



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 015

Guide d'hématologie clinique à l'usage de l'étudiant en médecine en stage hospitalier

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 /02 /2018

PAR

Mlle. **Fatima Zahra RAHALI**

Née Le 07 Février 1992 à Salé

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Hématologie clinique - Guide - Étudiant - Stage - Externat

JURY

Mr.	L. MAHMAL Professeur d'Hématologie clinique	PRÉSIDENT
Mr.	I. TAZI Professeur agrégé d'Hématologie clinique	RAPPORTEUR
Mr.	M. AIT AMEUR Professeur agrégé d'Hématologie biologique	} JUGES
Mme.	S. ZAOUI Professeur agrégée de Pharmacologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريّتي إنّني تبت
إليك وإني من المسلمين"
صدق الله العظيم

سورة الأحقاف الآية 15



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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUY YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale

BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie-vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)

BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo– phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo– phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie– réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto–Rhino – Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie– générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo– phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERHANE Hind	Pneumo– phtisiologie

EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	SORAA Nabila	Microbiologie – virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	JANAH Hicham	Pneumo– phtisiologie
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	KADDOURI Said	Médecine interne
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LALYA Issam	Radiothérapie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale

ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino – Laryngologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie– pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio– organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo– phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation

GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire
HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique		

LISTE ARRÊTÉE LE 05/10/2017



DÉDICACES



À ma très chère mère : Rachida ALLIK

Aucune dédicace ni aucun mot ne sauraient exprimer, tout le respect, toute l'affection et tout l'amour que je te porte.

Tu représentes pour moi le symbole de la générosité et l'exemple de dévouement. Tu es une source inépuisable d'amour et de tendresse.

Merci pour ta présence rassurante. Merci pour tous ces moments pendant lesquels tu m'as supporté et épaulé sans cesse, sans jamais te plaindre. Ce travail n'aurait jamais vu le jour sans ton soutien, tes sacrifices, ta patience et tes encouragements continus. Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour et ma profonde reconnaissance.

Que Dieu, le tout puissant, te protège et te procure santé, bonheur et longue vie. Je t'aime.

À mon très cher père : Abdellah RAHALI

Aucun mot ne saurait exprimer mon amour et ma considération pour ta personne, pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation, mon instruction et mon bien être.

Tu m'as appris l'honnêteté, le sérieux et le sens de la responsabilité. Tu présentes pour moi le symbole de la persévérance, de la créativité et du travail avec amour et surtout avec plaisir. Tu as toujours été là pour moi.

Merci de m'avoir soutenu tant moralement que matériellement. Ce travail n'aurait jamais vu le jour sans ton soutien, tes sacrifices, ta patience et tes encouragements permanents. Je te dédie ce travail en espérant être une source de fierté pour toi et être à la hauteur de tes attentes.

Que Dieu, le tout puissant, te protège et te procure santé, bonheur et longue vie. Je t'aime.

À mon très cher frère : Yassine

Merci pour ton amour, ton respect, ton soutien et tes encouragements. Tu as toujours cru en moi, et tu m'as sans cesse motivé pour aller de l'avant. Tu m'as toujours donné de ton temps précieux sans aucune plainte. Merci énormément pour ta présence toujours à mes côtés. J'espère que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon amour et mon affection.

Puisse Dieu te préserver de tout mal, et te procurer santé, bonheur et réussite. Je t'aime.

À mon très cher frère : Taha

Ces quelques mots ne sauraient exprimer ce que tu représentes pour moi fréro. Nos moments de taquineries et de plaisanteries me sont très précieux. Tu es une source de bonheur et d'allégresse. Merci pour ta générosité et ta serviabilité. Je te dédie cette thèse en témoignage de l'amour que j'ai pour toi.

Que Dieu te guide vers le bon chemin, te préserve de tout mal, et te procure santé, bonheur et réussite. Je t'aime.

À la mémoire de ma très chère sœur : Firdaousse

Je te dédie ce travail, et puisse Dieu tout puissant t'accueillir en paix et t'avoir dans sa sainte miséricorde. Jamais je ne t'oublierai.

À mes grands-mères :

Vous m'avez accompagné par vos prières, votre douceur et votre affection. Puisse Dieu vous prête longue vie et beaucoup de santé et de bonheur.

À la mémoire de mes grands-pères et ma grand-mère :

Vous me manquez trop. Vous êtes toujours vivants dans mon cœur. Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

À tous mes chers oncles ; à toutes mes chères tantes, à mes cousins et cousines :

Merci beaucoup pour vos encouragements. Je vous dédie ce travail à travers lequel je vous exprime tout mon amour et affection. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

À mes amis (es) :

Radia, Jamila, Soumia, Karima, Basma, Hind, Hajar, Ouissal, Khadija, Chaïmae, Hafsa, Jihane, Safaa, Salma, Lina, Basma, Chayneze, Ilham, Abir, Hajar, Abdelghafour, Boujemaa, Mehdi, Hassan :

Je vous dédie ce travail, et je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de succès.

À mon amie et sœur Mina Boutgourine :

Je suis très ravie de ta connaissance, et je te souhaite un très bon courage dans la réalisation de ta thèse si intéressante. Je suis impatiente de la voir un jour arriver à bon port. Tu es adorable.

À Dr. Amine Benmoussa :

Je vous remercie pour vos conseils et votre aide ayant contribué à l'élaboration de ce travail.

À tous mes enseignants du primaire, collège, lycée et de la FMPM :

Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous porte.

À tous les étudiants qui liront le présent guide d'hématologie clinique :

Vous êtes la raison d'être de ce travail. Que ce guide soit une boussole qui vous indique le chemin à prendre, et qui active en vous l'aimant de la curiosité et du désir d'apprendre. Nous souhaitons de tout notre cœur que vous preniez plaisir à découvrir votre guide d'hématologie. Bonne lecture.

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

À tous ceux qui ont marqué ma vie de près ou de loin.

À tous les malades atteints d'hémopathies, tous types confondus.



REMERCIEMENTS



À ALLAH:

Le tout puissant, le tout miséricordieux, qui m'a inspiré, qui m'a guidé vers le chemin droit, je vous dois ce que je suis devenue. Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

À mon maître et président de thèse : Professeur Lahoucine MAHMAI

Vous m'avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de ma thèse. Vos qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité mon admiration. Je vous remercie vivement pour votre enseignement et votre accueil chaleureux que vous m'avez accordé. Vous êtes tellement admirés et par vos étudiants et par vos patients. Qu'il me soit permis de vous exprimer ma reconnaissance et ma profonde estime.

À mon maître et rapporteur de thèse : Professeur Illias TAZI

Quels que soient les mots utilisés, je ne saurais vous exprimer suffisamment mes remerciements et mon témoignage de ma profonde estime et ma haute considération.

Je suis très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail très intéressant. « Élaborer un guide destiné à l'étudiant en médecine » : une telle idée ne peut germer que dans l'esprit d'un enseignant préoccupé par la qualité de formation de ses étudiants. Lors de mon passage dans le service d'hématologie en tant qu'externe, j'ai eu le privilège de bénéficier de votre encadrement acharné, et d'apprécier votre sens professionnel et votre passion pour le travail.

Ce fut pour moi, un honneur et un grand plaisir d'avoir préparé ma thèse sous votre guidance. Merci de m'avoir aiguillé tout au long de la préparation de ce travail, et de m'avoir fourni une documentation assez copieuse. Je vous remercie grandement car vous étiez toujours à disposition pour répondre à mes questions et remarques de manière très cordiale. Vous m'avez reçu en toute circonstance avec gentillesse, sympathie et bienveillance. Vos encouragements inlassables ont été pour moi un élément moteur qui me pousse à donner de mon mieux. J'ai tant apprécié votre sérieux, votre honnêteté, votre ponctualité, ainsi que votre modestie et générosité.

Merci de m'avoir donné l'opportunité de découvrir de près l'hématologie, cet univers passionnant. Ce travail reflète parfaitement votre sens de partage que personne ne peut nier. Je vous admire pour l'effort que vous déployez à l'égard de vos étudiants, et je suis honorée d'en être une.

J'espère avoir été à la hauteur de votre confiance et de vos attentes en ajoutant humblement ma pierre à l'édifice.

Je garderai toute ma vie le souvenir de cette expérience enrichissante et unique ; et vous resterez un exemple remarquable à suivre pour la suite de mon exercice.

À mon maître et juge de thèse : Professeur Sanaa ZAOUI

Vous avez accepté aimablement de juger ma thèse. Cet honneur me touche infiniment. Vous dégagez des ondes décelables de gentillesse et de générosité. Merci pour votre intérêt vis-à-vis du sujet que nous avons traité. Vos jugements nous seront sans doute utiles et bénéfiques. Veuillez accepter, professeur, ma profonde gratitude et mes remerciements les plus sincères.

À mon maître et juge de thèse : Professeur Mustapha AIT AMEUR

C'est avec une grande amabilité que vous avez accepté de prendre part au jugement de ma thèse. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail. Je serai honorée par votre analyse précieuse de notre guide d'hématologie. Veuillez accepter, professeur, l'expression de mes remerciements les plus distingués.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

Ac	: anticorps.
ADN	: acide désoxyribonucléique.
ADP	: adénopathie.
Ag	: antigène.
AHAI	: anémie hémolytique auto-immune.
AINS	: anti-inflammatoire non stéroïdien.
ALAT	: alanine aminotransférase.
AMM	: autorisation de mise sur le marché.
ARN	: acide ribonucléique.
ASAT	: aspartate aminotransférase.
ATCD	: antécédent.
ATLL	: Adult T Leukemia/Lymphoma.
ATP	: adénosine triphosphate.
ATRA	: acide tout-trans-rétinoïque.
AVK	: antivitamine K.
BALT	: formations lymphoïdes associées aux bronches (Bronchus Associated Lymphoid Tissue).
BGN	: bacille gram négatif.
BJ urinaire	: protéinurie de Bence Jones.
BOM	: biopsie ostéomédullaire.
BOOP	: Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia.
CCMH ou CGMH	: concentration corpusculaire ou globulaire moyenne en hémoglobine.
CD	: classe de différenciation.
CECOS	: centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains.
Cellule NK	: cellule Natural Killer.
CFU-GM	: Colony Forming Unit – Granulocyte Macrophage.
CG	: culot globulaire.
Chromosome Ph	: chromosome philadelphie.
CIVD	: coagulation intravasculaire disséminée.
CL	: Constant Light.
CLHP	: chromatographie liquide haute performance.
cm	: centimètre.
CMH	: complexe majeur d'histocompatibilité.
CMV	: cytomégalovirus.
CO	: monoxyde de carbone.
CO₂	: dioxyde de carbone.
CP	: culot plaquettaire.
CPA	: concentrés unitaires de plaquettes (plaquettes d'aphérèse).
CPS	: concentrés plaquettaires standards.
CRP	: protéine C réactive.
CSH	: cellules souches hématopoïétiques.

CST	: coefficient de saturation en fer de la transferrine.
CTF	: capacité totale de fixation.
DDAVP	: 1-D- amino- 8d- arginine vasopressine.
dl	: décilitre.
DMSO	: diméthylsulfoxyde.
EBV	: Epstein Barr Virus.
ECBU	: examen cyto bactériologique des urines.
ECG	: électrocardiogramme.
EDTA	: éthylène diamine tétra-acétique.
EFR	: exploration fonctionnelle respiratoire.
ELISA	: enzyme linked immunosorbent assay.
EPO	: érythropoïétine.
Fab	: fragments antigenbinding.
Fc	: fragments cristallisables.
Fe²⁺	: fer ferreux.
Fe³⁺	: fer ferrique.
FI	: facteur intrinsèque.
FISH	: hybridation in situ en fluorescence.
fl	: femtolitre.
FLIPI	: Follicular Lymphoma International Prognostic Index.
FSF	: facteur stabilisant la fibrine.
g	: gramme.
GALT	: formations lymphoïdes associées à l'appareil digestif (Gut Associated Lymphoid Tissue).
GB	: globule blanc.
G-CSF	: facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes.
GEU	: grossesse extra-utérine.
GM-CSF	: facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes et de macrophages.
GP	: glycoprotéine.
GR	: globule rouge.
GSH	: glutathion.
GVH	: réaction du greffon contre l'hôte.
GVL	: effet du greffon contre la leucémie.
Gy	: gray.
G6PD	: glucose 6 - phosphate déshydrogénase.
γGT	: gamma glutamyl-transpeptidase.
Hb	: hémoglobine.
Hcl	: acide chlorhydrique.
HHV8	: Human Herpes Virus 8.
HIV	: virus de l'immunodéficience humaine.
HLA	: Human Leucocyte Antigen.
HPM	: hépatomégalie.

Ht	: hématocrite.
HTA	: hypertension artérielle.
HTLV1	: Human T Lymphotropic Virus 1.
HTP	: hypertension portale.
H₂O₂	: peroxyde d'hydrogène.
IDE	: indice de distribution érythrocytaire.
IDRt	: intradermoréaction à la tuberculine.
Ig	: immunoglobuline.
IL	: interleukine.
IPI	: index pronostique international.
IPSS	: International Prognostic Scoring System.
IRM	: imagerie par résonance magnétique.
ITK	: molécule inhibitrice de la tyrosine kinase.
IV	: intraveineux.
Kg	: kilogramme.
KHPM	: kininogène de haut poids moléculaire.
LA	: leucémie aiguë.
LAL	: leucémie aiguë lymphoblastique.
LAM	: leucémie aiguë myéloblastique.
Lc	: lymphocyte.
LCR	: liquide céphalo-rachidien.
LDH	: lactate déshydrogénase.
LED	: lupus érythémateux disséminé.
LGL	: leucémie à grands lymphocytes granuleux.
LLC	: leucémie lymphoïde chronique.
LMC	: leucémie myéloïde chronique.
LNH	: lymphome non Hodgkinien.
MALT	: tissu lymphoïde associé aux muqueuses (Mucosa Associated Lymphoid Tissue).
MAT	: microangiopathie thrombotique.
M-CSF	: facteur stimulant la formation de colonies de monocytes.
mg	: milligramme.
MGG	: May Grünwald Giemsa.
ml	: millilitre.
mm	: millimètre.
mmHg	: millimètre de mercure.
MNI	: mononucléose infectieuse.
MPO	: myéloperoxydase.
NADPH	: nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.
NFS	: numération formule sanguine.
O₂	: dioxygène.
OMS	: organisation mondiale de la santé.
ORL	: oto-rhino-laryngologie.
PAI	: inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène.

PAL	: phosphatase alcaline.
PCR	: Polymerase Chain Reaction.
PDF	: produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène.
PFC	: plasma frais congelé.
pg	: picogramme.
PICC	: Peripherally Inserted Central Catheter.
PK	: prékallikréine.
PNB	: polynucléaire basophile.
PNE	: polynucléaire éosinophile.
PNN	: polynucléaire neutrophile.
pO₂	: pression d'oxygène.
Pq	: plaquette.
PR	: polyarthrite rhumatoïde.
PS	: Performans Status.
PSL	: produits sanguins labiles.
PTA	: plasma thromboplastin antécédent.
PTI	: purpura thrombopénique immunologique.
PTT	: purpura thrombotique thrombocytopénique.
RAI	: recherche d'agglutinines irrégulières.
RAR	: récepteur de l'acide rétinoïque.
RC	: réponse complète.
RCH	: rectocolite hémorragique.
RCo	: cofacteur de la ristocétine.
RDW	: indice de distribution érythrocytaire.
Rh	: rhésus.
RP	: réponse partielle.
rs-TF	: récepteur soluble à la transferrine.
RT-PCR	: reverse transcriptase PCR.
SA	: semaines d'aménorrhée.
SAM	: syndrome d'activation macrophagique.
SLT	: syndrome de lyse tumorale.
SLVL	: lymphome de la zone marginale splénique à lymphocytes villeux.
SMD	: syndromes myélodysplasiques.
SNC	: système nerveux central.
SPM	: splénomégalie.
SRE	: système réticulo-endothélial.
SUV	: standardized uptake value (valeur de fixation normalisée).
TAFI	: inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine.
TBI	: irradiation corporelle totale.
TCA	: temps de céphaline activée.
TCK	: temps de céphaline kaolin.
TCMH ou TGMH	: teneur corpusculaire ou globulaire moyenne en hémoglobine.
TCR	: récepteur à l'antigène des cellules T (T Cell Receptor).

TDM	: tomodensitométrie.
TEP	: tomographie à émission de positons.
TFPI	: Tissue Factor Pathway Inhibitor.
TNF	: facteur de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor).
t-PA	: activateur tissulaire du plasminogène.
TQ	: temps de quick.
TRALI	: Transfusion Related Acute Lung Injury (œdème lésionnel pulmonaire).
TS	: temps de saignement.
TSH	: thyroostimuline.
TSP	: thrombospondine.
TT	: temps de thrombine.
TXA2	: thromboxane A2.
UI	: unité internationale.
VGM ou VMC	: volume globulaire moyen ou volume moyen cellulaire.
VH	: Variable Heavy.
VHA	: virus de l'hépatite A.
VHB	: virus de l'hépatite B.
VHC	: virus de l'hépatite C.
VL	: Variable Light.
VMP	: volume plaquettaire moyen.
VS	: vitesse de sédimentation.
vWF	: facteur von Willebrand.
μ	: micron.
2-3 DPG	: 2-3 diphospho-glycérate.
18-F-FDG	: fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18.
⁵¹Cr	: chromium 51.



PLAN



INTRODUCTION	1
OBJECTIF DU TRAVAIL	3
Première partie : Hématologie Fondamentale	5
Chapitre 1 : Le système hématopoïétique.....	6
I. Définition.....	6
II. Embryologie.....	7
III. Moelle osseuse.....	8
IV. Thymus.....	9
V. Ganglions lymphatiques.....	9
VI. Rate.....	10
VII. Formations lymphoïdes associées aux muqueuses.....	10
Chapitre 2 : L'hématopoïèse.....	11
I. Définition.....	11
II. Cellules souches pluripotentes.....	12
III. Progéniteurs.....	12
IV. Précurseurs.....	12
V. Microenvironnement hématopoïétique.....	12
VI. Régulation de l'hématopoïèse.....	13
Chapitre 3 : Le globule rouge.....	15
I. Origine.....	16
II. Morphologie.....	16
III. Composition.....	16
1. Hémoglobine.....	17
2. Membrane.....	17
IV. Métabolisme.....	17
V. Physiologie.....	19
VI. Destinée du globule rouge.....	19
Chapitre 4 : Hémolyse physiologique.....	21
I. Définition.....	21
II. Hémolyse intratissulaire (extravasculaire).....	21
III. Hémolyse intravasculaire.....	22
Chapitre 5 : Folates et cobalamines.....	23
I. Définition.....	23
II. Métabolisme des folates.....	23
III. Métabolisme des cobalamines.....	24
IV. Conséquences de la carence en folates et cobalamines.....	25
Chapitre 6 : Métabolisme du fer.....	26
I. Principales étapes du métabolisme du fer.....	26
1. Apports et besoins en fer.....	26
2. Absorption du fer.....	26
3. Perte du fer.....	26

II. Les différentes formes de fer dans l'organisme.....	27
1. Le fer héminique.....	27
2. Le fer non héminique.....	27
III. Cycle du fer et sa régulation.....	28
Chapitre 7 : Hémoglobine.....	30
I. Structure et fonction.....	30
II. Protection de l'hémoglobine contre l'oxydation.....	30
III. Les hémoglobines normales.....	31
Chapitre 8 : Polynucléaire neutrophile.....	32
I. Les granulocytes et leur rôle.....	32
II. La granulopoïèse neutrophile.....	32
III. Morphologie du polynucléaire neutrophile.....	33
IV. Répartition des PNN dans l'organisme :.....	33
V. Fonction du polynucléaire neutrophile.....	34
Chapitre 9 : Polynucléaire éosinophile.....	36
I. Éosinopoïèse.....	36
II. Morphologie des PNE.....	36
III. Répartition des PNE dans l'organisme.....	37
IV. Fonctions des PNE :.....	37
Chapitre 10 : Polynucléaire basophile.....	38
I. Caractéristiques morphologiques.....	38
II. Répartition des PNB et des mastocytes.....	38
III. Fonctions des PNB et des mastocytes.....	39
Chapitre 11 : Monocyte et macrophage.....	40
I. Le système des phagocytes mononucléés.....	40
II. Morphologie des monocytes et des macrophages.....	40
III. Fonctions des monocytes et macrophages.....	41
Chapitre 12 : Lymphocyte.....	43
I. Introduction.....	43
II. Lymphopoïèse.....	43
III. Morphologie des lymphocytes.....	44
IV. Lymphocytes T.....	45
V. Lymphocytes B.....	45
VI. Les lymphocytes NK (Natural killer).....	46
Chapitre 13 : Les immunoglobulines.....	47
I. Introduction.....	47
II. Structure des immunoglobulines.....	47
III. Fonctions effectrices des anticorps.....	48
1. Fixation du complément.....	48
2. Fixation sur les récepteurs cellulaires.....	49
Chapitre 14 : Les plaquettes.....	50
I. Mégacaryocytopoïèse.....	50
II. Morphologie des plaquettes.....	50

1. Microscopie optique.....	50
2. Microscopie électronique.....	51
III. Fonctions des plaquettes.....	52
Chapitre 15 : Équilibre hémostatique.....	53
Chapitre 16 : Hémostase primaire.....	54
I. Introduction.....	54
II. Les acteurs de l'hémostase primaire.....	54
1. La paroi vasculaire.....	54
2. Les plaquettes.....	55
3. Les protéines plasmatiques.....	55
III. Déroulement du processus de l'hémostase primaire.....	55
1. Vasoconstriction.....	56
2. L'adhésion plaquettaire.....	56
3. L'activation plaquettaire.....	56
4. Sécrétion des granules.....	56
5. Agrégation plaquettaire.....	57
Chapitre 17 : La coagulation.....	58
I. Introduction.....	58
II. Les protéines de coagulation.....	58
1. Les facteurs de coagulation.....	58
2. Facteurs synthétisés par le foie.....	59
3. Facteurs synthétisés en présence de vitamine K.....	59
4. Facteurs consommés au cours de la coagulation.....	59
5. Facteurs contact.....	59
III. Les étapes de la coagulation.....	60
1. Voie endogène.....	60
2. Voie exogène.....	60
3. Voie commune.....	60
IV. Régulation de la coagulation.....	61
Chapitre 18 : La fibrinolyse.....	62
I. Introduction.....	62
II. Facteurs de la fibrinolyse.....	62
1. Plasminogène et plasmine.....	62
2. Activateurs de la fibrinolyse.....	62
3. Inhibiteurs de la fibrinolyse.....	63
III. Séquences de la fibrinolyse.....	64
1. Activation du plasminogène.....	64
2. Dégradation de la fibrine par la plasmine.....	64
Chapitre 19 : Les groupes sanguins érythrocytaires.....	65
I. Généralités.....	65
II. Système ABO.....	65
III. Système Rhésus.....	66
IV. Autres systèmes de groupes sanguins.....	67

Chapitre 20 : Le système HLA.....	68
I. Définition.....	68
II. Cartographie du système HLA.....	68
III. Transmission génétique.....	69
IV. Utilisation en médecine.....	70
Deuxième partie : L'Abord Du Malade En Hématologie.....	71
Chapitre 21 : Principes généraux.....	72
I. Objectif de l'examen clinique.....	72
II. Matériel nécessaire.....	72
III. Réflexion de l'étudiant.....	72
IV. Conseils supplémentaires.....	73
Chapitre 22 : Relation étudiant-malade.....	74
I. Confidentialité.....	74
II. Mise en place.....	74
III. L'étudiant lui-même.....	74
IV. Communication avec le malade.....	75
Chapitre 23 : Rédaction de l'observation médicale.....	76
I. Principe.....	76
II. Examen initial ou à l'entrée.....	76
III. Évolution dans le service.....	77
IV. Conclusion de sortie.....	77
Chapitre 24 : Interrogatoire du malade.....	78
I. Présentation du malade.....	78
II. Le motif d'hospitalisation.....	78
III. Antécédents du malade.....	78
1. Antécédents personnels.....	78
2. Antécédents familiaux.....	79
IV. Histoire de la maladie.....	79
1. Signes généraux.....	80
2. Signes fonctionnels.....	81
Chapitre 25 : Examen physique.....	82
I. Examen général.....	82
II. Examen de la peau, des muqueuses et des phanères.....	82
1. Examen de la peau.....	83
2. Aspect des muqueuses.....	84
3. Aspect des phanères.....	87
III. Examen des aires ganglionnaires.....	88
IV. Examen de la rate.....	90
V. Examen du foie.....	92
VI. Examen abdominal.....	92
VII. Examen cardiovasculaire.....	92
VIII. Examen pleuropulmonaire.....	92

IX. Examen uronéphrologique.....	93
X. Examen neurologique.....	93
XI. Examen ostéoarticulaire.....	93
XII. Examen gynécologique.....	94
XIII. Examen endocrinologique.....	94
XIV. Examen ORL.....	94
XV. Examen Ophtalmologique.....	94
Troisième partie : Examens Complémentaires En Hématologie.....	96
Chapitre 26 : Hémogramme normal.....	97
I. Introduction.....	97
II. Indications.....	97
III. Prélèvements.....	98
IV. Méthodes.....	99
1. Méthodes classiques.....	99
2. Méthodes automatiques.....	99
3. Le frottis sanguin.....	100
4. La numération des réticulocytes.....	102
V. Interprétation de l'hémogramme.....	102
1. Principes.....	103
2. Les valeurs normales.....	104
Chapitre 27 : Hémogramme pathologique.....	106
I. Les variations pathologiques.....	106
1. Les variations des globules rouges.....	106
2. Les variations des globules blancs.....	107
3. Les variations des plaquettes.....	109
II. Hémogramme pathologique : principales étiologies.....	110
1. Pathologie des globules rouges.....	110
2. Pathologie des globules blancs.....	115
3. Pathologie des plaquettes.....	121
4. Pancytopénie ou bicytopenie.....	123
Chapitre 28 : Myélogramme.....	125
I. Principe de la technique du myélogramme.....	125
II. Indications.....	125
III. Prélèvement.....	126
IV. Coloration de May-Grünwald-Giemsa.....	127
V. Lecture du myélogramme au microscope.....	128
1. Examen au faible grossissement (x10).....	128
2. Examen au fort grossissement (x50, x100).....	129
VI. Myélogramme chez l'enfant.....	131
Chapitre 29 : Biopsie ostéomédullaire.....	133
Chapitre 30 : Cytoponction ganglionnaire.....	136
Chapitre 31 : Biopsie ganglionnaire.....	137

Chapitre 32 : Étude cytogénétique et biologie moléculaire.....	138
Chapitre 33 : Immunophénotypage.....	140
Chapitre 34 : Exploration du métabolisme du fer.....	142
I. Ferritinémie.....	142
II. Fer sérique ou sidérémie.....	142
III. Transferrine et capacité totale de fixation (CTF).....	143
IV. Récepteur soluble de la transferrine (rs-TF).....	144
Chapitre 35 : Diagnostic d'une hémoglobinopathie.....	145
I. Techniques d'études séparatives.....	145
1. L'électrophorèse.....	145
2. La chromatographie.....	146
3. La spectrophotométrie de masse.....	146
II. Techniques d'études non séparatives.....	147
1. Test de solubilité de l'HbS.....	147
2. Recherche d'inclusions d'HbH et recherche de corps de Heinz.....	147
III. Place de la biologie moléculaire.....	147
Chapitre 36 : Exploration d'une carence vitaminique.....	148
I. Vitamine B12 (cobalamine).....	148
1. Dosage sérique de la vitamine B12.....	148
2. Dosage de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique.....	148
3. Test de Schilling.....	148
4. Recherche des anticorps antifacteur intrinsèque (Ac anti-FI).....	148
II. Vitamine B9 (folates).....	149
1. Dosage des folates sériques.....	149
2. Dosage des folates érythrocytaires.....	149
Chapitre 37 : Immuno-hématologie érythrocytaire.....	150
I. Groupage ABO-Rhésus.....	150
1. Groupe ABO.....	150
2. Groupe rhésus.....	151
3. Autres systèmes de groupes.....	151
II. Recherche d'agglutinines irrégulières.....	152
III. Test de Coombs.....	152
1. Test de Coombs direct.....	152
2. Test de Coombs indirect.....	153
Chapitre 38 : Marqueurs biologiques de l'inflammation.....	155
I. Vitesse de sédimentation (VS).....	155
II. Protéines de l'inflammation.....	156
III. Fraction C3 du complément.....	156
IV. Électrophorèse des protéines sériques.....	157
Chapitre 39 : Bilan d'hémostase.....	159
I. Tests explorant l'hémostase primaire.....	159
1. Numération des plaquettes.....	159
2. Temps de saignement (TS).....	159

3. Temps d'occlusion plaquettaire.....	160
4. Dosage du facteur Willebrand (vWF).....	160
5. Autres tests.....	160
II. Tests explorant la coagulation.....	160
1. Tests globaux.....	161
2. Dosage spécifique des facteurs de la coagulation.....	162
III. Tests explorant la fibrinolyse.....	163
1. Tests globaux.....	163
2. Tests indirects.....	164
3. Dosage des facteurs du système fibrinolytique.....	164
Chapitre 40 : Radiographie du thorax.....	165
Chapitre 41 : Échographie abdominale.....	166
Chapitre 42 : Tomodensitométrie.....	167
Chapitre 43 : Imagerie par résonance magnétique.....	168
Chapitre 44 : Imagerie nucléaire en hématologie.....	170
I. Mesure de la masse sanguine (Volume globulaire total).....	170
II. Étude de la durée de vie des globules rouges.....	170
III. Étude de la durée de vie des plaquettes.....	171
IV. Étude de la cinétique du fer 59.....	171
V. Scintigraphie médullaire à l'indium et au technétium.....	171
Chapitre 45 : Tomographie à émission de positons (TEP) ou PET-scan.....	172
Quatrième partie : Les Hémopathies Bénignes.....	174
Chapitre 46 : Anémie par carence martiale.....	175
I. Introduction.....	175
II. Physiopathologie.....	175
III. Signes cliniques.....	176
IV. Signes biologiques.....	177
1. L'hémogramme.....	177
2. L'exploration du métabolisme du fer.....	177
V. Diagnostic différentiel.....	178
1. Anémie inflammatoire.....	178
2. Anémies microcytaires par hémoglobinopathie.....	178
3. Anémies sidéroblastiques.....	178
VI. Diagnostic étiologique.....	179
1. Interrogatoire.....	179
2. Examen clinique.....	179
3. Explorations.....	179
4. Principales étiologies.....	180
VII. Traitement.....	180
1. Traitement étiologique.....	180
2. Traitement curatif.....	180
3. Traitement préventif.....	181

4. Conseils.....	181
Chapitre 47 : Anémie inflammatoire.....	182
I. Introduction.....	182
II. Physiopathologie.....	182
III. Signes cliniques.....	183
IV. Signes biologiques.....	183
1. Hémogramme.....	183
2. Biologie du syndrome inflammatoire.....	183
V. Diagnostic différentiel.....	184
VI. Étiologies.....	184
VII. Traitement.....	184
Chapitre 48 : Anémie mégalo-blastique.....	185
I. Introduction.....	185
II. Physiopathologie.....	185
III. Signes cliniques.....	185
1. Circonstances de découverte.....	185
2. Anémie.....	186
3. Signes extrahématologiques de la carence en vitamine B12 et en folates.....	185
IV. Signes biologiques.....	187
1. Hémogramme.....	187
2. Myélogramme.....	187
3. Dosages vitaminiques.....	188
4. Autres examens.....	188
V. Diagnostic différentiel.....	188
VI. Étiologies.....	188
1. Causes des carences en folates.....	188
2. Causes des carences en vitamines B12.....	189
VII. Traitement.....	189
Chapitre 49 : La drépanocytose.....	191
I. Introduction.....	191
II. Génétique.....	191
III. Épidémiologie.....	191
IV. Physiopathologie.....	192
V. Drépanocytose homozygote.....	193
1. Phases stationnaires.....	193
2. Complications aiguës.....	194
3. Complications chroniques.....	196
VI. Formes cliniques.....	197
VII. Traitement de la drépanocytose.....	198
1. Conseils aux malades drépanocytaires.....	198
2. Examens à faire annuellement.....	198
3. Traitement des urgences.....	198
4. Signes de gravité chez un malade drépanocytaire.....	199

5. Indications des échanges transfusionnels	199
6. Transplantation de moelle allogénique	199
7. Grossesse et drépanocytose	200
VIII. Conseil eugénique.....	200
Chapitre 50 : Les thalassémies.....	201
I. Introduction.....	201
II. Classification de la thalassémie.....	201
III. Physiopathologie de la thalassémie.....	201
IV. La β -thalassémie homozygote (Thalassémie majeure ou anémie de Cooley).....	202
1. Signes cliniques.....	203
2. Signes radiologiques.....	203
3. Signes hématologiques.....	204
V. Diagnostic différentiel.....	204
VI. La β -thalassémie intermédiaire.....	204
VII. La β -thalassémie hétérozygote.....	205
VIII. Les α -thalassémies.....	205
IX. Le traitement de la thalassémie majeure.....	205
1. Traitement conventionnel de la thalassémie majeure.....	206
2. Allogreffe de moelle.....	207
3. Autres traitements.....	208
X. Conseil génétique et diagnostic prénatal.....	208
Chapitre 51 : Déficit en G6PD.....	209
I. Introduction.....	209
II. Physiopathologie.....	209
III. Manifestations cliniques.....	210
1. Accidents hémolytiques aigus.....	210
2. Anémie hémolytique chronique.....	211
3. Ictère néonatal.....	211
IV. Diagnostic biologique.....	211
1. Hémogramme.....	211
2. Frottis sanguin.....	211
3. Biochimie.....	211
V. Évolution et pronostic.....	212
VI. Traitement.....	212
Chapitre 52 : Déficit en pyruvate kinase.....	213
I. Introduction.....	213
II. Physiopathologie.....	213
III. Manifestations cliniques.....	213
IV. Diagnostic biologique.....	214
1. Aspects hématologiques.....	214
2. Diagnostic enzymatique.....	214
V. Diagnostic différentiel.....	215
VI. Évolution et pronostic.....	215

VII. Traitement.....	215
Chapitre 53 : Sphérocytose héréditaire.....	216
I. Introduction.....	216
II. Physiopathologie.....	216
III. Manifestations cliniques.....	216
1. Circonstances du diagnostic.....	216
2. Au cours de la période néonatale et les premiers mois de la vie.....	217
3. Au cours de la deuxième enfance et l'adolescence.....	217
4. Chez l'adulte.....	217
IV. Diagnostic biologique.....	217
1. Tableau hématologique.....	217
2. Confirmation diagnostique.....	218
V. Diagnostic de la sphérocytose héréditaire.....	219
VI. Diagnostic différentiel.....	219
VII. Évolution et complications.....	219
VIII. Traitement.....	220
1. Suivi médical et biologique.....	220
2. Traitements.....	221
Chapitre 54 : Anémie hémolytique auto-immune.....	222
I. Introduction.....	222
II. Physiopathologie.....	222
III. Diagnostic positif.....	223
1. Diagnostic positif d'une anémie hémolytique.....	223
2. Diagnostic positif de la nature auto-immune de l'anémie hémolytique.....	224
3. Classification immunologique et étiologique.....	225
IV. Diagnostic différentiel.....	227
V. Traitement.....	227
1. Traitement étiologique.....	227
2. Traitement symptomatique.....	227
Chapitre 55 : Purpura thrombopénique idiopathique.....	229
I. Introduction.....	229
II. Nouvelle terminologie du PTI.....	229
III. Épidémiologie.....	229
IV. Physiopathologie.....	230
V. Diagnostic.....	230
1. Circonstances du diagnostic.....	230
2. Interrogatoire.....	230
3. Examen clinique.....	231
VI. Examens paracliniques.....	231
VII. Diagnostic différentiel.....	232
VIII. Évolution.....	232
IX. Traitement.....	233
1. Mesures symptomatiques.....	233

2. Traitements spécifiques.....	233
Chapitre 56 : Hémophilies.....	235
I. Introduction.....	235
II. Génétique.....	235
III. Circonstances de découverte.....	235
IV. Signes cliniques.....	235
1. Hémarthroses.....	236
2. Hématomes.....	236
V. Diagnostic biologique.....	236
VI. Diagnostic différentiel.....	237
VII. Diagnostic de conductrice.....	237
VIII. Diagnostic prénatal.....	237
IX. Traitement.....	238
1. Traitement préventif.....	238
2. Traitement curatif.....	238
3. Traitement des patients avec anticoagulant circulant.....	239
4. Traitement prophylactique.....	239
5. Autres mesures thérapeutiques.....	239
X. Complications.....	240
Chapitre 57 : Maladie de Willebrand.....	241
I. Introduction.....	241
II. Rôle physiologique du vWF.....	241
III. Présentation clinique.....	241
IV. L'approche du diagnostic biologique.....	241
1. Tests de routine.....	242
2. Tests spécifiques.....	242
V. Classification.....	242
VI. Diagnostic différentiel.....	242
VII. Traitement.....	242
1. DDAVP (1-D-amino-8d-Arginine Vasopressine).....	243
2. Traitement substitutif.....	243
3. Autres médications.....	243
Chapitre 58 : Aplasie médullaire.....	244
I. Définition.....	244
II. Physiopathologie.....	244
III. Diagnostic positif.....	244
1. Signes cliniques.....	244
2. Examens paracliniques.....	245
IV. Diagnostic différentiel.....	245
1. Pancytopénies à moelle riche.....	245
2. Pancytopénies à moelle pauvre.....	245
V. Étiologies.....	246
1. Causes acquises.....	246

2. Causes constitutionnelles : Maladie de Fanconi.....	246
VI. Critères pronostiques.....	247
VII. Traitement.....	247
1. Traitement symptomatique.....	247
2. Traitement curatif.....	247
Cinquième partie : Les Hémopathies Malignes.....	248
Chapitre 59 : Les leucémies aiguës.....	249
I. Introduction.....	249
II. Épidémiologie.....	249
1. Incidence.....	249
2. Étiologie.....	249
III. Physiopathologie.....	250
IV. Diagnostic.....	250
1. Circonstances diagnostiques.....	250
2. Signes cliniques.....	251
V. Examens biologiques.....	254
1. Hémogramme et frottis sanguin.....	254
2. Myélogramme.....	254
3. Cytochimie.....	256
4. Immunophénotypage.....	256
5. Étude cytogénétique.....	256
6. Biologie moléculaire.....	257
VI. Autres examens complémentaires.....	257
1. Étude du liquide céphalorachidien.....	257
2. Radiographie du thorax.....	258
3. Échographie abdominale.....	258
4. Dosages biochimiques.....	258
5. Bilan d'hémostase.....	258
6. Bilan immunohématologique.....	258
7. Bilan microbiologique.....	259
8. Bilan cardiaque.....	259
9. Bilan hépatique.....	259
10. Sérologies.....	259
VII. Diagnostic différentiel.....	259
VIII. Pronostic.....	260
IX. Traitement.....	260
1. Préparation au traitement.....	260
2. Moyens thérapeutiques.....	262
3. Conduite du traitement.....	262
4. Résultats thérapeutiques.....	263
5. Surveillance post-traitement.....	264
6. Les rechutes.....	264

Chapitre 60 : La leucémie lymphoïde chronique.....	265
I. Introduction.....	265
II. Physiopathologie.....	265
III. Présentation clinique.....	266
IV. Signes biologiques.....	266
1. Hémogramme.....	266
2. Étude phénotypique.....	267
3. Myélogramme, biopsie ostéomédullaire et biopsie ganglionnaire.....	268
4. Cytogénétique.....	268
5. Autres examens complémentaires.....	268
V. Diagnostic différentiel.....	268
1. Hyperlymphocytoses polyclonales réactionnelles.....	268
2. Hémopathies lymphoïdes B.....	269
3. Hémopathies lymphoïdes T.....	269
VI. Formes cliniques.....	270
VII. Facteurs de pronostic : classification anatomo-clinique.....	270
VIII. Évolution et complications.....	271
1. Les infections.....	271
2. L'insuffisance médullaire.....	271
3. Les complications auto-immunes.....	272
4. Syndrome de Richter.....	272
5. Cancers solides.....	272
IX. Traitement.....	273
Chapitre 61 : La leucémie myéloïde chronique.....	274
I. Introduction.....	274
II. Physiopathologie.....	274
III. Symptomatologie clinique.....	275
1. Circonstances de découverte.....	275
2. Examen clinique.....	275
IV. Examens biologiques.....	276
1. Hémogramme.....	276
2. Myélogramme.....	276
3. Biopsie médullaire.....	276
4. Examens cytogénétiques.....	277
5. Autres examens biologiques.....	277
V. Diagnostic différentiel.....	277
1. Les myélémies réactionnelles.....	277
2. Autres syndromes myéloprolifératifs.....	278
VI. Évolution.....	278
1. Complications de la phase chronique.....	279
2. La phase d'accélération.....	279
3. La transformation aiguë est inéluctable.....	279
VII. Pronostic.....	279

VIII. Traitement.....	280
Chapitre 62: Lymphome malin non Hodgkinien.....	282
I. Introduction.....	282
II. Physiopathologie.....	282
III. Circonstances de découverte.....	282
IV. Diagnostic.....	284
1. Diagnostic positif.....	284
2. Diagnostic différentiel.....	284
V. Formes cliniques de lymphomes.....	284
1. Formes anatomopathologiques.....	284
2. Formes particulières.....	286
3. Formes de l'enfant.....	286
VI. Bilan d'extension et d'évolutivité.....	286
1. Bilan d'extension.....	286
2. Bilan d'évolutivité.....	288
3. Classification selon l'extension et l'évolutivité.....	288
VII. Facteurs pronostiques.....	289
VIII. Bilan préthérapeutique.....	290
IX. Principes du traitement.....	291
X. Complications et surveillance.....	292
XI. Pronostic.....	293
Chapitre 63 : Maladie d'Hodgkin.....	294
I. Introduction.....	294
II. Mode d'extension.....	294
III. Circonstances de découverte.....	294
1. Présentation clinique.....	294
2. Découverte paraclinique.....	295
IV. Diagnostic positif.....	295
1. Étude anatomopathologique.....	295
2. Immunohistochimie.....	296
V. Diagnostic différentiel.....	296
VI. Formes cliniques.....	296
VII. Bilan d'extension et d'évolutivité.....	296
1. Bilan d'extension.....	296
2. Bilan d'évolutivité.....	297
3. Classification.....	298
VIII. Facteurs pronostiques.....	299
IX. Bilan préthérapeutique.....	299
1. Clinique.....	299
2. Biologie.....	299
3. Imagerie.....	300
4. Cryopréservation du sperme et des ovocytes (CECOS).....	300
X. Traitement.....	300

1. Moyens thérapeutiques.....	300
2. Indications.....	301
3. Évaluation thérapeutique.....	301
4. Les rechutes.....	302
5. Surveillance après traitement.....	302
6. Principales complications.....	302
XI. Pronostic et survie.....	303
Chapitre 64 : Myélome multiple.....	304
I. Introduction.....	304
II. Physiopathologie.....	304
III. Diagnostic positif.....	304
1. Circonstances de découverte.....	304
2. Signes cliniques.....	305
3. Signes radiologiques.....	305
4. Signes biologiques.....	306
IV. Critères diagnostiques du myélome.....	308
V. Formes cliniques.....	309
VI. Diagnostic différentiel.....	309
VII. Complications.....	310
VIII. Facteurs pronostiques.....	311
IX. Traitement.....	313
1. Traitement spécifique.....	313
2. Stratégie thérapeutique.....	313
3. Traitement symptomatique.....	313
Chapitre 65 : Polyglobulie de Vaquez.....	315
I. Introduction.....	315
II. Physiopathologie.....	315
III. Circonstances de découverte.....	315
IV. Examen clinique.....	315
V. Signes biologiques.....	316
VI. Critères diagnostiques.....	316
VII. Diagnostic différentiel.....	317
VIII. Complications.....	317
IX. Traitement.....	318
Chapitre 66 : Les syndromes myélodysplasiques.....	319
I. Introduction.....	319
II. Physiopathologie.....	319
III. Signes cliniques.....	319
IV. Signes paracliniques.....	319
V. Diagnostic différentiel.....	320
VI. Pronostic.....	320
VII. Traitement.....	321
1. Symptomatique.....	321

