotein polymerization and clinical features in IgA myeloma », *British Journal of Haematology*, vol. 33, n° 1, p. 117-130, 1976.
- [222] U. Alkner, U. B. Hansson, et F. D. Lindström, « Factors affecting IgA related hyperviscosity. », *Clinical and experimental immunology*, vol. 51, n° 3, p. 617, 1983.
- [223] R. G. Owen *et al.*, « Clinicopathological correlates of IgM paraproteinemias », *Clinical lymphoma*, vol. 1, n° 1, p. 39-43, 2000.
- [224] J. Waldenström, « Incipient myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia-a new syndrome? », *Acta Medica Scandinavica*, vol. 117, p. 216-247, 1944.
- [225] M. R. MacKenzie et T. K. Lee, « Blood viscosity in Waldenström macroglobulinemia », 1977.
- [226] F. E. Preston, K. B. Cooke, M. E. Foster, D. A. Winfield, et D. Lee, « Myelomatosis and the hyperviscosity syndrome », *British journal of haematology*, vol. 38, n° 4, p. 517-530, 1978.
- [227] N. West, « Hyperviscosity syndrome in IgE myeloma. », *British medical journal (Clinical research ed.)*, vol. 289, n° 6457, p. 1539, 1984.
- [228] H. J. Bachrach, J. B. Myers, et W. R. Bartholomew, « A unique case of kappa light-chain disease associated with cryoglobulinemia, pyroglobulinemia, and hyperviscosity syndrome », *The American journal of medicine*, vol. 86, n° 5, p. 596-602, 1989.
- [229] M. R. MacKenzie et J. Babcock, « Studies of the hyperviscosity syndrome. II. Macroglobulinemia », *Translational Research*, vol. 85, n° 2, p. 227-234, 1975.
- [230] M. Ramos-Casals, J. H. Stone, M. C. Cid, et X. Bosch, « The cryoglobulinaemias », *The Lancet*, vol. 379, n° 9813, p. 348-360, 2012.
- [231] A. Della Rossa, A. Tavoni, et S. Bombardieri, « Hyperviscosity syndrome in cryoglobulinemia: clinical aspects and therapeutic considerations », in *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 2003, vol. 29, n° 05, p. 473-478.
- [232] C. Ferri *et al.*, « Blood viscosity and filtration abnormalities in mixed cryoglobulinemia patients. », *Clinical and Experimental Rheumatology*, vol. 8, n° 3, p. 271-281, 1990.
- [233] M. W. Rampling, « Hyperviscosity as a complication in a variety of disorders », in *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 2003, vol. 29, n° 05, p. 459-466.
- [234] H. C. Kwaan, « Role of plasma proteins in whole blood viscosity: a brief clinical review », *Clinical hemorheology and microcirculation*, vol. 44, n° 3, p. 167-176, 2010.
- [235] S. I. Zakzook, M. B. Yunus, et D. S. Mulconrey, « Hyperviscosity syndrome in rheumatoid arthritis with Felty's syndrome: case report and review of the literature », *Clinical rheumatology*, vol. 21, n° 1, p. 82-85, 2002.
- [236] A. M. Eaton, H. Serota, G. W. Kernodle Jr, J. P. Uglietta, J. Crawford, et W. J. Fulkerson, « Pulmonary hypertension secondary to serum hyperviscosity in a patient with rheumatoid arthritis », *The American journal of medicine*, vol. 82, n° 5, p. 1039-1045, 1987.
- [237] L. J. Jara, N. R. Capin, et C. Lavalley, « Hyperviscosity syndrome as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. », *The Journal of rheumatology*, vol. 16, n° 2, p. 225-230, 1989.
- [238] L. Garderet, B. Fabiani, K. Lacombe, P. M. Girard, J. F. Fléjou, et N. C. Gorin, « Hyperviscosity syndrome in an HIV-1—positive patient », *The American journal of medicine*, vol. 117, n° 11, p. 891-893, 2004.