2. Traitement de fond.....	321
Sixième partie : Les Grandes Urgences Hématologiques.....	322
Chapitre 67 : Neutropénie fébrile.....	323
I. Définition.....	323
II. Physiopathologie.....	323
III. Étiologies.....	323
IV. Signes cliniques.....	324
V. Examens paracliniques.....	324
VI. Les signes de gravité.....	325
VII. Traitement.....	326
Chapitre 68 : Syndrome de lyse tumorale.....	326
I. Définition.....	326
II. Physiopathologie.....	326
III. Les signes clinicobiologiques.....	327
IV. Facteurs de risque.....	327
V. Critères diagnostiques.....	328
VI. Traitement.....	328
Chapitre 69 : Syndrome de leucostase.....	329
I. Introduction.....	329
II. Circonstances étiologiques.....	329
III. Tableau clinico–paraclinique.....	339
IV. Traitement.....	330
Chapitre 70: Compression médullaire.....	331
I. Définition.....	331
II. Étiologie.....	331
III. Signes cliniques.....	331
IV. Examens paracliniques.....	332
V. Traitement.....	332
Chapitre 71: Syndrome cave supérieur.....	333
I. Définition.....	333
II. Signes cliniques.....	333
III. Examens complémentaires.....	334
IV. Étiologies et traitement.....	334
Chapitre 72: Coagulation intravasculaire disséminée.....	335
I. Définition.....	335
II. Physiopathologie.....	335
III. Étiologies.....	335
IV. Signes cliniques.....	336
V. Signes biologiques.....	337
VI. Diagnostic différentiel.....	338
VII. Traitement.....	338
Chapitre 73: Le syndrome d'activation macrophagique.....	339

I. Définition.....	339
II. Physiopathologie.....	339
III. Signes cliniques.....	339
IV. Signes biologiques.....	340
V. Critères diagnostiques.....	341
VI. Étiologies.....	341
VII. Évolution.....	342
VIII. Traitement.....	342
Chapitre 74 : Microangiopathie thrombotique.....	343
I. Définition.....	343
II. Physiopathologie.....	343
III. Classification des microangiopathies thrombotiques.....	343
1. Microangiopathie thrombotique (ADAMTS13 détectable ou normale).....	344
2. Microangiopathie thrombotique (ADAMTS13 effondrée).....	344
IV. Présentation clinique.....	344
V. Examens complémentaires.....	345
VI. Diagnostic différentiel.....	346
VII. Traitement.....	346
Septième partie : La Thérapeutique En Hématologie.....	347
Chapitre 75: Transfusion sanguine.....	348
I. Introduction.....	348
II. Produits sanguins.....	348
1. Produits sanguins labiles.....	348
2. Produits sanguins stables.....	351
III. Bonnes pratiques transfusionnelles.....	352
1. Don du sang.....	352
2. Transfusion de concentrés de globules rouges.....	352
3. Transfusion de plaquettes.....	354
4. Transfusion de plasma.....	355
5. Sécurité transfusionnelle.....	356
IV. Complications de la transfusion sanguine.....	359
1. Incidents immédiats.....	360
2. Accidents immédiats.....	360
3. Accidents tardifs.....	363
Chapitre 76: Chimiothérapie.....	365
I. Introduction.....	365
II. Croissance tumorale et sensibilité à la chimiothérapie.....	365
III. Mécanisme d'action.....	366
IV. Classification des antimétabolites.....	366
V. Administration des antimétabolites.....	368
VI. Abords veineux.....	368
VII. Conditions pour la réalisation de la chimiothérapie.....	369

VIII. Modalités d'administration.....	369
1. Bilan préthérapeutique.....	369
2. Posologies adaptées à la surface corporelle.....	369
3. Prévention de l'intolérance digestive.....	370
4. Informer le patient des effets secondaires.....	370
5. Surveillance durant et au décours de la cure des constantes cliniques et biologiques.....	370
IX. Toxicités des chimiothérapies.....	370
1. Hématologique.....	370
2. Digestive.....	371
3. Hépatique.....	371
4. Muqueuse.....	371
5. Pulmonaire.....	371
6. Cardiaque.....	371
7. Rénale.....	372
8. Vésicale.....	372
9. Sexuelle.....	372
10. Neurologique.....	372
11. Cutanée et phanérienne.....	372
Chapitre 77 : Anticorps monoclonaux et thérapie ciblée en hématologie.....	373
Chapitre 78 : Greffe de moelle.....	375
I. Introduction.....	375
II. Indications.....	375
III. Types de greffe de moelle.....	376
IV. Régime de conditionnement.....	377
V. Prise du greffon.....	377
VI. Greffe autologue.....	378
1. Prélèvement des cellules souches hématopoïétiques.....	379
2. Conditionnement à la greffe.....	380
VII. Greffe allogénique.....	380
1. Principe.....	380
2. Choix du donneur.....	381
3. Mesures d'isolement et de prévention de l'infection, stratégie transfusionnelle.....	381
4. Reconstitution hématologique et immunologique postgreffe.....	381
5. Indications.....	382
6. Complications de l'allogreffe.....	382
Huitième partie : Orientations Diagnostiques – Arbres Décisionnels.....	383
Chapitre 79 : CAT devant une adénopathie superficielle (1).....	384
Chapitre 79 : CAT devant une adénopathie superficielle (2).....	385
Chapitre 80 : CAT devant une splénomégalie.....	386
Chapitre 81 : CAT devant un purpura.....	387

Chapitre 82 : CAT devant un syndrome hémorragique.....	388
Chapitre 83 : CAT devant une anémie microcytaire.....	389
Chapitre 84 : CAT devant une anémie non microcytaire régénérative.....	390
Chapitre 85 : CAT devant une anémie normocytaire arégénérative.....	391
Chapitre 86 : CAT devant une anémie macrocytaire arégénérative.....	392
Chapitre 87 : CAT devant les anomalies morphologiques des hématies.....	393
Chapitre 88 : CAT devant une anémie hémolytique (1).....	394
Chapitre 88 : CAT devant une anémie hémolytique (2).....	395
Chapitre 89 : CAT devant une polyglobulie.....	396
Chapitre 90 : CAT devant une thrombopénie.....	397
Chapitre 91 : CAT devant une hyperplaquettose.....	398
Chapitre 92 : CAT devant une bicytopénie.....	399
Chapitre 93 : CAT devant une pancytopénie.....	400
Chapitre 94 : CAT devant une neutropénie.....	401
Chapitre 95 : CAT devant une polynucléose neutrophile.....	402
Chapitre 96 : CAT devant une lymphopénie.....	403
Chapitre 97 : CAT devant une hyperlymphocytose.....	404
Chapitre 98 : CAT devant une myélémie.....	405
Chapitre 99 : CAT devant un syndrome mononucléosique.....	406
Chapitre 100 : CAT devant une monocytose.....	407
Chapitre 101 : CAT devant une hyperéosinophilie.....	408
Chapitre 102 : CAT devant un temps de saignement allongé.....	409
Chapitre 103 : CAT devant un allongement isolé de TCA.....	410
Chapitre 104 : CAT devant un allongement isolé du TQ.....	411
Chapitre 105 : CAT devant un allongement du TCA et du TQ.....	412
Chapitre 106 : Hyperfibrinémie / Hypofibrinogénémie.....	413
CONCLUSION.....	414
RÉSUMÉS.....	416
BIBLIOGRAPHIE.....	420



INTRODUCTION



Les études médicales associent une double formation : la première est théorique reçue pendant les cours magistraux au sein de la faculté de médecine, la deuxième est pratique acquise durant les stages hospitaliers dans les différentes structures de soins.

Les stages hospitaliers constituent un pilier fondamental de l'apprentissage de la médecine. Ils représentent le garant de la formation d'un futur médecin capable de prendre en charge ses patients correctement tant sur le plan diagnostique que thérapeutique en leur fournissant les soins nécessaires et adéquats.

Ainsi, au cours de son stage hospitalier, l'étudiant en médecine doit être muni d'une base d'informations médicales, préalablement acquises grâce au cours magistraux, et qu'il devra employer face aux cas réels des patients hospitalisés dans le service où il est affecté. Cette transition délicate de la théorie à la pratique demande un accompagnement et un encadrement de l'étudiant en médecine par ses supérieurs plus expérimentés afin de lui garantir une fluidité du processus de l'apprentissage.

L'étudiant va acquérir un certain nombre de compétences au cours des visites médicales, consultations, topos, gardes, urgences, aidé le plus souvent par l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale.

Néanmoins, en raison du faible nombre de médecins encadrants et vu leur engagement dans diverses tâches hospitalières et extrahospitalières en relation avec la prise en charge continue et permanente des patients, l'étudiant stagiaire, quant à lui, se trouve parfois perdu et désorienté, ne sachant ni qui interroger ni à qui avoir recours.

La spécialité d'hématologie clinique n'échappe pas à cette règle. C'est ainsi qu'a surgi l'idée d'élaborer ce présent guide afin que l'étudiant en médecine ait devant lui un guide d'externat facile d'usage qui lui facilitera sûrement cette transition entre les connaissances théoriques et leur application en pratique.



*OBJECTIF
DU
TRAVAIL*



À l'instar du touriste, l'étudiant en médecine affecté dans un service hospitalier pour une durée limitée, a besoin d'être orienté afin de tirer profit de son stage et d'en bénéficier le plus.

Ce guide est conçu pour aider et accompagner les étudiants tout au long de leur stage en service d'hématologie, en leur fournissant les notions de base et les connaissances utiles dans la compréhension et l'assimilation de l'hématologie.

Ce livre représente une synthèse de l'hématologie, rédigée d'une manière pédagogique et résumée le plus facile, que nous avons répartie en plusieurs chapitres. Chaque chapitre est facilité, dans son abord, par l'insertion de nombreux schémas, tableaux, clichés d'imagerie médicale et arbres décisionnels.

Les thèmes abordés sont les suivants :

- L'hématologie fondamentale.
- L'abord du malade en hématologie.
- Les examens complémentaires en hématologie.
- Les hémopathies bénignes.
- Les hémopathies malignes.
- Les grandes urgences hématologiques.
- La thérapeutique en hématologie.
- Orientations diagnostiques et arbres décisionnels.



Première partie :
Hématologie Fondamentale



Chapitre 1 : Le système hématopoïétique

I. Définition

C'est un ensemble de tissus répartis dans différents organes. Sa fonction principale est l'hématopoïèse, processus physiologique à partir duquel vont naître les éléments figurés du sang. On distingue :

- **Les organes hématopoïétiques primaires** représentés par la moelle osseuse et le thymus,
- **Les organes hématopoïétiques secondaires** représentés par les ganglions lymphatiques, la rate et le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT).

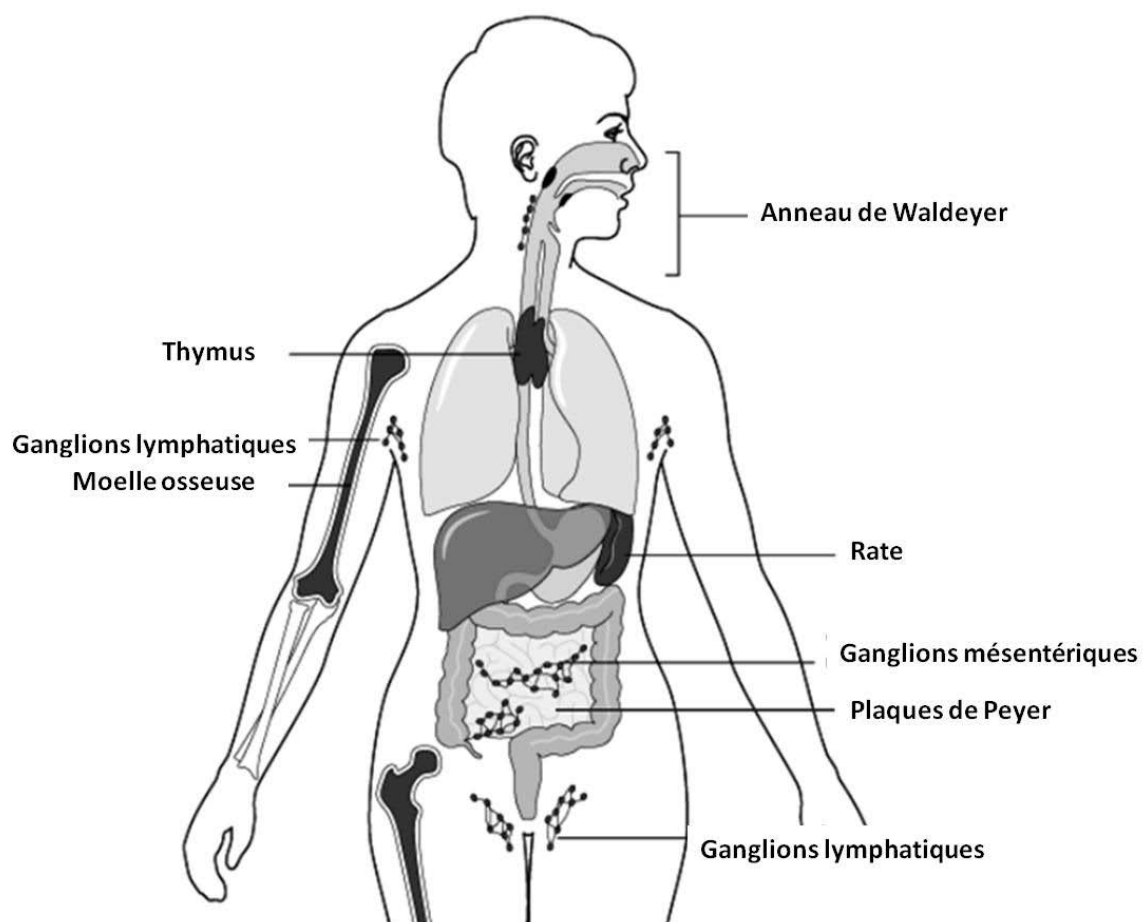


Figure 1 : Organes hématopoïétiques

II. Embryologie

Le développement embryonnaire et fœtal du système hématopoïétique est caractérisé par trois stades principaux :

- **Le stade primitif mésodermique** : au cours de la vie embryonnaire, le sac vitellin constitue le premier site de l'hématopoïèse.
- **Le stade hépatosplénique** : commence du troisième mois jusqu'au sixième mois de la vie fœtale. Il est caractérisé par une hématopoïèse surtout hépatique, accessoirement splénique.
- **Le stade médullaire** : la moelle osseuse représente le site définitif de l'hématopoïèse.

Après la naissance, l'hématopoïèse normale siège uniquement dans la moelle osseuse.

Chez le nourrisson, tous les os contiennent du tissu hématopoïétique.

Chez l'adulte, celui-ci se trouve uniquement dans le squelette axial (os du crâne, clavicules, omoplates, sternum, côtes, vertèbres, os iliaques, sacrum) et dans les extrémités proximales des os longs (fémurs et humérus).

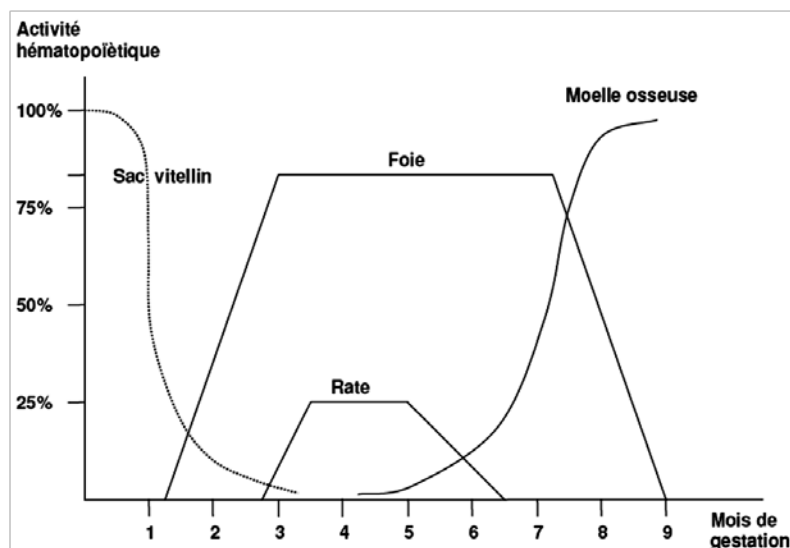


Figure 2 : Développement embryonnaire et fœtal de l'hématopoïèse

III. Moelle osseuse

Elle occupe les cavités médullaires des os. C'est l'organe hématopoïétique essentiel de l'organisme. Elle se répartit en deux compartiments :

- **La moelle active** (moelle rouge) : riche en cellules hématopoïétiques.
- **La moelle inactive** (moelle jaune) : constituée essentiellement d'adipocytes, et qui n'a pas d'activité hématopoïétique.
- La **barrière médullosanguine** est constituée de cellules endothéliales disposées en une couche continue. Le passage des éléments médullaires matures dans la circulation sanguine s'effectue via cette couche à travers des orifices temporaires, d'ouverture très limitée, nécessitant une déformabilité importante de la cellule qui migre.

À l'état normal, seules les cellules ayant achevé leur maturation passent dans le sang. Les cellules immatures ne passent habituellement pas dans le sang en raison de leur plasticité très limitée.

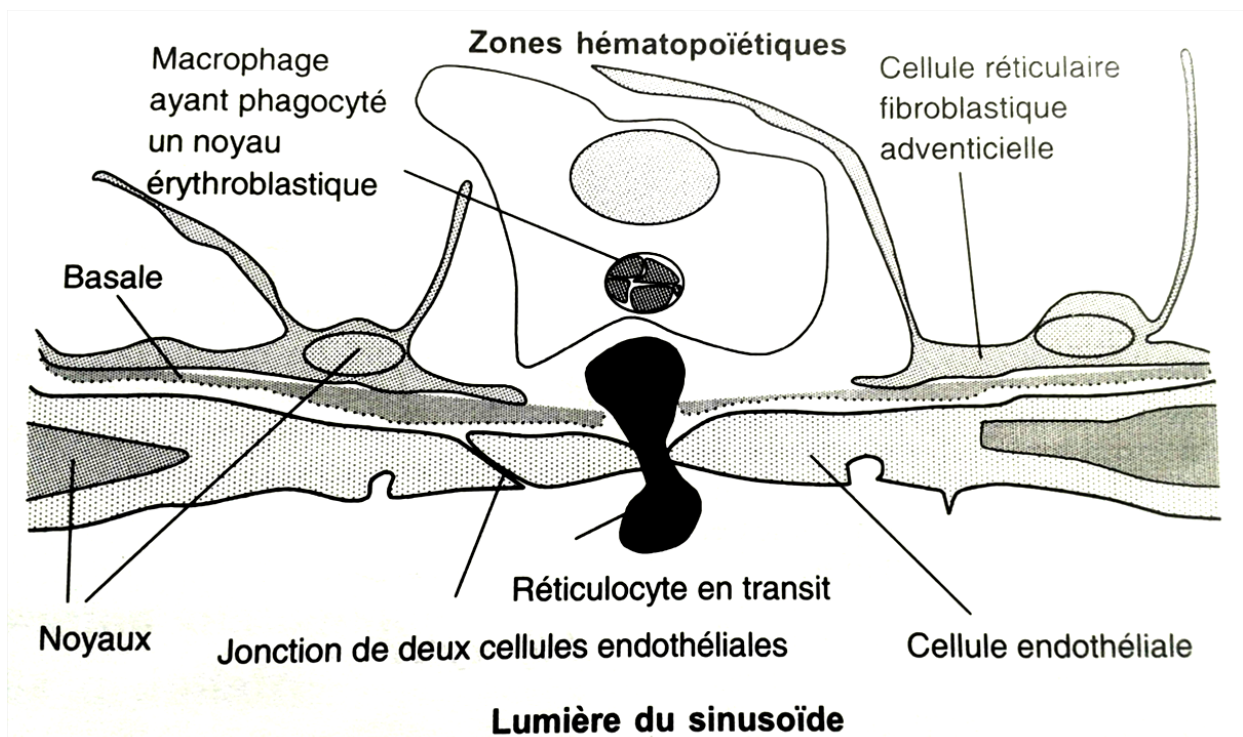


Figure 3 : La barrière médullosanguine

IV. Thymus

Il est situé dans le médiastin antéro-supérieur. C'est un organe impair et symétrique qui atteint son développement maximal à la puberté. Il assure la lymphopoïèse pendant la vie fœtale et la vie néonatale. Il **produit les lymphocytes T** qui migrent ensuite vers tous les organes lymphoïdes. Il subit une involution à l'âge adulte. Par conséquent, seule une très faible lymphopoïèse y est maintenue.

V. Ganglions lymphatiques

Ce sont des formations nodulaires dispersées le long des voies lymphatiques. Ils sont particulièrement nombreux dans les territoires de drainage des organes. Ils interviennent de façon prépondérante dans la **réponse immunitaire**, tant dans les réactions à médiation cellulaire que dans les réactions à médiation humorale.

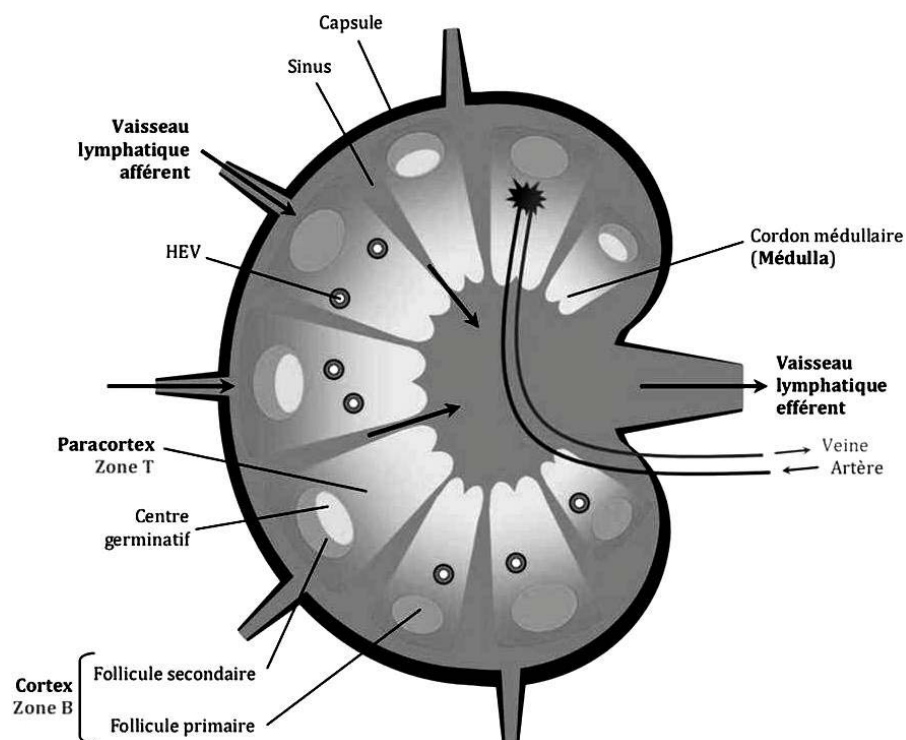


Figure 4 : Schéma du ganglion lymphatique

VI. Rate

C'est le plus volumineux des organes lymphoïdes. C'est un organe allongé entouré d'une capsule qui s'épaissit au niveau du hile. Il est situé dans la partie supérieure gauche de l'abdomen. La rate a **deux fonctions essentielles** :

- **Développer une réponse immune** dirigée contre les antigènes du sang : reconnaissance et capture des antigènes, différenciations des cellules immunocompétentes.
- **Éliminer les substances particulaires**, les globules rouges âgés ou anormaux et les plaquettes.

VII. Formations lymphoïdes associées aux muqueuses

Les muqueuses contiennent des formations lymphoïdes d'autant plus abondantes que le contact avec le milieu extérieur est facile à travers l'épithélium amenant une exposition avec les antigènes.

La muqueuse digestive, respiratoire et urogénitale contient un tissu lymphoïde diffus ou des formations lymphoïdes bien individualisées : MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) étroitement associé aux épithéliums de revêtement. On distingue :

- Le **GALT** (formations lymphoïdes associées à l'appareil digestif) qui comprend notamment les amygdales (anneau de Waldeyer), les plaques de Peyer situées au niveau de l'iléon et l'appendice.
- Le **BALT** (formations lymphoïdes associées aux bronches) situé dans la muqueuse des grosses voies aériennes.
- Des **lymphocytes B** et des **plasmocytes** disséminés dans le chorion des muqueuses intestinales et respiratoires.

Chapitre 2 : L'hématopoïèse

I. Définition

Les cellules du sang circulant ont une durée de vie limitée et sont incapables de se renouveler. Les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse, moins différenciées et capables de prolifération, assurent ce renouvellement.

L'hématopoïèse se définit comme un ensemble de mécanismes assurant la **production continue et régulée des cellules sanguines**. Au sein de l'hématopoïèse, on distingue : la **myélopoïèse** permettant la production des cellules myéloïdes (hématies, polynucléaires, monocytes, plaquettes) et la **lymphopoïèse** permettant la production des lymphocytes.

Les cellules hématopoïétiques peuvent être regroupées en quatre compartiments répondant à des niveaux de différenciation croissante : les cellules souches pluripotentes, les progéniteurs, les précurseurs et les cellules sanguines matures fonctionnelles.

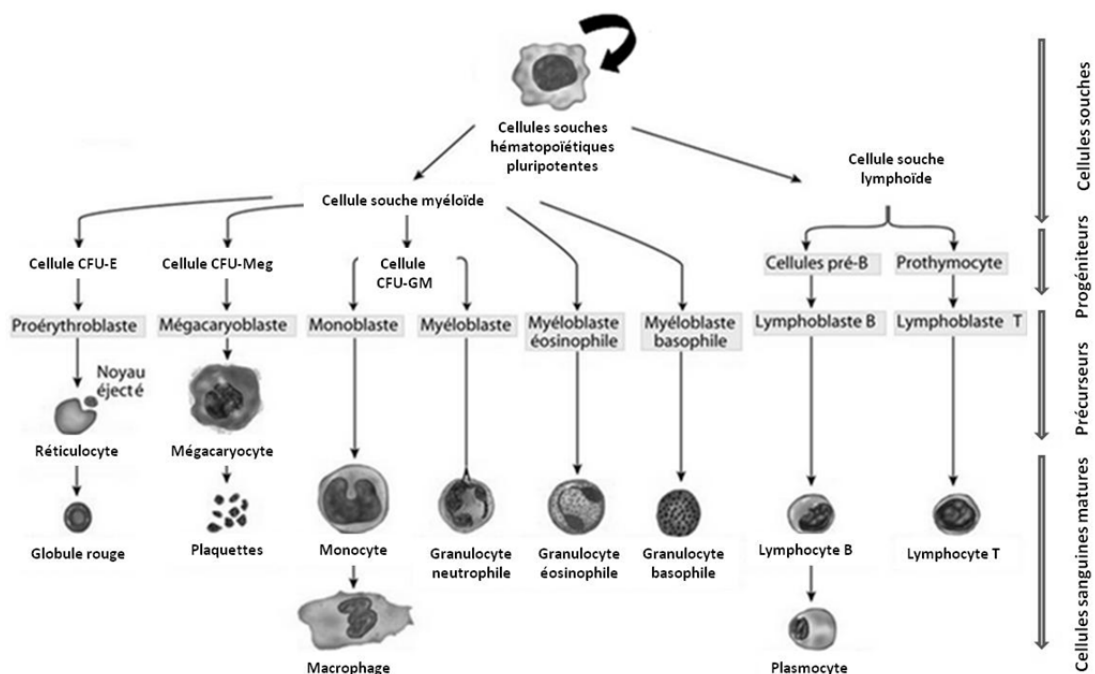


Figure 5 : Schéma de l'hématopoïèse

II. Cellules souches pluripotentes

Elles constituent un stock permanent de cellules ayant comme caractéristiques :

- **La capacité d'autorenouvellement** : c'est-à-dire la capacité d'une cellule à donner naissance, en se divisant, à des cellules filles qui lui sont identiques. L'autorenouvellement permet le maintien du pool de cellules souches.
- **La capacité de différenciation** : qui conduit à la production de cellules hématopoïétiques matures et fonctionnelles à partir des cellules souches.

III. Progéniteurs

Ils proviennent des cellules souches, et ont un moindre pouvoir d'autorenouvellement, mais **se différencient** en une ou plusieurs directions. On distingue : les progéniteurs érythroïdes, les progéniteurs des neutrophiles, des macrophages, des éosinophiles, des basophiles, les progéniteurs mégacaryocytaires et les progéniteurs lymphoïdes.

IV. Précurseurs

Ce sont les premières cellules devenues morphologiquement reconnaissables. Ils ont un faible pouvoir de prolifération. Cette dernière étape est marquée par une **maturation** de chaque lignée pour aboutir à la cellule terminale entièrement fonctionnelle.

V. Microenvironnement hématopoïétique

Il représente le tissu conjonctif de soutien qui permet la prolifération et la différenciation des cellules hématopoïétiques. Il est constitué de deux composantes :

- **Une composante cellulaire** (cellules stromales).
- **Une composante moléculaire** (les molécules de la matrice extracellulaire).

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont localisées dans la moelle osseuse au sein d'une **niche** où elles établissent de multiples interactions avec leur microenvironnement (cellules endothéliales, ostéoblastes, cellules souches mésenchymateuses...).

Ces interactions se font par le biais de molécules d'adhérences (intégrines, cytokines et chimiokines).

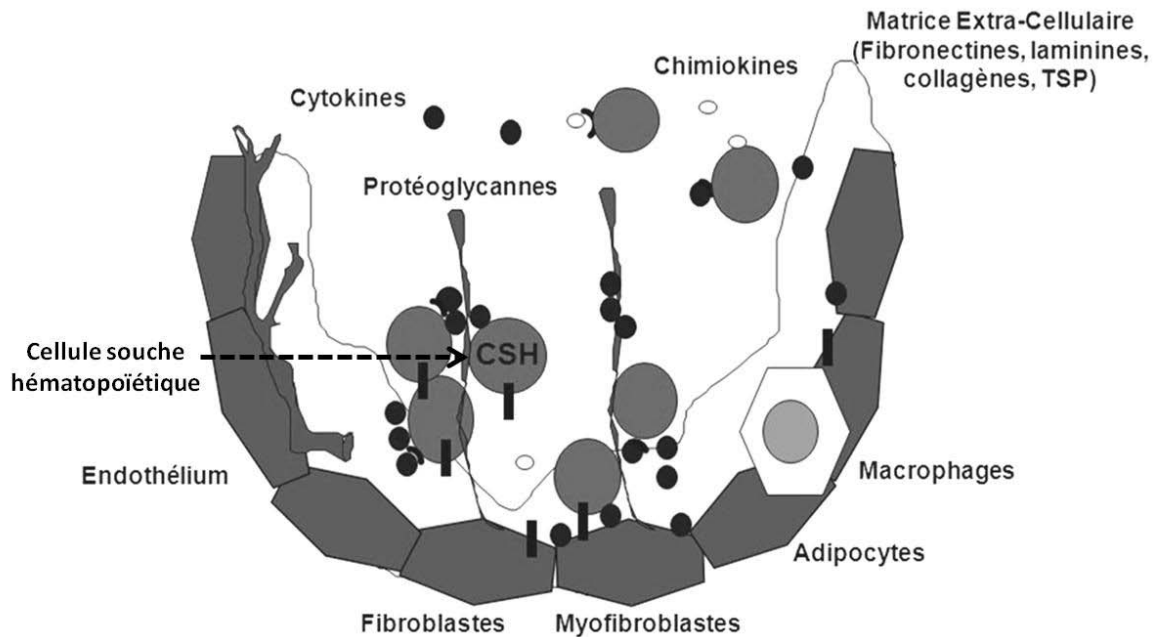


Figure 6 : La niche hématopoïétique

VI. Régulation de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse est contrôlée par un ensemble très complexe de **facteurs de croissance** (ou cytokines). Parmi les facteurs de croissance hématopoïétiques, on distingue :

- **G-CSF** : facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes.
- **GM-CSF** : facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes et macrophages.
- **M-CSF** : facteur stimulant la formation de colonies de monocytes.
- **L'érythropoïétine** : sécrétée par le foie et le rein.
- **La thrombopoïétine**.
- **Les interleukines**.

Les facteurs de croissance hématopoïétiques interviennent par fixation sur des récepteurs spécifiques de la cellule cible. La formation du complexe récepteur–facteur produit un signal intracellulaire qui sera transmis vers les effecteurs nucléaires et cytoplasmiques. Les modifications métaboliques et de synthèse protéique qui en résultent vont être responsables des phénomènes de prolifération et de différenciation.

Il existe des facteurs inhibiteurs entraînant l'arrêt de la prolifération. Exemple : interférons, $TNF\alpha$, $TNF\beta$, $MIP1\alpha$.

Chapitre 3 : Le globule rouge

I. Origine

La production de globules rouges ou **érythropoïèse** a lieu normalement au niveau de la moelle osseuse. La lignée érythrocytaire représente **20 à 30%** des éléments médullaires.

Une cellule souche pluripotente va subir une différenciation (maturation) et des divisions successives. Au cours de la différenciation, la cellule diminue progressivement de volume, la chromatine nucléaire subit une condensation et le cytoplasme perd progressivement sa basophilie qui est remplacée par une acidophilie de plus en plus prononcée traduisant la production d'hémoglobine.

On distingue par ordre de maturité de croissance : le proérythroblaste, l'érythroblaste basophile, l'érythroblaste polychromatophile, l'érythroblaste acidophile, le réticulocyte et enfin le globule rouge.

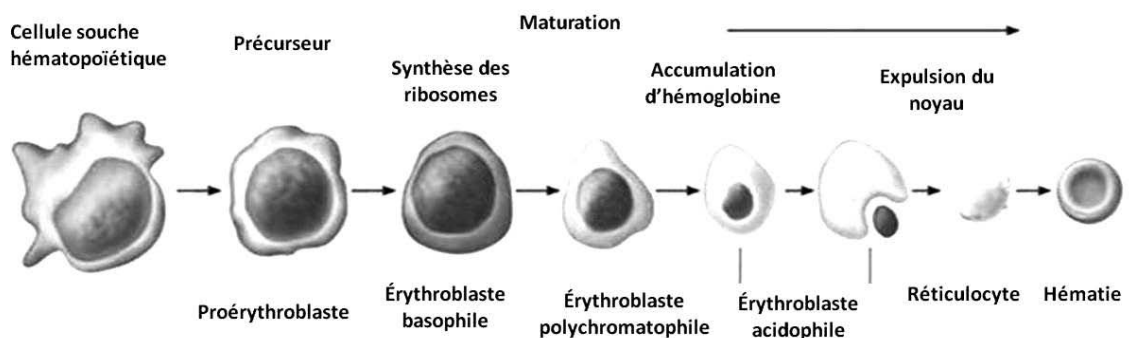


Figure 7 : Érythropoïèse

Les réticulocytes vont passer dans le sang où ils vont devenir des hématies après 24 à 48 h.

Chaque cellule souche donne en théorie naissance à 16 réticulocytes. Le nombre de cellules produites est en fait inférieur par avortement intramédullaire (destruction précoce des érythroblastes). En cas de besoins accrus, cette production peut être augmentée de façon considérable pouvant être multipliée par 8. Par ailleurs le processus de maturation nécessitant habituellement 5 jours est plus raccourci en cas de besoin.

L'érythropoïèse nécessite des facteurs de croissance dont le principal est l'érythropoïétine, glycoprotéine fabriquée par le rein. D'autres facteurs de croissance participent à la stimulation de l'érythropoïèse : IL1, IL3 et le PGDF.

Des facteurs exogènes sont également nécessaires à l'érythropoïèse. Les principaux sont le fer, la vitamine B12 et l'acide folique.

II. Morphologie

Le globule rouge a une forme de disque biconcave dont le diamètre est de 7,5 à 8 μ . Sur le frottis sanguin coloré au MGG, il apparaît comme un disque rosé dont le centre clair correspond à la concavité. L'épaisseur mesure 1 μ au centre et 2,5 μ en périphérie.

Le volume moyen est de 85 μ^3 . La surface ~~élastique~~ est de 140². μ Le rapport surface/volume est constant permettant au globule rouge une grande plasticité qui lui permet de traverser les capillaires.

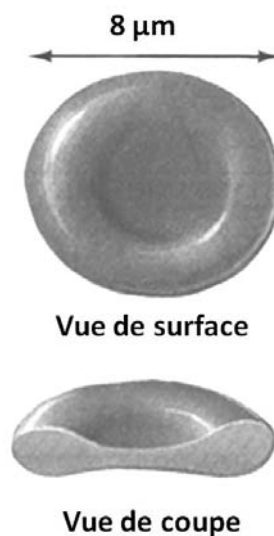


Figure 8 : Représentation schématique du globule rouge

III. Composition

À l'état frais, le GR est composé de 65% d'eau et de 35% d'hémoglobine.

1. Hémoglobine

Elle est constituée de 4 chaînes peptidiques de globine identiques deux à deux et 4 noyaux porphyriques comportant chacun un atome de fer bivalent ou hèmes.

2. Membrane

Elle est constituée principalement de lipides et de protéines. Les glucides s'associent aux lipides pour constituer les glycolipides et aux protéines pour constituer les glycoprotéines. Les lipides sont organisés en double couche lipidique et sont constitués essentiellement de phospholipides et de cholestérol. Les protéines constituent le squelette membranaire qui est constitué essentiellement de spectrine, ankyrine, actine et glycophorines.

La forme de GR dépend de la configuration en maille du réseau de protéine membranaire.

Les glycoprotéines portent les antigènes des groupes sanguins.

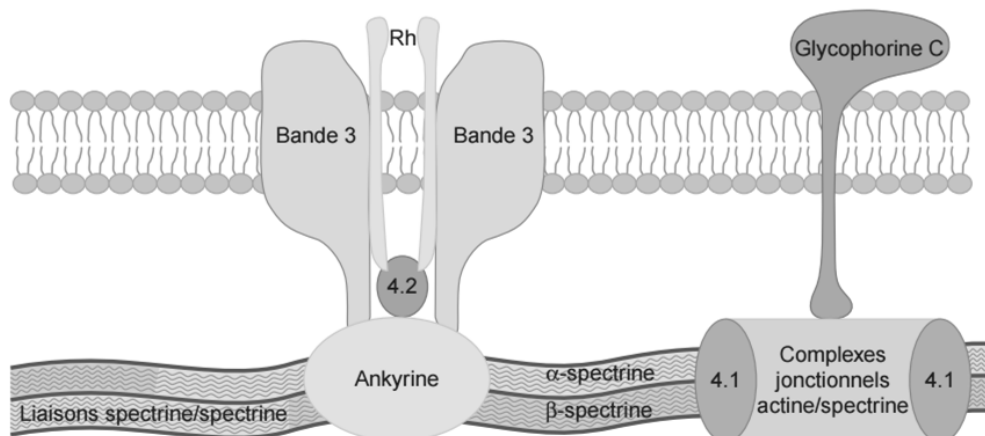


Figure 9 : Représentation schématique de la membrane érythrocytaire

IV. Métabolisme

L'hématie est une cellule spécialisée et hautement simplifiée. C'est une cellule anucléée et donc incapable de division cellulaire et de synthèse de nouvelles molécules. Au stade de réticulocytes, la persistance de ribosomes et de mitochondries permet une activité de synthèse et respiration résiduelle.

Le métabolisme du GR est orienté vers :

La conservation de l'intégrité de la membrane afin de maintenir sa déformabilité, et vers la **protection de l'hémoglobine** contre l'oxydation qui la transforme en méthémoglobine (Fe^{3+}).

Le GR est dépourvu de phosphorylation oxydative, le métabolisme énergétique est représenté par la dégradation anaérobie du glucose. Vu que le stock d'enzymes est non renouvelé, il y a un épuisement progressif des capacités enzymatiques de la cellule qui sera à l'origine du vieillissement du globule rouge et sa lyse (hémolyse) au bout de 120 jours.

- **La voie de la glycolyse anaérobie ou voie d'Embden Meyerhof** est la principale source d'énergie de l'hématie. Chaque molécule de glucose produit 2 molécules d'ATP nécessaires à la pompe à sodium membranaire et à la lutte contre l'oxydation des lipides de la membrane.
- **Le shunt des pentoses** génère le NADPH nécessaire à la lutte contre l'oxydation de l'hémoglobine.
- **La voie du 2-3 DPG** produit la molécule 2-3 DPG dont la fixation sur l'hémoglobine entraîne une diminution de l'affinité de celle-ci pour l'oxygène au niveau des tissus.

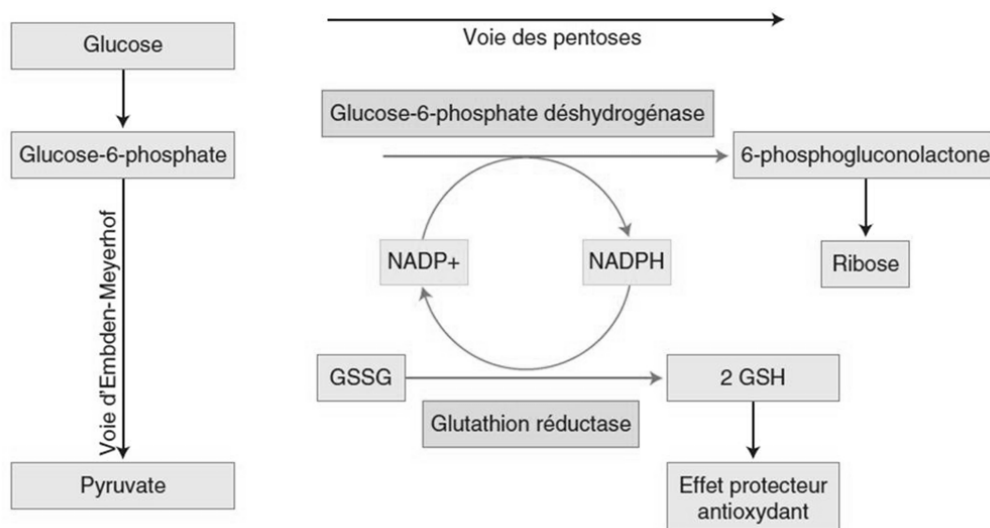


Figure 10 : Métabolisme du globule rouge

V. Physiologie

La principale fonction du globule rouge est le **transport des gaz du sang** : l'O₂ des poumons vers les tissus et le CO₂ des tissus vers les poumons. Cette fonction est supportée par l'hémoglobine, pigment respiratoire et principale constituant du globule rouge.

L'hémoglobine est saturée en O₂ au niveau des capillaires pulmonaires où la pression partielle en O₂ est de 100 mmHg. L'O₂ est fixé au niveau du fer de l'hème. Chaque molécule d'hémoglobine fixe 4 molécules d'O₂. Le sang artériel de couleur rouge vif va devenir de couleur plus foncée après passage dans les tissus et libération d'O₂.

L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est diminuée dans un milieu à pH acide, en présence de CO₂ et du 2,3-DPG. Ces conditions se trouvent réunies au niveau des tissus ce qui permet la libération de l'O₂.

La réversibilité de la fixation de l'O₂ sur le fer n'est possible que lorsque le fer est sous forme ferreux (Fe²⁺). L'oxydation du fer en Fe³⁺ (ferrique) donne naissance à la méthémoglobine qui a une grande affinité pour l'O₂ ne permettant pas une libération correcte de l'anhydrase carbonique présente en abondance au niveau du globule rouge.

VI. Destinée du globule rouge

Le globule rouge a une durée de vie moyenne de 120 jours. Au cours de son vieillissement, le globule rouge perd son capital enzymatique et devient vulnérable aux agressions physiques et chimiques.

La destruction des GR a lieu au niveau du système réticulo-endothélial. Physiologiquement, le siège principal de destruction est la moelle osseuse. Dans certaines situations pathologiques, la rate est le siège principal de l'hémolyse.

Le catabolisme de l'hémoglobine aboutit à la bilirubine non conjuguée qui va au niveau du foie subir une glucurono-conjugaison. Après élimination biliaire et sous l'action de la flore intestinale, la bilirubine est transformée en stercobilinogène et en urobilinogène puis en

stercobiline et urobiline. Ces dérivés sont éliminés en grande partie avec les selles. Une partie est éliminée dans les urines après réabsorption (cycle entérohépatique).

Le fer est réutilisé pour la synthèse de nouvelles molécules d'hémoglobine alors que la globine est scindée en acides aminés qui vont être utilisés pour la synthèse protéique.

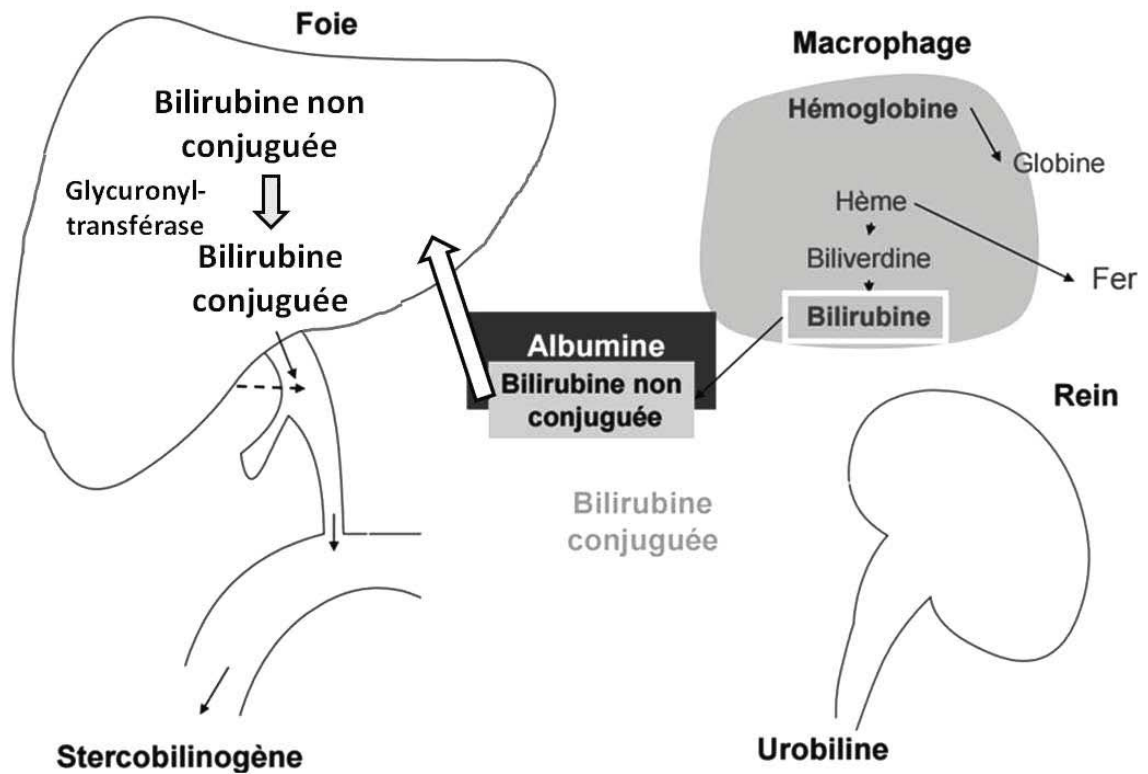


Figure 11 : Hémolyse physiologique

Chapitre 4 : Hémolyse physiologique

I. Définition

L'hémolyse est le phénomène **irréversible** par lequel les GR sont détruits. Le GR normal vit en moyenne 120 jours et meurt par vieillissement.

Le vieillissement des GR résulte de l'épuisement progressif du stock d'enzymes de la glycolyse, avec pour conséquence une hyperhydratation avec perte de leur forme biconcave et altération de la membrane.

Les hématies devenues sphériques sont piégées dans les capillaires de la moelle osseuse et du foie où les macrophages les phagocytent. La rate n'est pas un organe prépondérant de l'hémolyse physiologique.

L'hémolyse physiologique est un phénomène essentiellement intratissulaire ; une faible partie est intravasculaire.

II. Hémolyse intratissulaire (extravasculaire)

L'hémolyse s'effectue dans 80 à 90% des cas en dehors des vaisseaux. Cette destruction des GR a lieu principalement dans la moelle osseuse et le foie où les macrophages les phagocytent.

Lorsque les macrophages phagocytent les GR, l'hémoglobine est libérée directement dans les macrophages :

- **La partie globinique de l'Hb (globine):** est dégradée en acides aminés qui vont rejoindre le pool métabolique général.
- **La partie héminique de l'Hb (hème) :** est transformée en bilirubine qui sera libérée dans le plasma sous forme de bilirubine libre (bilirubine non conjuguée). Cette dernière sera fixée sur l'albumine et transportée vers les cellules hépatiques où elle sera conjuguée.

La bilirubine conjuguée passera dans la bile et sera ensuite éliminée majoritairement par les selles sous forme de stercobiline et de stercobilinogène, et très partiellement par les urines sous forme d'urobiline et d'urobilinogène.

Concernant le fer issu de la dégradation des GR: le $\frac{1}{2}$ sera stocké dans les macrophages sous forme de ferritine et d'hémosidérine ; tandis que les $\frac{2}{3}$ seront libérés par les macrophages dans la circulation où le fer va se lier à la transferrine pour être réutilisé dans l'érythropoïèse.

III. Hémolyse intravasculaire

Au sein de la circulation sanguine, l'hémolyse se déroule dans 10 à 20% des cas. L'hémoglobine est libérée dans le plasma où elle sera captée par l'haptoglobine. Ce complexe hémoglobine-haptoglobine sera récupéré par les hépatocytes au niveau desquels l'hémoglobine sera dégradée. Si la capacité de fixation de l'haptoglobine est dépassée, l'excédent d'hémoglobine sera éliminé par le rein.

À l'état normal, la production des GR est équivalente à la quantité détruite chaque jour. L'hémolyse pathologique se produit par contre surtout dans la rate.

Chapitre 5 : Folates et cobalamines

I. Définition

La vitamine B12 (cobalamine) et vitamine B9 (folates) sont nécessaires à la synthèse de l'ADN de toutes les cellules de l'organisme à renouvellement rapide.

II. Métabolisme des folates

- **Les apports** : les folates sont exclusivement apportés par l'alimentation, essentiellement par les légumes verts, les fruits secs, les protéines animales, le jaune d'œuf, les céréales. Ils sont très labiles et détruits par la cuisson prolongée. Les besoins quotidiens en folates se situent aux alentours de 400 µg (ces besoins augmentent chez la femme enceinte, lors de l'allaitement et chez l'enfant).
- **L'absorption des folates** : se fait au niveau du jéjunum proximal.

Après déconjugaison des folates en monoglutamates par les bactéries de la lumière intestinale, ceux-ci sont absorbés par un mécanisme actif, mais aussi passif. Dans le plasma, les folates sont liés à des protéines (surtout l'albumine), sans protéine transporteuse spécifique. Les folates sont aussi présents en quantité abondante dans les érythrocytes.

- **Les réserves des folates** : sont faibles de l'ordre de 16 semaines (soit 4 mois). Elles sont essentiellement hépatiques.
- **L'élimination** : est minime (dans les urines et les selles).
- **Action des folates** : ils interviennent dans la synthèse du thymidylate monophosphate ; la biosynthèse des bases puriques adénine et guanine ; le catabolisme de l'histidine ; et la synthèse de la méthionine.

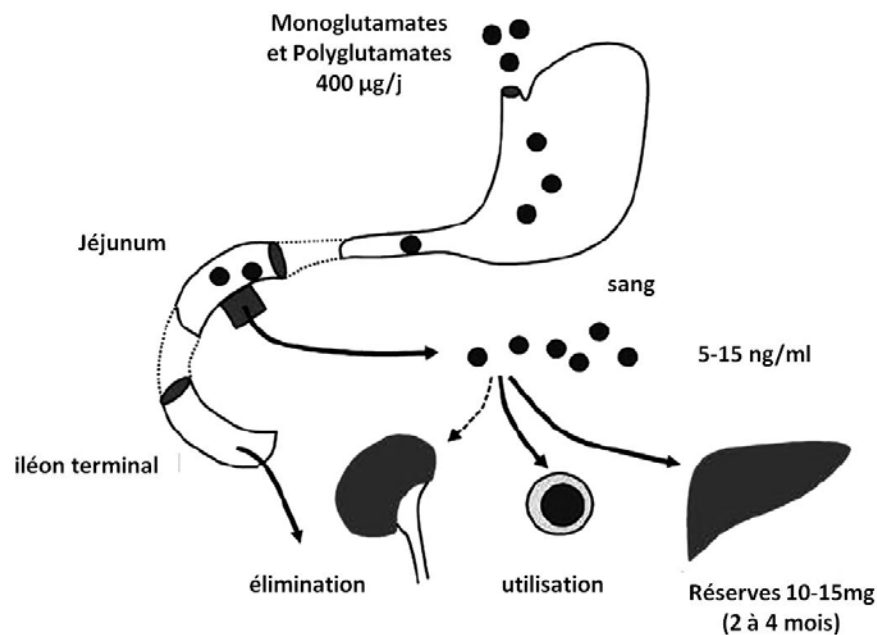


Figure 12 : Métabolisme de l'acide folique

III. Métabolisme des cobalamines

- **Les apports :** la vitamine B12 est apportée exclusivement par l'alimentation, essentiellement par les protéines d'origine animale surtout le foie, la viande, les poissons. La vitamine B12 est absente du règne végétal. Les besoins quotidiens en cobalamines sont estimés entre 2 µg et 5 µg.
- **L'absorption des cobalamines :** se fait au niveau de l'iléon terminal.
Après libération des cobalamines alimentaires par hydrolyse peptique dans l'estomac, celles-ci sont conjuguées à une protéine transporteuse, le facteur intrinsèque FI (glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales fundiques) qui se dimérise en fixant la vitamine B12 sur un site spécifique et qui assure son transport jusqu'à l'iléon terminal. La vitamine B12 est alors absorbée à ce niveau après fixation du complexe FI-vitamine B12 sur un récepteur spécifique, la cubiline, présent sur les cellules en brosse de la muqueuse. Dans le sang circulant, la vitamine B12 est fixée à des protéines transporteuses : les transcobalamines.

La transcobalamine I fixe 90% de la vitamine B12 du plasma et a un taux de renouvellement lent (réserves). La transcobalamine II est la plus importante sur le plan physiologique, constituant la seule source de vitamine B12 pour l'ensemble des cellules.

- **Les réserves des cobalamines** : sont abondantes de l'ordre de 4 ans, essentiellement au niveau du foie.
- **L'élimination** : est minime (dans les urines et les selles).
- **Action des cobalamines** : ils interviennent dans la synthèse de la méthionine, et dans le transport de radicaux monocarbonés.

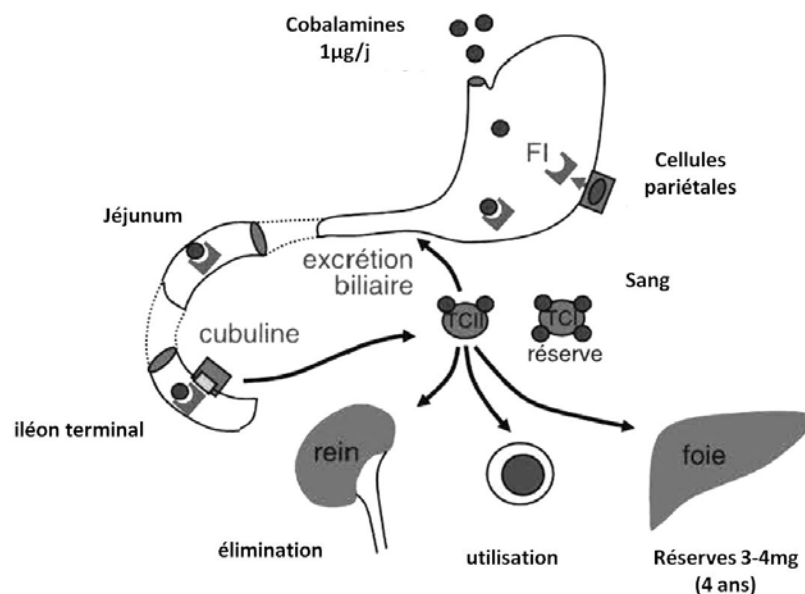


Figure 13 : Métabolisme de la vitamine B12

IV. Conséquences de la carence en folates et cobalamines

Les folates et cobalamines interviennent dans la multiplication cellulaire, par conséquent les cellules à renouvellement rapide et le système nerveux sont la première cible des manifestations cliniques expliquant ainsi la triade syndromique hématologique, neurologique et épithéliale caractéristique du déficit en cobalamine et/ou folates.

Chapitre 6 : Métabolisme du fer

I. Principales étapes du métabolisme du fer

1. Apports et besoins en fer

L'organisme contient 4 à 5 g de fer. Les besoins quotidiens en fer ont été estimés à 1 à 2 mg/j pour l'homme contre 2 à 4 mg/j pour la femme. Ces besoins augmentent pendant la croissance (enfance, adolescence) et chez la femme enceinte. Une alimentation équilibrée apporte 10 à 20 mg de fer par jour. Certains aliments sont particulièrement riches en fer (viande, œufs, lentilles, épinards, chocolat, fruits secs).

2. Absorption du fer

L'absorption du fer a lieu au niveau du duodénum et du jéjunum proximal.

Seulement 10% du fer alimentaire est absorbé.

Le fer d'origine animale est nettement mieux absorbé que celui d'origine végétale.

L'absorption du fer est facilitée par : l'acidité gastrique (HCl), la vitamine C, et la forme hémique (fer d'origine animale).

L'absorption du fer est diminuée par : le thé, le lait, les phosphates, et l'argile (géophagie).

3. Perte du fer

Les pertes du fer sont faibles. Elles se font par les urines, les selles, la sueur, la desquamation cellulaire et les phanères.

Chez la femme ces pertes sont augmentées du fait des menstruations et de la grossesse.

II. Les différentes formes de fer dans l'organisme

On distingue le fer héminique (comprenant l'hème) et le fer non héminique.

1. le fer héminique

Il représente 75% du fer total. Il est représenté par : l'hémoglobine essentiellement, la myoglobine, certaines enzymes cellulaires (cytochromes, peroxydases, catalases).

2. le fer non héminique

Il représente 25% du fer total et existe sous deux formes :

2.1. forme de transport

C'est la transferrine (ou sidérophiline). Dans le plasma, le fer est presque exclusivement lié à la transferrine (le fer n'est jamais à l'état libre, mais toujours lié à une protéine).

La transferrine est synthétisée et sécrétée principalement par le foie. Son rôle est de transporter le fer aux cellules, sans être consommé lors des échanges.

2.2. forme de réserve

Ces réserves se situent essentiellement dans les cellules du système des phagocytes mononucléés et dans les hépatocytes, sous forme de ferritine et d'hémosidérine.

- **Ferritine** : est une forme de réserve facilement mobilisable (réserve rapidement disponible).
- **Hémosidérine** : est une forme de réserve difficilement mobilisable (réserve lentement disponible).

III. Cycle du fer et sa régulation

Pour être absorbé, le fer doit être libéré des protéines alimentaires grâce au pH acide de l'estomac. Le fer est absorbé essentiellement sous forme de fer ferreux au niveau du duodénum et du jéjunum proximal.

Au niveau de la cellule muqueuse intestinale, le fer passe du pôle intestinal au pôle sanguin où il se fixe sur la transferrine pour le transporter au niveau de la moelle ou des réserves. Une partie seulement du fer qui a pénétré dans la cellule intestinale est prise au niveau du pôle vasculaire par la transferrine. L'autre partie du fer reste dans la cellule et sera éliminée lors de la desquamation cellulaire.

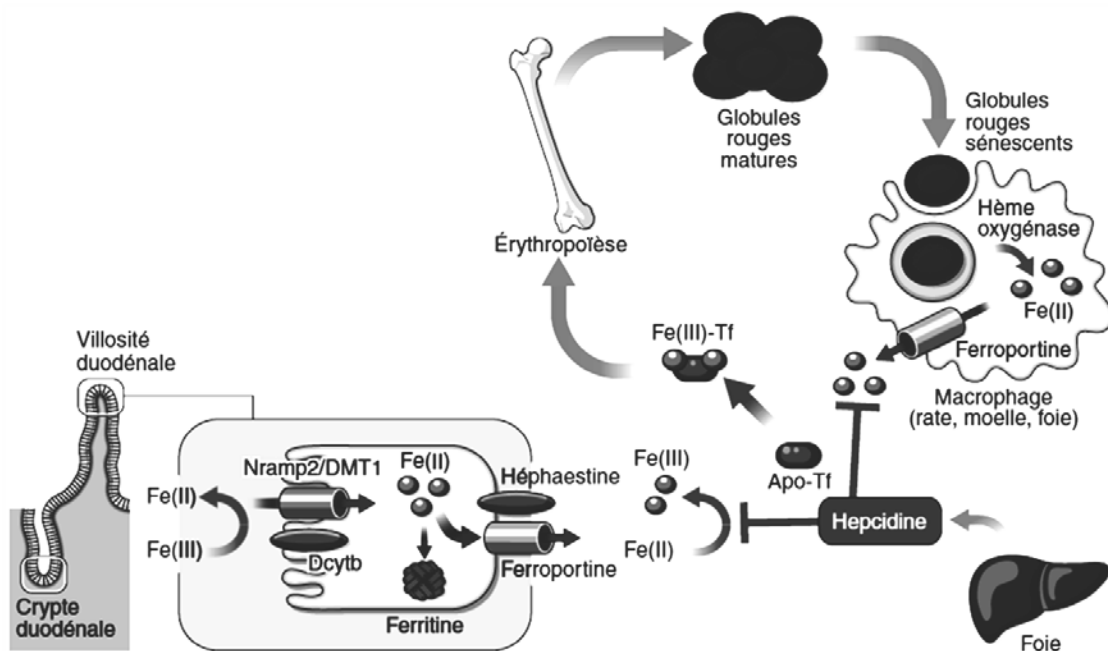


Figure 14 : Cycle du fer dans l'organisme

L'**hépcidine**, synthétisée par le foie, est l'hormone de régulation de l'absorption du fer. Elle joue un rôle hyposidérémiant entraînant une diminution de l'absorption du fer et une augmentation de sa rétention par les cellules macrophagiques. La production de l'hépcidine est stimulée par la surcharge en fer et l'inflammation ; alors qu'elle est inhibée par la carence en fer, l'hypoxie, le saignement et l'hémolyse.

Le métabolisme du fer intervient de façon importante dans l'érythropoïèse (80% du fer de l'organisme est utilisé pour la synthèse de l'hème dans les GR). Les érythroblastes sont capables d'incorporer le fer jusqu'au stade de réticulocyte. Le fer nécessaire à l'hémoglobinosynthèse vient du compartiment circulant. Seul le fer lié à la transferrine peut être fixé par les érythroblastes, par l'intermédiaire des récepteurs à la transferrine, et incorporé à l'hème.

L'hémolyse physiologique libère la même quantité de fer que celle incorporée dans l'Hb. La lyse du GR se produit au niveau des macrophages de la rate, du foie et de la moelle osseuse, entraînant la libération du fer de l'Hb. Ce fer rejoint le compartiment circulant où il est lié à la transferrine.

Chapitre 7 : Hémoglobine

I. Structure et fonction

L'hémoglobine (Hb) est une protéine dont la fonction principale est le **transport de l'O₂** des poumons aux tissus et de **faciliter l'élimination du CO₂**.

Elle est constituée de quatre chaînes identiques deux à deux : **deux chaînes α** et **deux chaînes β** . Chacune de ces chaînes est associée à un groupement prosthétique : l'**hème** (porphyrine qui contient 1 atome de fer). Chaque molécule d'Hb fixe donc 4 molécules d'O₂ sur le fer et constitue l'oxyhémoglobine.

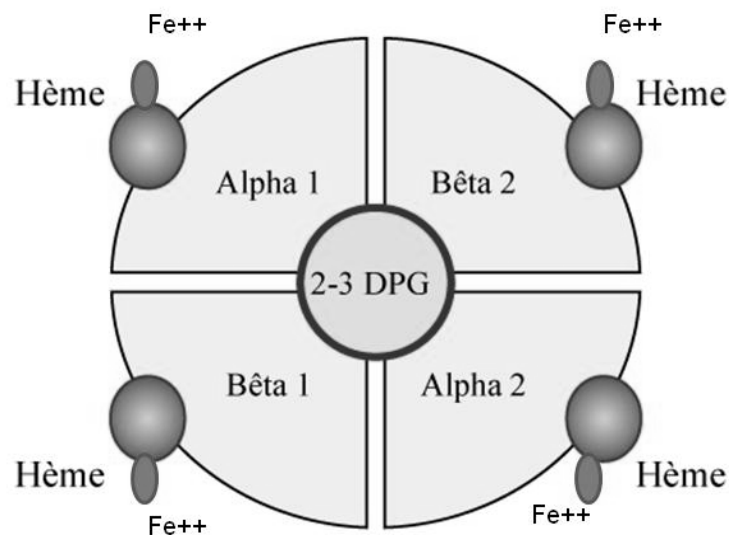


Figure 15 : Structure de l'hémoglobine adulte

II. Protection de l'hémoglobine contre l'oxydation

L'hémoglobine est constamment exposée à l'oxydation, notamment au niveau de l'hème. La transformation du fer ferreux (Fe²⁺) de l'hème, en fer ferrique (Fe³⁺) réalise une forme de dénaturation de l'hémoglobine, inapte au transport de l'oxygène, la méthémoglobine.

III. Les hémoglobines normales

Plusieurs types d'hémoglobine se succèdent au cours de la vie et à tout moment il en existe plusieurs. Les transitions s'effectuent entre la vie embryonnaire et la vie fœtale et de cette dernière à celle adulte : on appelle ce changement une commutation ou un switch.

Le profil électrophorétique de l'adulte est atteint 6 mois après la naissance.

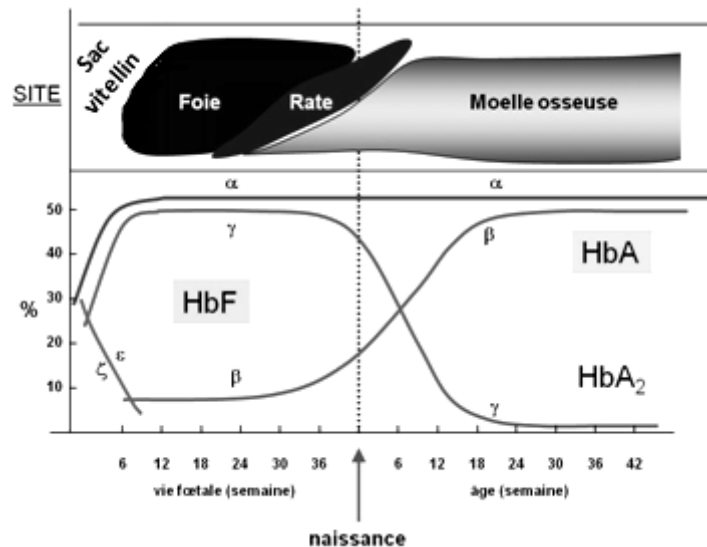


Figure 16 : Évolution ontogénique des diverses chaînes de globine

- Chez l'embryon, on trouve l'Hb Gower et l'Hb Portland.

L'hémoglobine fœtale remplace l'hémoglobine embryonnaire après 12 semaines de développement.

- Chez le fœtus, on trouve donc deux types d'Hb :

Principalement l'Hb fœtale (Hb F) : $\alpha_2\gamma_2$ (90 %).

Minoritairement l'Hb A : $\alpha_2\beta_2$ (5 à 10 %), son taux augmentant progressivement.

- Chez l'enfant et chez l'adulte, on trouve deux ou trois types d'Hb, dont les pourcentages respectifs sont :

Principalement l'Hb A : $\alpha_2\beta_2$ (97–98%).

Accessoirement l'Hb A2 : $\alpha_2\delta_2$ (<3%).

Peu ou pas l'Hb fœtale : $\alpha_2\gamma_2$ (traces ou <1%).

Chapitre 8 : Polynucléaire neutrophile

I. Les granulocytes et leur rôle

Les granulocytes (ou polynucléaires) sont produits dans la moelle osseuse sous le contrôle de facteurs de croissance. La moelle fabrique 20 à 30.10⁹ polynucléaires par jour en moyenne.

La fonction principale des globules blancs est la **protection contre les infections**.

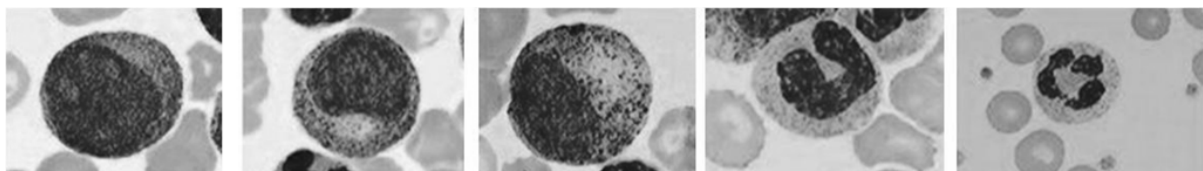
Les myéloblastes sont les premiers précurseurs des granulocytes reconnaissables dans la moelle. Ils subissent ensuite des divisions et une maturation en myélocytes, en métamyélocytes et, finalement, en granulocytes (neutrophiles, éosinophiles et basophiles).

II. La granulopoïèse neutrophile

Elle comprend 2 compartiments :

- **Le compartiment de multiplication /différenciation** qui comprend les myéloblastes, les promyélocytes et les myélocytes.
- **Le compartiment de maturation** qui comprend les métamyélocytes et les polynucléaires neutrophiles (PNN).

La granulopoïèse neutrophile est stimulée par un ensemble de facteurs de croissance : le GM-CSF et le G-CSF. Le G-CSF est le plus spécifique de la lignée granuleuse neutrophile.



Myéloblaste

Promyélocyte

Myélocyte

Métamyélocyte

PNN

Figure 17 : Granulopoïèse neutrophile

III. Morphologie du polynucléaire neutrophile

Le PNN est une cellule arrondie et régulière de 12 à 15 μ de diamètre. Il est caractérisé par son noyau polylobé (2 à 5 lobes) et des granulations cytoplasmiques fines.

On distingue les granulations primaires azurophiles (rouges) qui correspondent à des lysosomes riches en myéloperoxydases, phosphatases acides, défensines, lysozyme... , et les granulations secondaires neutrophiles (beiges) riches en phosphatases alcalines, lactoferrine, lysozyme et collagénase.

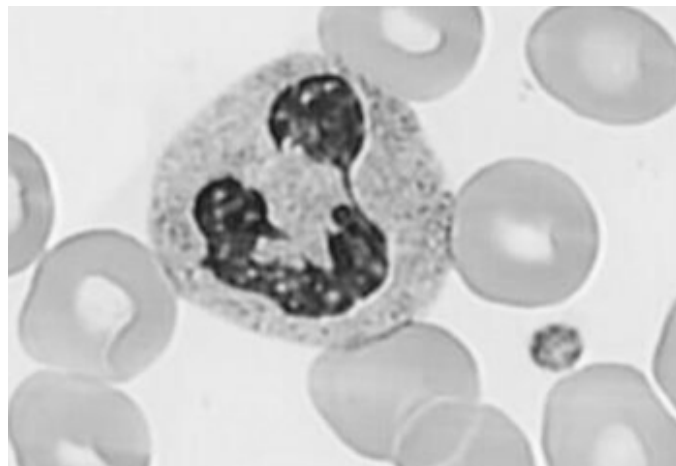


Figure 18 : Aspect cytologique du polynucléaire neutrophile

IV. Répartition des PNN dans l'organisme :

Les polynucléaires se répartissent en 3 secteurs :

- **Secteur de réserve médullaire** : c'est un compartiment rapidement mobilisable. En cas de besoin, les PNN passent dans le secteur vasculaire grâce à leur propriété de diapédèse.
- **Secteur vasculaire** : il est réparti en 2 pools :
 - *un pool circulant*.
 - *un pool marginé* où les PNN sont collés aux parois des vaisseaux. Ils repassent immédiatement en circulation en fonction des besoins.

La numération leucocytaire ne reflète que la moitié du nombre réel de neutrophiles du sang (pool circulant), le reste adhérant à la paroi des vaisseaux (pool marginé). Les PNN du pool marginé redeviennent circulants dans diverses circonstances (stress, en postprandial...) avant de se remarginer plus tard, expliquant l'augmentation transitoire du nombre de neutrophiles circulants dans ces conditions, par simple modification de répartition.

La durée moyenne de séjour des PNN dans le sang est de 12 à 18 heures.

- **Secteur tissulaire** : Le passage tissulaire des PNN est très restreint en conditions physiologiques, et déclenché par les agressions.

Une fois passés dans les tissus, les PNN n'ont plus la possibilité de revenir dans le secteur vasculaire. La durée de vie des PNN dans le secteur tissulaire est de 1 à 3 jours.

V. Fonction du polynucléaire neutrophile

Les polynucléaires neutrophiles contribuent à l'élimination de tout élément étranger à l'organisme, en empêchant le développement d'agents infectieux essentiellement bactériens.

Cette activité antibactérienne est assurée grâce à une série de propriétés caractéristiques :

- **Mobilité** : Le PNN est une cellule très mobile par mouvements amœboïdes grâce à l'émission de fins pseudopodes. Il est apte à se déplacer sur un support solide et capable de déformations extrêmes. Il peut ainsi s'infiltrer entre les cellules endothéliales vasculaires pour passer dans les tissus (**diapédèse**).
- **Chimiotactisme** : Le PNN migre vers les tissus en réponse à des facteurs chimiotactiques (toxines, fragments bactériens, fractions C3a et C5a du complément, médiateurs tissulaires) produits par les bactéries et les leucocytes déjà présents sur le site infectieux.

- **Phagocytose** : Ayant quitté les vaisseaux par diapédèse sous l'effet de chimiotactisme, le PNN arrive dans les tissus. Il phagocyte en ingérant les corps étrangers qu'il inclut dans des vacuoles intra-cytoplasmiques, et qui seront par la suite détruits.
- **Bactéricidie** : C'est la première étape de la destruction des bactéries. Elle résulte de l'accumulation dans la vacuole de phagocytose de diverses substances produites par le PNN capables de lyser la membrane des bactéries. Ces substances comprennent le contenu des granulations des PNN et le peroxyde d'oxygène H_2O_2 bactéricide.
- **Digestion** : une fois la bactérie détruite et sa membrane lysée, elle est attaquée par des hydrolases, très nombreuses, contenues dans les lysosomes, qui se déversent dans la vacuole de phagocytose (dégranulation du PNN).

Au terme de ce processus, les PNN meurent en libérant leur contenu. Ces cellules mortes participent à la formation du pus. Ce dernier sera lui-même soumis à un processus de dégradation et éliminé ultérieurement par les macrophages.

Chapitre 9 : Polynucléaire éosinophile

I. Éosinopoïèse

La lignée éosinophile subit les différentes étapes de différenciation au sein de la moelle osseuse à partir de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes.

Des facteurs de croissance stimulent l'éosinopoïèse permettant le passage successif aux stades du myéloblaste, promyélocyte, myélocyte et métamyélocyte avant le stade de maturation final conduisant au polynucléaire éosinophile (PNE).

L'éosinopoïèse est inhibée par les corticoïdes, les immunosuppresseurs, l'interféron α .

II. Morphologie des PNE

Les PNE sont des cellules arrondies de 12 à 14 μ de diamètre, caractérisées par un noyau le plus souvent bilobé, et surtout par l'aspect des granulations de coloration orangée.

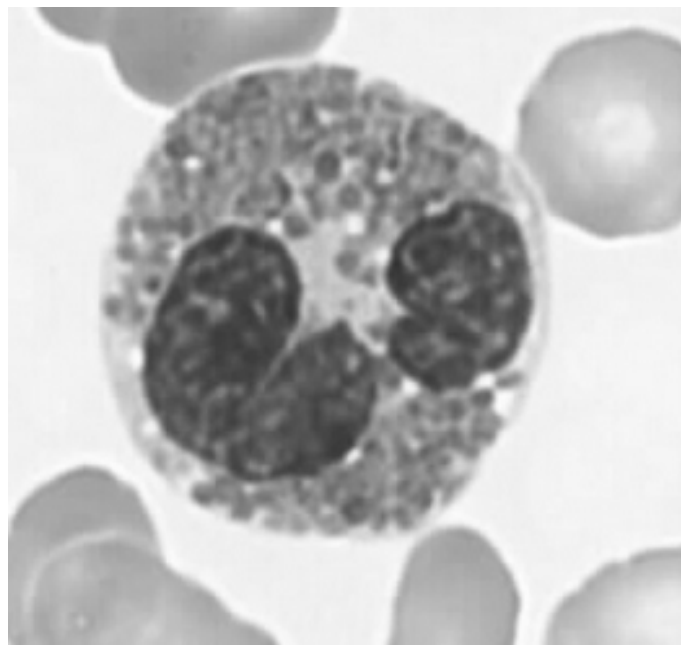


Figure 19 : Aspect cytologique du polynucléaire éosinophile

III. Répartition des PNE dans l'organisme

Les PNE arrivés à maturité se répartissent en 3 secteurs :

- **Secteur médullaire.**
- **Secteur vasculaire :** les PNE sont beaucoup moins nombreux que les PNN. La durée de séjour des PNE dans le sang est de 12 à 24 heures avant leur passage vers les tissus.
- **Secteur tissulaire :** les PNE sont attirés vers les tissus cibles sous l'influence de facteurs chimiotactiques. Ils se retrouvent essentiellement dans les tissus au contact de l'environnement : poumon, tube digestif, peau. Leur durée de vie dans le secteur tissulaire est de l'ordre de 7 à 10 jours.

IV. Fonctions des PNE :

Les PNE jouent un rôle essentiel dans :

- **La défense antiparasitaire** par destruction et phagocytose des œufs des parasites (helminthes). Les PNE ont une activité bactéricide faible par rapport aux PNN.
- **La neutralisation des réactions d'hypersensibilité immédiate** (allergie) par libération de l'histaminase.
- **Ils ont aussi un rôle délétère dans de nombreux états pathologiques**, lié à leur capacité à libérer, au sein de différents tissus, plusieurs types de médiateurs inflammatoires (protéines cationiques, peroxydase, cytokines, radicaux oxygénés) responsables de l'altération des cellules endothéliales (ex : lésions alvéolo-bronchiques de l'asthme, fibrose cardiaque et hépatique des syndromes hyperéosinophiliques).

Chapitre 10 : Polynucléaire basophile

I. Caractéristiques morphologiques

Le polynucléaire basophile (PNB) se présente comme une cellule arrondie d'environ 10 à 15 μ de diamètre (le plus petit des polynucléaires). Son noyau est irrégulier, segmenté en 2 à 3 lobes. Les granulations sont volumineuses, de taille variable et de couleur foncée bleu-noire.

Les granulations des PNB contiennent de l'histamine, l'héparine, peroxydase et d'autres enzymes (trypsine...). La membrane du PNB est le siège de multiples récepteurs des IgE, des IgG, des cytokines...

Malgré leur très faible nombre, ils jouent un grand rôle en conjonction avec les mastocytes tissulaires et les éosinophiles.

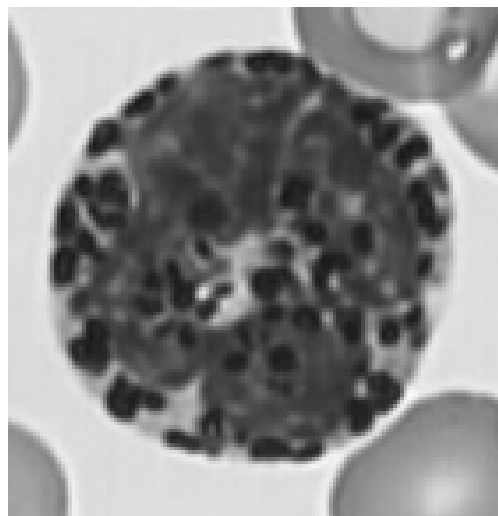


Figure 20 : Aspect cytologique du polynucléaire basophile

II. Répartition des PNB et des mastocytes

Les PNB sont les moins nombreux des granulocytes ; ils représentent moins de 1% des leucocytes sanguins. Ils deviennent matures dans la moelle osseuse, migrent dans le sang, puis éventuellement dans les tissus où leur demi-vie est de 7 jours.

Les mastocytes, également issus de la moelle osseuse, terminent leur maturation dans les tissus où ils peuvent se multiplier et séjourner plusieurs mois. Ce sont des cellules uniquement intra-tissulaires, présentes surtout dans les tissus lymphoïdes, le tube digestif, la peau et les bronches.

III. Fonctions des PNB et des mastocytes :

Ces cellules jouent un rôle important dans les réactions d'hypersensibilité immédiate et dans la défense antiparasitaire. Elles sont riches en histamine, porteuses d'un récepteur à haute affinité pour les IgE, elles passent dans les tissus en cas de réaction inflammatoire.

Chapitre 11 : Monocyte et macrophage

I. Le système des phagocytes mononucléés

Les monocytes et les macrophages constituent le système des phagocytes mononucléés.

Le **monocyte** a une origine médullaire à partir d'un précurseur commun (CFU-GM) avec le polynucléaire neutrophile. La monocytopoïèse dure environ 1 à 2 jours. Le monocyte ne se trouve que quelques heures dans la moelle : il n'y a donc pas à ce niveau de compartiment de réserve. Le séjour sanguin des monocytes n'excède pas 2 à 3 jours.

Les monocytes quittent le sang et se transforment dans les tissus en **macrophages**. Les macrophages ont une survie prolongée (plusieurs semaines ou mois) et variable selon les sites. Les macrophages sont des cellules phagocytaires qui, contrairement aux PNN, sont capables de survivre après la phagocytose.

Le **système réticulo-endothélial (SRE)** désigne les cellules dérivées des monocytes réparties dans l'ensemble de l'organisme dans de nombreux organes et tissus. Le SRE inclut : les cellules de Kupffer du **foie**, les macrophages alvéolaires des **poumons**, les cellules mésangiales des **reins**, les cellules microgliales du **cerveau**, les macrophages de la **moelle osseuse**, **la rate**, les nœuds **lymphatiques**, la peau et les surfaces séreuses (**articulations**).

Les cellules du SRE se trouvent spécialement dans les tissus susceptibles d'être en contact avec des allergènes externes ou des agents pathologiques.

II. Morphologie des monocytes et des macrophages

Le **monocyte** : est une cellule mononucléée de grande taille (15 à 20 μ). Son noyau est irrégulier ou réniforme (noyau ressemblant à un embryon), sans véritable segmentation. Son cytoplasme est gris-bleu, semé de fines granulations à peine visibles.

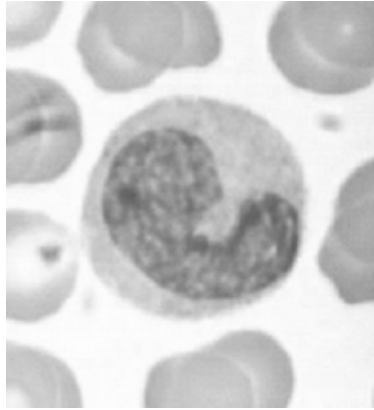


Figure 21 : Aspect cytologique du monocyte

- **Le macrophage** : est une cellule plus grande (20 à 80 μ), avec un cytoplasme étendu, à contours irréguliers, riche en enzymes. L'aspect du macrophage varie selon sa localisation.

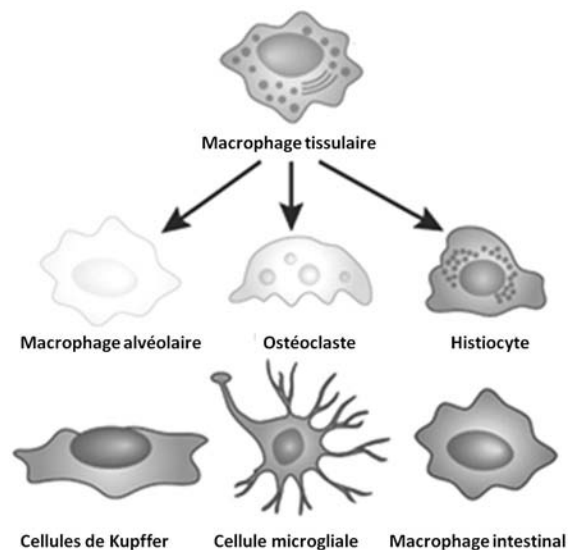


Figure 22 : Différents aspects du macrophage selon la localisation

III. Fonctions des monocytes et macrophages

- 1- **Phagocytose et épuration** : Les macrophages exercent des fonctions d'épuration et de détoxification en débarrassant l'organisme de particules étrangères, de débris cellulaires, de particules chimiques ainsi que des cellules apoptotiques, de façon plus ou moins spécialisée selon leur localisation tissulaire.

L'érythrolyse normale par exemple est assurée par le macrophage médullaire qui catabolise l'hémoglobine en bilirubine non conjuguée et recycle le fer dans l'érythropoïèse. Les globules rouges anormaux sont captés par les macrophages de la rate et du foie.

2- Rôle dans la coagulation : Le monocyte est capable de produire du facteur tissulaire, qui contribue à l'activation de la coagulation au cours de certaines maladies inflammatoires.

Les monocytes sécrètent également des protéines de la fibrinolyse (activateurs du plasminogène, inhibiteurs du plasminogène).

3- Rôle dans l'inflammation : Les macrophages libèrent, après activation, des médiateurs de l'inflammation dont l'IL-1, TNF, l'IL-6, l'IL-8.

4- Rôle dans l'immunité : Les macrophages sont capables de présenter l'antigène aux lymphocytes CD4. Ils possèdent aussi une activité anti-tumorale grâce à leur cytotoxicité.

5- Rôle dans la régulation de l'hématopoïèse : en sécrétant de nombreuses substances régulatrices, soit stimulantes (GM-CSF, G-CSF), soit inhibitrices (TNF α).

Chapitre 12 : Lymphocyte

I. Introduction

Le lymphocyte est la **cellule centrale du système immunitaire**. Il assure la fonction essentielle d'identification de l'antigène participant avec le macrophage à la réaction immunitaire qui provoque la neutralisation et l'élimination des agents étrangers.

Les lymphocytes constituent des populations dotées de fonctions très différentes, caractérisées par une structure membranaire capable de reconnaître un antigène : les immunoglobulines de surface pour les **lymphocytes B** (responsables de l'immunité à **médiation humorale**), le récepteur à l'antigène (TCR) pour les **lymphocytes T** (responsables de l'immunité à **médiation cellulaire**).

Il existe une troisième population, **les cellules NK** (Natural Killer), qui n'ont pas de réarrangement des gènes du TCR ni des immunoglobulines, mais qui ont une **activité cytolytique** vis-à-vis d'un grand nombre de cellules cibles, incluant les cellules tumorales et les cellules infectées par des virus et des bactéries.

Les lymphocytes sont caractérisés par des molécules de surface identifiées par leurs déterminants antigéniques, reconnus par des anticorps monoclonaux. Ces molécules de surface sont considérées comme des **marqueurs de différenciation (ou marqueurs phénotypiques)** des lymphocytes et sont désignées par les lettres CD suivies d'un chiffre répertorié dans la nomenclature (CD = classe de différenciation).

II. Lymphopoïèse

Les lymphocytes B, T, NK proviennent d'une sous-population de cellules souches, dérivées de la cellule souche hématopoïétique primitive, qui est principalement retrouvée au niveau du foie fœtal, puis de la moelle osseuse.

La lymphopoïèse comporte deux phases à la différence des autres lignées :

–**La première étape** a lieu dans les organes lymphoïdes centraux (moelle osseuse, thymus), en l'absence de stimulation par les antigènes de l'environnement. Il s'agit d'une **étape de multiplication, de différenciation et d'éducation des lymphocytes**.

La différenciation des lymphocytes dans les organes lymphoïdes centraux est caractérisée par : des réarrangements génétiques aboutissant à l'expression d'un récepteur fonctionnel pour l'antigène ; l'acquisition chronologique de marqueurs de surface ; un processus de sélection permettant d'éliminer les lymphocytes non fonctionnels.

Les lymphocytes B arrivent à maturité dans la moelle osseuse, tandis que les lymphocytes T arrivent à maturité dans le thymus.

–**La deuxième étape** a lieu dans les organes lymphoïdes périphériques (rate, ganglions, formations lymphoïdes associées aux muqueuses) ; en **réponse à une stimulation antigénique**, les lymphocytes matures prolifèrent et forment un clone de cellules spécifiques de l'antigène.

Les lymphocytes B activés subissent une expansion clonale et une différenciation, soit en lymphocytes mémoires, soit en plasmocytes, étape ultime de la différenciation B.