- [239] W. M. Lee, O. Lebowitz, et S. Chien, « Hyperviscosity syndrome attributable to hyperglobulinemia in chronic active hepatitis », *Gastroenterology*, vol. 74, n° 5, p. 918–921, 1978.
- [240] R. Jorge, I. U. Scott, R. C. Oliveira, R. A. Costa, R. C. Siqueira, et P. Louzada-Júnior, « Ocular findings in a patient with Castleman's disease before and after treatment with immunosuppression and plasmapheresis », *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 2010.
- [241] R. S. Rosenson, S. Shott, L. Lu, et C. C. Tangney, « Hypertriglyceridemia and other factors associated with plasma viscosity », *The American journal of medicine*, vol. 110, n° 6, p. 488–492, 2001.
- [242] R. Inokuchi *et al.*, « Hypertriglyceridemia as a possible cause of coma: a case report », *Journal of medical case reports*, vol. 6, n° 1, p. 412, 2012.
- [243] B. Misselwitz, J. S. Goede, B. C. Pestalozzi, U. Schanz, et J. D. Seebach, « Hyperlipidemic myeloma: review of 53 cases », *Annals of hematology*, vol. 89, n° 6, p. 569–577, 2010.
- [244] D. Saadoun, I. Elalamy, P. Ghillani-Dalbin, D. Sene, A. Delluc, et P. Cacoub, « Cryofibrinogenemia: new insights into clinical and pathogenic features », *The American journal of medicine*, vol. 122, n° 12, p. 1128–1135, 2009.
- [245] L. Heilmann, G. Hommel, D. M. Schneider, F. Niemann, et H. Zoller, « Hyperviscosity syndrome in patients with ovarian carcinoma », *Cancer*, vol. 82, p. 1104–1111, 1998.
- [246] A. P. Grigg, I. L. Smith, J. Allardice, W. Murray, D. Horsfall, et D. Parkin, « Hyperviscosity syndrome in disseminated breast adenocarcinoma », *Pathology*, vol. 26, n° 1, p. 65–68, 1994.
- [247] J. A. Russell et R. L. Powles, « The relationship between serum viscosity, hypervolaemia and clinical manifestations associated with circulating paraprotein », *British Journal of Haematology*, vol. 39, n° 2, p. 163–175, 1978.
- [248] P. J. Schwab et J. L. Fahey, « Treatment of Waldenström's macroglobulinemia by plasmapheresis », *New England Journal of Medicine*, vol. 263, n° 12, p. 574–579, 1960.
- [249] A. Padmanabhan *et al.*, « Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue », *J Clin Apher*, vol. 34, n° 3, p. 171–354, juin 2019, doi: 10.1002/jca.21705.
- [250] A. Solomon et J. L. Fahey, « Plasmapheresis therapy in macroglobulinemia. », *Annals of internal medicine*, vol. 56, n° 4, p. 690–691, 1962.
- [251] F. Schooneman, C. Claise, et J. F. Stoltz, « Hemorheology and therapeutic hemapheresis », *Transfusion science*, vol. 18, n° 4, p. 531–540, 1997.
- [252] R. Powles, C. Smith, J. Kohn, et G. H. Fairley, « Method of removing abnormal protein rapidly from patients with malignant paraproteinaemias », *Br Med J*, vol. 3, n° 5776, p. 664–667, 1971.
- [253] M. Zarkovic et H. C. Kwaan, « Correction of hyperviscosity by apheresis », in *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 2003, vol. 29, n° 05, p. 535–542.
- [254] M. N. Menke, G. T. Feke, J. W. McMeel, et S. P. Treon, « Effect of plasmapheresis on hyperviscosity-related retinopathy and retinal hemodynamics in patients with Waldenström's macroglobulinemia », *Investigative ophthalmology & visual science*, vol. 49, n° 3, p. 1157–1160, 2008.
- [255] D. Shemin, D. Briggs, et M. Greenan, « Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures », *Journal of Clinical Apheresis: The Official Journal of the American Society for Apheresis*, vol. 22, n° 5, p. 270–276, 2007.

- [256] S. A. Johnson, J. Birchall, C. Luckie, D. G. Oscier, et R. G. Owen, « Guidelines on the management of Waldenström macroglobulinaemia. », *British journal of haematology*, vol. 132, n° 6, p. 683–697, 2006.
- [257] M. Ballestri *et al.*, « Plasma exchange in acute and chronic hyperviscosity syndrome: a rheological approach and guidelines study », 2007.
- [258] K. A. Rezai, S. C. Patel, D. Elliott, et M. A. Becker, « Rheumatoid hyperviscosity syndrome: reversibility of microvascular abnormalities after treatment », *American journal of ophthalmology*, vol. 134, n° 1, p. 130–132, 2002.
- [259] C. Pagnoux, J.-M. Korach, et L. Guillevin, « Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005 », *Lupus*, vol. 14, n° 11, p. 871–877, 2005.
- [260] F. Madore, « Plasmapheresis: technical aspects and indications », *Critical care clinics*, vol. 18, n° 2, p. 375–392, 2002.
- [261] S. G. Shelat, « Practical considerations for planning a therapeutic apheresis procedure », *The American journal of medicine*, vol. 123, n° 9, p. 777–784, 2010.
- [262] R. Weinstein, « Hypocalcemic toxicity and atypical reactions in therapeutic plasma exchange », *Journal of Clinical Apheresis: The Official Journal of the American Society for Apheresis*, vol. 16, n° 4, p. 210–211, 2001.
- [263] J. L. Winters, « Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines », *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*, vol. 2012, n° 1, p. 7–12, 2012.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة

سنة : 2020
رقم: 317

الجوانب الدموية لمتلازمة فرط اللزوجة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة حفصة أشروي
المزودة في 28 فبراير 1995 بتطوان

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : فرط اللزوجة؛ والدنستروم؛ كثرة الحمر الحقيقية؛
فقر الدم المنجلي؛ الفصادة العلاجية

أعضاء لجنة التحكيم:

السيدة سعاد بنكيران
أستاذة في علم الدم البيولوجي
السيد عز العرب مسرار
أستاذ في علم الدم البيولوجي
السيدة منى نزيه
أستاذة في علم الدم البيولوجي
السيد أنس الجعيدي
أستاذ في علم الدم البيولوجي

رئيس

مشرف

عضو

عضو