Les lymphocytes T activés, après la phase d'expansion, se différencient en lymphocytes T à mémoire, en lymphocytes effecteurs cytotoxiques, ou sécréteurs de cytokines, permettant la régulation de la réaction immune, l'activation des macrophages et la génération d'une réaction inflammatoire.

III. Morphologie des lymphocytes

C'est une cellule mononucléée, de petite taille (8–10 μm de diamètre) avec un noyau occupant la quasi-totalité de la cellule. Sa forme est régulière et arrondie.

Il n'est pas possible d'identifier les lymphocytes B et T en cytologie d'où l'intérêt de l'immunomarquage.

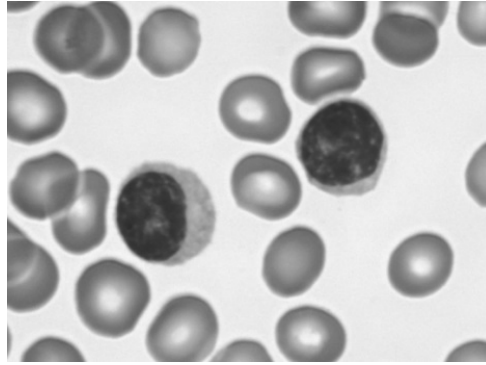


Figure 23 : Aspect cytologique du lymphocyte

IV. Lymphocytes T

Ils représentent environ 80% des lymphocytes circulants.

Les lymphocytes T différenciés à partir des précurseurs médullaires CD34 migrent dans le thymus. La différenciation intra-thymique régresse à partir de la puberté.

Dans le thymus, le lymphocyte T acquiert une **éducation immunologique** consistant en une reconnaissance de l'antigène et aussi la possibilité de distinguer le soi du non soi.

Les marqueurs de différenciation sont : **CD2, CD3, CD4, CD8**.

Les lymphocytes T sont impliqués dans l'**immunité à médiation cellulaire**. Ils assurent plusieurs fonctions : **reconnaissance de l'antigène, régulation de la réponse immunitaire** (par le biais des lymphocytes auxiliaires T helper), **fonctions effectrices** (lymphocytes CD8 T suppresseurs), **fonction de mémoire** (après activation, certains lymphocytes se différencient en cellules T mémoire, à longue durée de vie).

V. Lymphocytes B

Ils représentent 5 à 15% des lymphocytes circulants. Leur différenciation se poursuit tout au long de la vie. **Plusieurs étapes de maturation** se succèdent : **lymphoblaste en division** (regroupe les cellules pro-B suivies des cellules pré-B), **lymphocyte B immature** (exprimant des IgM de surface), **lymphocyte B mature** (exprimant des IgM, IgD de surface).

Au cours de cette étape de différenciation, les lymphocytes B non fonctionnels sont éliminés par apoptose. Les lymphocytes B matures quittent la moelle osseuse, passent dans la circulation sanguine et vont coloniser les zones B des organes lymphoïdes secondaires formant des follicules. En réponse à une activation par des antigènes de l'environnement, les lymphocytes B se différencient en plasmocytes qui sécrètent des Ig spécifiques de l'antigène en cause. Le **plasmocyte** correspond au dernier stade de maturation du lymphocyte B.

Les marqueurs de différenciation sont : **CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD40, CD79.**

Les lymphocytes B sont impliqués dans l'immunité à **médiation humorale**. Ils ont pour fonction : la **production d'anticorps** (immunoglobulines), la **présentation et reconnaissance de l'antigène**, ainsi que la **fonction mémoire**.

VI. Les lymphocytes NK (Natural killer)

Ce sont des lymphocytes **CD3-**, **CD16+**, **CD56+** qui n'expriment pas de récepteur spécifique de l'antigène, mais divers récepteurs d'interaction avec des molécules HLA.

Ils représentent 7 à 18% des lymphocytes du sang circulant.

Ce sont des lymphocytes **cytotoxiques** capables d'induire la lyse des cellules cibles de manière indépendante de l'antigène et sans activation préalable, contrairement aux lymphocytes T et B.

Les cellules NK sont impliquées dans la **réponse immunitaire non spécifique**. Ils interviennent principalement dans la **surveillance immunitaire anti-tumorale et antivirale**.

Chapitre 13 : Les immunoglobulines

I. Introduction

Les immunoglobulines (Ig) représentent 20% des **protéines** plasmatiques. Elles sont **produites par les plasmocytes** (cellules qui proviennent de la transformation des lymphocytes B), elles sont la base de l'immunité humorale.

Cinq classes d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) ont été identifiées dans le sérum humain sur la base de leur structure biochimique et antigénique. Les Ig sont retrouvées également au niveau des sécrétions, dans les liquides extravasculaires et à la surface des lymphocytes B.

II. Structure des immunoglobulines

Ce sont des molécules symétriques formées de quatre chaînes polypeptidiques homologues deux à deux reliées par des ponts disulfures : **deux chaînes lourdes** (H pour heavy) et **deux chaînes légères** (L pour light).

Il existe cinq types de chaînes lourdes, désignées par des lettres grecques (gamma), α (alpha), μ (mu), δ (delta), ξ (epsilon) qui définissent les cinq classes d'immunoglobulines, respectivement IgG, IgA, IgM, IgD et IgE.

Il existe deux types de chaînes légères, appelées κ (Kappa) et λ (Lambda).

Les chaînes lourdes et légères de la molécule d'immunoglobuline sont constituées de domaines d'environ 110 acides aminés stabilisés par des ponts disulfures.

Les domaines amino-terminaux sont notés VH (variable heavy) et VL (variable light). Les autres domaines des chaînes légères et lourdes sont constants et notés CL (constant light), ou CH1, CH2, CH3.

Les molécules d'Ig sont constituées de **fragments Fab** (fragments antigenbinding) capables de se lier à l'antigène, et de fragments **Fc** (fragments cristallisables) correspondant à la région constante de la molécule. Les fragments Fc possèdent les fonctions effectrices des anticorps.

Les Ig sont définies par leur structure biochimique mais aussi par leur antigénicité. Trois types antigéniques ont pu être mis en évidence sur les Ig, définissant les notions d'**isotypie**, d'**allotypie** et d'**idiotypie**.

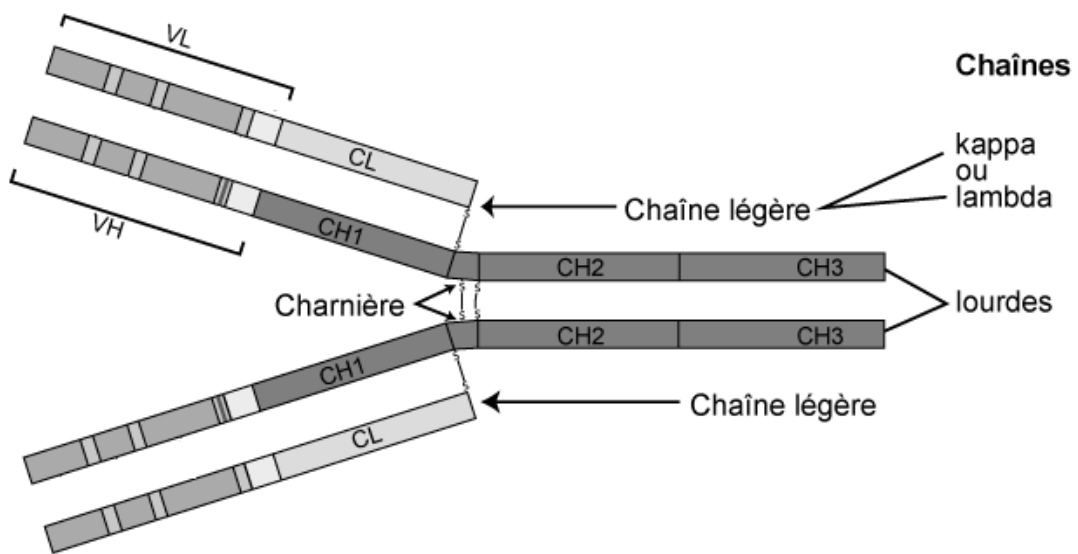


Figure 24 : Structure d'une immunoglobuline

III. Fonctions effectrices des anticorps

Ces fonctions sont liées à la structure des régions constantes des immunoglobulines en particulier celles situées sur le fragment Fc.

1. Fixation du complément

Les IgM sont les molécules les plus aptes à fixer le complément, suivies des IgG3, 1 et 2. Les IgG4, les IgD, les IgA et les IgE ne possèdent pas cette propriété.

2. Fixation sur les récepteurs cellulaires :

Cette fixation permet en particulier le passage transplacentaire des IgG lors des derniers mois de la grossesse. Ce transfert placentaire est dû à un phénomène actif, il est lié à la présence de récepteurs pour le Fc des IgG. Les autres classes d'Ig ne traversent pas le placenta.

Les récepteurs des polynucléaires et des macrophages pour le Fc des IgG sont impliqués dans les phénomènes de cytotoxicité liés aux anticorps.

D'autres cellules comme les monocytes et les basophiles ont des récepteurs pour le Fc des IgE. Un allergène est capable de se fixer sur le site anticorps des IgE. Cette fixation déclenche un signal qui aboutit à la libération de substances contenues dans les granules intracytoplasmiques de ces cellules. Ces phénomènes constituent la base physiopathologique de l'hypersensibilité immédiate.

Chapitre 14 : Les plaquettes

I. Mégacaryocytopoïèse

Le **mégacaryocyte** devient mature au niveau de la moelle osseuse en 8 jours. C'est une cellule géante capable de libérer des milliers de plaquettes sous l'influence de la **thrombopoïétine**.

Les plaquettes sont donc des **fragments anucléés** de cytoplasme de mégacaryocytes médullaires. Leur durée de vie dans la circulation sanguine est de **7 à 10 jours**.

À l'état normal, les $\frac{2}{3}$ de la masse plaquettaire circulent dans le sang et le $\frac{1}{3}$ est séquestré dans la rate. Les plaquettes âgées meurent et sont phagocytées par le système monocytaire macrophagique principalement de la rate, du foie et de la moelle osseuse.

II. Morphologie des plaquettes

1. Microscopie optique

En microscopie optique, les plaquettes apparaissent comme des **fragments de cytoplasme**, anucléés, arrondis ou ovalaires, d'un diamètre de 2 μ .

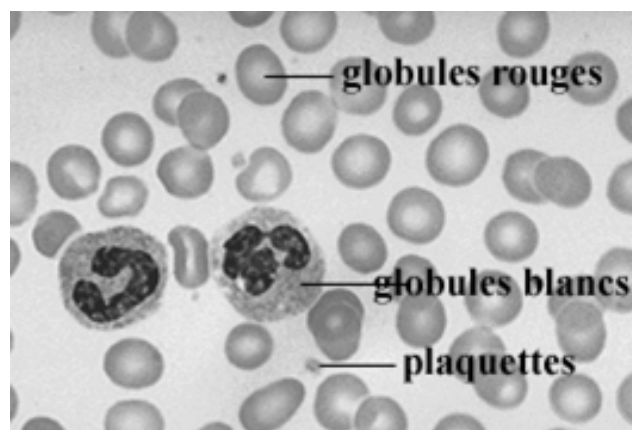


Figure 25 : Aspect cytologique des plaquettes

2. Microscopie électronique

Les plaquettes sont divisées en **trois zones principales** :

2.1. La zone périphérique de la plaquette

La membrane plaquettaire comporte une **double couche de phospholipides**, entre lesquels se trouve des **molécules de cholestérol** qui stabilisent et rigidifient la membrane. Les **glycoprotéines** de la membrane jouent un rôle capital dans la fonction plaquettaire.

On retrouve également le système canaliculaire connecté à la surface et le système tubulaire dense.

2.2. Le cytoplasme

Il contient des **protéines fibrillaires** (filaments d'actine, filaments de myosine et microfibrilles) qui constituent le **cytosquelette** à l'origine de ses propriétés contractiles.

2.3. La zone des organelles

Elle comprend des mitochondries nécessaires au métabolisme plaquettaire, des grains de glycogène et plusieurs granules de sécrétion (granules alpha, granules denses et lysosomes).

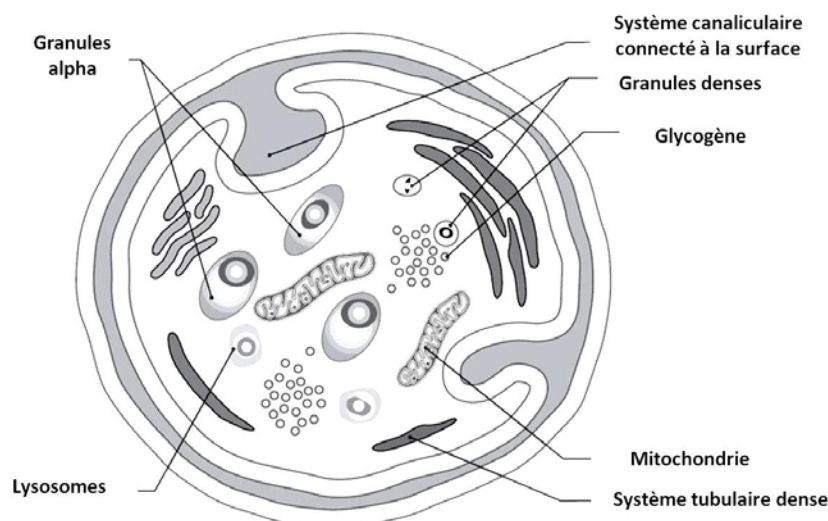


Figure 26 : Schéma de l'ultrastructure plaquettaire (en microscopie électronique)

III. Fonctions des plaquettes

Elles sont en rapport avec l'hémostase et la coagulation. En réponse à une lésion vasculaire, les plaquettes réagissent par une succession de phénomènes biochimiques rapides et de modifications cellulaires conduisant à la formation d'un thrombus plaquettaire. L'interaction plaquette-vaisseau comporte une phase d'adhésion et d'étalement, une phase d'activation et de sécrétion, une phase d'agrégation, une phase d'activité coagulante.

Les plaquettes jouent aussi un rôle dans la réponse inflammatoire par l'activation des facteurs chimiotactiques.

Chapitre 15 : Équilibre hémostatique

À l'état normal, le **sang** circule dans des conditions hémodynamiques variées au contact de l'endothélium des artères, des veines et de la microcirculation. Cette circulation se fait à l'**état liquide** grâce à des facteurs physiologiques multiples. Le maintien du **volume** et de la **fluidité** du sang sont d'une importance vitale pour l'équilibre physiologique.

En cas de lésion vasculaire, le sang doit rapidement activer les phénomènes permettant de limiter sa perte. Un **changement d'état physique du sang** le rendant sous forme de gel puis solide permet de combler la brèche vasculaire. Ce mécanisme est efficace s'il s'agit d'un petit vaisseau. Au niveau des gros vaisseaux une hémostase mécanique est nécessaire.

L'hémostase a pour fonction de préserver l'intégrité vasculaire, c'est un processus physiologique, dynamique que l'on regroupe au travers de plusieurs mécanismes : l'**hémostase primaire** (formation d'un agrégat plaquettaire au niveau de la brèche vasculaire), la **coagulation plasmatique** (suite de réactions enzymatiques aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine consolidant l'agrégat plaquettaire) et la **fibrinolyse** (digestion des dépôts de fibrine, après qu'elle ait rempli ses fonctions hémostatiques, permettant ainsi le maintien d'une bonne perméabilité vasculaire).

Cette « **balance hémostatique** » est donc physiologiquement équilibrée et régulée ; ce qui contribue à l'arrêt du saignement (**lutte contre l'hémorragie**) et au maintien du sang à l'état fluide dans les vaisseaux (**lutte contre la thrombose**).

En réalité ces **phénomènes hémostatiques *in vivo* sont concomitants**, ils agissent tels ' les musiciens d'un orchestre', à un moment précis, par une action spécifique.

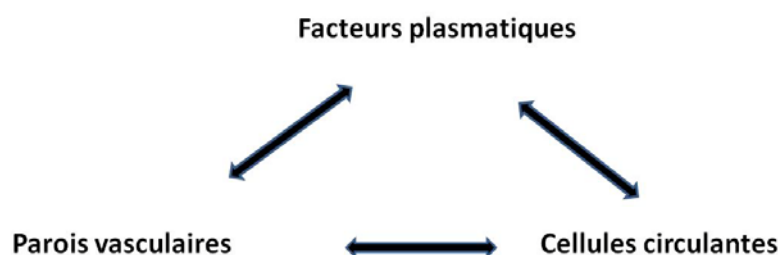


Figure 27 : Représentation schématique globale du système hémostatique

Il est également fondamental que ce système soit finement régulé pour empêcher une activation inappropriée, excessive, ou systémique.

Chapitre 16 : Hémostase primaire

I. Introduction

L'hémostase primaire est la **première étape** du processus de réparation tissulaire. Elle correspond à l'ensemble des **interactions complexes** entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les protéines adhésives du sous-endothélium lors d'une brèche vasculaire.

Ce phénomène arrête le saignement par formation d'un **caillot ou clou plaquettaire**.

II. Les acteurs de l'hémostase primaire

1. La paroi vasculaire

De l'intérieur vers l'extérieur, on distingue la couche des cellules endothéliales, le sous-endothélium, la média et l'adventice.

1.1. Endothélium

C'est une surface **non thrombogène**, c'est-à-dire empêchant la formation de caillot à sa surface. Les mécanismes de cette thromborésistance sont multiples : sécrétion par la cellule endothéliale d'une substance antiagrégante puissante (prostacycline), d'inhibiteurs de la coagulation (antithrombine III), de substances fibrinolytiques (activateur tissulaire du plasminogène) ; et par la présence à la surface de la cellule endothéliale d'héparane sulfates qui ont une action anticoagulante.

1.2. Sous-endothélium

Il est **thrombogène**. Il se compose de collagène, de thrombospondine, de fibronectine et de facteur tissulaire. C'est une surface sur laquelle les plaquettes peuvent adhérer et s'activer.

2. Les plaquettes :

Les plaquettes circulent dans le sang à l'état non activé. Elles sont douées d'une membrane contenant des granules, des systèmes canaliculaires, et des protéines contractiles.

3. Les protéines plasmatiques

3.1. Facteur de Willebrand

Il a un rôle primordial au cours de l'hémostase primaire puisqu'il permet l'**adhésion des plaquettes au sous-endothélium** via la GPIb plaquettaire, d'une autre part il joue un rôle important dans l'activation de la coagulation plasmatique puisque c'est la **protéine transporteuse du facteur VIII**.

Sa taille est **régulée par une métalloprotéase, l'ADAMTS13**, surtout en intervenant pour cliver immédiatement les formes très lourdes.

3.2. Fibrinogène

Il joue un rôle important dans l'hémostase primaire, puisque c'est le **cofacteur** qui, par fixation à la membrane plaquettaire sur les GPIIb/IIIa, permet, en présence de calcium (Ca²⁺) la **formation de ponts interplaquettaires** définissant l'agrégat.

C'est aussi le substrat final de la coagulation : sous l'action de la thrombine, il se transforme en fibrine et libère les fibrinopeptides A et B.

III. Déroulement du processus de l'hémostase primaire

L'hémostase primaire se déroule en plusieurs étapes : lorsqu'un vaisseau est lésé, il se contracte (vasoconstriction), puis les plaquettes adhèrent au sous-endothélium (adhésion plaquettaire), les plaquettes sont alors activées (activation) et sécrètent leur contenu granulaire (sécrétion), s'étalent sur le sous-endothélium, s'agrègent entre-elles (agrégation) formant un

caillot plaquettaire qui sera renforcé par la formation de fibrine à la surface des plaquettes. Le caillot se rétracte ensuite, devenant imperméable.

1. Vasoconstriction

Le vaisseau lésé se contracte de façon réflexe. Cette vasoconstriction est entretenue par les amines vasopressives libérées par les plaquettes (sérotonine, adrénaline). Elle contribue à localiser les plaquettes et les protéines coagulantes au site de la lésion vasculaire.

2. L'adhésion plaquettaire

Les plaquettes n'adhèrent pas aux cellules endothéliales normales car elles ont une surface non thrombogène. Quand les cellules endothéliales sont lésées et que leur protection a disparu, les composants du sous-endothélium sont exposés.

Les plaquettes adhèrent aux macromolécules du sous-endothélium notamment : le facteur von Willebrand, le collagène, la fibronectine... L'adhésion des plaquettes aux structures sous-endothéliales se fait par l'intermédiaire de différentes glycoprotéines plaquettaires.

3. L'activation plaquettaire

À la suite des phénomènes d'adhésion, la plaquette subit un processus d'activation. Elle perd son aspect discoytaire lisse, et devient échinocytaire. Elle sécrète alors une grande partie du contenu de ses granules dont le calcium et l'ADP, un agoniste plaquettaire. L'acide arachidonique est converti en thromboxane A2 qui amplifie l'activation des plaquettes.

4. Sécrétion des granules

Elle est liée à l'élévation brutale du taux du calcium dans la cellule. Les granules sont expulsés vers l'extérieur avec tous les éléments qu'ils contiennent : l'ADP et l'épinéphrine (granules denses), et activent d'autres plaquettes.

Le fibrinogène et le facteur Willebrand sécrétés par les granules alpha participent à l'agrégation, la thrombospondine stabilise le complexe formé par le fibrinogène et les GPIIb/IIIa.

5. Agrégation plaquettaire

Ce phénomène est défini par la faculté des plaquettes à s'agréger entre elles sous l'effet d'un stimulus pour former des agrégats cellulaires.

Sous l'influence de l'ADP, et du thromboxane A2 libérés par la plaquette, du collagène présent sur le sous-endothélium, et de la thrombine générée par l'activation de la coagulation, les plaquettes s'accrochent mutuellement.

Cette agrégation fait intervenir deux cofacteurs essentiels : un facteur plasmatique, le fibrinogène, et une glycoprotéine membranaire plaquettaire, la glycoprotéine IIb/IIIa.

L'agrégation est dans un premier temps réversible. Dans une seconde phase, sous l'action de la thrombospondine et la fibronectine libérées par les granules α , les liens interplaquettaires sont consolidés donnant lieu au **clou plaquettaire**.

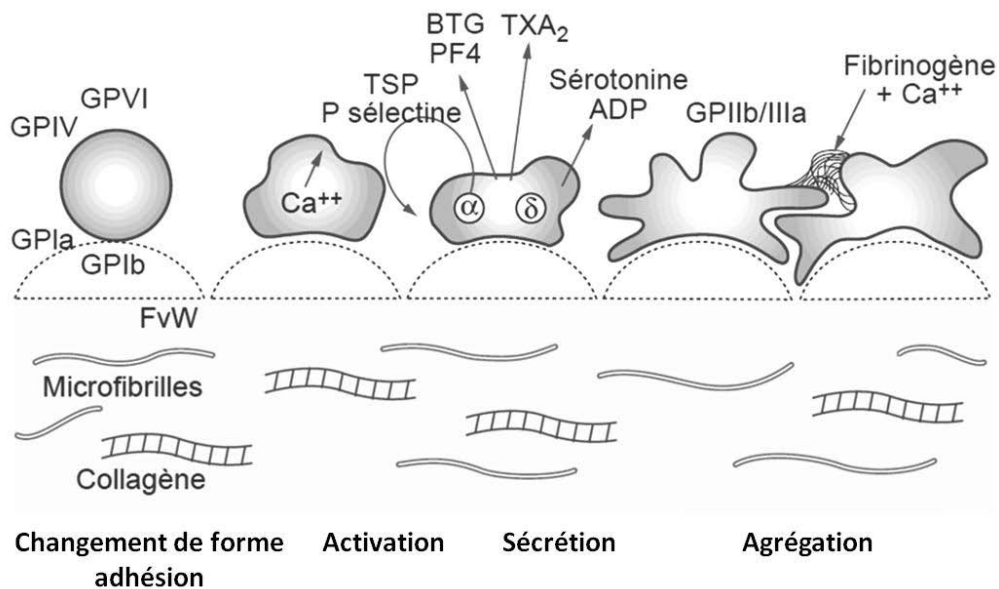


Figure 28 : Hémostase primaire.

GP : glycoprotéine, vWF : facteur von Willebrand, TSP : thrombospondine, β TG : bêthromboglobuline, PF4 : facteur 4 plaquettaire, TXA₂ : thromboxane A₂, ADP : acide adénosine diphosphate

Chapitre 17 : La coagulation

I. Introduction

La coagulation plasmatique est l'ensemble des réactions enzymatiques aboutissant à la transformation du fibrinogène en fibrine. C'est un phénomène complexe qui fait intervenir plusieurs enzymes, des cofacteurs et des surfaces phospholipidiques.

Les différentes étapes sont finement régulées par des mécanismes d'amplification (effet procoagulant) et d'inhibition (effet anticoagulant).

II. Les protéines de coagulation

Elles incluent les **facteurs de coagulation** et les **inhibiteurs physiologiques** de la coagulation. Une protéine membranaire présente dans la tunique externe du vaisseau, le **facteur tissulaire**, est l'**élément déclenchant le processus** de coagulation quand une lésion vasculaire l'amène au contact du sang.

1. Les facteurs de coagulation

Ce sont des protéines plasmatiques qui ont des noms qui leur sont propres, mais sont pour la majorité d'entre elles, désignées dans la nomenclature internationale par des chiffres romains ; exemple : prothrombine = facteur II. Une fois activés, les facteurs de coagulation portent leur nom suivi du suffixe « a » ; exemples : facteur Xa désigne le facteur X activé.

Tableau I : Facteurs de la coagulation

Facteurs de la coagulation			
I	Fibrinogène	IX	Facteur antihémophilique B
II	Prothrombine	X	Facteur Stuart
III	Thrombine ou facteur tissulaire	XI	Plasma thromboplastin antecédent (PTA)
IV	Calcium	XII	Facteur Hageman
V	Accélélerine	XIII	Facteur stabilisant la fibrine (FSF)
VII	Proconvertine	PK	Prékallikréine
VIII	Facteur antihémophilique A	KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire

2. Facteurs synthétisés par le foie

Tous les facteurs de la coagulation, sauf les facteurs III et IV sont synthétisés par l'hépatocyte.

3. Facteurs synthétisés en présence de vitamine K

La vitamine K intervient au stade terminal de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation : II (prothrombine), VII (proconvertine), X (Stuart), IX (antihémophilique B).

4. Facteurs consommés au cours de la coagulation

Un certain nombre de facteurs de la coagulation sont présents dans le plasma, mais absent du sérum après coagulation. Ce sont les facteurs I, II, V, VIII, XIII.

5. Facteurs contact

Ce sont les facteurs XII et XI. On les appelle ainsi pour signifier que c'est leur contact avec une paroi mouillable ou électronégative qui déclenche leur activation.

III. Les étapes de la coagulation

1. Voie endogène

Elle est appelée aussi voie intrinsèque puisque les protéines nécessaires à cette voie se trouvent dans le plasma.

La première étape est appelée phase contact. Elle fait appel à 3 facteurs : XII (Hageman), KHPM (kininogène de haut poids moléculaire) et PK (Prékallicréine).

Elle est initiée par le contact du facteur XII avec une surface électronégative (Verre, Kaolin..). Après ce contact, il y a activation du facteur XII, formation de kallicréine et libération de peptide vasoactif (Bradykinine) à partir du KHPM.

Le facteur XIIa active alors le facteur XI. Celui-ci active le facteur IX en présence de calcium. Le facteur IXa forme un complexe avec le facteur VIIIa, en présence de calcium et une surface membranaire chargée négativement. Ce complexe va activer le facteur X.

2. Voie exogène

Le facteur tissulaire est une protéine membranaire exprimée par la plupart des tissus. Ce facteur induit l'activation du facteur VII qui va à son tour activer le facteur X.

3. Voie commune

Elle correspond aux réactions enzymatiques conduisant à la formation de fibrine à partir du fibrinogène.

Dans un premier temps, il y a une activation de la prothrombine en thrombine par le complexe formé par le facteur Xa, le facteur Va, le calcium et les phospholipides plaquettaires.

La thrombine convertira le fibrinogène en monomères de fibrine qui vont former le caillot de fibrine par des liaisons électrostatiques. Ce caillot reste soluble.

Le facteur XIII activé par la thrombine va agir sur le caillot pour le rendre insoluble par la transformation des liaisons entre les monomères de fibrine en liaisons covalentes.

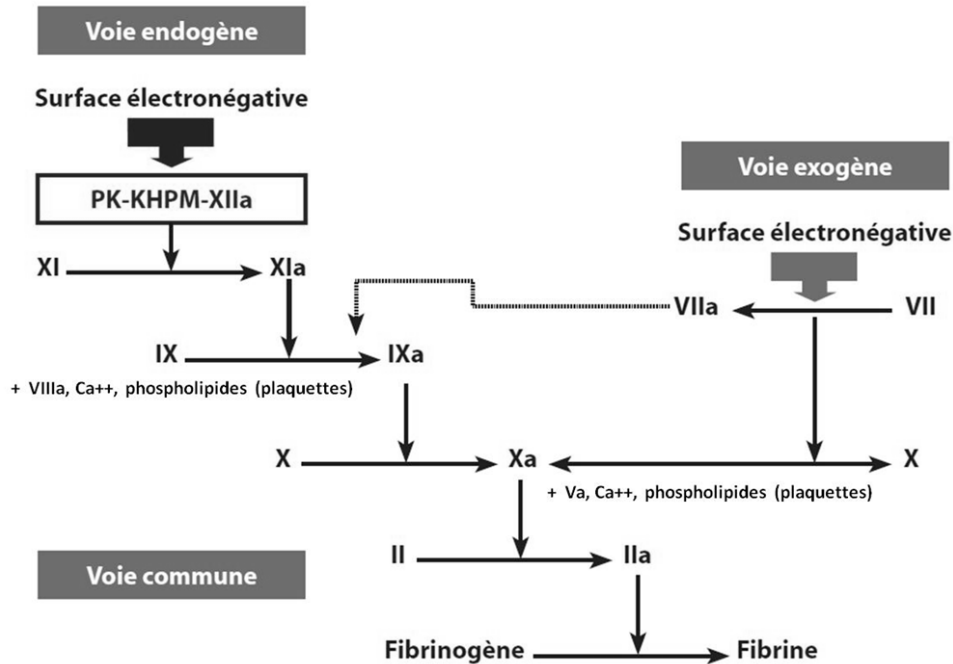


Figure 29 : Les phases de la coagulation

IV. Régulation de la coagulation

Les facteurs de la coagulation sont présents en excès dans le sang. Étant donné le caractère autocatalytique des réactions de coagulation, l'activation des facteurs se propagerait de proche en proche s'il n'existait pas des mécanismes régulateurs puissants.

Les **inhibiteurs physiologiques** de la coagulation appartiennent à trois familles :

- Les inhibiteurs de sérine protéases ou **serpines** forment des complexes irréversibles avec leurs enzymes cibles. Elles incluent l'**antithrombine**, le **cofacteur II de l'héparine** et plus accessoirement l'**α1antitrypsine** et le **C1inhibiteur**.

- Le **système de la protéine C** fait intervenir deux récepteurs membranaires (thrombomoduline et EPCR) et deux protéines plasmatiques, la **protéine C** (zymogène d'une sérine protéase) et la **protéine S** (son cofacteur). Il régule la coagulation par protéolyse.

- Le **tissue factor pathway inhibitor (TFPI)** appartient aux inhibiteurs qui se présentent comme de faux substrats vis-à-vis de leurs enzymes cibles.

Chapitre 18 : La fibrinolyse

I. Introduction

La fibrinolyse est un processus physiologique dont le rôle principal est d'éliminer in vivo les dépôts de fibrine. C'est un système de contrôle ultime de l'hémostase qui permet de détruire le caillot une fois qu'il a cessé d'être utile, et donc de restaurer la perméabilité vasculaire.

Elle fait intervenir une enzyme protéolytique : la plasmine, formée par l'activation du plasminogène, responsable de la transformation de la fibrine en fragments solubles ou produits de dégradation de fibrine (PDF) ; la modulation du système étant sous la dépendance de différents activateurs et inhibiteurs.

II. Facteurs de la fibrinolyse

1. Plasminogène et plasmine

La fibrinolyse repose sur la transformation du plasminogène, proenzyme inactive d'origine hépatique, en plasmine, qui est une enzyme protéolytique puissante.

Le plasminogène a une forte affinité pour le réseau de fibrine. La plasmine est donc formée au contact de ce réseau et détruit préférentiellement la fibrine, mais elle peut aussi dégrader le fibrinogène ou certains facteurs de coagulation.

Ceci explique la nécessité d'une régulation très précise de la fibrinolyse dont l'activation pathologique peut avoir des conséquences parfois dramatiques.

2. Activateurs de la fibrinolyse

2.1. Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)

Cet activateur joue un rôle prépondérant au niveau de la fibrinolyse intravasculaire. Le tPA est synthétisé et libéré par les cellules endothéliales de nombreux tissus. Sa structure est

faite de : deux domaines impliqués dans la liaison du t-PA à la fibrine et jouent un rôle important dans la focalisation de la fibrinolyse à la surface du caillot ; et un autre domaine porteur du site catalytique responsable de l'activation du plasminogène.

2.2. Système Pro-urokinase / Urokinase

L'urokinase, dénommée également activateur urinaire du plasminogène (uPA), est produite par les cellules rénales. Cette enzyme a été secondairement mise en évidence dans le plasma sous forme inactive ou pro-urokinase. À la différence du t-PA, la pro-urokinase ne se fixe pas à la fibrine. Elle a, en revanche, la possibilité de se fixer aux plaquettes et aux GB par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique.

2.3. Système activateur dépendant du facteur XII

Le facteur XIIa, en présence du kininogène de haut poids moléculaire, agit sur la prékallikréine pour la transformer en kallikréine ; cette dernière est capable à son tour d'activer la pro-urokinase en urokinase.

3. Inhibiteurs de la fibrinolyse

3.1. Inhibiteurs physiologiques

Nous distinguons plusieurs types d'inhibiteurs physiologiques : $\alpha 2$ -antiplasmine, $\alpha 2$ macroglobuline, inhibiteur de la C1'-estérase, lipoprotéine (a), glycoprotéine riche en histidine, inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (PAI), inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI).

3.2. Inhibiteurs thérapeutiques

Ils correspondent à deux classes de médicaments, ceux qui se fixent sur les sites de fixation lysine du plasminogène et ceux qui inhibent la plasmine : L'acide epsilon aminocaproïque et l'acide tranéxamique.

III. Séquences de la fibrinolyse

In vivo, elle s'effectue en deux étapes :

1. Activation du plasminogène :

Le plasminogène et le t-PA, qui possèdent une haute affinité pour la fibrine, se fixent à la surface du caillot pour former un complexe ternaire (plasminogène, t-PA, fibrine). Le t-PA ainsi fixé devient un activateur puissant du plasminogène qu'il transforme en plasmine.

2. Dégradation de la fibrine par la plasmine :

La plasmine est une enzyme protéolytique dont le substrat naturel est la fibrine qu'elle dégrade en fragments solubles ou produits de dégradation de la fibrine (PDF). La protéolyse successive des différents sites de clivage présents sur les monomères de fibrine aboutit à la formation de PDF.

Dans les conditions de la thrombolyse physiologique, l'action de la plasmine est limitée au caillot de fibrine, la plasmine libérée du thrombus au cours de sa dégradation étant immédiatement fixée et inactivée par l' α_2 antiplasmine présente dans le plasma.

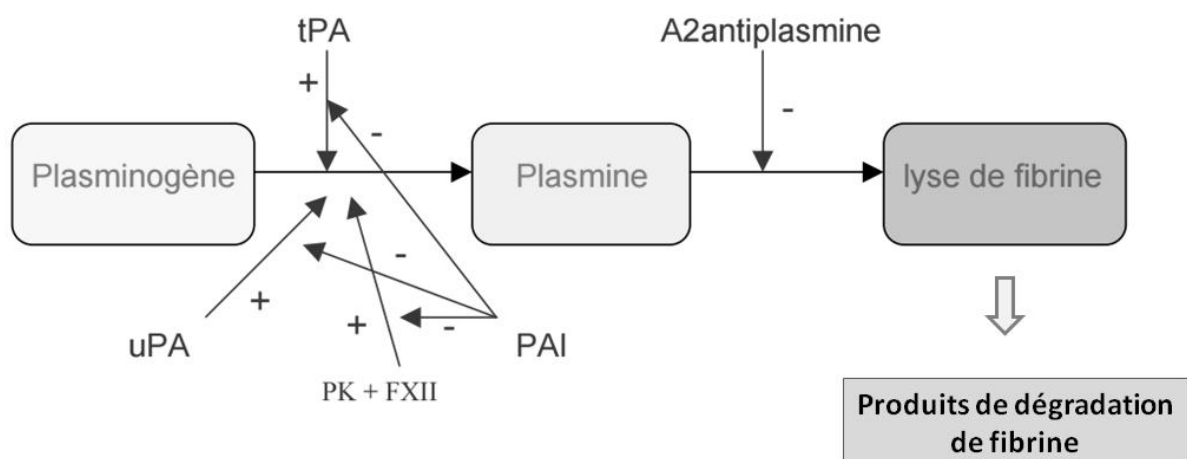


Figure 30 : Étapes de la fibrinolyse

Chapitre 19 : Les groupes sanguins érythrocytaires

I. Généralités

Il existe une grande variété de groupes sanguins et tissulaires (26 identifiés à ce jour) ; certains groupes présentent un intérêt en pratique clinique.

Les groupes sanguins du globule rouge sont des ensembles d'antigènes allotypiques de la membrane du globule rouge ; ils sont génétiquement induits.

II. Système ABO

Les enzymes ABO sont des **glycosyltransférases** capables de fixer certaine unité glucidique sur des radicaux sucrés présents à la surface des cellules. Les patients de phénotype O sont déficients pour les enzymes susceptibles de fixer les sucres capables de conférer un phénotype A, B, ou AB. La transmission héréditaire de ces caractères suit les lois de Mendel.

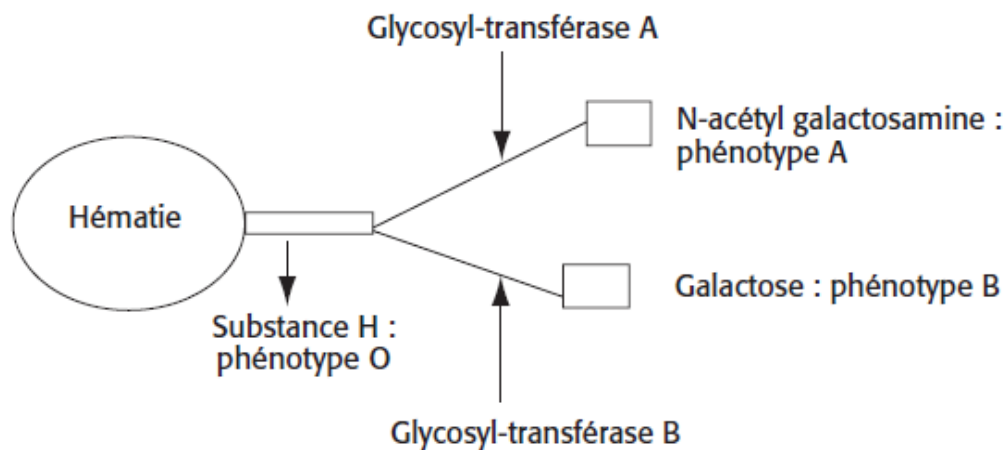


Figure 31 : Les antigènes ABO

Les allèles A et B sont codominants car pouvant s'exprimer simultanément si l'un et l'autre sont présents. Un sujet possède dans son sérum les anticorps dirigés contre les antigènes dont il est dépourvu.

Tableau II : Phénotypes et génotypes du groupe ABO

Phénotypes et génotypes du groupe ABO				
Phénotypes	Génotypes	Antigènes	Anticorps	Fréquences
A	AA, AO	A	anti-B	45%
B	BB, BO	B	anti-A	9%
AB	AB	A et B	aucun	3%
O	OO	aucun	anti-A et anti-B	43%

Ces anticorps sont :

- **Naturels**, c'est-à-dire retrouvés dès les premiers mois de vie en dehors de toute allo-immunisation apparente (ils seraient en fait suscités par la flore digestive progressivement acquise après la naissance et dont les constituants comportent des motifs antigéniques voisins des antigènes A et B). Ces anticorps sont des IgM (ils ne traversent pas le placenta).
- **Réguliers** : ils sont constamment présents chez tous les individus dépourvus de l'antigène.

III. Systeme Rhésus

Il comporte de nombreux antigènes distincts dont cinq sont importants en pratique clinique courante :

- l'antigène D : le plus immunogène.
- les antigènes C et c qui se comportent comme fruit de l'expression de deux gènes allèles.
- les antigènes E et e qui se comportent comme fruit de l'expression de deux gènes allèles.

Ces antigènes sont uniquement présents sur les hématies, définissant ainsi un système de groupe sanguin.

Les patients possédant l'antigène D sont dits Rh positif (85% de la population caucasienne). Les patients dépourvus de l'antigène D sont dits Rh négatif.

Les anticorps produits contre les antigènes du système Rhésus sont :

- **immuns** car ils résultent d'une allo-immunisation par transfusion antérieure ou par incompatibilité fœto-maternelle acquise lors d'une grossesse antérieure.
- **irréguliers** car non présents chez tous les individus.

IV. Autres systèmes de groupes sanguins

On retrouve à la surface des hématies de nombreux autres antigènes n'appartenant pas aux groupes ABO et Rh. Ces antigènes sont en règle moins immunogènes mais peuvent parfois susciter en cas d'incompatibilité transfusionnelle une allo-immunisation avec risque d'hémolyse. Ce sont les systèmes **Kell, Duffy, Kidd, MNSs, Lewis...**

La compatibilité transfusionnelle doit être respectée chez les patients ayant acquis un anticorps irrégulier contre un ou plusieurs de ces antigènes.

Chapitre 20 : Le système HLA

I. Définition

Le système immunogénétique HLA (*human leucocyte antigen*) ou **complexe majeur d'histocompatibilité** (CMH) est localisé sur le bras court du chromosome 6.

Il correspond chez l'homme à des molécules de surface portant l'antigène et permettant ainsi une coopération cellulaire pour la réponse immune (CMH de classe II) ou la réaction immunitaire cellulaire (CMH de classe I), et sur le plan expérimental et médical à des alloantigènes induisant un phénomène de rejet.

Il est formé d'une série de gènes étroitement liés qui codent pour des protéines membranaires (molécules HLA) qui fixent et présentent les peptides antigéniques aux récepteurs des lymphocytes T (TCR).

II. Cartographie du système HLA

La région HLA correspond à 1/1000 du génome humain. Elle comporte de nombreux gènes, partagés en trois classes : système HLA de classe I, de classe II et de classe III.

- **Le système HLA de classe I** comprend principalement les gènes HLA-A, -B et -C auxquels s'ajoutent de nombreux autres gènes.
- **Le système HLA de classe II** est constitué d'un ensemble de familles de gènes dont les principales sont HLA-DR, HLA-DQ et HLA-DP.
- **Le système HLA de classe III** est sans relation avec l'histocompatibilité. Ils n'a pas de rôle dans la présentation des peptides antigéniques aux TCR.

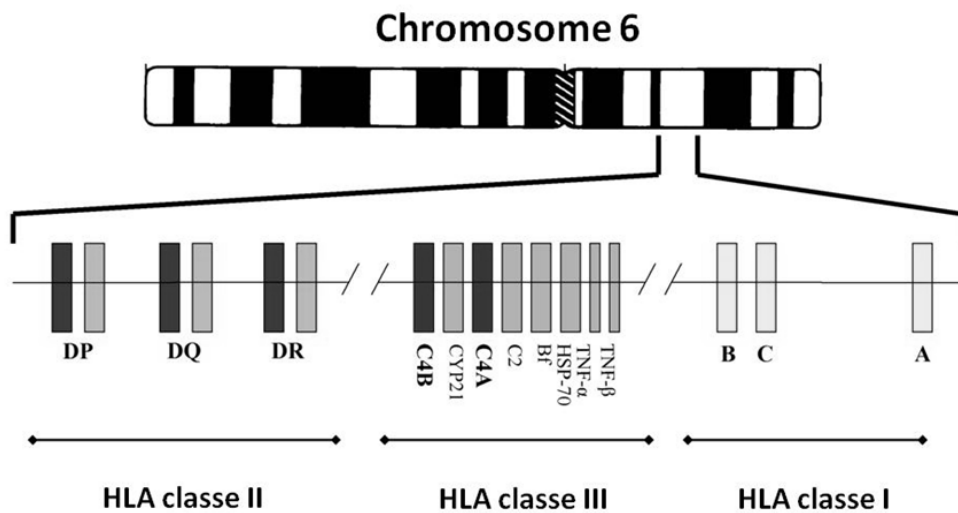


Figure 32 : Organisation générale des gènes HLA

III. Transmission génétique

Les différents gènes situés sur un chromosome se transmettent en bloc à la descendance et constituent un haplotype.

Les deux haplotypes paternels sont appelés a et b, et ceux de la mère c et d. Il n'existe donc que quatre possibilités d'enfants a/c, a/d, b/c et b/d.

Dans la fratrie, on observe trois situations :

- **HLA identique** (25% des cas) : les deux frères ou sœurs ont reçu le même haplotype paternel et le même haplotype maternel. Ils sont donc identiques pour HLA A, B, C, DR, DP et DQ et donc toute la région du CMH humain.
- **HLA semi-identique** (50% des cas) : ils n'ont entre eux qu'un seul haplotype identique paternel ou maternel.
- **HLA différents** (25% des cas) : aucun haplotype n'est semblable.

Ceci est important car, pour une transplantation de rein ou une greffe de moelle osseuse, la meilleure solution pour un receveur est d'avoir trouver un frère ou une sœur HLA identique.

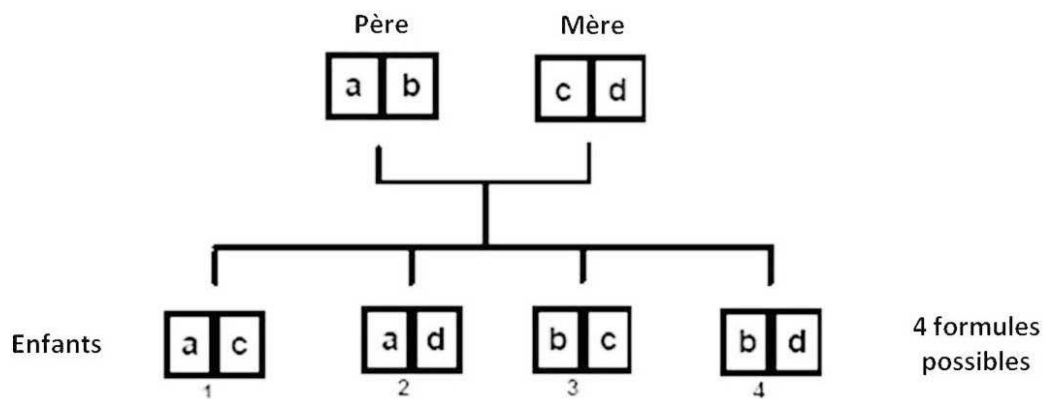


Figure 33 : Transmission des gènes HLA

IV. Utilisation en médecine

Le typage HLA est largement utilisé en médecine pour la sélection des donneurs et receveurs de transplantation d'organes ou de greffe de cellules souches hématopoïétiques et dans l'évaluation du risque vis-à-vis de certaines maladies telles que la spondylarthrite ankylosante, les maladies auto-immunes, la maladie cœliaque...



*Deuxième partie :
L'Abord Du Malade
En Hématologie*



Chapitre 21 : Principes généraux

I. Objectif de l'examen clinique

L'examen clinique d'un patient permet d'identifier la maladie à partir des plaintes du sujet.

L'interrogatoire, l'examen physique, la réflexion et la rédaction de l'observation initiale constituent le premier temps de la démarche.

II. Matériel nécessaire

L'étudiant doit avoir à sa portée un certain nombre de matériel indispensable à l'examen physique : montre, stéthoscope, tensiomètre, abaisse langue, lampe de poche, marteau à reflexes, ruban à mesurer...

Il peut se procurer d'autres matériels au besoin chez le major du service.

III. Réflexion de l'étudiant

L'écoute et l'examen clinique du patient aboutissent à la mise en évidence d'un certain nombre de signes qui orientent vers une ou plusieurs maladies.

La réflexion amène à choisir le ou les diagnostics les plus probables et à discuter les examens complémentaires les plus utiles pour éclairer le diagnostic et trancher entre les hypothèses.

Elle amène également à formuler un pronostic et à proposer un traitement en fonction du jugement diagnostique.

La bonne qualité de l'interrogatoire, de l'examen et de la réflexion ainsi que l'acquisition de l'expérience permettent de limiter les hypothèses diagnostiques et doivent éviter de multiplier les examens complémentaires.

IV. Conseils supplémentaires

L'étudiant peut parfois se sentir 'intimidé' et manquer d'assurance lorsqu'il va parler avec le patient pour la première fois. Toutefois, le malade va l'aider et le soutenir, particulièrement s'il lui dit qu'il est « un étudiant en médecine travaillant dans l'équipe du docteur X ».

Il est indispensable que l'étudiant se présente au malade, lui explique pourquoi il est venu le voir, prendre sa permission pour lui parler et l'examiner. Tout cela doit se faire dans un cadre de respect et de politesse.

L'étudiant découvrira que certains patients fournissent une liste de signes, petit à petit, concernant des événements apparemment sans lien les uns avec les autres, situation que l'étudiant estimera tout d'abord complètement hors de propos. Pour le malade, ces circonstances peuvent apparaître comme les causes de sa maladie. L'étudiant essaiera de rediriger l'interrogatoire en posant les questions adéquates à la situation.

L'étudiant ne doit pas se laisser influencer par le diagnostic du patient, d'un parent ou même du médecin traitant. Il doit se faire sa propre opinion en parlant et en examinant le malade. Il doit apprendre aussi à clarifier certains détails que le malade a oubliés. Il doit aussi apprendre à être un bon auditeur et « écouter » le malade.

Les patients sont souvent très différents. Certains exposeront une liste chronologique, extrêmement détaillée de tous leurs symptômes ; d'autres citeront divers symptômes mineurs apparemment sans liens ; d'autres auront des difficultés à parler...

La plupart des patients ne seront pas offensés si l'étudiant les interrompe poliment (pour mettre fin à des détails sans importance), il doit juste leur faire comprendre que leurs problèmes l'intéressent.

L'étudiant doit également garder un contact visuel avec le malade car ceci l'aidera à établir une relation de confiance avec le patient et renforcer l'impression que l'on s'intéresse à lui. Il doit prendre des notes pendant que le malade parle, ces notes serviront d'ossature pour la rédaction de l'observation médicale.

L'étudiant doit toujours faire connaître au médecin traitant toute nouveauté que pose le patient. Il devra raccourcir l'entretien si le patient est très malade.

Chapitre 22 : Relation étudiant-malade

I. Confidentialité

La prise de notes cliniques comporte des informations confidentielles et il est d'une importance vitale de protéger cette confidentialité.

L'étudiant doit accéder au dossier médical, le lire, écrire des notes dans le respect total du secret professionnel. Il est tenu au respect de la vie privée et des droits du patient.

II. Mise en place

L'interrogatoire doit se faire au lit du malade ou à la consultation dans un cadre calme, sans bruit dérangeant ou interruption quelque soit sa nature afin de discuter avec le patient dans un climat de confiance.

L'étudiant doit s'assurer que l'heure choisie pour voir le patient est appropriée, en dehors des périodes de repos ou des périodes des visites familiales.

III. L'étudiant lui-même

Le jugement que porte un patient sur l'étudiant qu'il voit pour la première fois est d'abord basé sur son apparence.

L'étudiant doit porter une blouse blanche propre. Sa tenue vestimentaire doit être respectueuse et son hygiène corporelle doit être correcte. Le port du badge est obligatoire et son comportement doit être irréprochable envers les malades et envers l'ensemble de l'équipe.

L'étudiant fait partie de l'équipe soignante, il doit participer à toutes les activités du service, tout cela dans un cadre de respect mutuel.

IV. Communication avec le malade

Les bases de la communication avec le patient nécessitent des mécanismes et des temps d'adaptation qui permettront à la communication de s'établir de manière la plus satisfaisante possible dans les deux sens. Cette communication est à la fois verbale et non verbale.

L'étudiant doit apprendre l'empathie, c'est-à-dire la capacité à mettre en place une relation de soutien et compassion vis-à-vis du patient.

Chaque patient a une personnalité différente à laquelle l'étudiant doit s'adapter dans la relation médicale qu'il établit à partir de la demande exprimée par le patient.

Chapitre 23 : Rédaction de l'observation médicale

I. Principe

L'observation doit être écrite aussitôt que possible. Elle doit être rédigée en termes clairs, simples et précis, en suivant un ordre rigoureux, essentiellement chronologique.

La description des principaux symptômes doit tenir compte des caractéristiques clés : siège, quantité ou gravité, qualité, chronologie, circonstance de survenue, facteurs accentuant ou atténuant les symptômes et manifestations associées.

On évitera les longues listes de constatations négatives et on n'emploiera d'abréviations et de symboles que s'ils sont d'usage courant.

II. Examen initial ou à l'entrée

- **Sommaire de l'observation** : il comprend l'état civil du malade (nom, prénom, âge) ; la date, le lieu et le motif d'hospitalisation ; le nom du médecin qui adresse le patient.
- **Antécédents personnels et familiaux** : avec un résumé des hospitalisations antérieures.
- **Histoire de la maladie** : reprenant dans l'ordre chronologique les symptômes apparus et les traitements suivis.
- **Examen physique** : comprendra l'examen général et les examens des divers organes.
- **Examens complémentaires** : comprendra les examens biologiques et les examens d'imagerie en fonction des signes cliniques.
- **Conclusion** : elle doit résumer en quelques lignes tous les éléments précédents, énoncer les hypothèses diagnostiques, proposer les examens complémentaires et

l'avis de spécialistes envisagés pour confirmer ou infirmer les diagnostics, donner son pronostic quand c'est possible, indiquer le traitement initial s'il y a lieu et les éléments de surveillance indispensables pour le contrôle de l'évolution.

III. Évolution dans le service

L'évolution clinique est rapportée : régression des signes, apparition de nouveaux signes, modification d'anomalies biologiques.

Les résultats des examens complémentaires sont rapportés dans l'ordre chronologique en mentionnant la date et la nature de l'examen.

L'évolution de la réflexion est rapportée de façon à pouvoir suivre la démarche médicale.

IV. Conclusion de sortie

Lorsque la sortie du malade est décidée, l'étudiant notera la date de sortie, l'état clinique du malade, le diagnostic retenu, le traitement à poursuivre, la destination du malade (retour à domicile, transfert dans un autre service), la date de l'éventuel rendez-vous de consultation.

Chapitre 24 : Interrogatoire du malade

I. Présentation du malade

L'identité du malade comportera le nom et prénom du malade, le sexe, l'âge, le statut marital, la profession actuelle et passée, le lieu de résidence et l'existence d'un organisme mutualiste (privé ou publique) qui le prend en charge.

II. Le motif d'hospitalisation

Il précisera la raison qui a amené le malade à consulter ou à être hospitalisé. Il est souhaitable qu'il y ait un seul motif d'hospitalisation : fièvre, douleur, dyspnée, fatigue généralisée...

III. Antécédents du malade

1. Antécédents personnels

1.1. Médicaux

Maladies (exemples : diabète, hypertension artérielle, tuberculose, VIH, asthme), il faut toujours préciser la date de début, les noms des médicaments, la posologie, les effets, l'évolution, en demandant les ordonnances et éventuellement en faisant apporter les boîtes présentes au domicile.

Les maladies de l'enfance telles que la rougeole, la rubéole, les oreillons, la varicelle, le rhumatisme articulaire aigu...

Rechercher la notion de prise médicamenteuse, ou prise de substances toxiques, plantes...

Rechercher la notion d'exposition à des toxiques ou à des irradiations (personnel travaillant en radiologie ou radiothérapie ou en médecine nucléaire).

Rechercher un antécédent de néoplasie ou de traitement par radiothérapie.

Rechercher la notion d'une maladie cardiaque, néphrologique, neurologique ou autre.

Hospitalisations, consultations et examens spécialisés antérieurs.

1.2. Chirurgicaux

Préciser s'il y a eu lieu des interventions chirurgicales, leur indication, traumatismes ou autre ; tout en mentionnant pour les interventions lourdes, la date, le nom du chirurgien, le nom de l'hôpital ou de la clinique, et l'évolution après l'acte.

1.3. Toxiques

Tabagisme (dose totale de tabac consommée en paquets année), alcoolisme (type, ancienneté), consommation de drogues (types, durée).

1.4. Gynéco-obstétricaux

Il précisera la date des premières règles, le cycle menstruel (durée, abondance, douleurs...), nombre de grossesses, avortements spontanés, contraception (ancienneté, type et tolérance).

1.5. Psychiatriques

Troubles et temporalité, diagnostic, hospitalisations et traitements.

2. Antécédents familiaux

Parents et fratrie : état de santé, âge, cas similaire dans la famille et cause de décès.

Maladies familiales particulières : cardiovasculaires, diabète, goutte, tuberculose...

IV. Histoire de la maladie

L'étudiant laisse d'abord le malade expliquer spontanément les troubles qui l'ont amené à consulter, tout en essayant de lui faire préciser certains mots ambigus.

Dans un deuxième temps, il faut préciser les signes en posant des questions dans un langage approprié et compréhensible, notamment : la date de début, la nature, la modalité d'apparition (aiguë, subaiguë, chronique), l'évolution.

1. Signes généraux

L'interrogatoire fait également préciser les symptômes généraux (signes qui accompagnent une affection sur le plan général) : modifications de la température, du poids, troubles de l'appétit, du sommeil, asthénie....

- **Asthénie** : sensation anormale de lassitude limitant les performances physiques, mais persistant au repos, (à l'inverse de la fatigue qui est un état physiologique qui disparaît au repos). Pour évaluer l'intensité de l'asthénie on cherche son retentissement sur la vie quotidienne (suppression des activités physiques, arrêts de travail, nécessité de s'allonger dans la journée...).

Elle doit être distinguée d'autres symptômes avec lesquelles les malades la confondent parfois : dyspnée (sensation d'essoufflement ou de respiration pénible), lipothymie (malaise paroxystique se caractérisant comme une sensation brutale de fatigue intense).

- **Anorexie** : diminution ou perte totale de l'appétit. Au cours des hémopathies malignes, l'anorexie peut être expliquée par : la modification du métabolisme, la peur et le stress, le traitement anticancéreux.
- **Amaigrissement** : c'est une diminution d'au moins 5 % du poids corporel. Il est considéré significatif s'il survient en moins de 6 mois. Au cours des hémopathies malignes, il peut être expliqué par plusieurs mécanismes : l'anorexie (due à la libération de facteurs hormonaux par la tumeur), les anomalies de goût, l'hypercatabolisme, une compression ou sténose du tube digestif, iatrogène (en lien avec la chimiothérapie ou la radiothérapie ayant comme effets secondaires des vomissements et des diarrhées).
- **Fièvre** : température $\geq 38^\circ$. Différentes étiologies sont possibles : infections, maladies inflammatoires, thromboses, hémopathies malignes...

- **Sueurs** : surtout nocturnes, expliquées par l'augmentation des facteurs déclenchant une sécrétion sudoripare thermorégulatrice (interleukine-6).

2. Signes fonctionnels

Ce sont les plaintes du malade et les signes qu'il ressent.

- **Céphalées, vertiges, bourdonnement d'oreilles** : Ces signes neurosensoriels peuvent être expliqués par une hypoxie cérébrale secondaire à une anémie.
- **Dyspnée** : C'est une difficulté respiratoire survenant pour des activités usuelles qui, normalement, n'entraînent aucune gêne. C'est une sensation subjective. Au cours des anémies, la dyspnée est expliquée par une hypoxie secondaire à un taux bas d'hémoglobine. L'anémie est caractérisée par une dyspnée à l'effort puis au repos.
- **Dysphagie** : C'est une sensation de gêne ou d'obstacle à la progression des aliments survenant au cours de la déglutition. Elle peut être liée à la présence d'angines chez un patient ayant une leucémie aiguë.
- **Douleurs osseuses** : il faut préciser : leur intensité, le rythme (permanentes, intermittentes), le siège, avec ou sans irradiation, leur réponse aux antalgiques. Ils peuvent faire partie du tableau clinique de plusieurs hémopathies : myélome multiple, drépanocytose...
- **Prurit** : peut accompagner certaines maladies hématologiques comme la polyglobulie de Vaquez (prurit accentué par le contact de l'eau chaude) ou la maladie d'Hodgkin.
- **Hémorragies extériorisées** : Épistaxis, gingivorragies, hémoptysie, hématomèse, méléna, rectorragie, hématurie, ménorragies, métrorragies.
- **D'autres signes sont à rechercher** : signes cardiovasculaires (douleur thoracique, perte de connaissance, palpitations, douleurs des membres inférieurs...), signes pulmonaires (toux, expectoration...), signes digestifs (nausées, vomissements, constipation, diarrhée...), signes urogénitaux (douleurs lombaires, dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnelles...), signes locomoteurs (douleurs musculaires, raideur, blocage...), signes neurologiques (troubles de motricité, troubles visuels, auditifs...).

Chapitre 25 : Examen physique

Ce sont les signes que l'on recueille lors de l'examen clinique.

I. Examen général

Il permet d'obtenir une vue d'ensemble sur l'état de santé global.

Il comprend : la taille, le poids, la surface corporelle, la température, la tension artérielle, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire.

L'examen général appréciera également l'état des conjonctives (décolorées ou normocolorées), l'état général du malade (bon ou mauvais, valide ou grabataire, conscient, obnubilé, comateux...).

Une échelle de performance (Performans status) permet d'évaluer l'état de santé général et les activités du quotidien effectuées par des patients atteints de cancer.

Tableau III : Échelle de performance (performans status)

Performans status	
0	Asymptomatique, activité normale
1	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger, ex : travail de bureau ou ménage)
2	Symptomatique, alité moins de 50% de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de lui-même mais incapable de produire un travail léger)
3	Symptomatique, alité plus de 50% de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de lui-même de manière limitée, alité plus de 50% de la journée)
4	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de lui-même, confiné au lit ou au fauteuil)
5	Mort

II. Examen de la peau, des muqueuses et des phanères

Il apprécie l'état de la peau, des muqueuses et des phanères : couleur, chaleur, pigmentation, purpura, angiome, œdèmes, pli cutané.

1. Examen de la peau

- **Pâleur cutanée** : coloration de la peau plus claire que d'habitude. Elle doit être recherchée au niveau des paumes et des plantes. Les anémies s'accompagnent d'une pâleur généralisée, expliquée par la baisse du taux d'hémoglobine, pigment coloré qui donne sa couleur rouge aux hématies. La pâleur est très variable d'un patient à l'autre et peu proportionnelle au taux d'hémoglobine.
- **Ictère cutané** : coloration jaune, plus ou moins intense de la peau et des muqueuses ; due à l'imprégnation des tissus par la bilirubine. Il peut être secondaire à une hémolyse.
- **Érythrose** : coloration rouge permanente de la peau apparaissant principalement au niveau du visage et des paumes. Elle est expliquée par une polyglobulie.
- **Purpura** : lésion cutanée ou muqueuse spontanée résultant de l'extravasation des hématies hors des vaisseaux. Il se présente sous forme de taches rouges pourpres, non effaçables à la vitropression. Le purpura prédomine habituellement sur les membres inférieurs et les régions déclives, mais peut siéger au niveau de toutes les régions du corps. Des lésions d'âges différents peuvent coexister, prenant les diverses teintes de la biligénie.

Le purpura peut être :

- pétéchial : fait de petites taches multiples punctiformes ou lenticulaires.
- ecchymotique : fait de larges placards plus ou moins étendus.
- en vibices : fait de traînées linéaires siégeant au niveau des plis de flexion (coudes, genoux).
- nécrotique : avec une zone de nécrose.

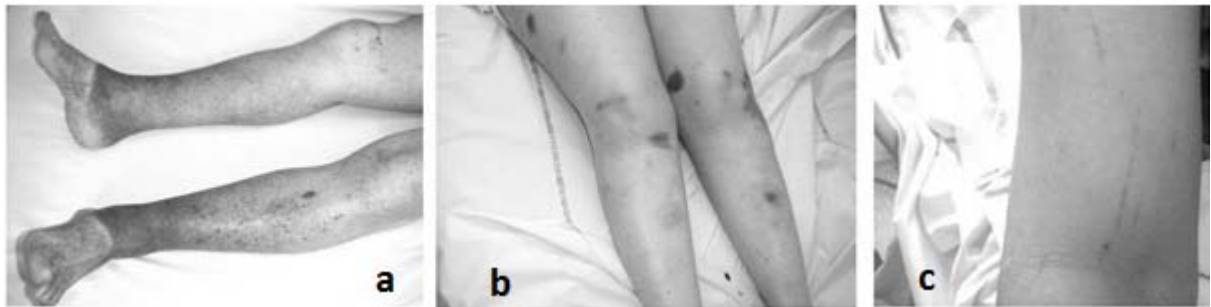


Figure 34 : Types de purpura (a : pétéchial (macules punctiformes), b : ecchymotique (en placard), c : vibice (stries linéaires)).

- **Leucémides** : lésions infiltrées enchâssées dans le derme (nodules) de couleur violacée. On les retrouve au cours des leucémies aiguës.



Figure 35 : A: multiples lésions érythémateuses causées par des infiltrations leucémiques.
B: lésion nodulaire cutanée leucémique.

2. Aspect des muqueuses

- **Pâleur des muqueuses** : à rechercher au niveau de la conjonctive de la paupière inférieure, des lèvres et des gencives.



Figure 36 : Pâleur conjonctivale

- **Hyperhémie des muqueuses** : coloration rouge permanente des muqueuses (conjonctivale, buccale). Elle peut être expliquée par une polyglobulie.
- **Ictère conjonctival et subictère** : le subictère est une forme atténuée d'ictère perceptible seulement au niveau des conjonctives.
- **Perlèche** : intertrigo de la commissure labiale, uni ou bilatéral, où le fond du pli est érythémateux, fissuraire et macéré. C'est une lésion douloureuse qui entraîne une limitation de l'ouverture buccale. La perlèche peut être secondaire à une carence martiale ou à une carence en vitamine B9 ou B12.



Figure 37 : Perlèche

- **Chéilite** : inflammation de la muqueuse labiale. Elle peut être d'origine carencielle (manque en vitamine B12, en fer, vitamine C).
- **Hypertrophie gingivale** : observée dans certaines leucémies aiguës.



Figure 38 : Hypertrophie gingivale au cours d'une leucémie aiguë

- **Gingivorragies** : peuvent être spontanées (lors d'un syndrome hémorragique) ou liées à la prise d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire.
- **Glossite** : inflammation de la muqueuse linguale. Elle se caractérise par une langue rouge vif, luisante, dépapillée (lisse). Elle accompagne les carences en fer, vitamines B9 et B12.



Figure 39 : Glossite avec atrophie des papilles linguales

- **Purpura des muqueuses** : À rechercher au niveau de la face interne des joues et au niveau du voile du palais. Il constitue un signe de gravité d'une thrombopénie.

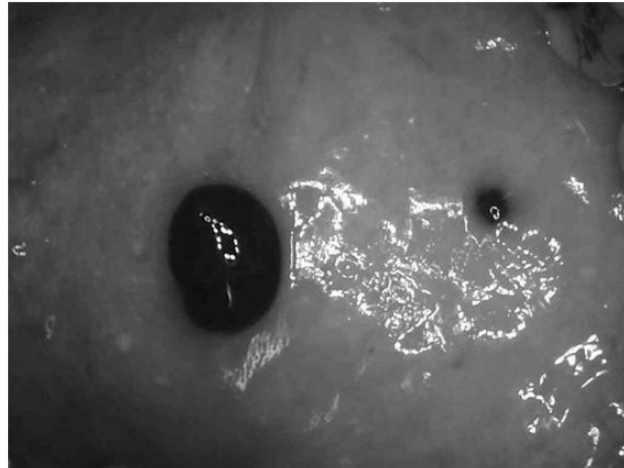


Figure 40 : Bulle hémorragique au niveau de la face interne de la joue

- **Angines** : rentrent dans le cadre d'un syndrome infectieux au cours des leucémies aiguës, et peuvent aller jusqu'à un aspect ulcéro-nécrotique.

3. Aspect des phanères

Les troubles de phanères peuvent s'installer suite à une carence martiale (hypoxie).

- **Cheveux et poils** : aspect mou, sec et cassant.
- **Ongles** : ongles cassants, Koïlonychie (anomalie de la forme des ongles lui donnant un aspect concave en cuillère).



Figure 41 : Koïlonychie

III. Examen des aires ganglionnaires

L'adénopathie est une hypertrophie pathologique d'un ganglion lymphatique mesurant plus de 1 cm.

Une hypertrophie modérée < 1 cm est banale en particulier pour les ganglions cervicaux et inguinaux, et témoigne de plaies cutanées nombreuses et d'infections ORL récidivantes avec hypertrophie réactionnelle physiologique du ganglion.

Une adénopathie (ADP) peut résulter d'une réponse immunitaire physiologique par stimulation antigénique locorégionale ou générale par un micro-organisme; d'une stimulation anormale dans le cadre de maladie auto-immune; d'un envahissement ganglionnaire par des cellules tumorales dans le territoire de drainage, ou d'origine médullaire (leucémie aiguë lymphoblastique); d'une prolifération locale des cellules lymphoïdes dans le cas des lymphomes.

Il faut éliminer tout d'abord certains diagnostics différentiels : territoire cervical (anévrisme carotidien, tumeur du glomus carotidien, goitre, adénome thyroïdien, hypertrophie ou cancer de la glande parotide), territoire axillaire (hidrosadénite, tumeur costale), territoire inguinal (hernie inguinale ou crurale, kyste du cordon spermatique, anévrisme artériel, ectasie veineuse), tous les territoires : lipome, kyste sébacé, fibrome, neurinome, abcès.

Toutes les aires ganglionnaires doivent être palpées. Il est de bon usage, lorsqu'il y a plusieurs ADP de faire une représentation schématique du corps avec indication des différentes localisations.

Devant chaque ADP, il faut préciser la taille (de quelques millimètres à plusieurs centimètres), le nombre (unique isolée ou multiples), le caractère (uni ou bilatéral, symétrique ou non), la consistance (molle, ferme, dure), l'aspect inflammatoire (rougeur, chaleur, douleur), la présence ou non de fistulisation, la mobilité par rapport aux plans superficiel et profond, la présence d'éventuels signes de compression.

Une ADP douloureuse, inflammatoire et mobile fait évoquer une étiologie infectieuse. Par contre, une ADP dure, pierreuse, indolore, fixée est évocatrice d'une pathologie maligne.

Les ganglions profonds ne peuvent pas être explorés cliniquement.

Quand il existe une ou plusieurs ADP dans le même territoire ganglionnaire, l'examen du territoire de drainage est fondamental.

Il existe 3 principales aires ganglionnaires : inguinales, axillaires et cervicales (qui regroupe les régions ganglionnaires occipitale, spinale, sous-maxillaire, sous-mentonnière, prétragienne, rétro-auriculaire, jugulo-carotidienne, sus-claviculaire).

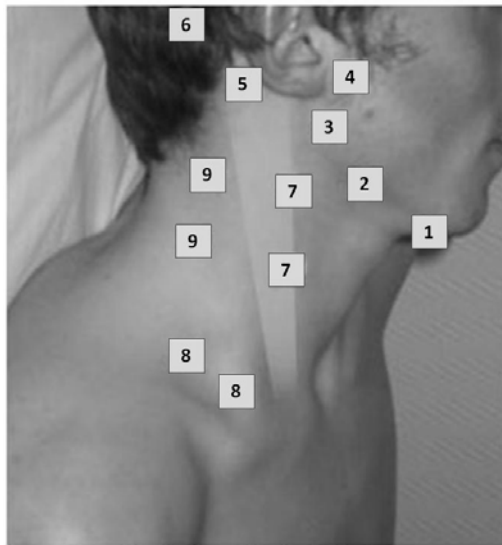


Figure 42 : Aires ganglionnaires cervicales

(1 : Sous-mentonnier ; 2 : sous-maxillaire ; 3 : parotidien ; 4 : pré-tragien ; 5 : rétro-auriculaire ou mastoïdien ; 6 : occipital ; 7 : cervical antérieur ou jugulo-carotidien ; 8 : sus-claviculaire ; 9 : cervical postérieur ou spinal)

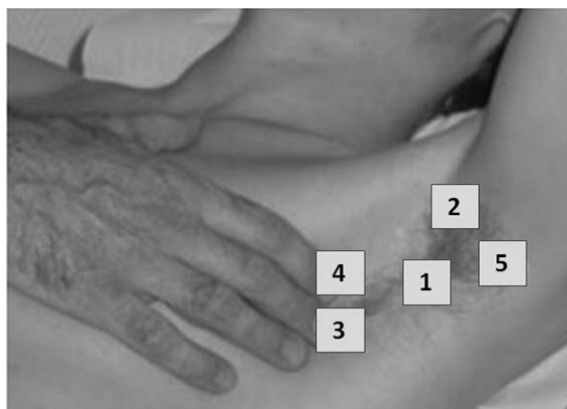


Figure 43 : Aires axillaires

(1 : Central ; 2 : latéral ; 3 : pectoral ; 4 : sous-claviculaire ; 5 : sous-scapulaire)



Figure 44 : Aires épitrochléennes

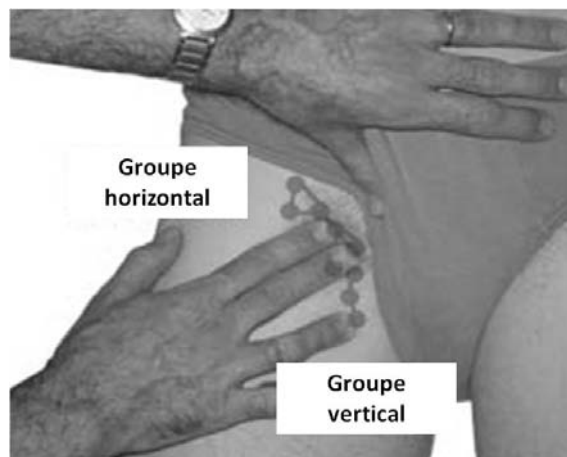


Figure 45 : Aires inguinales et rétro crurales

IV. Examen de la rate

La **splénomégalie** est l'augmentation du volume de la rate qui devient palpable. Quand la rate augmente de volume, elle déborde du rebord inférieur costal gauche vers la fosse iliaque gauche. Normalement, la rate n'est pas palpable. Toute rate palpable est pathologique et nécessite une enquête étiologique.

Il existe deux techniques pour examiner la rate.

Patient en décubitus dorsal : jambes fléchies, paroi abdominale détendue ; examinateur à droite, main à plat sur l'abdomen déprimant doucement la paroi.

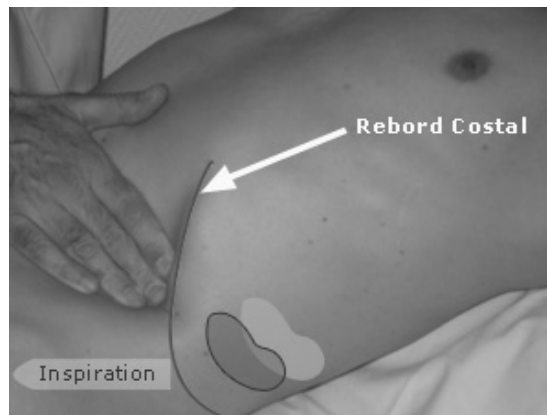


Figure 46 : Examen de la rate

Patient en décubitus latéral droit : le patient soulève le bras gauche derrière la tête. La palpation débute en bas, dans la fosse iliaque droite, pour détecter les splénomégalias volumineuses. Puis elle remonte progressivement vers la région sous-costale. On demande au patient d'inspirer profondément. En cas de splénomégalie le pôle inférieur vient buter contre les doigts de l'examineur car la rate est mobile à l'inspiration. Son bord antéro-interne crénelé est caractéristique.

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans le développement d'une splénomégalie : séquestration splénique des hématies (destruction des GR altérés ou anormalement fragiles), métaplasie myéloïde de la rate (la rate peut retrouver une capacité à générer des cellules myéloïdes), prolifération cellulaire bénigne ou maligne, hypertension portale entraînant une congestion splénique, surcharge lors de certaines maladies métaboliques, splénomégalie infectieuse, des maladies de système, syndrome d'activation macrophagique (suite à la fonction immunitaire de la rate).

Il faudra éliminer certains **diagnostics différentiels** de la splénomégalie. Une masse de l'hypochondre gauche fait discuter : un gros rein tumoral ; une tumeur de la queue du pancréas, du lobe gauche hépatique, du colon gauche, de l'estomac, de la surrénale.

Dans les splénomégalias volumineuses, le pôle inférieur peut atteindre la fosse iliaque et dépasser l'ombilic.

V. Examen du foie

Rechercher une hépatomégalie dont il faut mesurer la flèche hépatique, et préciser les caractéristiques de son bord inférieur (régulier ou irrégulier, mousse ou tranchant).

VI. Examen abdominal

Rechercher un ictère, subictère, voussure abdominale, circulation veineuse collatérale, défense, contracture, hernie abdominale, ascite, signes d'insuffisance hépatocellulaire, signes d'hypertension portale, signes de cholestase, toucher rectal.

VII. Examen cardiovasculaire

Apprécier le rythme cardiaque, palper le choc de pointe, auscultation à la recherche de souffle systolique, frottement, signes d'insuffisance cardiaque droite et gauche. Rechercher les signes d'endocardite infectieuse et du syndrome cave supérieur.

Examiner les pouls périphériques, chercher les signes de thrombose veineuse (diminution du ballotement des mollets – membre inférieur chaud et douloureux – signe de Homans positif), insuffisance veineuse des membres inférieurs (varices), ulcère de jambe.

VIII. Examen pleuropulmonaire

Apprécier la forme du thorax, le type de respiration, rechercher une cyanose, circulation collatérale.

Signes de lutte respiratoire, polypnée, hippocratisme digital, syndrome d'épanchement pleural, chercher les manifestations d'une tumeur médiastinale (gêne douloureuse médiosthoracique – névralgies – dyspnée – dysphagie – odyndophagie – dysphonie – syndrome cave supérieur, hoquet rebelle).

Rechercher des râles, frottements pleuraux ou souffles.

IX. Examen uronéphrologique

Contact lombaire, caractères sexuels secondaires (retard pubertaire), priapisme, augmentation du volume des testicules.



Figure 47 : Grosses bourses suite à l'augmentation du volume des testicules au cours d'une LAL de l'enfant

X. Examen neurologique

Rechercher un syndrome extrapyramidal, syndrome pyramidal, syndrome cordonal postérieur, syndrome de compression médullaire, syndrome de la queue de cheval, atteinte des paires crâniennes, douleurs radiculaires, signes d'hypertension intracrânienne.

Il faut donc apprécier les fonctions supérieures (conscience, langage, orientation), force musculaire, le tonus musculaire, réflexes ostéotendineux, sensibilité, coordination des mouvements, nerfs crâniens.

XI. Examen ostéoarticulaire

Rechercher une chaleur à la palpation, un épanchement articulaire.

Os : douleur provoquée, tuméfaction, déformation.

Articulations : aspect, dynamique articulaire.

Rachis : anomalie de courbure, mobilité, contracture, point douloureux.

Rechercher également des fractures osseuses (spontanées ou provoquées par des traumatismes minimes).

XII. Examen gynécologique

Examen des seins, examen des organes génitaux.

XIII. Examen endocrinologique

Thyroïde (examineur placé derrière le patient, doigts placés sur le cou du patient, index en dessous du cartilage cricoïde, la glande thyroïde est mobile avec les mouvements de déglutition), parathyroïdes, surrénales, appareil génital.

XIV. Examen ORL

Oreilles : pavillon de l'oreille et tympans.

Nez et sinus : muqueuse nasale, palpation des sinus frontaux et maxillaires.

Cavité buccale : langue, dents, gencives, amygdales, pharynx.

XV. Examen Ophtalmologique

Inspection des globes oculaires et des paupières ; aspect des pupilles ; mobilité des globes oculaires ; champ visuel. Rechercher un sarcome orbitaire (chlorome).

Rechercher une hémorragie conjonctivale.

Examen au fond d'œil à la recherche d'une hémorragie rétinienne, œdème...

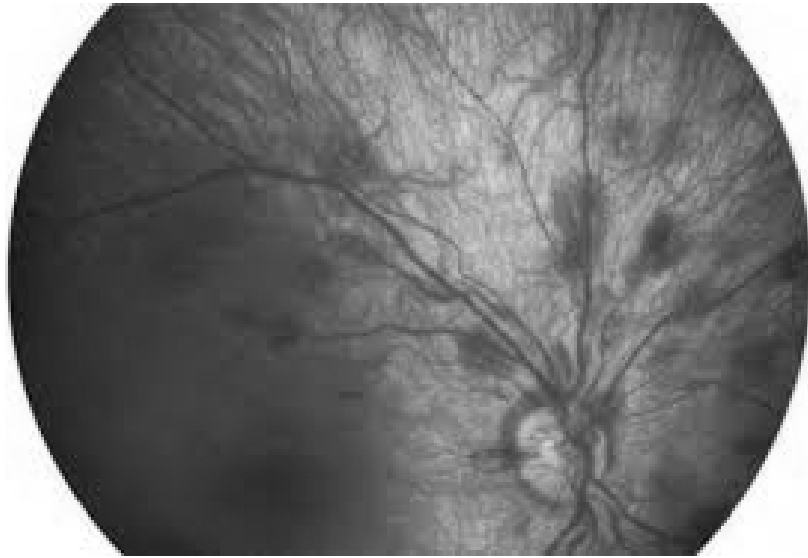


Figure 48 : Hémorragie rétinienne au fond d'œil



Figure 49 : Chlorome de l'œil droit au cours d'une LAM



Troisième partie :
Examens Complémentaires
En Hématologie



Chapitre 26 : Hémogramme normal

I. Introduction

L'hémogramme est une analyse à la fois **qualitative** et **quantitative**. Elle est réalisée en routine par des **automates**. Elle étudie les éléments figurés du sang : globules rouges, globules blancs et plaquettes.

C'est un examen qui permet de déterminer le nombre absolu par unité de volume de sang (en giga/l) de chaque type d'éléments figurés du sang en suspension dans le plasma.

II. Indications

C'est un **examen d'orientation** très important devant de très nombreux symptômes :

- les différents éléments du **syndrome anémique** : pâleur, asthénie, dyspnée, tachycardie, œdèmes des membres inférieurs... ;
- un **syndrome hémorragique** ;
- un **syndrome infectieux** aigu ou chronique, compliqué ou non ;
- des symptômes évoquant une **polyglobulie** : érythrose, signes neurosensoriels, thrombose.. ;
- la présence d'**adénopathie** ou d'une **splénomégalie** ;
- un **ictère**...

Un hémogramme doit être pratiqué en urgence devant :

- un état de choc,
- une pâleur intense,
- une angine ulcéro-nécrotique ou résistante aux antibiotiques,
- une fièvre élevée après prise de médicament, surtout après chimiothérapie,
- une fièvre résistante aux antibiotiques,
- un purpura pétéchial avec syndrome hémorragique.

III. Prélèvements

Le prélèvement de sang pour la réalisation d'un hémogramme est effectué le plus souvent dans une **veine périphérique**, plus rarement par **prélèvement capillaire** (pulpe du doigt).

La procédure de réalisation est **simple** mais doit être **parfaitement respectée** pour éviter les incidents, aussi bien pour le patient que pour le préleveur, et assurer une analyse de bonne qualité par le laboratoire.

Cette **étape préanalytique** est sous la responsabilité du biologiste, même si elle est souvent effectuée en dehors du laboratoire (services, cliniques, prélèvements à domicile), qui doit donc en **connaître tous les pièges** pour distinguer, lors de la validation, les anomalies de l'hémogramme liées à un **problème de prélèvement** de celles en rapport avec une **vraie pathologie**.

On prélève 5ml de sang. L'anticoagulant de choix est l'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique) qui préserve le volume globulaire et ne modifie donc pas l'hématocrite.

Si le malade est perfusé, on prélève le membre opposé. Lorsque le prélèvement est fait sur un cathéter, celui-ci doit être suffisamment purgé.

Chez le nourrisson et le nouveau-né, on peut réaliser un **prélèvement capillaire** de quelques millilitres au niveau du versant externe de l'**annulaire** ou au niveau du **talon** (microméthode). Il n'est pas nécessaire que le patient soit à jeun.

Le ou les tubes doivent être identifiés (étiquetage) immédiatement (nom, prénom, numéro...).

Les informations (sur une feuille de demande par exemple) doivent accompagner le prélèvement (date, heure, renseignements cliniques et thérapeutiques) sont nécessaires pour l'interprétation des résultats.

Les tubes doivent être placés dans des sachets en plastique et acheminés au laboratoire à température ambiante dans les délais les plus brefs.

On conseille de faire un frottis dans un délai de moins de trois heures.

L'analyse sur automate reste fiable jusqu'à 6 heures.

IV. Méthodes

1. Méthodes classiques

Les méthodes classiques sont manuelles. Elles permettent :

1.1. La numération globulaire

Elle détermine le nombre de leucocytes, d'hématies et de plaquettes ou thrombocytes. Elle se fait en cellule hématimétrique avec comptage au microscope optique.

1.2. Le dosage de l'hémoglobine

Il se fait à l'aide d'un colorimètre. Le résultat est exprimé en g/dl.

1.3. Le dosage de l'hématocrite

L'hématocrite (Ht) est obtenu par centrifugation du sang dans un tube à microhématocrite. Le résultat est exprimé en pourcentage (%).

1.4. Le calcul des constantes hématimétriques

- *la concentration corpusculaire ou globulaire moyenne en hémoglobine* : CCMH ou CGMH qui correspond à la concentration moyenne en Hb dans un GR.
- *La teneur corpusculaire ou globulaire moyenne en Hb* : TCMH ou TGMH qui est la quantité moyenne d'Hb contenu dans un GR.
- *Le volume moyen cellulaire ou globulaire* : VMC ou VMG qui représente le volume moyen d'un GR.

2. Méthodes automatiques

Les méthodes automatiques permettent la numération automatique globulaire et plaquettaire et le calcul des constantes ou indices hématimétriques (VGM, CCMH, TCMH).

Tableau IV : Les indices hématimétriques

Les indices hématimétriques		
VGM ou VMC (en fl (femtolitre) ou en μ^3)	Volume moyen d'un GR	(Ht/Nb de GR) x 10
TCMH ou TGMH (en pg)	Quantité moyenne d'Hb contenue dans un GR	(Hb/Nb de GR) x 10
CCMH ou CGMH (en %)	Concentration moyenne d'Hb dans un GR	(Hb/Ht) x 100

L'automatisation est caractérisée par sa **rapidité** et sa **reproductibilité** (30 secondes). Cependant, elle nécessite **un contrôle de qualité** et les méthodes manuelles restent les méthodes de référence.

Elles donnent de nouveaux indices :

- **L'indice de distribution érythrocytaire (RDW)** qui rend compte du degré d'anisocytose normalement compris entre 11,5 et 14,5%. Il est supérieur à 15% dans l'anémie ferriprive.
- **Le volume plaquettaire moyen (VMP)** qui oriente vers l'origine centrale (augmenté) ou périphérique (diminué) d'une thrombopénie.
- **Des messages et des alarmes** qui doivent être précisés sur le frottis sanguin.

Ces méthodes automatiques peuvent exécuter **jusqu'à 100 examens par heure**. La formule est entièrement automatisée avec les automates de dernière génération type Coulter STKS*, Technicon H*1, Sysmex* NE8000.

3. Le frottis sanguin

L'**analyse fine morphologique des éléments figurés du sang** (GR, Pq, GB) ne peut se faire que sur un frottis sanguin : étalement de sang sur une lame de verre coloré au May Grunwald Giemsa (MGG).

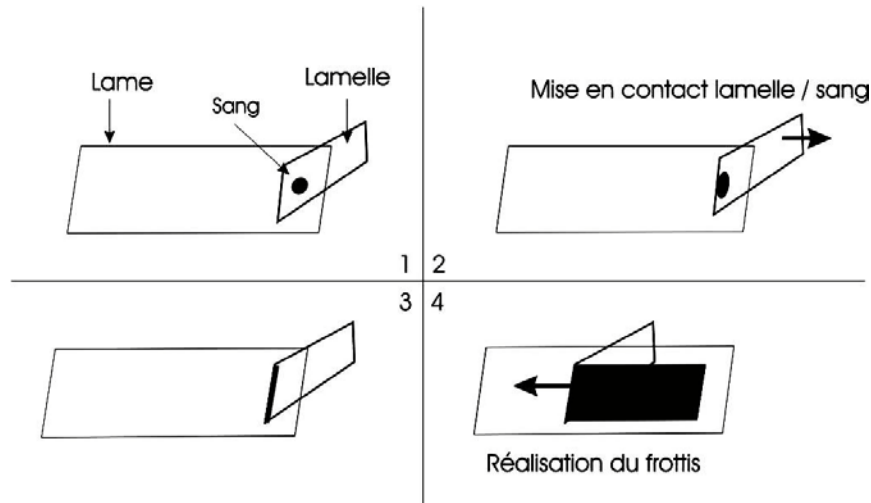


Figure 50 : Les 4 étapes de réalisation d'un frottis sanguin

Le frottis permet d'établir la **formule leucocytaire**, de confirmer les constantes hématimétriques et de déterminer d'autres anomalies des GR, des GB et des Pq non révélées par les automates.

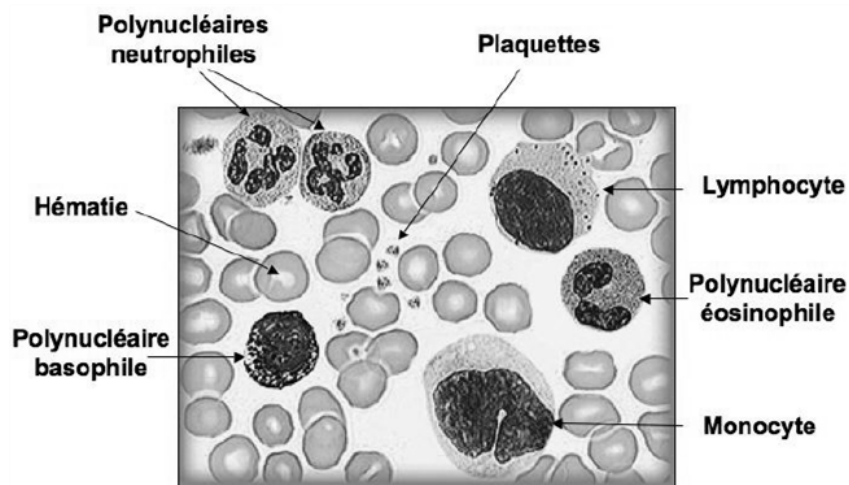


Figure 51 : Les différentes cellules d'un frottis sanguin normal

Les automates ne permettent pas une étude fine de la morphologie des GR, GB et des plaquettes. Aussi, le médecin devra spécifier dans sa prescription le frottis sanguin en cas de recherche particulière.

La bonne qualité du frottis est un préalable indispensable à l'analyse du frottis de sang après coloration. Un frottis mal fait risque d'être la source d'erreur.

4. La numération des réticulocytes

Le taux de réticulocytes ou GR jeunes reflète le taux de production médullaire de l'érythropoïèse et donc le renouvellement érythrocytaire. Ce sont des GR jeunes qui contiennent encore des ribosomes et des mitochondries leur permettant de poursuivre pendant 24 à 48 heures une faible synthèse d'hémoglobine.

Ces structures particulières n'apparaissent pas à la coloration standard (MGG) et nécessitent une coloration particulière (le bleu de crésyl brillant) sur un frottis sanguin étalé sur lame de verre.

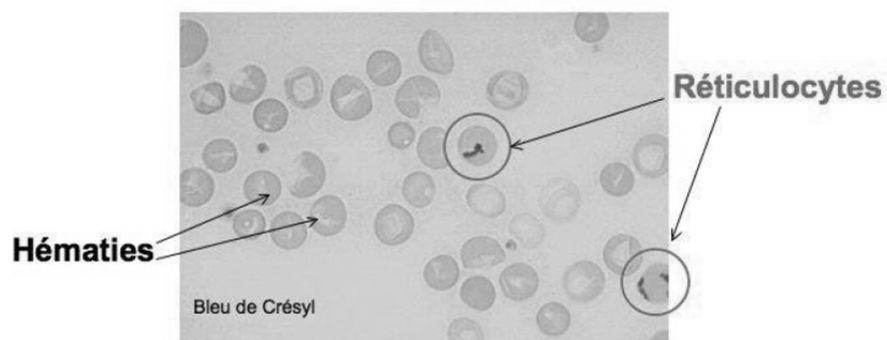


Figure 52 : Réticulocytes colorés au bleu de crésyl

Il existe actuellement une technique automatique qui permet le décompte des réticulocytes.

La numération des réticulocytes ne fait pas partie de l'hémogramme, elle doit faire l'objet d'une demande spécifique. Elle permet de différencier l'origine centrale ou périphérique d'une anémie. Elles représentent normalement 0,2 à 2% des GR soit 25 000 à 75 000/mm³).

V. Interprétation de l'hémogramme

L'HEMOGRAMME est le relevé de :

- La numération des GR, des GB et des Pq.
- Le dosage de l'Hb et de l'Ht.

- Les indices hématimétriques : VGM, CCMH, TCMH.
- La formule leucocytaire : % de chaque variété de GB.
- Le frottis sanguin : étude de la morphologie des GR, GB et des Pq.
- Mais la numération des réticulocytes ne fait pas partie de l'hémogramme.

1. Principes

Pour bien interpréter un hémogramme, il faut connaître les valeurs normales et savoir reconnaître et définir les anomalies.

Dans le sang, les cellules à compter sont en suspension dans le plasma à l'intérieur d'un système vasculaire clos. Il s'agit de déterminer la proportion de chaque catégorie cellulaire dans le sang. Chaque valeur obtenue dépend du nombre absolu de ces cellules et du volume plasmatique. Dans certains cas, il peut y avoir de **fausses variations de numération** imputables aux variations du volume plasmatique.

Le prélèvement doit être fait avec un anticoagulant solide afin d'éviter de fausser le rapport cellules/plasma (**hémodilution**). En cas de déshydratation, on a une fausse augmentation du nombre des cellules (**hémococoncentration**).

La lecture de l'hémogramme est globale et nécessite un abord logique, en interprétant lignée par lignée, du point de vue quantitatif et qualitatif (frottis) : la lignée érythrocytaire (GR, Hb, VGM, TCMH, CCMH, IDE), les plaquettes, les GB avec interprétation de la formule leucocytaire et en établissant le nombre absolu en giga/l.

WBC	5.5	$10^3/\mu\text{L}$	6.0 / 11.0	NE	53.8	%	50.0 / 80.0
RBC	5.03	$10^6/\mu\text{L}$	4.00 / 6.20	LY	37.4	%	25.0 / 50.0
HGB	15.2	g/dL	11.0 / 18.8	MO	6.5	%	2.0 / 10.0
HCT	44.5	%	35.0 / 55.0	EO	1.6	%	0.0 / 5.0
MCV	89.0	fL	80.0 / 100.0	BA	0.7	%	0.0 / 5.0
MCH	30.3	pg	26.0 / 34.0				
MCHC	34.2	g/dL	31.0 / 35.0				
RDW	17.7	%	10.0 / 20.0	NE#	2.77	$10^3/\mu\text{L}$	2.0 / 8.0
				LY#	1.92	$10^3/\mu\text{L}$	1.0 / 5.0
PLT	169	$10^3/\mu\text{L}$	150 / 400	MO#	0.33	$10^3/\mu\text{L}$	0.1 / 1.0
MPV	9.1	fL	6.0 / 10.0	EO#	0.08	$10^3/\mu\text{L}$	0.0 / 0.4
				BA#	0.04	$10^3/\mu\text{L}$	0.0 / 0.2

Figure 53 : Exemple d'un hémogramme normal

L'interprétation se fait selon le **sexe**, l'**âge** (taux d'Hb différent chez l'homme, la femme, l'enfant) et les **caractéristiques ethniques**. Il tient compte des **renseignements cliniques**.

Dans l'interprétation il faut tenir compte :

- des **chiffres absolus** et non des pourcentages des granuleux, des lymphocytes, monocytes et réticulocytes ;
- du contexte clinique.

En cas d'anomalies, un frottis sanguin s'impose. Il faut par ailleurs, éliminer les **artéfacts** tels que :

- les fausses cytopénies, souvent la thrombopénie, due à un caillot ou à un prélèvement dans une perfusion ;
- la fausse hyperplaquettose en cas de microcytose importante, les GR très microcytaires ($<36 \mu^3$) seront comptés comme des plaquettes ;
- les fausses macrocytoses : en cas d'autoagglutination donnant des VGM très élevés. Ceci est valable pour les appareils ne travaillant pas à 37° ;
- la fausse élévation de la CCMH ($>36\%$) en cas de plasma opalescent ;
- la fausse hyperleucocytose de l'érythromyélocytose : les érythroblastes (nucléés) sont comptés comme GB. Il faut penser à les retrancher du nombre des GB.

L'hyperchromie (CCMH >36 g/dl) est très rare, évoquant en premier lieu une erreur de l'hémogramme automatisé (le plus souvent liée à la présence d'une agglutinine froide perturbatrice des mesures), plus rarement une « hyperchromie vraie » (sphérocytose héréditaire).

2. Les valeurs normales

Les valeurs limites d'un hémogramme normal sont fondamentales à retenir. Les valeurs normales varient en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique.

Les valeurs de référence normales sont répertoriées dans le tableau V. Ces valeurs peuvent changer aussi d'un laboratoire à un autre, donc toujours interpréter la valeur obtenue en référence à celle donnée par le laboratoire.

Tableau V : Valeurs normales de la numération en fonction de l'âge et du sexe

	Nouveau-né	Femme	Homme	Enfant <10 ans
Hématies (million/mm³)	4,5 - 5,9	4 - 5,4	5,5 - 6	3,3 - 4
Hématocrite (%)	40 - 54	37 - 47	50 - 54	32 - 40
Hémoglobine (g/dl)	13 - 18	12 - 16	13 - 17	10 - 13
GB (/mm³)	4000 - 10000	4000 - 10000	4000 - 10000	5000 - 11000
PNN (/mm³)	2000 - 7500	2000 - 7500	2000 - 7500	2000 - 7500
PNE (/mm³)	30 - 500	30 - 500	30 - 500	30 - 500
PNB (/mm³)	10 - 100	10 - 100	10 - 100	10 - 100
Lymphocytes (/mm³)	1500 - 8000	1500 - 4500	1500 - 4500	1500 - 8000
Monocytes (/mm³)	200 - 800	200 - 800	200 - 800	200 - 800
Plaquettes (/mm³)	150000 - 400000	150000 - 400000	150000 - 400000	150000 - 400000

Chapitre 27 : Hémogramme pathologique

I. Les variations pathologiques

1. Les variations des globules rouges

1.1. L'anémie

C'est la baisse du taux de l'hémoglobine au dessous de 13 g/dl chez l'homme, de 12 g/dl chez la femme, de 14 g/dl chez le nouveau né.

a. Caractérisation de l'anémie :

Le VGM définit :

- la macrocytose lorsqu'il est supérieur à $95 \mu^3$
- la microcytose, lorsqu'il est inférieur à $85 \mu^3$
- la normocytose, si le VGM est normal ($85 \mu^3 < \text{VGM} < 95 \mu^3$).

La CCMH ou mieux la TCMH définit l'hypochromie en cas de CCMH inférieur à 32% et de TCMH inférieur à 27 pg ; et la normochromie si TCMH est supérieur à 27 pg et le CCMH est compris entre 32 et 36%.

Le taux **de réticulocytes** définit le caractère régénératif ou arégénératif de l'anémie quand il est respectivement **supérieur ou inférieur à $120\ 000/\text{mm}^3$** . L'interprétation du taux des réticulocytes tient compte du taux de l'Hb ; plus le taux de l'Hb baisse, plus le taux des réticulocytes doit augmenter.

b. Cas particulier de l'hémorragie aiguë : ne pas se fier au comptage des réticulocytes immédiat ; la réticulocytose (augmentation du nombre de réticulocytes) ne survient que 6 à 7 jours après le début de l'hémorragie du fait du délai de production des réticulocytes par la moelle osseuse.

c. Frottis :

À l'état normal tous les GR ont sensiblement la même taille, la même forme et la même coloration (cellule arrondie avec un centre clair). **Toute modification traduit un phénomène pathologique et peut orienter l'étiologie d'une anémie.** Ces anomalies sont signalées par le laboratoire après examen d'un frottis sanguin. Les appareils automatiques ne sont capables de déceler que les anomalies les plus grossières, ils ne décèlent pas par exemple les sphérocytes, les drépanocytes, les schizocytes, les cellules cibles, les inclusions cytoplasmiques.

L'examen du frottis permet également de confirmer la microcytose ou la macrocytose (VGM) et l'hypochromie (TCMH, CCMH).

Ces anomalies permettent d'orienter vers l'étiologie d'une anémie. La **morphologie des GR** doit toujours être analysée. Pour tout hémogramme, si elle n'est pas précisée c'est qu'elle est normale.

Le frottis peut mettre en évidence des érythroblastes ; ils sont comptés en plus pour 100 leucocytes : érythroblastose sanguine.

1.2. La polyglobulie

La polyglobulie se définit par :

- un taux de GR supérieur à 6 millions/mm³ (ou giga/l),
- un hématocrite supérieur à 54% chez l'homme et à 47% chez la femme,
- un taux d'hémoglobine supérieur à 18 g/dl chez l'homme et à 16 g/dl chez la femme.

2. Les variations des globules blancs

2.1. Anomalies quantitatives

La leucopénie est la diminution du taux de GB au dessous de 4000/mm³. Elle intéresse le plus souvent les polynucléaires neutrophiles (PNN) qui peuvent être inférieurs à 2000/mm³ (neutropénie) ou à 100/mm³ (agranulocytose).

Plus rarement, la baisse porte sur les lymphocytes qui sont au dessous de $1500/\text{mm}^3$ (lymphopénie) ou sur les monocytes qui sont au dessous de $200/\text{mm}^3$, définissant la monocytopenie.

L'**hyperleucocytose** est l'augmentation du chiffre des GB au dessus de $10000/\text{mm}^3$. Il peut s'agir d'une polynucléose neutrophile ($\text{PNN} > 7000/\text{mm}^3$) ou d'une hyperéosinophilie ($\text{PNE} > 500/\text{mm}^3$). Exceptionnellement, l'augmentation des polynucléaires basophiles (basocytose $\text{PNB} > 50/\text{mm}^3$) est suffisamment importante pour influencer le taux des GB.

La **monocytose** est définie par un chiffre de monocytes $> 800/\text{mm}^3$, l'hyperlymphocytose se définit par un chiffre de lymphocytes $> 5000/\text{mm}^3$.

La présence de **cellules immatures** (myélémie, blastose) et autres cellules anormales, de nature bénigne ou maligne, pose le problème de leur identification.

La **myélémie** correspond à la présence de précurseurs de la lignée myéloïde dans le sang (qui sont normalement présents uniquement dans la moelle osseuse) : myélocytes, métamyélocytes, promyélocytes, myéloblastes. Elle peut se voir dans la leucémie myéloïde chronique, au cours de la régénération après une agranulocytose, une hémolyse chronique...

Au cours de l'enfance, s'établit une formule à prédominance lymphocytaire (**inversion physiologique**) avec une tendance à une leucocytose plus élevée jusqu'à 15000. Le passage à la formule adulte se fait entre 4 et 10 ans.

L'« inversion de formule » n'existe pas (elle est simplement physiologique au cours de l'enfance).

Il est important d'interpréter les taux leucocytaires uniquement en valeur absolue afin d'éviter certaines erreurs. Par exemple :

- Ne pas parler d'hyperlymphocytose dans le cas suivant : GB = $4000/\text{mm}^3$, PNN : 20%, Lc : 80% car le taux de Lc est à 3200 et est donc normal.
- Ne pas parler de neutropénie dans le cas suivant : GB : $100\ 000/\text{mm}^3$, PNN : 5%, Lc : 95% car le taux de PNN est de $5000/\text{mm}^3$ et est donc normal.

2.2. Anomalies qualitatives

Les anomalies morphologiques identifiées sur le frottis sanguin sont très variées et intéressent surtout les leucocytes. Elles sont particulièrement fréquentes dans les myélodysplasies (états préleucémiques) :

- **PNN hypersegmentés** (mégalo-blastose).
- **PNN hyposégmentés** : anomalies de Pelger Huet (myélodysplasies).
- **PNN dégranulés ou hypergranuleux** (infection).

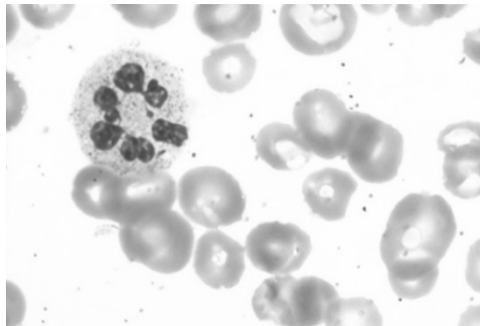


Figure 54 : Polynucléaire hypersegmenté

3. Les variations des plaquettes

Toute variation de la numération plaquettaire doit être contrôlée sur lame. L'agglutination anormale in vitro des plaquettes autour des PNN en présence d'EDTA est une cause non exceptionnelle de fausse thrombopénie décelée facilement sur le frottis sanguin et corrigée par un décompte sur prélèvement citraté (**satellitisme plaquettaire**).

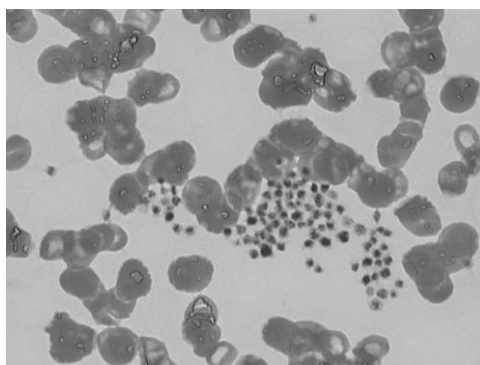


Figure 55 : Présence d'agrégats plaquettaires

II. Hémogramme pathologique : principales étiologies

1. Pathologie des globules rouges

1.1. Anomalies quantitatives

a. Anémie

Elle se définit par un chiffre d'hémoglobine <13 g/dl chez l'homme et <12 g/dl chez la femme.

On distingue plusieurs types d'anémies : anémie hypochrome microcytaire, anémie normochrome normocytaire ou macrocytaire non régénérative, anémie normochrome régénérative (Tableau VI).

Tableau VI : Principales étiologies des anémies

Anémie hypochrome microcytaire	<ul style="list-style-type: none"> -anémie par carence martiale -anémie inflammatoire -thalassémie -anémie sidéroblastique
Anémie normochrome macrocytaire arégénérative	<ul style="list-style-type: none"> -anémies mégaloblastiques -aplasie médullaire -envahissement médullaire par une hémopathie maligne ou par des métastases médullaires
Anémie normochrome normocytaire arégénérative	<ul style="list-style-type: none"> -anémie inflammatoire -anémie de l'insuffisance rénale au stade terminal -les érythroblastopénies -les envahissements médullaires par une hémopathie maligne (leucémie aiguë, lymphome...) ou métastase médullaire d'un cancer solide -tuberculose des organes hématopoïétiques -les myélodysplasies
Anémie normochrome régénérative	<ul style="list-style-type: none"> -anémies par hyperhémolyse -anémies par hémorragie aiguë

a.1. Fausses anémies :

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

En pratique les situations d'hémodilution : grossesse (à partir du 2^e trimestre), hyperprotidémie majeure, remplissage vasculaire, insuffisance cardiaque (rétention hydrosodée), hypersplénisme.

a.2. À l'inverse

Une hémococoncentration peut augmenter l'hémoglobine (déshydratation, diurétiques) et masquer une anémie.

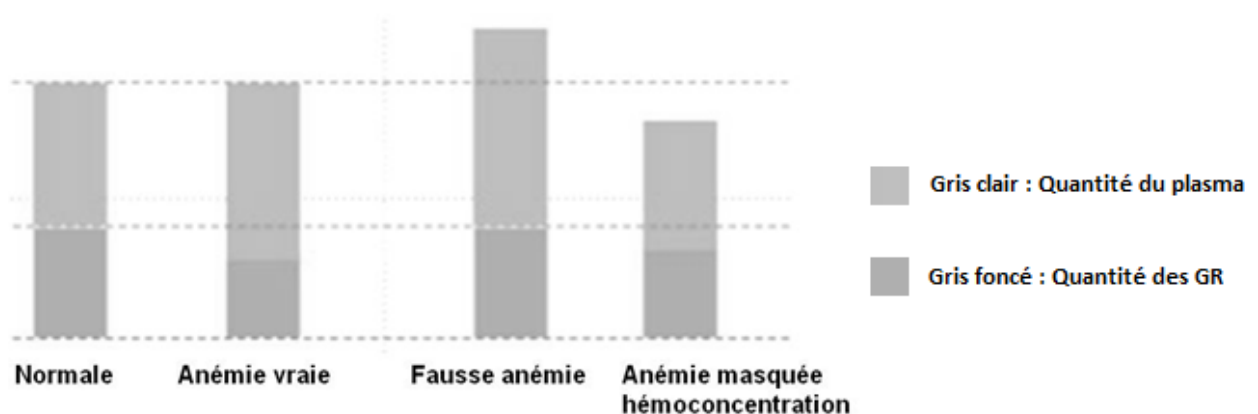


Figure 56 : Anémie et fausse anémie

b. Polyglobulie

La polyglobulie se définit par les valeurs suivantes :

- hématocrite (Ht) supérieur à 54% chez l'homme et 47% chez la femme ;
- hémoglobine (Hb) supérieure à 18 g/dl chez l'homme et supérieure à 16 g/dl chez la femme.

On distingue deux grands types de polyglobulie :

- La polyglobulie primitive : Maladie de Vaquez.

-La polyglobulie secondaire : insuffisance respiratoire chronique, cardiopathie congénitale, tabagisme, altitude, intoxication au monoxyde de carbone, sténose de l'artère rénale, tumeurs (foie, rein, cervelet, ovaire, utérus), maladie de Cushing, phéochromocytome.

1.2. Anomalies qualitatives

Les hématies ont une forme discoïde. Elles apparaissent roses avec un centre plus clair (l'hémoglobine se répartissant en périphérie).

Les différentes anomalies des globules rouges :

a. Anomalies de taille

- **Microcytose** (GR de petite taille) : carence martiale, syndrome inflammatoire, thalassémie, anémie sidéroblastique.
- **Macrocytose** (GR de grande taille) : mégaloblastose hémolyse, alcool, médicaments.
- **Anisocytose** (GR de tailles différentes) : dysérythropoïèse, non spécifique.

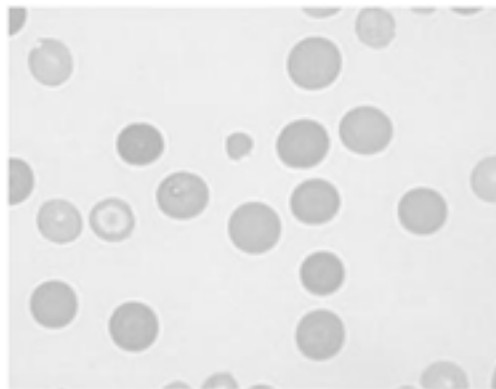


Figure 57 : Anisocytose

b. Anomalie de teinte

- **Hypochromie** (GR d'aspect pâle) : carence martiale, inflammation.
- **Anisochromie** (GR de colorations différentes) : stade initial de l'hypochromie.
- **Polychromatophilie** (GR bleutés) : hyperréticulocytose, dysérythropoïèse.

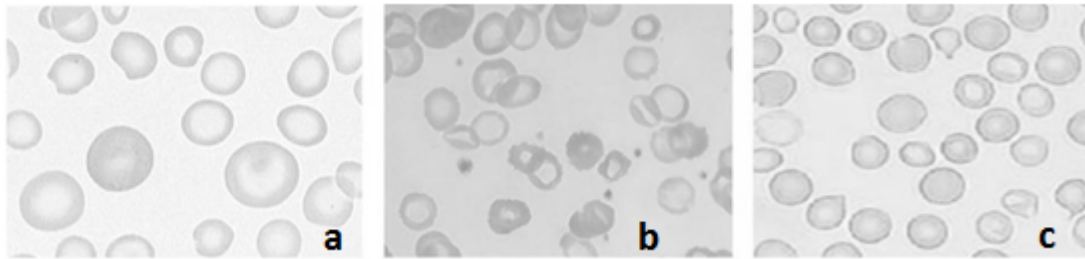


Figure 58 : a : polychromatophilie ; b : hypochromie ; c : anisochromie

c. Anomalie de forme

- **Poïkilocytose** (GR de formes différentes) : non spécifique, hémolyse, dysérythroïèse.
- **Echinocytes** (GR hérissés de spicules fins disposés régulièrement) : artefact, déficit en pyruvate kinase, insuffisance rénale.
- **Acanthocytes** (GR hérissés de spicules disposés irrégulièrement) : abétalipoprotéïnémie, insuffisance hépatocellulaire, cirrhose éthylique, asplénie.
- **Hématies cibles** (Centre foncé du GR comme une cible) : carence martiale, hémolyse constitutionnelle, thalassémie.

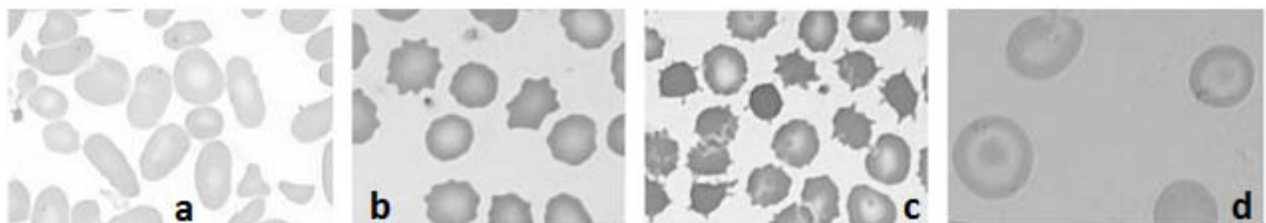


Figure 59 : a : poïkilocytose ; b : échinocytes ; c : acanthocytes ; d : hématies cibles

- **Dacryocytes** (GR en forme de larme ou de poire) : myélofibrose, dysérythroïèse.
- **Drépanocyte** (GR en faucille, en croissant) : drépanocytose.
- **Elliptocytes** (GR ovale, allongé sous forme d'ellipse) : thalassémie, carences martiales et vitaminiques, elliptocytose héréditaire.
- **Schizocytes** (GR fragmentés) : hémolyse mécanique (microangiopathies thrombotiques, valves cardiaques, courses prolongées).

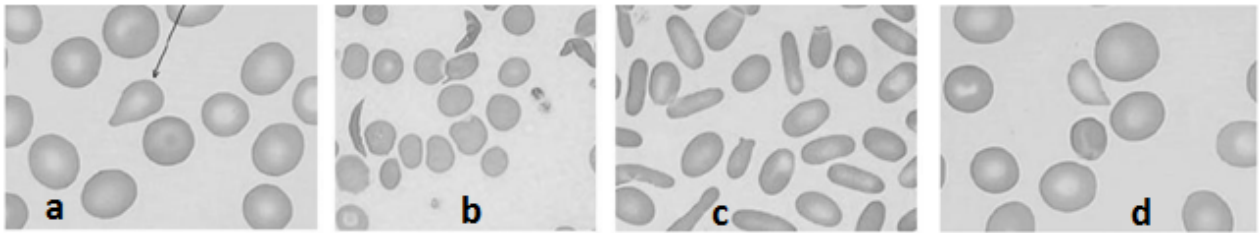


Figure 60 : a : dacryocyte ; b : drépanocyte ; c : elliptocyte ; d : schizocyte

- **Sphérocytes** (GR sphérique) : sphérocytose héréditaire.
- **Stomatocytes** (GR en forme de bouche) : cirrhose, stomatocytose.
- **Rouleaux érythrocytaires** (GR en pile d'assiette) : hypergammaglobulinémie

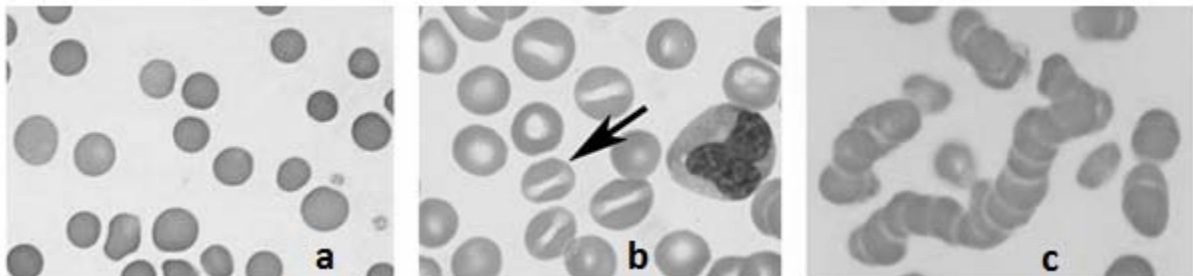


Figure 61 : a : sphérocyte ; b : stomatocyte ; c : rouleaux d'hématies

d. Inclusions érythrocytaires

- **Corps de Jolly** (Granule foncé unique dans le GR (reste de chromosome)) : splénectomie, myélodysplasies, drépanocytose, lupus, maladie cœliaque.
- **Corps de Heinz** (Inclusion d'Hb dénaturée (coloration spéciale)) : déficit en G6PD, Hb instable.
- **Ponctuations basophiles** (Granulations bleutées dispersées dans le GR) : intoxication au plomb, hémolyse, hémoglobinopathies.
- **Anneau de Cabot** (Filaments circulaires rouges) : splénectomie, myélodysplasies, drépanocytose, lupus, maladie cœliaque.

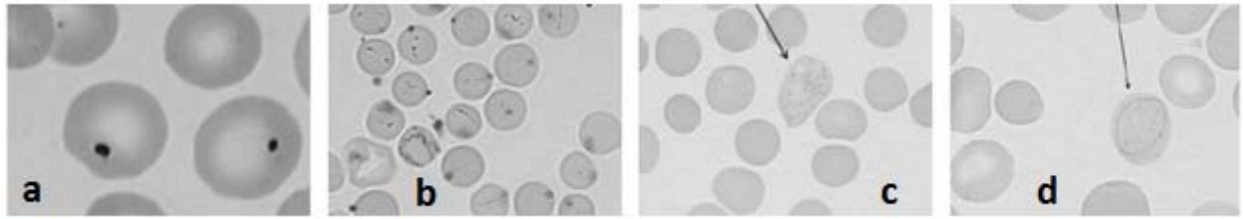


Figure 62 : a : corps de Jolly ; b : corps de Heinz ; c : ponctuations basophiles ;
d : anneau de Cabot

2. Pathologie des globules blancs

2.1. Polynucléaires neutrophiles

a. Anomalies quantitatives

- ✓ **Hyperleucocytose à PNN** ($>7500/\text{mm}^3$) :
 - fausses hyperleucocytoses à PNN : cryoglobulinémie.
 - hyperleucocytoses à PNN « primitives » :
 - Leucémie myéloïde chronique et autres syndromes myéloprolifératifs.
 - Déficits de l'adhérence des leucocytes (rare) : malades souffrant d'abcès sous-cutané à répétition.
 - Causes héréditaires : rare.
 - hyperleucocytoses à PNN « secondaires » (en général $<50\,000/\text{mm}^3$) :
 - Infections.
 - Syndromes inflammatoires chroniques, maladies de système.
 - Nécrose tissulaire : infarctus du myocarde, pancréatite...
 - Cancers solides.
 - Stimulation médullaire : anémie hémolytique, thrombopénie périphérique.
 - Asplénisme.
 - Induites par un stress : exercice physique, période postopératoire.

- Médicamenteuses : corticoïdes, androgènes, béta-agonistes, lithium, facteurs de croissance (G-CSF).
 - Le tabagisme chronique est significativement associé à une augmentation des diverses lignées leucocytaires. Les polynucléaires neutrophiles peuvent être augmentés de 20%.
 - Lors de la grossesse, il existe une hyperleucocytose et une polynucléose neutrophile dont les maximums surviennent entre la 30^e la 34^e semaine.

✓ **Neutropénie**

La neutropénie se définit par un taux de PNN inférieur à 2000/mm³. En l'absence de cause évidente, un myélogramme doit être pratiqué.

On distingue deux types de neutropénies : les neutropénies modérées et les agranulocytoses.

- **Neutropénie modérée** (500/mm³ < PNN < 2000/mm³). Il faut éliminer :
 - Une cause infectieuse : HIV, EBV, CMV, virus de l'hépatite C, virus de l'hépatite B, brucellose, typhoïde, parvovirus B19, rougeole, rubéole, oreillons, rickettsiose, leishmaniose...
 - Une cause médicamenteuse : noramidopyrine, phénylbutazone, phénobarbital, ibuprofène, chimiothérapie...
 - Une cause toxique : benzène, pesticide, radiothérapie.
 - Une cause immunologique : lupus érythémateux disséminé (LED), polyarthrite rhumatoïde (PR), neutropénie auto-immune primitive...
 - Une endocrinopathie : hypothyroïdie, hypocorticisme.
 - Un hypersplénisme.

En cas d'aggravation ou d'apparition d'une atteinte d'une autre lignée, un myélogramme s'impose. S'il s'agit d'une anomalie stable et isolée, il faut évoquer une cause bénigne comme un trouble de margination ou une neutropénie ethnique (sujet de race noire).

- **Agranulocytose** (PNN $<100/\text{mm}^3$) ou neutropénie sévère (PNN $<500/\text{mm}^3$) : dans ce cas le myélogramme va permettre d'en connaître la cause :

- Centrale : aplasie médullaire, leucémie.
- Périphérique : toxique, immuno-allergique, syndrome de Felty, idiopathique.

b. Anomalies qualitatives

Les PNN appartiennent à la famille des phagocytes polynucléés et jouent un rôle majeur dans l'immunité antimicrobienne non spécifique. Leur noyau est polylobé et leur cytoplasme comporte normalement de nombreuses granulations.

- **PNN hypersegmentés (plus de cinq lobes)** : Myélodysplasies, carences vitaminiques (B12, folates).
- **PNN hyposegmentés (aspect pseudo-Pelger)** : Myélodysplasies.
- **PNN dégranulés** : Myélodysplasies, infections bactériennes.
- **Corps de Dohle : inclusions basophiles bleus pâles dans le cytoplasme** : Myélodysplasies, processus infectieux, syndrome de May-Hegglin (thrombopénie congénitale avec macroplaquettes).

2.2. Polynucléaires éosinophiles

a. Hyperéosinophilie

Les étiologies sont nombreuses, citons :

- les causes allergiques : asthme, eczéma, urticaire, rhinites, conjonctivites, atopie médicamenteuse... ;
- les parasitoses : filariose, ankylostomiase, bilharziose, anguillulose, trichinose ;
- l'aspergillose broncho-pulmonaire ;

- les dermatoses : pemphigus, mycosis fongoïde, Sézary, lymphome non Hodgkinien T ;
- les médicaments : allopurinol, sel d'or, amphotéricine B, héparine, hydantoïnes, carbamazépine, bétalactamine, isoniazide, antiviraux ;
- les maladies systémiques: périartérite noueuse, sarcoïdose, maladie de Crohn, de Whipple;
- les hémopathies et les cancers : maladie de Hodgkin, lymphome non Hodgkinien, syndromes myéloprolifératifs (LMC), leucémie aiguë myéloblastique de type 4, cancers notamment pulmonaires ;
- les déficits immunitaires congénitaux : maladie de Wiskott–Aldrich ;
- le syndrome hyperéosinophilique idiopathique qui touche souvent l'homme jeune. Le taux de PNE reste supérieur à $1500/\text{mm}^3$ pendant plus de 6 mois. Aucune étiologie n'est retrouvée. Une atteinte polyviscérale est souvent notée : asthénie, fièvre, prurit, éruption cutanée, toux, dyspnée asthmatiforme, diarrhée, splénomégalie, organomégalie, neuropathie sensitive, convulsions, insuffisance cardiaque.

b. Éosinopénie

Un taux de polynucléaires éosinophiles bas ne témoigne d'aucune anomalie. Ce taux pouvant même être égal à zéro. Ce taux n'est en rien inquiétant, et il n'entraîne absolument aucune pathologie ou complication.

2.3. Polynucléaires basophiles

L'**hyperbasophilie** se définit par un chiffre de polynucléaires basophiles supérieur à $50/\text{mm}^3$. L'excès de polynucléaires basophiles est souvent rencontré, de façon modérée, lors des états allergiques. Les augmentations importantes accompagnent généralement les syndromes myéloprolifératifs, en particulier la leucémie myéloïde chronique.

2.4. Lymphocytes

a. Hyperlymphocytose

L'hyperlymphocytose se définit par un taux de lymphocytes supérieur à 5000/mm³ chez l'adulte et supérieur à 7000/mm³ chez l'enfant.

Dans un premier temps, une erreur d'interprétation doit être éliminée :

- confusion avec un syndrome mononucléosique : caractérisé par la présence dans le sang de grands lymphocytes hyperbasophiles. L'examen clinique et certains examens complémentaires (MNI test, la réaction de Paul Bunnell–Davidson, sérologie EBV) vont guider la démarche étiologique. Les causes du syndrome mononucléosique sont : mononucléose infectieuse, CMV, toxoplasmose, rubéole, HIV, varicelle.
- confusion avec de petits blastes ou avec des cellules lymphoïdes atypiques.

En l'absence de cause évidente ou si une hémopathie est suspectée, un immunophénotypage doit être réalisé.

Les causes de l'hyperlymphocytose sont :

- infections : viroses, coqueluche, brucellose, tuberculose, syphilis secondaire, rickettsioses ;
- endocrinopathies : hypocorticisme, insuffisance antéhypophysaire ;
- connectivites ;
- tabagisme ;
- hémopathies : leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenstrom, leucémie à tricholeucocytes, syndrome de Sézary, extension d'un lymphome indolent...

b. Lymphopénie

La lymphopénie s'observe lorsque le taux de lymphocytes est au dessous de 1500/mm³.

Les étiologies sont nombreuses :

- infections : virales (HIV, hépatites, rougeole, grippe, varicelle...), bactérienne (tuberculose, typhoïde, brucellose, infections sévères...), parasitaires (histoplasmoses, paludisme...).

- maladies générales : lupus, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose, myasthénie, insuffisance rénale chronique, hypercorticisme.
- cancers : maladie d'Hodgkin, lymphomes non Hodgkiniens.
- aplasies médullaires ;
- troubles nutritionnels : alcoolisme, sujet âgé, dénutrition ;
- causes congénitales : déficit immunitaire combiné sévère, hypogammaglobulinémie, ataxie-télangiectasie, maladie de Bruton, syndrome de Di-George, syndrome de Wiskott-Aldrich...
- médicaments : corticoïdes, chimiothérapie, radiothérapie, sérum antilymphocytaire et autres immunosuppresseurs.

2.5. Monocytes

a. Monocytose

La monocytose correspond à un taux de monocytes supérieur à 800/mm³. Elle peut s'observer dans les situations suivantes :

- en sortie d'aplasie (en post chimiothérapie) ;
- régénération médullaire (agranulocytose en voie de réparation) ;
- infections : tuberculose, rickettsioses, brucellose, endocardite d'Osler, syphilis, EBV, paludisme, mycoses profondes, trypanosomiasés ;
- maladies systémiques : rectocolite hémorragique, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, sarcoïdose ;
- cirrhose, maladie de Gaucher ;
- splénectomie ;
- hémopathies : leucémie myélomonocytaire chronique, leucémie aiguë myélomonocytaire (LAM4), histiocytose, myélodysplasies, maladie d'Hodgkin ;
- carcinomes.

b. Monocytopénie

Elle se définit par un chiffre de monocytes inférieur à 200/mm³.

Une monocytopénie très profonde s'observe dans la leucémie à tricholeucocytes.

2.6. Myélémie

La myélémie se définit par le passage dans le sang de formes immatures de la lignée granuleuse (métamyélocytes, myélocytes) et moins souvent, promyélocytes. Une myélémie significative (supérieure à 2%) est pathologique.

Les principales étiologies des myélémies sont les suivantes :

- **Transitoires** : infections graves (septicémie), anémies hémolytiques, réparations d'hémorragies, régénérations médullaires à la suite d'une chimiothérapie ou d'insuffisance médullaire avec ou sans traitement par des facteurs de croissance.
- **Chroniques** : syndromes myéloprolifératifs, métastases médullaires.
- **L'érythroblastose sanguine** (érythroblastémie) correspond au passage dans le sang d'érythroblastes.
- **L'érythromyélocytose** est l'association d'une myélémie et d'une érythroblastose sanguine. Elle se voit volontiers dans la myélofibrose (primitive ou secondaire), certains lymphomes ou myélomes et dans les métastases médullaires d'un cancer solide.

3. Pathologie des plaquettes

3.1. Anomalies quantitatives

a. Thrombocytoses

Appelées aussi hyperplaquettozes, elles sont caractérisées par un taux de plaquettes supérieur à 450000/mm³. Elles exposent à un risque accru de thrombose. Elles peuvent être :

- secondaires : à une carence martiale, à un syndrome inflammatoire ou à un asplénisme (fonctionnel, organique) ;

- primitives : au cours de la thrombocytémie essentielle ou autres syndromes myéloprolifératifs ;
- réactionnelles : à un 'stress' postopératoire, à un accouchement difficile, à une régénération médullaire (postchimiothérapie aplasante), à une hémorragie grave (thrombocytose d'entraînement).

b. Thrombopénies

Les thrombopénies se définissent par un chiffre de plaquettes inférieur à 150000/mm³. Il faut penser à éliminer la fausse thrombopénie à l'EDTA, surtout s'il n'y a pas de purpura.

La démarche étiologique diffère selon qu'il s'agit d'un nouveau-né, d'un enfant, ou d'un adulte. Une thrombopénie peut être de découverte systématique ou révélée par un syndrome hémorragique : il s'agit typiquement d'un purpura cutanéomuqueux, pétéchial et diffus parfois associé à des hématomes spontanés. Le risque hémorragique est variable :

- il n'y a pas de risque hémorragique spontané tant que les plaquettes sont supérieures à 50000/mm³, sauf thrombopathie associée (par exemple, dans l'insuffisance rénale ou après prise de certains médicaments) ;
- le risque hémorragique spontané d'une thrombopénie existe et est grave (mortalité d'environ 5%).

Le bilan d'hémostase permet d'abord d'éliminer une coagulopathie de consommation.

Le myélogramme permet d'orienter vers :

-Une thrombopénie centrale (mégacaryocytes absents ou dysmorphiques, voire présence de cellules anormales dans la moelle osseuse) observée lors des leucémies aiguës, aplasies médullaires, myélodysplasies, prise de substances toxiques, métastases de néoplasies, extension médullaire de lymphome...

Au cours de la **grossesse**, il existe une **diminution très modérée** de la numération plaquettaire (**thrombopénie gestationnelle**). Néanmoins, toute thrombopénie au cours de la grossesse doit être considérée comme potentiellement pathologique et faire proposer au minimum une enquête

clinique, un contrôle de l'hémogramme, une analyse du frottis plaquettaire et une évaluation du volume plaquettaire, voire des explorations plus poussées.

-Une thrombopénie périphérique (moelle riche en mégacaryocytes normaux, pas de cellules anormales dans la moelle osseuse) observée dans les maladies auto-immunes (lupus), hypersplénisme, affections virales (HIV, hépatites), grossesse, certaines prises médicamenteuses ou lors d'un purpura thrombopénique idiopathique.

3.2. Anomalies qualitatives

Microplaquettes (volume plaquettaire moyen < 7 fl) :

- syndrome de Wiskott-Aldrich (thrombopénie, eczéma, déficit immunitaire) ;
- thrombopénie liée à l'X.

Macroplaquettes (volume plaquettaire moyen > 10 fl) :

- thrombopénies constitutionnelles (par exemple, syndrome de May-Hegglin) ;
- maladie de Jean-Bernard et Soulier ;
- syndromes myéloprolifératifs.

4. Pancytopénie ou bicytopenie

La pancytopenie désigne l'atteinte des trois lignées : anémie, leucopénie et thrombopénie. La bicytopenie correspond à la diminution associée de deux lignées.

Le taux des réticulocytes permet de distinguer une cause centrale d'une cause périphérique.

4.1. Pancytopenie d'origine centrale : (réticulocytes < 120 000/mm³)

L'examen à réaliser est le myélogramme qui différencie :

• ***Les pancytopenie d'origine centrale à moelle riche***

- avec envahissement tumoral : leucémies aiguës, syndromes lymphoprolifératifs (LLC, lymphomes), myélome multiple, maladie de Waldenstrom, métastases.
- sans envahissement : carences vitaminiques (B12, folates), myélodysplasies, syndrome d'activation macrophagique.

- penser également à la possibilité d'une tuberculose des organes hématopoïétiques.

• **Les pancytopenies d'origine centrale à moelle pauvre**

Elles nécessitent la réalisation d'une biopsie ostéomédullaire à la recherche :

- **d'une aplasie médullaire** : idiopathique, acquise, maladie de Fanconi, hémoglobinurie paroxystique nocturne.
- **d'une myélofibrose** : primitive ou secondaire.

4.2. **Pancytopenie d'origine périphérique : (réticulocytes > 120 000/mm³)**

- **Hypersplénisme** : Syndrome caractérisé par une diminution des GR, GB et plaquettes dans le sang circulant, secondaire à une activité trop importante de la rate dont le volume est généralement augmenté.
- **Syndrome d'Evans** : C'est l'association d'une anémie hémolytique auto-immune et thrombopénie. Il se voit dans les maladies auto-immunes (lupus), les infections virales (mononucléose infectieuse) et les hémopathies lymphoïdes.
- **Microangiopathie thrombotique** : C'est l'association d'une anémie hémolytique mécanique et thrombopénie. Elle se voit dans les infections bactériennes et virales, les maladies auto-immunes, traitement par ciclosporine, cancers, greffe d'organe, grossesses pathologiques.

Chapitre 28 : Myélogramme

I. Principe de la technique du myélogramme

Le myélogramme est un examen cytologique qui consiste à analyser de manière **quantitative** et **qualitative** les précurseurs hématopoïétiques médullaires.

Cet examen permet d'élaborer et/ou contribuer au **diagnostic de nombreuses hémopathies** (leucémies aiguës, syndromes myélodysplasiques, syndromes myéloprolifératifs, myélome multiple...), ainsi qu'à déceler la présence médullaire de **cellules pathologiques non hématopoïétiques** (cellules métastatiques médullaires) ou certains **parasites** (leishmaniose).

Cette analyse consiste à prélever par **aspiration** quelques gouttes de suc médullaire riche en cellules hématopoïétiques et de les **étaier par frottis sur des lames de verre**. Elle permet également la réalisation d'analyses complémentaires (coloration de Perls, myéloperoxydase..) et immunocytochimiques.

Après coloration, **les cellules sont analysées au microscope** par un cytologiste, qui fournit un décompte de la répartition des cellules ainsi qu'une appréciation qualitative d'éventuelles anomalies cytologiques.

II. Indications

Les indications du myélogramme sont conditionnées par la découverte d'**anomalies de l'hémogramme** (anémie arégénérative, thrombopénie, leucopénie, bicytopénie, pancytopénie, découverte de blastes circulants...).

Le myélogramme permet de détecter trois principales catégories d'anomalies :

- **présence de cellules anormales** (leucémies...).
- **anomalies quantitatives de répartition des lignées hématopoïétiques** (devant une cytopénie, le myélogramme permet de trancher entre une étiologie centrale ou

périphérique, selon que la lignée concernée est quantitativement diminuée ou non dans la moelle).

- **anomalies qualitatives concernant la morphologie cellulaire** (syndromes myélodysplasiques, carence en vitamine B12...).

En dehors d'anomalies de l'hémogramme, le myélogramme fait aussi partie du bilan d'autres anomalies telles qu'un pic monoclonal, une splénomégalie ou le bilan d'extension médullaire d'une tumeur solide.

III. Prélèvement

Le prélèvement du myélogramme est un **geste médical** consistant en une ponction-aspiration de suc médullaire.

Les deux principaux sites de ponction médullaire chez l'adulte sont le manubrium sternal et l'épine iliaque postérieure.

Après éventuelle anesthésie locale préalable et **désinfection cutanée obligatoire**, la ponction se réalise à l'aide d'un **trocart de myélogramme** auquel est adaptée une **seringue** afin d'aspirer un peu de suc médullaire.



Figure 63 : Trocart de myélogramme

Il est important de prélever un faible volume de suc médullaire (une à deux gouttes suffisent) afin de ne pas provoquer de dilution de cellules médullaires par des cellules sanguines.

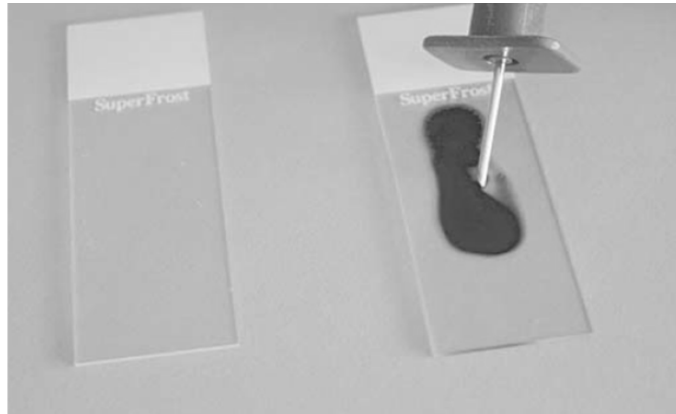


Figure 64 : Réaspiration de sang diluant le suc médullaire

Le frottis médullaire doit être réalisé **rapidement** sur des **lames de verre** afin d'éviter la coagulation du suc médullaire (la seringue de prélèvement ne contient pas d'anticoagulant), de même que l'**étalement** qui doit être correctement fait.

La date et l'identité du patient doivent être notées sur les lames et, une fois secs, les frottis sont transmis au laboratoire d'hématologie accompagnés d'un bon de demande mentionnant l'**identité du patient** et celle du préleveur, la date et l'heure, le territoire ponctionné ainsi que les **renseignements cliniques**.

Les renseignements concernant la dureté de l'os et une aspiration difficile doivent être mentionnés, car ils sont un argument diagnostique parfois très utile.

L'os est souvent mou dans les myélomes, très dur en cas de myélofibrose primitive, et une aspiration difficile est évocatrice d'une myélofibrose.

IV. Coloration de May-Grünwald-Giemsa

Une fois secs, les frottis sont colorés selon la coloration de May-Grünwald-Giemsa (MGG).

En règle générale, deux à trois frottis sont choisis pour coloration parmi ceux qui semblent les plus riches (présence de « grains ») et les plus homogènes.

V. Lecture du myélogramme au microscope

En dehors de l'identité du patient, le cytologiste doit avoir connaissance des données d'un hémogramme avec formule manuelle de moins de 2 jours, ainsi que des renseignements biologiques et cliniques ayant conduit à effectuer cette analyse.

1. Examen au faible grossissement (x10)

Il permet de balayer la totalité de la lame et apporte plusieurs informations :

1.1. Richesse cellulaire

Elle doit être mentionnée sur le compte rendu du myélogramme. Selon les habitudes du cytologiste, elle s'exprime en texte libre (désertique, richesse normale, hyperdense...) codé par des chiffres de 1 à 5 (1 correspond à la plus faible richesse, 3 à une richesse normale, 5 à une richesse fortement augmentée) ou codé par des croix (1 croix : +, 2 croix : ++, 3 croix : +++, 4 croix :++++).

1.2. Abondance et aspect des mégacaryocytes

Les mégacaryocytes, précurseurs des plaquettes, sont les plus grandes cellules présentes dans une moelle normale. Ils se localisent principalement dans les grains situés au niveau des franges du frottis : c'est là qu'il faut tout d'abord les rechercher. Ce sont des cellules de grande taille au noyau volumineux, polylobé de forme variable. Leur cytoplasme rosé est d'aspect finement granuleux.

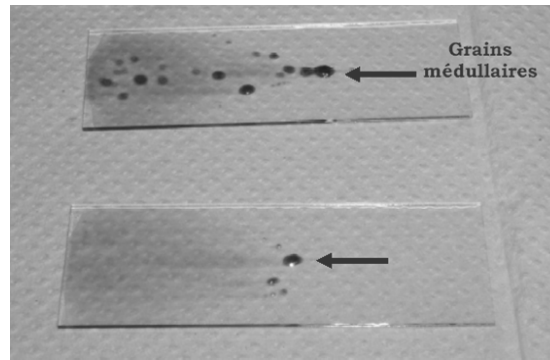


Figure 65 : Grains médullaires

On considère que les mégacaryocytes sont présents en nombre normal lorsque l'on observe environ 8 à 20 mégacaryocytes par lame.

Selon les habitudes du cytologiste, l'abondance mégacaryocytaire s'exprime en : croix, chiffres, texte libre.

La diminution des mégacaryocytes n'est interprétable qu'en l'absence d'hémodilution.

1.3. Présence de grandes cellules et/ou d'amas

Ce sont des cellules tumorales non hématopoïétiques, témoignant de la présence de métastases médullaires d'une tumeur solide localisée dans un autre territoire.

Elles sont souvent de taille augmentée, regroupées en amas, hyperbasophiles, nucléolées et présentent une anisocaryose.

1.4. Éléments normaux

Le faible grossissement permet également d'observer des éléments normaux de grande taille et plus rares : ostéoblastes, ostéoclastes, histiocytes, macrophages (visibles à ce grossissement si leur nombre est augmenté).

2. Examen au fort grossissement (x50, x100)

Il permet la recherche d'éventuelles anomalies cytologiques qualitatives, la détection de cellules anormales.

2.1. Cellules médullaires normales

Elles sont représentées sur le tableau VII. Chez l'adulte, la lignée érythroblastique représente 15 à 30% des éléments nucléés, la lignée granuleuse 60 à 70%, les lymphocytes 5 à 20%, les plasmocytes 0 à 2%, les monocytes 0,5% à 2% et les blastes indifférenciés sont compris entre 0 et 2%.

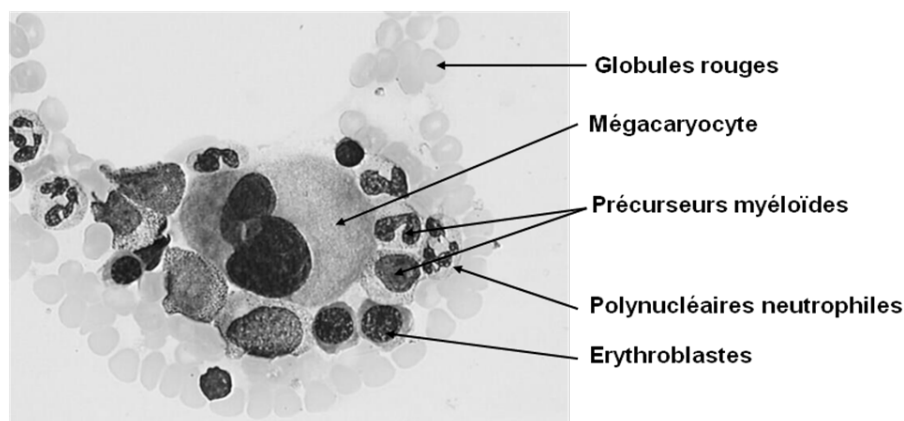


Figure 66 : Différents éléments observés dans un frottis médullaire

Tableau VII : Valeurs de référence des cellules du myélogramme chez l'adulte.

	Valeurs de référence (%)
Richesse	Normale
Lignée mégacaryocytaire	Abondance normale
Blastes indifférenciés	0 - 2
Lignée érythroblastique	
Proérythroblastes	0,5 - 2
Érythroblastes basophiles	1 - 3
Érythroblastes polychromatophiles	5 - 15
Érythroblastes acidophiles	5 - 10
Lignée granulocytaire	
Myéloblastes	0 - 2
Promyélocytes	1 - 4
Myélocytes neutrophiles	10 - 15
Myélocytes éosinophiles	0 - 1
Métamyélocytes neutrophiles	10 - 20
Métamyélocytes éosinophiles	0 - 1
Polynucléaires neutrophiles	15 - 25
Polynucléaires éosinophiles	0 - 1
Polynucléaires basophiles	0 - 1
Autres cellules	
Lymphocytes	5 - 20
Monocytes	0,5 - 2
Plasmocytes	0 - 2

2.2. Recherche d'anomalies cytologiques qualitatives

C'est la présence de cellules anormales (blastes, cellules de lymphome, cellules plasmocytaires dystrophiques, tricholeucocytes...).

D'autres anomalies peuvent être observées telle la présence de corps d'Auer dans les myéloblastes, une hyperpigmentation nucléaire, un gigantisme cellulaire, une binucléarité...

Numération des cellules médullaires :

Toutes les cellules nucléées doivent être comptabilisées, à l'exception des mégacaryocytes, des cellules non hématopoïétiques (cellules adipeuses, ostéoblastes, ostéoclastes, cellules métastatiques, dont il faut bien sûr toutefois signaler la présence).

Les cellules éclatées ou en mitose ne sont pas identifiables et ne doivent pas non plus être comptées, mais signalées si elles sont présentes en nombre particulièrement élevé.

Dans l'idéal, il est conseillé de compter au moins 500 cellules sur des champs consécutifs afin d'optimiser la représentativité du décompte. Dans les cas où la moelle est appauvrie, le décompte peut ne se faire que sur 200 éléments, si possible sur plusieurs lames différentes.

VI. Myélogramme chez l'enfant

Il nécessite une expérience du clinicien. L'anticipation de ce geste douloureux est importante par une prémédication antidouleur et une position confortable de l'enfant.

Les variations quantitatives des lignées sont importantes en fonction de l'âge. On notera la fréquence des cellules immatures : cellules souches et hématogones chez le nouveau-né et le petit nourrisson (1 mois) qui disparaissent avec l'âge.

➤ Valeurs usuelles

Globalement on aura toujours 20 à 40% d'érythroblastes pour 60 à 70% de granuleux quel que soit l'âge. Cependant, on notera des variations chez le nouveau-né, le nourrisson de 1 mois et le jeune enfant de moins de 3 ans concernant la lignée lymphoïde, ses proportions et sa description avec la présence de cellules immatures lymphoïdes de type hématogones.

Chez le nouveau-né (0 à 15 jours) la lignée granuleuse sera prédominante : 70% avec une représentation de tous les stades de maturation associés à quelques monocytes.

Chez le nourrisson à partir de 1 mois et jusqu'à 3 ans, le contingent lymphoïde pourra varier entre 25 et 45% voire 60%.

Chez le nouveau-né, a fortiori chez le prématuré et le nourrisson de moins de 1 mois, on notera la présence de cellules immatures polymorphes dans des proportions variables ne dépassant pas 5%.

À partir de 6 ans et jusqu'à 12 ans les proportions des différentes lignées rejoindront celles de l'adulte (Tableau VIII).

Tableau VIII : Répartition des lignées en fonction des âges

Âge	0-15 jours	1 mois	3 mois	6 mois	1 an	3 ans	6 ans	12 ans
Cellularité	++++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
Granuleux	60-80%	30-40%	30-40%	30-40%	35-45%	40-50%	40-70%	40-80%
Érythroblastes	15-35%	15-35%	15-35%	15-35%	15-35%	15-35%	15-35%	15-35%
Lymphocytes	10%	20-55%	20-55%	20-55%	20-55%	20-40%	20-30%	15-20%
Hématogones	+++	++	++	++	+/-	+/-	+/-	-
Cellules souches polymorphes	+++	++	+	+	+/-	-	-	-

Chapitre 29 : Biopsie ostéomédullaire

La biopsie ostéomédullaire (BOM) est un examen anatomopathologique permettant une **analyse histologique** de la moelle. Sa réalisation nécessite un médecin expérimenté, une anesthésie locale, des conditions d'asepsie très strictes ainsi qu'une **étroite collaboration** entre le clinicien et l'anatomopathologiste.

Le prélèvement est réalisé dans une **épine iliaque postérosupérieure** avec un trocart retirant un petit cylindre d'os spongieux de 2 à 3 cm de long et de 2 à 3 mm de diamètre. La carotte osseuse est plongée dans un liquide fixateur, puis traitée par divers réactifs, incluse en paraffine et finalement coupée en fines sections longitudinales (microtome) qui seront colorées et observées au microscope. La technique demande au total **deux à trois jours**.



Figure 67 : Trocart de biopsie ostéomédullaire

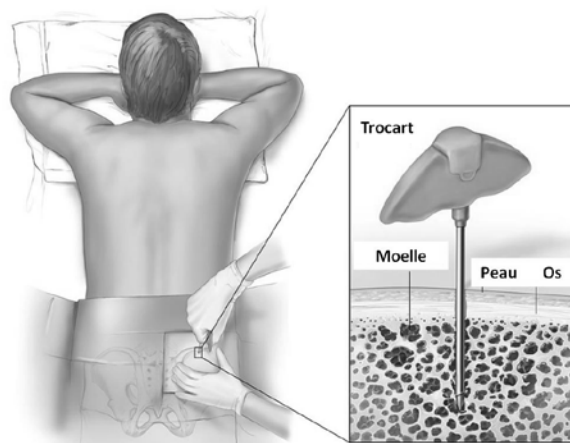


Figure 68 : Technique de biopsie ostéomédullaire

Cet examen donne une meilleure appréciation de la richesse véritable de la moelle et a une **meilleure sensibilité pour la détection d'un infiltrat tumoral**. C'est aussi le seul moyen d'évaluation du stroma réticulinique, du collagène et d'une fibrose.

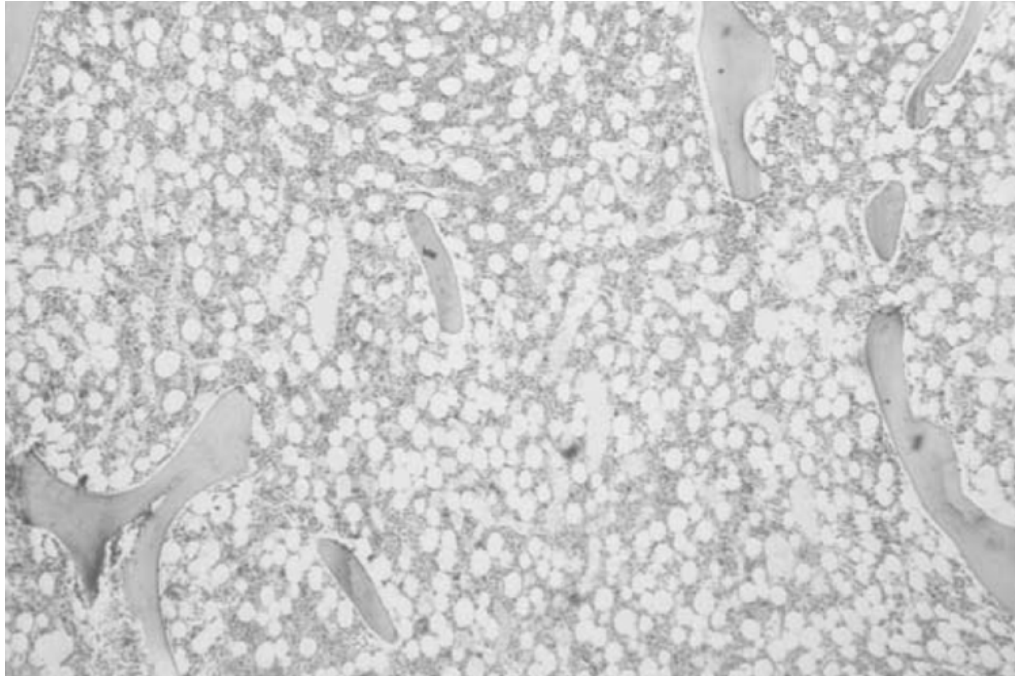


Figure 69 : Biopsie médullaire normale

Dans la moelle normale adulte, le tissu hématopoïétique occupe 50 à 60% de la surface analysée, le reste étant du tissu adipeux.

- La **qualité du prélèvement** est appréciée sur la taille de la biopsie, l'intégrité et le nombre d'espaces médullaires prélevés. L'étude **morphologique** analyse les travées osseuses puis les espaces médullaires. La répartition de la moelle est évaluée ainsi que la richesse médullaire globale, en l'interprétant en fonction de l'âge.
- L'**analyse immunohistochimique** est guidée par les hypothèses diagnostiques faites sur les colorations de routine, en confrontation avec les données cliniques.

L'étude histologique de la moelle osseuse peut mener à des diagnostics très variés notamment dans les domaines de l'hémo-oncologie, des maladies infectieuses ou de la médecine interne.

Les principales indications de la BOM :

- diagnostic d'une aplasie médullaire.
- diagnostic des syndromes myéloprolifératifs chroniques avec fibrose.
- diagnostic de syndrome myélodysplasique ou de leucémie aiguë à moelle pauvre et/ou avec fibrose.
- diagnostic, bilan d'extension et suivi des lymphomes.
- bilan d'extension des tumeurs « à cellules rondes » de l'enfant (neuroblastome).
- recherche de granulomes, de microorganismes.
- suspicion de maladie de surcharge.
- investigation des cytopénies.
- recherche de métastases.
- bilan d'une altération de l'état général, d'une fièvre prolongée, d'un syndrome inflammatoire non expliqué.

Chapitre 30 : Cytoponction ganglionnaire

La cytoponction ganglionnaire est un geste simple, non invasif et peu douloureux, facile à réaliser devant toute adénopathie superficielle.

Elle permet le plus souvent une **orientation diagnostique rapide** vers un contexte réactionnel bénin ou vers une pathologie tumorale, hématologique ou non, imposant alors la réalisation d'une biopsie chirurgicale pour analyse histologique.

Ce geste consiste à introduire une aiguille fine dans le ganglion et à réaliser quelques frottis avec le suc ganglionnaire recueilli sans aspiration.

La seule contre-indication est la ponction d'une tuméfaction de nature vasculaire généralement suspectée à la palpation par son caractère battant.

L'interprétation cytologique d'un adénogramme est parfois délicate et doit impérativement être replacée dans l'ensemble du contexte clinique, biologique et radiologique du patient.

La ponction ganglionnaire est diagnostique lorsqu'elle met en évidence :

- du pus (elle permet également une identification bactériologique du germe en cause).
- des cellules métastatiques.
- des blastes de leucémie aiguë ou de transformation aiguë de LMC.
- des parasites (leishmanies, toxoplasmes).
- des cellules de Sternberg d'une maladie de Hodgkin ou des cellules lymphoïdes atypiques d'un lymphome malin non Hodgkinien : dans ces deux cas, on doit compléter obligatoirement par une biopsie afin de déterminer le type histologique de la prolifération.

La ponction ganglionnaire peut être composée uniquement d'éléments lymphoïdes de morphologie normale ou polymorphes en faveur d'une adénopathie bénigne réactionnelle.

La cytoponction ganglionnaire constitue souvent le premier geste diagnostique devant une adénopathie. Elle permet d'orienter rapidement le diagnostic et peut être suffisante dans la majorité des processus réactionnels, mais doit toujours être complétée par une biopsie ganglionnaire en cas de suspicion cytologique de pathologie maligne.

Chapitre 31 : Biopsie ganglionnaire

La biopsie ganglionnaire est un **acte chirurgical** pratiqué sous anesthésie locale ou générale, en fonction du siège de l'adénopathie, de son volume et de l'état du patient.

Cet acte chirurgical doit être distingué du curage ganglionnaire qui est l'ablation d'une chaîne ganglionnaire et qui est non justifié sauf indication carcinologique précise.

Le **ganglion est prélevé en entier**. Quelques petits fragments sont immédiatement prélevés aux fins d'analyses bactériologiques, cytogénétiques (caryotype), immunophénotypiques, moléculaires, la réalisation d'empreintes sur lames pour l'analyse cytologique (selon l'orientation diagnostique), et le ganglion est ensuite recueilli dans un liquide fixateur. Il sera inclus en paraffine et de fines sections seront colorées en vue de l'examen anatomopathologique.

Toute adénopathie de plus de 1 cm évoluant plus d'un mois, d'étiologie inexplicée, doit faire l'objet d'une biopsie ganglionnaire à visée diagnostique.

Le chirurgien et le médecin traitant doivent décider de l'exérèse complète du ganglion le plus volumineux dans une polyadénopathie.

On évitera dans la mesure du possible la biopsie d'un ganglion inguinal en raison de la rentabilité inférieure de la biopsie dans cette zone et du risque de lymphœdème définitif du membre.

Rarement, la biopsie peut s'accompagner de lésion nerveuse : adénopathies périparotidiennes et nerf facial, ganglions cervicaux postérieurs et nerf spinal accessoire.

En cas de ganglions de tailles égales, la biopsie s'effectue par ordre de préférence décroissante en situation sus-claviculaire, cervicale, axillaire, épitrochléenne et inguinale.

En ce qui concerne l'étude en anatomopathologie, il est indispensable de mentionner au chirurgien qu'une partie doit être acheminée rapidement dans une compresse stérile imbibée de sérum physiologique pour congélation et l'autre partie dans un fixateur classique (formol tamponné).

Chapitre 32 : Étude cytogénétique et biologie moléculaire

L'analyse chromosomique est un examen indispensable dans de nombreuses hémopathies malignes, faisant partie intégrante du bilan diagnostique de la plupart de ces hémopathies.

Par définition, la cytogénétique des hémopathies a pour but de rechercher d'éventuelles anomalies chromosomiques présentes au sein des cellules hématopoïétiques malignes. Contrairement à la cytogénétique constitutionnelle pré et postnatale, les anomalies observées sont ici des anomalies acquises, restreintes aux cellules du clone tumoral.

Dans de nombreuses hémopathies, la cytogénétique est devenue un facteur pronostique majeur, permettant une action thérapeutique adaptée au pronostic individuel ainsi défini.

La cytogénétique hématologique a grandement évolué, bénéficiant des progrès technologiques (avènement de l'informatique dans l'analyse), mais aussi techniques, avec le développement de l'hybridation in situ en fluorescence et des techniques moléculaires.

• Cytogénétique conventionnelle : caryotype

Son rôle est de déceler les anomalies chromosomiques numériques et structurales dans les clones cellulaires malins. Elle est fondée sur l'étude de quelques dizaines de cellules tumorales mises en culture in vivo et dont le cycle mitotique a été bloqué au stade métaphasique par l'addition de colchicine, ce qui permet l'étude des chromosomes individualisés (colorés par diverses méthodes visualisant les bandes claires et sombres qui strient différemment chaque chromosome).

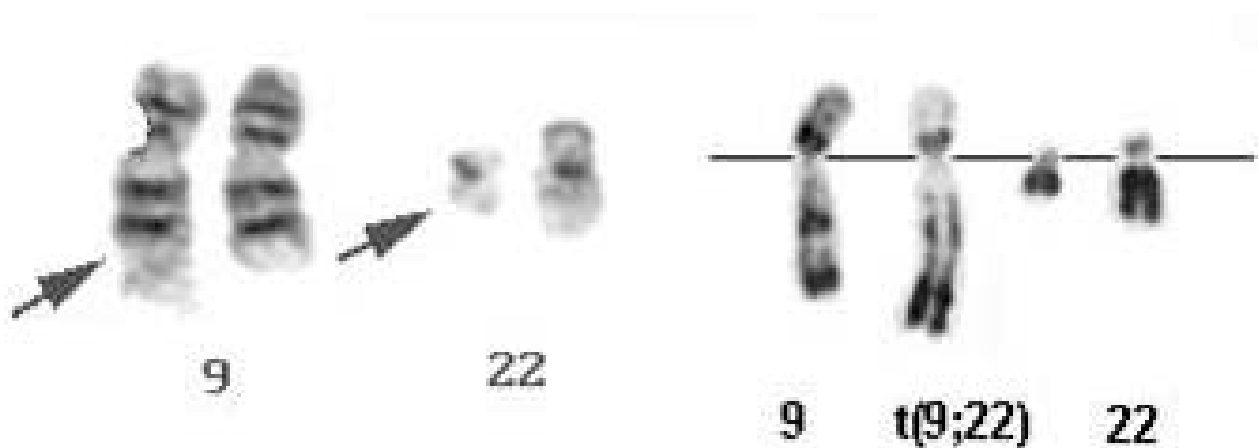


Figure 70 : Caryotype montrant une t(9 ;22) au cours d'une leucémie myéloïde chronique

Tableau IX : Exemple d'anomalies chromosomiques rencontrées dans les pathologies hématologiques

Maladie	Anomalie chromosomique	Pronostic
LAM2	t (8 ; 21)	Bon
LAM3	t (15 ; 17)	Bon
LAM4eosino	Inv(16)	Bon
LAL	Hyperdiploïdie	Bon
Myélome multiple	Délétion du 13	Mauvais

• **Hybridation in situ en fluorescence (FISH)**

Elle est indiquée surtout pour rechercher ou préciser certains remaniements chromosomiques surtout quand l'anomalie à rechercher est très fine ou que les cellules ne se divisent pas.

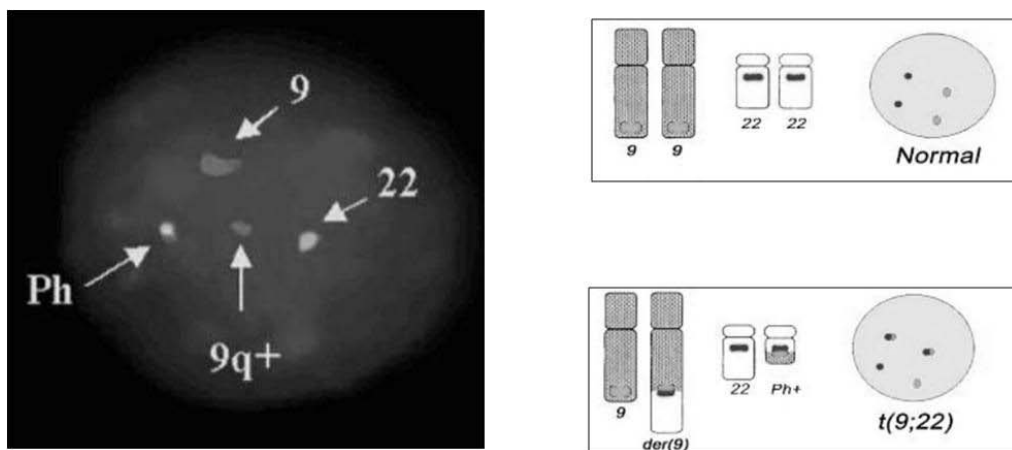


Figure 71 : Technique de FISH

• **Techniques de biologie moléculaire**

Elles recherchent les conséquences moléculaires des anomalies cytogénétiques (transcrit de fusion, translocation) ou des anomalies sans corrélation cytogénétique (mutation). Très sensibles (PCR), elles sont très utilisées pour le diagnostic et le pronostic des hémopathies malignes.

Les études sur l'ADN recherchent des mutations comme, par exemple, la mutation V617F du gène JAK2 dans les syndromes myéloprolifératifs.

Les études sur l'ARN recherchent des transcrits de fusion, comme par exemple BCR-ABL dans la leucémie myéloïde chronique.

Chapitre 33 : Immunophénotypage

La cytométrie en flux permet une analyse rapide, fiable et simultanée de diverses caractéristiques cellulaires sur toutes suspensions cellulaires : prélèvements sanguins, médullaires et liquides de ponction (lombaire, ganglionnaire, pleurale, ascite).

C'est un outil qui nécessite une **analyse pointue des données**, en se basant sur des paramètres de morphologie (taille et structure), et aussi des paramètres de fluorescence spécifique grâce à l'utilisation d'**anticorps monoclonaux** couplés à des fluorochromes et **dirigés contre des antigènes** (membranaires ou intracellulaires).

La cytométrie en flux constitue une étape essentielle dans :

- **le diagnostic** (identification de la lignée concernée, stade de maturation, caractérisation et classification de l'hémopathie).
- **le pronostic** (détection de marqueurs prédictifs de l'évolution).
- **le suivi** (évaluation de l'efficacité thérapeutique par quantification de la maladie résiduelle, détection d'une rechute ou apparition d'un nouveau clone).

La cytométrie en flux permet donc de classer l'hémopathie diagnostiquée selon son caractère aigu ou chronique et selon sa nature lymphoïde ou myéloïde. Elle est aussi très largement utilisée pour la numération des progéniteurs hématopoïétiques CD34+ en thérapie cellulaire (greffe de cellules souches hématopoïétiques).

L'immunophénotypage mesure l'intensité de fluorescence des cellules réactives à l'anticorps, exprimée en pourcentage de cellules positives au sein de la suspension de cellules analysées (c'est-à-dire en pourcentage de cellules exprimant un antigène donné). Classiquement, la positivité correspond à **plus de 20%** des cellules exprimant l'antigène considéré.

Chaque cellule de l'hématopoïèse a une signature immunophénotypique qui complète très utilement l'analyse cellulaire, surtout quand les cellules sont morphologiquement proches (les diverses cellules lymphoïdes, les progéniteurs hématopoïétiques, qui possèdent chacun un profil immunophénotypique spécifique). Certaines **classes de différenciation (CD)** sont ainsi utilisées pour caractériser plus précisément les diverses cellules d'une lignée :

- progéniteurs hématopoïétiques : CD34
- lignée lymphoïde B : CD19, CD20
- lignée lymphoïde T : CD3
- lignée érythroïde : CD235a (glycophorine A)
- lignée plaquettaire : CD41a, CD61a
- lignée granulocytaire : CD15s
- lignée monocyttaire : CD14.

Chapitre 34 : Exploration du métabolisme du fer

Les principaux marqueurs biologiques du bilan martial sont : **la ferritinémie** (compartiment des réserves), **le fer sérique** (compartiment circulant), **la transferrine et la capacité totale de fixation (CTF)** (compartiment circulant), et **le récepteur soluble à la transferrine (rs-TF)** (compartiment fonctionnel).

I. Ferritinémie

Elle reflète les réserves en fer de l'organisme. Une hypoferritinémie représente le signe le plus précoce de la carence martiale. Son taux normal est compris entre 12 µg/L et 300 µg/L.

La ferritinémie est physiologiquement plus basse chez la femme que chez l'homme.

Une baisse de la ferritinémie évoque une carence martiale et constitue un signe relativement précoce avant les modifications du fer sérique et de la CTF.

La ferritinémie est augmentée en cas de surcharge en fer (hémochromatose), dysérythropoïèse, thalassémie majeure, anémie sidéroblastique, aplasie médullaire, transfusions excessives. La ferritinémie est augmentée aussi dans les inflammations (protéine de la phase inflammatoire), les cytolyses hépatiques, les cancers, et en cas d'éthylisme chronique.

II. Fer sérique ou sidérémie

Le prélèvement pour dosage du fer sérique doit être réalisé sur tube sec, entre 8h et 10h du matin à jeun, et toujours à la même heure s'il s'agit d'un suivi. Le fer sérique présente en effet d'importantes variations nycthémérales : maximale à midi, minimale à minuit, avec une amplitude de 30% à 40% en moyenne.

Tableau X : Valeurs normales du fer sérique en fonction de l'âge et du sexe

	Valeurs normales du fer sérique
Homme	10 à 30 µmol/L (0,55 à 1,65 mg/L)
Femme	8 à 28 µmol/L (0,46 à 1,62 mg/L)
Enfant (de 1 an à la puberté)	11 à 23 µmol/L (0,61 à 1,33 mg/L)

Le fer sérique s'abaisse en cas de carence en fer, ou en cas d'inflammation ou d'affection maligne.

Le fer sérique est augmenté en cas de surcharge en fer, hépatite, cirrhose, alcoolisme chronique, hémolyse et dans les anémies sidéroblastiques.

L'intérêt du dosage du fer sérique réalisé isolément est nul, vu que le fer sérique peut être abaissé dans des circonstances qui n'ont rien à voir avec le métabolisme du fer (inflammation, infection, chirurgie...), comme il peut être élevé dans des situations en dehors d'une surcharge en fer.

III. Transferrine et capacité totale de fixation (CTF) :

La transferrine est un paramètre habituellement exprimé par la capacité totale de fixation (CTF) : $CTF (\mu\text{mol/L}) = \text{Transferrine (g/L)} \times 25$.

Coefficient de saturation en fer de la transferrine (CST) = Fer sérique / CTF.

Il n'y a pas de cycle nyctéméral pour la transferrine et CTF.

Tableau XI : Valeurs normales de la transferrine et de la CTF en fonction de l'âge

Valeurs normales			
Transferrine		CTF	
Adulte	Enfant	Adulte	Enfant
2,4 à 3,8 g/L	2,2 à 4 g/L	60 à 95 µmol/L	55 à 100 µmol/L

La transferrine diminue au cours d'un syndrome inflammatoire, surcharge en fer, insuffisance hépatocellulaire, dénutrition majeure.

La transferrine augmente au cours de la carence en fer, la grossesse, la contraception orale.

En cas de carence en fer : la CTF augmente. En cas de surcharge en fer : la CTF diminue.

En cas de carence en fer : le CST diminue. En cas de surcharge en fer : le CST augmente.

IV. Récepteur soluble de la transferrine (rs-TF) :

Il n'y a pas d'indication au dosage des récepteurs solubles de la transferrine en pratique courante.

Le récepteur soluble de la transferrine ne présente pas de variations selon le sexe, l'âge ou le nycthémère. En outre, sa valeur est indépendante du statut inflammatoire et des hépatopathies.

Son taux normal varie de 8 à 28 nmol/L.

Le taux du rs-TF diminue en cas de surcharge en fer.

Le taux du rs-TF augmente dans la carence martiale, mais également dans l'érythropoïèse inefficace.

Chapitre 35 : Diagnostic d'une hémoglobinopathie

Les techniques actuelles d'étude de l'hémoglobine (Hb) permettent un diagnostic facile des principales hémoglobinopathies (anomalies qualitatives : HbS, HbC et HbE), ainsi que le diagnostic des bêta-thalassémies. Le diagnostic des pathologies associées à ces anomalies de l'hémoglobine est biologique, qu'il s'agisse des syndromes drépanocytaires majeurs, des syndromes bêta-thalassémiques ou d'hémoglobinose H.

Un bilan standard pour la recherche d'une hémoglobine anormale doit inclure 3 tests phénotypiques distincts, dont au moins une technique électrophorétique avec interprétation. Les techniques utilisées sont, soit **séparatives** permettant de différencier les hémoglobines en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques (électrophorèse et chromatographie), soit **non séparatives**, mais mettant en évidence des propriétés spécifiques : test Itano (ou test de précipitation de l'HbS), recherche de corps de Heinz...

Les **conditions préanalytiques** doivent être bien connues et maîtrisées. Le prélèvement de choix pour l'étude de l'hémoglobine est un échantillon sanguin recueilli sur EDTA. Le prélèvement doit être frais ou peut, à défaut, être conservé à +4°C pendant une semaine au maximum. L'interprétation des résultats nécessite un certain nombre de renseignements complémentaires : données hématologiques (résultat de la numération sanguine avec indices érythrocytaires voire analyse du frottis), bilan martial (au minimum la ferritine), notion éventuelle de transfusion....

I. Techniques d'études séparatives

1. L'électrophorèse

Elle sépare les hémoglobines en fonction de leur différence de charge dans un champ électrique.

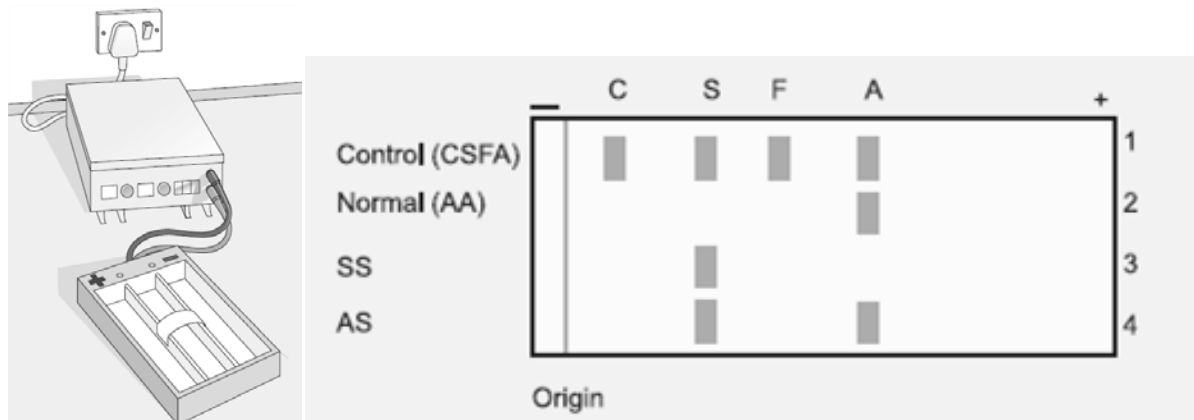


Figure 72 : Schéma montrant l'appareil pour réaliser une électrophorèse de l'hémoglobine et le résultat obtenu chez un malade drépanocytaire

(Ligne 1 : contrôle, Ligne 2 : normal, Ligne 3 : drépanocytose SS, Ligne 4 : drépanocytose AS)

Nous distinguons plusieurs types :

- L'électrophorèse de zone à pH alcalin.
- L'électrophorèse à pH acide.
- L'isoélectrofocalisation.
- L'électrophorèse capillaire.

2. La chromatographie

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) sépare les différentes fractions d'hémoglobines en fonction de la force de leurs interactions ioniques sur une colonne échangeuse de cations.

3. La spectrophotométrie de masse

Elle permet la séparation de différents fragments protéiques de masses différentes.

II. Techniques d'études non séparatives

1. Test de solubilité de l'HbS

- **Le test Itano** : il est essentiel pour confirmer la présence d'HbS et repose sur le principe que seule l'HbS désoxygénée précipite en milieu réduit.
- **Le test de falciformation de Emmel** : elle met en évidence les drépanocytes sur lame lorsque le frottis est mis en condition hypoxique.

2. Recherche d'inclusions d'HbH et recherche de corps de Heinz

L'hémoglobine H (HbH) retrouvée chez les patients atteints d'alpha-thalassémie avec plusieurs gènes non fonctionnels, peut être mise en évidence après coloration supra-vitale.

III. Place de la biologie moléculaire

La caractérisation moléculaire est utile voire nécessaire pour le conseil génétique de couples à risque, pour affirmer ou simplement préciser le phénotype des cas index, de façon sporadique, pour caractériser des mutants.

Chapitre 36 : Exploration d'une carence vitaminique

Le dosage de la vitamine B12 et de la vitamine B9 est demandé devant une anémie macrocytaire devant la suspicion d'une origine carencielle. Il doit être demandé avant toute transfusion ou toute thérapeutique.

I. Vitamine B12 (cobalamine)

1. Dosage sérique de la vitamine B12

La valeur normale est de 200 à 400 ng/L. On parle de carence en vitamine B12 lorsque sa concentration sérique est < 200 ng/L. L'abaissement du taux sérique de la vitamine B12 survient lorsque les réserves hépatiques sont épuisées (3 à 4 ans).

2. Dosage de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique

- L'élévation de l'homocystéine dans le sérum et dans les urines, normalement présent en très faible quantité, est un indice très précoce de carence vitaminique (B12 et B9).
- L'élévation de l'excrétion urinaire d'acide méthylmalonique est un test spécifique de carence en vitamine B12.

3. Test de Schilling

Le test de Schilling permet d'évaluer la malabsorption de la vitamine B12. Il n'est plus réalisé en routine.

4. Recherche des anticorps antifacteur intrinsèque (Ac anti-IF)

Il est hautement spécifique de la maladie de Biermer.

II. Vitamine B9 (folates)

1. Dosage des folates sériques :

La valeur normale des folates sériques est entre 5 µg/L et 15 µg/L. L'abaissement du taux de folates sériques se produit lorsque les réserves hépatiques sont épuisées (2 à 4 mois).

2. Dosage des folates érythrocytaires :

La valeur normale des folates érythrocytaires est > 200 µg/L. Les folates érythrocytaires représentent le reflet des réserves tissulaires, alors que les folates sériques sont un reflet instantané des folates circulants. Le diagnostic d'une carence en folates repose sur le dosage des folates érythrocytaires.

Chapitre 37 : Immuno-hématologie érythrocytaire

I. Groupage ABO-Rhésus

Les hématies comportent plusieurs antigènes de membrane définissant les groupes sanguins érythrocytaires. On connaît une vingtaine de systèmes antigéniques caractérisant autant de groupes, présents simultanément chez le même individu. Les plus importants pour la transfusion sont les systèmes A, B, O et Rh.

1. Groupe ABO

Le groupage ABO comporte obligatoirement deux épreuves qui doivent être concordantes entre elles :

- Une épreuve globulaire dite de Beth-Vincent, qui permet, grâce à l'utilisation de sérum-tests anti-A, anti-B et anti-AB, de mettre en évidence les Ag A et/ou B à la surface des GR.
- Une épreuve sérique dite de Simonin, qui permet, grâce à l'utilisation de GR-tests A1, A2, B et O, de mettre en évidence, dans le plasma du sujet, les Ac naturels du système ABO dirigés contre les Ag absents du GR.

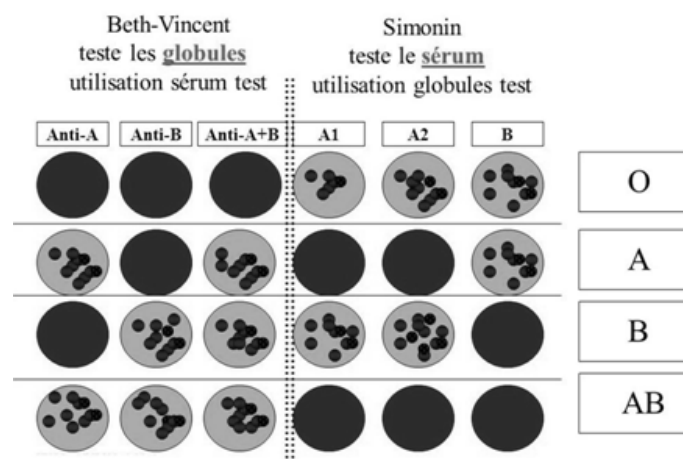


Figure 73 : Épreuve du Beth-Vincent et Simonin

Le système A, B, O est défini par la présence à la surface des érythrocytes soit d'un antigène A (groupe A), soit d'un antigène B (groupe B), soit des deux (groupe AB), soit encore d'aucun d'entre eux (groupe O), ce qui permet de classer tout sang humain dans un des quatre groupes A, B, AB, O. Le sérum d'un sujet donné contient l'iso-anticorps naturel (anti-A ou anti-B) correspondant à l'antigène absent de ses érythrocytes. Lorsque l'hématie porte les deux antigènes, le sérum ne contient aucun iso-anticorps. Le sérum contient les deux iso-anticorps anti-A et anti-B si l'hématie ne contient aucun des deux antigènes.

Il est obligatoire que les deux épreuves soient réalisées sur deux prélèvements différents par deux techniciens différents.

2. Groupe rhésus

Le groupage Rhésus comporte obligatoirement l'utilisation d'un sérum-test anti-D et d'un réactif témoin lui correspondant, ce réactif témoin étant de composition strictement identique au sérum-test anti-D fourni par le producteur, et dépourvu d'activité Ac.

Le système Rhésus est un système complexe à plusieurs antigènes. Sur les hématies des sujets dits Rhésus+ se trouve un antigène D ou Rh1 qui est absent chez les sujets Rhésus-.

Par convention, on note « d » l'absence d'antigène D.

3. Autres systèmes de groupes

D'autres systèmes peuvent être recherchés, d'intérêt variable : système Lewis, Kell, Duffy, Kidd, Lutheran, P.... Le système Lewis comporte trois phénotypes, Le (a + b +), Le (a - b +), Le (a - b -). Le système Kidd comprend deux antigènes Jka et Jkb et trois phénotypes Jk(a + B +) Jk (a + b -) Jk(a - b +). L'antigène K du système Kell est très immunogène.

II. Recherche d'agglutinines irrégulières

Appelée aussi recherche d'anticorps irréguliers, car les anticorps recherchés sont des hémolysines de classe IgG et non pas des agglutinines de classe IgM.

Ce sont des anticorps antiérythrocytaires dirigés contre des antigènes de groupe sanguin autres que ceux du système ABO. Ils sont dits irréguliers car, in vitro, ils n'agglutinent pas directement les globules rouges porteurs de l'antigène. Pour les mettre en évidence, il faut traiter les hématies par des enzymes (papaïne, trypsine) ou les placer en milieu albumineux.

La plupart sont immuns, apparus à la suite d'une grossesse ou de transfusions.

La RAI est réalisée :

- dans le cadre de la prévention des accidents immuno-hémolytiques transfusionnels, surtout chez les polytransfusés.
- dans le cadre du dépistage et du suivi de l'allo-immunisation fœto-maternelle.

III. Test de Coombs

Le test de Coombs, ou test à l'antiglobuline, cherche à mettre en évidence des anticorps fixés à la surface des hématies et susceptibles de provoquer des hémolyses immunologiques.

1. Test de Coombs direct

Il est appelé ainsi parce qu'il se fait en un seul temps, les hématies étant mises directement au contact de l'antiglobuline.

Il met en évidence des anticorps (immunoglobulines) fixés à la surface des hématies par une réaction d'agglutination réalisée au moyen d'antiglobulines humaines (des anticorps anti-anticorps) : une antiglobuline polyvalente, une antiglobuline anti-IgG et une antiglobuline anti-complément (C3d). L'anticorps est titré par dilutions croissantes du sérum antiglobulines.

Le test de Coombs direct sera utilisé :

- dans le cadre d'une maladie hémolytique du nouveau-né, pour démontrer la sensibilisation des GR du nouveau-né par les allo-Ac de nature IgG d'origine maternelle. Le test de Coombs direct est négatif en cas d'incompatibilité fœto-maternelle.
- dans le cadre d'une réaction transfusionnelle pour démontrer le plus souvent la sensibilisation des GR du donneur par les Ac du receveur. Il permettra ainsi de confirmer l'origine immuno-hémolytique de l'incident.
- dans le cadre d'une anémie hémolytique auto-immune pour démontrer la sensibilisation des GR du patient par les auto-Ac et/ou par du complément.

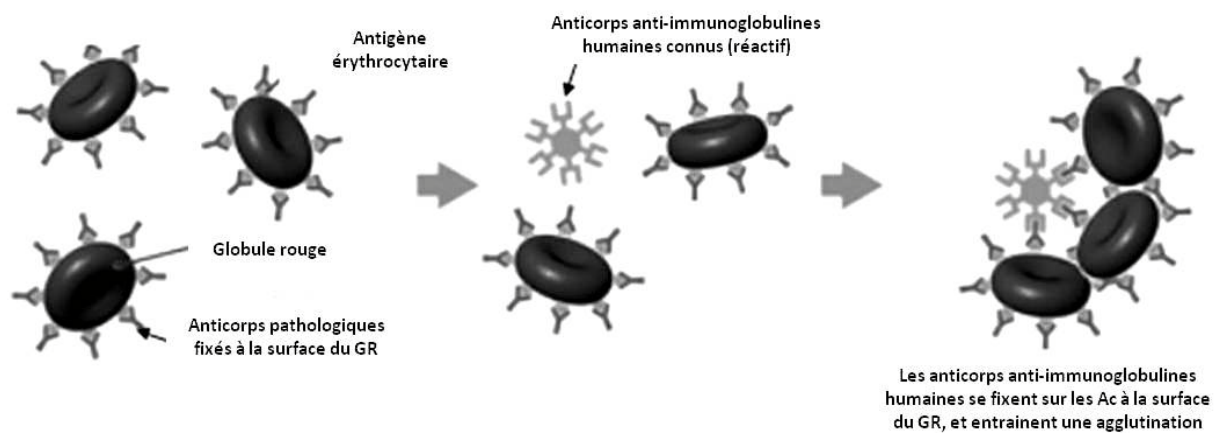


Figure 74 : Test de Coombs direct met en évidence des anticorps fixés sur la membrane du GR

2. Test de Coombs indirect

Ce test a pour objet de mettre en évidence des anticorps antiérythrocytaires dans le sérum du malade. Il est dit indirect parce qu'il se pratique en deux temps :

- dans un premier temps, le sérum du patient est mis en présence d'un « panel » d'hématies étrangères, de phénotype connu, afin que les anticorps se fixent sur les cellules qui possèdent l'antigène de membrane correspondant.
- dans un second temps est réalisé un test de Coombs direct comme précédemment.

Le test de Coombs indirect sera utilisé :

- dans le cadre de la recherche d'agglutinines irrégulières.
- dans le cadre d'un titrage d'Ac irréguliers chez une femme en période d'activité génitale.
- dans le cadre d'un phénotypage érythrocytaire.

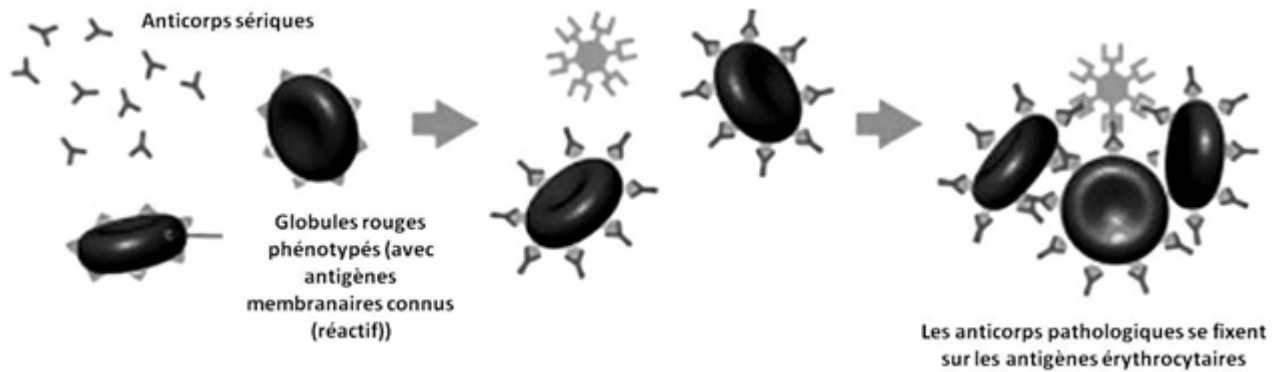


Figure 75 : Test de Coombs indirect met en évidence des anticorps sériques

Chapitre 38 : Marqueurs biologiques de l'inflammation

I. Vitesse de sédimentation (VS)

La VS est représentée par la mesure de la hauteur de la colonne globulaire formée au bout de 1 heure par le tassement des globules rouges dans un tube vertical. La mesure à 2 heures n'a aucun intérêt.

La VS après 1 heure est normalement inférieure à 10 mm chez l'homme, 20 mm chez la femme. Chez les sujets de plus de 50 ans, les valeurs normales peuvent atteindre 20 mm chez l'homme, 30 mm chez la femme et même 40 à 50 mm chez le vieillard. Physiologiquement, la VS est plus élevée chez la femme que chez l'homme ; elle se majore avec l'âge et lors de la grossesse.

Les variations de la VS sont essentiellement appréciées dans le sens de l'augmentation. Ces variations sont liées à de nombreux facteurs : érythrocytaires (nombre des GR, taille et forme) et plasmatique (augmentation des protéines de l'inflammation, des immunoglobulines). La mesure de la VS n'a aucune spécificité et peut se trouver en défaut, qu'il s'agisse de faux positifs (VS très accélérée au cours d'affections sans gravité) ou de faux négatifs (VS normale au cours d'affections malignes). Il s'agit donc d'un test dont l'intérêt pratique est de permettre la surveillance d'affections pour lesquelles la valeur initiale est déterminée.

Certaines circonstances pathologiques et thérapeutiques ralentissent la sédimentation. Ce sont les augmentations du taux d'hématocrite (polyglobulie, hémococoncentration, grande hyperleucocytose), les anomalies morphologiques des GR (drépanocytose, anisocytose, microcytose, sphérocytose), les hypofibrinémies, une cryoglobulinémie (précipitation des protéines agrégantes du plasma), la cholestase (influence des sels biliaires), la cachexie (hypoalbuminémie), les corticoïdes à dose élevée.

La VS est augmentée au cours des syndromes inflammatoires (les protéines de l'inflammation facilitent l'agrégation des GR), au cours de la grossesse surtout au troisième

trimestre (du fait de l'hémodilution et de l'hyperfibrinogénémié), lorsque le taux d'hématocrite est diminué (anémie, hémodilution), dans les macrocytoses, les hypercholestérolémies, et au cours des traitements par oestroprogestatifs et par héparine.

II. Protéines de l'inflammation

- **Le fibrinogène** est la protéine de la phase aiguë de l'inflammation la plus anciennement connue. Son taux normal se situe en dessous de 4 g/L. Sa cinétique d'élévation est tardive par rapport au stimulus inflammatoire (plusieurs jours).
- **La protéine C réactive (CRP)** est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation dont la synthèse hépatique débute dès la huitième heure, et atteint son maximum en 24 heures. Sa valeur normale est < 10 mg/L. La CRP est un marqueur précoce mais non spécifique de l'inflammation. Au cours d'un syndrome inflammatoire aigu : la CRP augmente plus précocement que la VS ; en fin d'inflammation, la CRP diminue plus rapidement que la VS. La CRP se normalise rapidement après la disparition de la source de l'inflammation. Le retour de la CRP à une valeur physiologique permet de juger de l'efficacité du traitement.
- **L'haptoglobine** est également une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, dont l'élévation ne débute que 24 heures après celle de la CRP. La CRP et l'haptoglobine ne sont influencées ni par l'anémie ni par la grossesse.

III. Fraction C3 du complément

Son taux s'abaisse lors d'inflammations liées à des pathologies à complexes immuns (lupus érythémateux disséminé, vascularites, anémies hémolytiques auto-immunes). À l'opposé, cette fraction du complément s'élève, mais tardivement, au cours du processus inflammatoire.

IV. Électrophorèse des protéines sériques

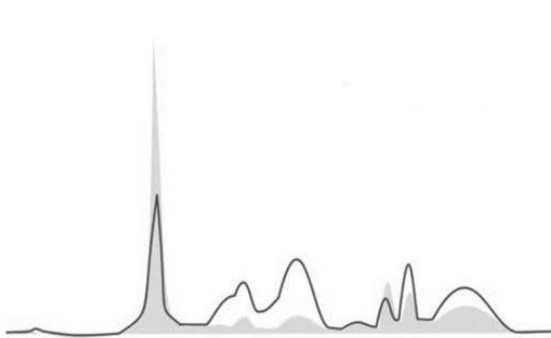
L'électrophorèse des protéines sériques permet d'étudier le profil des protéines sériques de l'inflammation. Les protéines sont séparées en 5 fractions en fonction de leur poids moléculaire, du plus faible au plus élevé.

Tableau XII : Valeurs normales des 5 fractions des protéines sériques de l'inflammation

Fractions	Valeurs normales
Albumine	33 à 50 g/L
α 1-globulines	1,5 à 4 g/L
α 2-globulines	6 à 10 g/L
β -globulines	6 à 13 g/L
γ -globulines	7,5 à 16 g/L

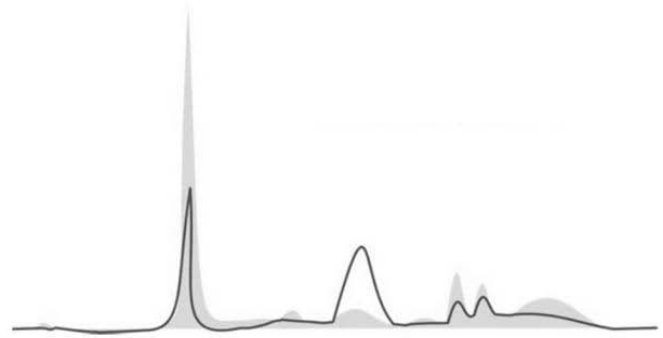
- Une hypoalbuminémie peut être présente lors des syndromes inflammatoires sévères.
- L'élévation de la fraction α 1-globulines est observée lors d'un syndrome inflammatoire à son début, tandis que l'augmentation des α 2-globulines évoque un syndrome inflammatoire constitué.
- L'augmentation isolée des β -globulines est le témoin d'une élévation des taux de transferrine lors d'une carence martiale.
- L'hyperglobulinémie peut être polyclonale ou monoclonale. Polyclonale, elle témoigne soit d'un processus infectieux chronique, soit d'une maladie auto-immune, soit d'une hépatopathie chronique. Monoclonale, elle doit faire rechercher un myélome.

Inflammation aigue et chronique



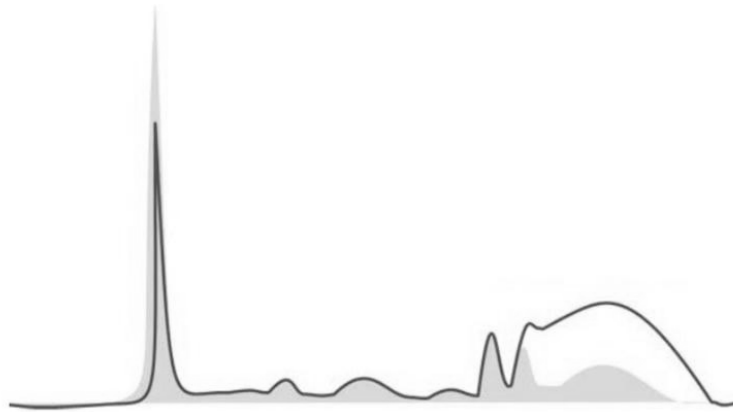
Hypo albuminémie
Hyper α_1 et α_2

Syndrome néphrotique



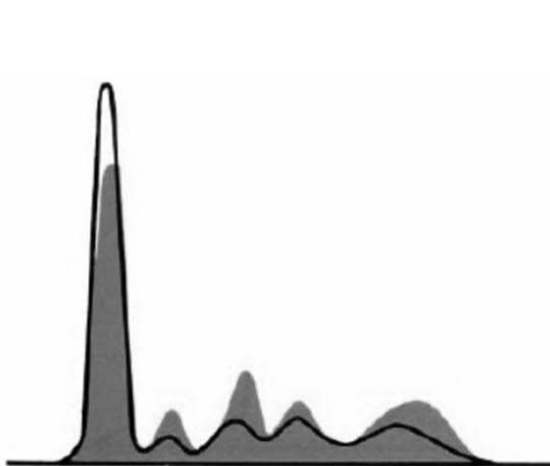
Augmentation des α_2 -globulines
Diminution des δ -globulines

Insuffisance hépatique



Bloc β - γ

Gammopathie polyclonale



Gammopathie monoclonale

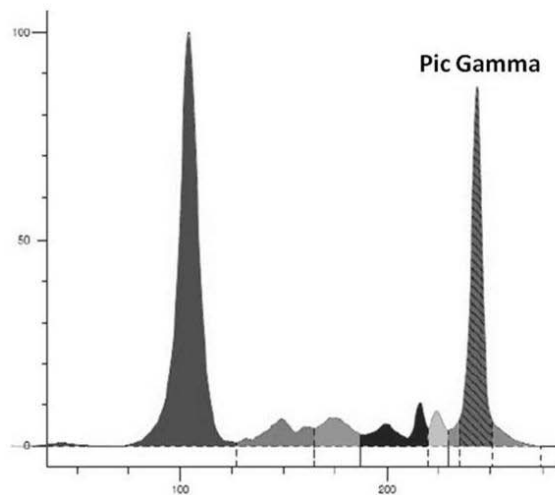


Figure 76 : Quelques aspects électrophorétiques

Chapitre 39 : Bilan d'hémostase

Les tests de l'hémostase sont utilisés pour le diagnostic étiologique d'un syndrome hémorragique, ou pour évaluer le risque hémorragique avant une intervention chirurgicale.

I. Tests explorant l'hémostase primaire

1. Numération des plaquettes

Le nombre normal de plaquettes est de 150 000 à 400 000 / mm³.

Devant toute thrombopénie, on doit vérifier l'absence d'agrégats plaquettaires sur le frottis sanguin. En cas d'agrégats, un contrôle effectué sur tube citraté ou hépariné est nécessaire, et indique le taux plaquettaire réel.

2. Temps de saignement (TS)

Le temps de saignement est le temps nécessaire à l'arrêt d'une hémorragie localisée au niveau d'une plaie cutanée superficielle. Il est réalisé selon la méthode d'Ivy qui consiste en une incision, de 5 mm de longueur et de 1 mm de profondeur, faite sur la face antérieure de l'avant-bras, sous une pression de 40 mmHg maintenue à l'aide d'un brassard manométrique. La durée normale du TS par cette méthode est < 8 minutes.

Le temps de saignement est allongé en cas de :

- thrombopénie franche (<70 000/ mm³).
- déficit en facteur Willebrand.
- thrombopathie constitutionnelle ou acquise, et notamment induite par des médicaments.
- le TS est allongé aussi en cas d'anémie franche (si hématocrite < 30 %) ou en cas de déficit profond en fibrinogène.

3. Temps d'occlusion plaquettaire

Il correspond à un temps de saignement in vitro, réalisé par un automate spécial. Il est plus simple à réaliser et moins invasif que le TS ; il n'est pas ou peu utilisé du fait du coût très élevé de l'appareillage et la trop grande dépendance des conditions techniques.

Le temps d'occlusion plaquettaire est très sensible aux déficits en facteur Willebrand.

4. Dosage du facteur Willebrand (vWF)

Il existe deux méthodes de dosage du vWF :

- une méthode immunologique réalisée par technique immuno-enzymatique (ELISA), qui quantifie le vWF par son antigénicité (vWF Ag) grâce à des anticorps spécifiques.
- une méthode fonctionnelle qui quantifie le vWF par son activité cofacteur de la ristocétine (vWF RCo).

5. Autres tests

- *Étude des fonctions plaquettaires par agrégométrie* : consiste à étudier l'agrégation plaquettaire en présence d'inducteurs spécifiques (ADP, collagène, ristocétine, thrombine, acide arachidonique). Ces tests sont indispensables au diagnostic d'une thrombopathie.
- *Étude des récepteurs membranaires plaquettaires par cytométrie de flux* : permet d'identifier certaines cellules après les avoir marquées avec des anticorps spécifiques.

II. Tests explorant la coagulation

Le prélèvement doit être de bonne qualité. Il est recommandé d'utiliser un tube adéquat contenant un anticoagulant (tube citraté). Le tube ainsi que la seringue doivent être en plastique (car le verre a une surface électronégative qui active la coagulation).

La ponction veineuse doit être franche (si on pique la veine plusieurs fois, on va prélever la thromboplastine tissulaire qui va activer la coagulation), il ne faut pas trop serrer le garrot.

Il faut respecter la proportion 1/10 de citrate et 9/10 de sang, mélanger immédiatement le tube par retournement lent et acheminer rapidement les tubes au laboratoire.

1. Tests globaux

1.1. Temps de céphaline activée (TCA)

Le TCA explore la voie endogène de la coagulation, notamment : les facteurs du système contact (FXII et FXI, kininogène de haut poids moléculaire, prékallicréine), le complexe antihémophilique (FIX, FVIII), le complexe de la prothrombinase (FX, FV), la prothrombine (FII), et le fibrinogène.

Le TCA correspond au temps de coagulation d'un plasma citraté dépourvu de ses plaquettes, en présence de céphaline (substitut plaquettaire) et d'un activateur (kaolin) et en présence de calcium. Le TCA est dénommé TCK (temps de céphaline kaolin) lorsque le kaolin est l'activateur utilisé.

Les résultats du TCA sont exprimés en temps de coagulation (en secondes) par référence à un témoin ; ou en ratio (temps du malade / temps du témoin).

La valeur normale moyenne du TCA est de 30 à 34 secondes habituellement, mais elle doit être définie dans chaque laboratoire. On considère que le TCA est anormal lorsque le rapport temps du malade / temps du témoin (M/T) est supérieur à 1,2.

L'allongement du TCA peut révéler :

- une anomalie à risque hémorragique (déficit en facteur anti-hémophilique A (FVIII), facteur anti-hémophilique B (FIX), ou un déficit en FXI).
- une anomalie à risque thrombotique (type anticoagulant circulant lupique).
- un déficit asymptotique, ne prédisposant pas à l'hémorragie (déficit en facteur XII).

Le TCA n'explore pas la composante plaquettaire, et n'est donc pas modifié en cas de thrombopénie ou de thrombopathie ni chez les patients soumis à un traitement antiagrégant plaquettaire.

1.2. Temps de Quick (TQ)

Le temps de Quick correspond au temps de coagulation d'un plasma citraté en présence d'un excès de thromboplastine contenant du facteur tissulaire, et en présence des phospholipides et du calcium. Du fait de l'excès de thromboplastine, l'activation du facteur X par le complexe facteur VII–facteur tissulaire est directe et ne passe pas par le facteur IX.

Le TQ explore donc les facteurs VII, V, X, II et le fibrinogène.

Les résultats du TQ sont exprimés en temps de coagulation (en secondes) par référence à un témoin ; ou en ratio (temps du malade / temps du témoin).

Les valeurs normales du TQ sont comprises entre 12 et 13 secondes.

Il est habituel d'exprimer le temps de Quick en pourcentage ; le test est alors improprement dénommé taux de prothrombine (TP), alors qu'il ne reflète pas seulement les variations de la prothrombine.

Le TQ est allongé si le rapport TQ du malade / TQ du témoin est supérieur à 1,2. Cela correspond à un TP < 70%.

L'allongement du TQ permet de dépister :

- s'il est isolé : un déficit en FVII, très exceptionnel, ou un début d'hypovitaminose K (le facteur VII ayant la demi-vie la plus courte est le premier abaissé).
- s'il est associé à un allongement du TCA : un déficit isolé en FII, FX, FV ou un déficit combiné affectant ces trois facteurs mais aussi le facteur VII, et parfois le fibrinogène.

2. Dosage spécifique des facteurs de la coagulation :

Les dosages des facteurs de coagulation ne sont effectués que lorsque les tests de dépistage (temps de céphaline activée, temps de quick) donnent des résultats anormaux.

2.1. Dosage du fibrinogène

Le dosage fonctionnel du fibrinogène est très fréquemment réalisé car les déficits peuvent être associés à de nombreuses pathologies (insuffisance hépatocellulaire, coagulation intravasculaire disséminée : CIVD, syndrome de défibrination).

Le taux normal du fibrinogène est de 2 à 4 g/L.

Certains déficits sont acquis (CIVD), d'autres sont constitutionnels (afibrinogémie congénitale). Dans certains cas on objective une anomalie qualitative, le fibrinogène étant présent en quantité normale mais fonctionnellement déficitaire (dysfibrinogémie).

2.2. Dosages séparés des facteurs de coagulation

Il est possible de doser individuellement chacun des facteurs de la coagulation (exemple : dosage du FVIII ou du FIX permettant le diagnostic de l'hémophilie A ou B).

Le dosage des facteurs du complexe prothrombinique (FII, FV, FVII, FX) est fréquemment demandé, cet examen ayant un intérêt dans le diagnostic des insuffisances hépatocellulaires (tous ces facteurs sont diminués) et des hypovitaminoses K (FV normal).

2.3. Dosage des inhibiteurs de la coagulation

Au décours des thromboses veineuses récidivantes ou observées sans cause favorisante, il est licite de doser les inhibiteurs de la coagulation afin de rechercher un déficit, notamment s'il existe des antécédents familiaux thrombotiques. Tous les inhibiteurs peuvent être dosés par une méthode fonctionnelle ou antigénique : antithrombine, protéine C, protéine S.

III. Tests explorant la fibrinolyse

1. Tests globaux

Ces tests sont historiques pour la plupart.

- Test de lyse du caillot : valeur normale > 72 heures.
- Test de lyse des euglobulines : valeur normale > 3 heures. Un temps de lyse des euglobulines inférieur à 3 heures témoigne d'une hyperfibrinolyse.

2. Tests indirects

2.1. Dosage des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF)

La valeur normale des PDF est inférieure à 10 µg/ml. Les PDF sont augmentés en cas d'hyperfibrinolyse. Le dosage des PDF est un examen non spécifique, puisqu'il ne différencie pas la dégradation du fibrinogène de celle de la fibrine.

2.2. Dosage des D-Dimères

Les D-Dimères sont les produits terminaux de la dégradation spécifique de la fibrine.

Le taux des D-Dimères s'élève avec une bonne sensibilité chez les patients en phase aiguë de maladie thromboembolique veineuse. La spécificité de ce test est en revanche mauvaise car les D-Dimères s'élèvent dans d'autres situations (cancers, traumatismes, âge avancé, syndrome de consommation, sepsis, grossesse, pré-éclampsie, phase post-opératoire). Actuellement, les D-Dimères ne sont utilisés que pour exclure le diagnostic de maladie thromboembolique veineuse. Un taux des D-Dimères < 500 µg / L est un excellent facteur prédictif négatif de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. Pour être interprétable, ce test est à réaliser avant toute instauration d'un traitement anticoagulant.

3. Dosage des facteurs du système fibrinolytique

On peut doser : le plasminogène, les activateurs du plasminogène, les inhibiteurs de la fibrinolyse (anti-activateurs du plasminogène, α2 antiplasmine).

Chapitre 40 : Radiographie du thorax

Technique d'imagerie utilisant les rayons X. Elle a de nombreuses indications en hématologie : douleur thoracique, dyspnée, suspicion d'infection, suspicion d'hémopathie maligne, suspicion de lésion pulmonaire, cardiaque, osseuse...



Figure 77 : Radiographie du thorax de face montrant un élargissement médiastinal et un épanchement pleural gauche chez un malade ayant un lymphome lymphoblastique T thoracique



Figure 78 : Foyer bactérien de la lingula chez un malade neutropénique.
La condensation inférieure gauche qui efface les contours du cœur sur la radiographie thoracique de face est antérieure.



Figure 79 : Pneumocystose chez un malade greffé avec un aspect en verre dépoli.

Chapitre 41 : Échographie abdominale

En raison de sa simplicité d'utilisation, l'échographie abdominale constitue fréquemment l'examen de première intention en hématologie pour l'exploration de l'abdomen.

Elle est performante pour analyser les organes pleins de la cavité abdominale (foie, rate, pancréas...).

Couplée au Doppler, elle permet l'analyse des vaisseaux abdominaux artériels et veineux.

Elle a de nombreuses indications : rechercher des adénopathies abdominales, ascite, apprécier la taille de la rate et du foie, rechercher des lésions d'allure maligne ou infectieuse...

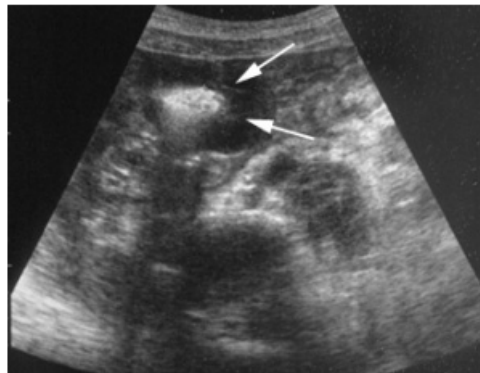


Figure 80 : Lymphome abdominal de Burkitt chez un enfant de 14 ans.
L'échographie abdominale montre une masse hyperéchogène
avec une lumière digestive centrale hyperéchogène.

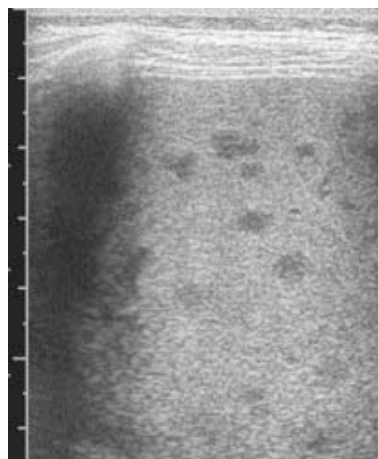


Figure 81 : Multiples lésions nodulaires spléniques chez un patient fébrile en aplasie.
L'hémoculture a révélé une candidose.

Chapitre 42 : Tomodensitométrie

La tomodensitométrie (TDM) représente un outil d'imagerie incontournable en hématologie. C'est un moyen de diagnostic performant et facile d'accès au sein des services d'imagerie.

Le scanner étudie la majorité des organes : cerveau, thorax, abdomen, pelvis, os... Il recherche des anomalies qui ne sont pas visibles sur des radiographies standards ou à l'échographie.

Il utilise les rayons X et réalise des coupes fines du corps.

En hématologie il a de nombreuses indications :

- mise en évidence d'infections, d'hémorragies, tumeurs, adénopathies...
- bilan d'extension des lymphomes et autres hémopathies malignes.
- guider des ponctions d'organes profonds en cas de suspicion d'une néoplasie afin d'éviter une intervention chirurgicale.



Figure 82 : Tomodensitométrie maxillo-faciale en coupe coronale, en fenêtre parenchymateuse montrant une volumineuse masse tissulaire jugale droite infiltrante chez un enfant de 14 ans diagnostiquée lymphome lymphoblastique.



Figure 83 : TDM thoracique montrant un aspect d'image en grelot en faveur d'une aspergillose.

Chapitre 43 : Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) utilise les propriétés magnétiques des protons d'hydrogène. Elle se caractérise par sa haute résolution de contraste, sa haute résolution spatiale potentielle, et son absence d'exposition aux irradiations ionisantes.

Son application est courante pour l'étude de nombreux organes, incluant le squelette, le foie, les organes pelviens...

Elle joue un rôle important dans le cadre des hémopathies malignes.

En matière de lymphome, elle est utilisée pour sa haute résolution, comme examen complémentaire, pour préciser une partie limitée du corps, mais n'a pas d'intérêt pour le staging de routine.

Dans le myélome multiple, l'IRM permet de visualiser directement les composantes de la moelle osseuse avec une bonne résolution anatomique, ainsi que les tissus mous adjacents. C'est un examen obligatoire dans cette pathologie, que le myélome soit symptomatique ou qu'il soit asymptomatique.

Elle a d'autres applications en cas d'hémopathies bénignes, notamment la thalassémie où la séquence T2* permet d'évaluer la quantité de fer intramyocardique.



Figure 84 : IRM montrant un hypersignal hétérogène (prise de contraste après injection de Gadolinium) d'une vertèbre fracturée qui comprime la moelle thoracique



Figure 85 : IRM objectivant un lymphome du corps calleux après injection de produit de contraste

Chapitre 44 : Imagerie nucléaire en hématologie

Malgré la lourdeur et la méconnaissance de cette technique par les praticiens, les méthodes isotopiques apportent pourtant des informations très utiles, voire irremplaçables, pour établir le diagnostic, le pronostic et le traitement de certaines maladies du sang.

I. Mesure de la masse sanguine (Volume globulaire total)

C'est un examen qui a pour but de quantifier le volume occupé par les globules rouges (volume globulaire) et le plasma (volume plasmatique). On utilise les hématies marquées au technétium 99 et l'albumine marquée à l'iode 131. Ces deux techniques sont réalisables simultanément.

Cet examen est utile **devant un hématoците élevé** pour distinguer une augmentation du volume globulaire et une hémococentration ou, au contraire, pour faire la part entre une anémie vraie et une anémie par hémodilution.

Les valeurs sont exprimées en ml/Kg.

On admet habituellement qu'au-delà de 60% d'hématoците chez l'homme et 55% d'hématoците chez la femme, et en dehors de circonstances particulières évidentes, il s'agit d'une vraie polyglobulie ; la mesure du volume total des globules rouges n'est alors pas strictement indispensable.

II. Étude de la durée de vie des globules rouges

Examen qui permet d'étudier **la durée de vie** des globules rouges et le lieu préférentiel de leur **destruction** en utilisant le chrome 51. L'examen peut durer de 10 à 15 jours.

III. Étude de la durée de vie des plaquettes

Examen indiqué en cas de **thrombopénie d'origine indéterminée** ou n'ayant pas répondu à un traitement par corticoïdes ou immunoglobulines.

IV. Étude de la cinétique du fer 59

Cette méthode a pour but d'étudier la cinétique d'une dose traceuse de fer 59 lié à la transferrine en mesurant le taux et la vitesse d'incorporation de fer marqué dans la moelle et de l'arrivée dans le sang de globules rouges marqués.

L'indication est réservée aux **anémies de mécanisme indéterminé**, à condition que le fer sérique soit normal.

V. Scintigraphie médullaire à l'indium et au technétium

Examen qui a pour but de visualiser et de quantifier **l'érythropoïèse et l'activité macrophagique**.

Elle permet de différencier entre les insuffisances médullaires quantitatives avec une disparition ou une diminution de fixation des deux traceurs, et les insuffisances médullaires qualitatives où il existe une diminution de la fixation de l'indium alors que la fixation du technétium est conservée.

La scintigraphie à l'indium permet aussi de visualiser une érythropoïèse extramédullaire.

Chapitre 45 : Tomographie à émission de positons (TEP) ou PET-scan

La tomographie par émission de positons (TEP) constitue une technique **d'imagerie fonctionnelle** s'intéressant plus au fonctionnement d'un organe qu'à sa structure.

Elle constitue un système d'imagerie hybride associant un TEP à un scanner multi-barrettes (4 à 64 barrettes).

Le fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 (**18-F-FDG**) est la molécule la plus utilisée en clinique.

Dans la pathologie cancéreuse, la fixation du FDG est la conséquence de l'augmentation de la captation et de la consommation de glucose par les cellules tumorales par rapport aux cellules normales.

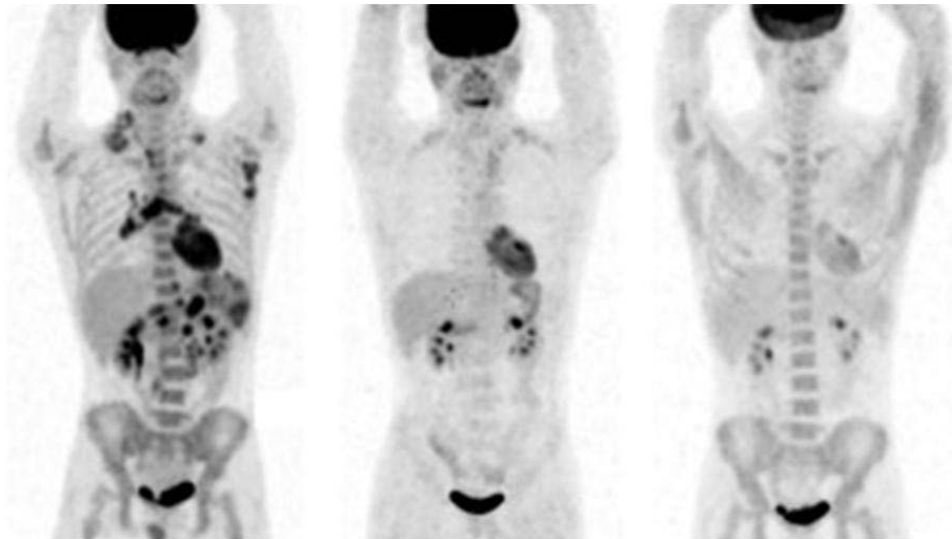
La technique consiste à injecter au patient un sucre marqué qui est métabolisé de façon préférentielle dans les cellules à renouvellement rapide. Le traceur permet de visualiser les lésions évolutives. Cet examen ne doit pas être proposé aux patients diabétiques et de même l'utilisation de facteur de croissance granuleux peut fausser l'examen.

Les lymphomes sont constitués de nombreuses entités définies par leurs caractéristiques histologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques.

Dans ces pathologies lymphomateuses, le PET-scan est un des examens les plus sensibles pour le **bilan d'extension initial**, et pour mettre en évidence une **maladie résiduelle active** en cas de persistance d'une ou plusieurs adénopathies, ou lors de l'atteinte viscérale d'une pathologie lymphoïde. De plus, c'est un examen sensible pour juger précocement de l'efficacité du traitement.

On mesure la positivité par la fixation anormale au niveau des ganglions et des organes et on peut quantifier la fixation en **unité SUV**.

L'intérêt de cet examen en fait un des critères majeurs de réponse dans la pathologie lymphoïde, essentiellement les lymphomes et la maladie de Hodgkin.



Lymphome stade IV Après 2 cures de chimio Fin de traitement
Figure 86 : Exemple d'un TEP-scan au cours d'un traitement de lymphome



Quatrième partie :
Les Hémopathies Bénignes



Chapitre 46 : Anémie par carence martiale

I. Introduction

La carence en fer constitue un **problème majeur de santé publique**. C'est la cause d'anémie nutritionnelle la plus commune. Elle affecte principalement **les nourrissons** et **les femmes en période d'activité génitale**. Le **diagnostic est simple**, fondé sur la constatation d'une baisse de l'hémoglobine, d'une microcytose et de signes de déplétion en fer.

II. Physiopathologie

La carence martiale apparaît de façon **progressive**. Cinq stades sont décrits :

- **Stade I** : il se produit un déséquilibre entre pertes et apports du fer. Il en résulte un bilan négatif et par conséquent un épuisement progressif des réserves en fer, l'hémoglobine (Hb) et le fer sérique restent normaux alors que la ferritinémie diminue. Les stocks de fer diminuant, l'absorption intestinale de fer s'accroît et le taux de transferrine s'élève (ce qui se traduit par une augmentation de la CTF, capacité de fixation de transferrine).
- **Stade II** : les réserves en fer épuisées ne peuvent plus satisfaire les besoins de l'érythropoïèse. Le fer sérique va diminuer alors avec augmentation de la CTF et la conséquence directe sera l'atteinte de l'érythropoïèse.
- **Stade III** : une anémie s'installe avec des globules rouges d'apparence normale, les paramètres restent normaux.
- **Stade IV** : la microcytose puis l'hypochromie apparaissent.
- **Stade V** : la carence martiale retentit sur les tissus avec apparition de la symptomatologie clinique, conséquence de l'hypoxie tissulaire.

III. Signes cliniques

Le syndrome anémique est de constitution lente, ce qui explique la bonne tolérance. Il se manifeste d'abord par une **décoloration des muqueuses** (à rechercher aux conjonctives et à la face inférieure de la langue), puis apparaît une **pâleur** cutanée.

Les autres signes sont en rapport avec une **souffrance des parenchymes** liée à la diminution de l'apport en oxygène :

- **signes généraux** : asthénie.
- **signes cardiorespiratoires** : dyspnée d'effort, s'aggravant progressivement jusqu'à la dyspnée de décubitus, palpitations, tachycardie et même angor d'effort, surtout chez le sujet âgé. L'examen trouve fréquemment un **souffle systolique**, fonctionnel.
- **signes neurologiques** : céphalées, vertiges, bourdonnements d'oreilles.

D'autres signes ne sont retrouvés qu'au cours des **anémies ferriprives anciennes** et de façon inconstante :

- **troubles des phanères** : ongles fragiles, mous, minces, striés, en cupule (koïlonychie), cheveux secs et cassants.
- **signes digestifs** : fissures des commissures labiales (**perlèche**), stomatite, glossite avec atrophie des papilles linguales, dysphagie œsophagienne (syndrome de Plummer-Vinson) avec atrophie muqueuse, gastrite atrophique fréquente mais rarement symptomatique.
- **signes cutanés** : prurit vulvaire ou anal.
- **diminution de l'activité physique**, des performances intellectuelles, notamment chez l'enfant.
- **troubles de comportement alimentaire** (le pica : ingestion de substances non alimentaires, comme la terre, les glaçons...).

L'examen clinique est **négatif** indépendamment de signes relevant de l'étiologie. Il ne montre ni adénopathie, ni hépatosplénomégalie, sauf, parfois chez l'enfant, une pointe de rate est observée.

IV. Signes biologiques

1. L'hémogramme

Il existe une **anémie**, le plus souvent **profonde** dans notre contexte. La **bonne tolérance** fait que les patients sont vus avec des taux d'hémoglobine bas, compris entre 4 et 10 g/dl.

Cette anémie est **microcytaire**, le volume globulaire moyen (VGM) est diminué, inférieur à 80 fl. La concentration corpusculaire moyenne en Hb (CCMH) est diminuée, inférieure à 30% définissant l'**hypochromie**. La teneur globulaire moyenne est également diminuée, inférieure à 27 pg (hypochromie).

Les **globules blancs sont normaux ou légèrement diminués** ; les plaquettes par contre sont soit normales, soit augmentées à des taux compris entre 400 000 et 700 000/mm³. Cette **hyperplaquettose** associée à une anémie hypochrome microcytaire et en l'absence de signes inflammatoires est très évocatrice de la carence en fer.

Sur le frottis sanguin, on note une nette **anisocytose** et **poïkylocytose**.

Le taux des réticulocytes et le myélogramme n'ont pas d'intérêt.

2. L'exploration du métabolisme du fer

2.1. Le dosage de la ferritinémie

La ferritine sérique est l'**indicateur de choix en matière d'évaluation des réserves en fer**.

Les valeurs normales sont fonction de l'âge et du sexe : homme 30–300 ng/ml, femme 20–200 ng/ml. Au cours de l'anémie ferriprive, la ferritinémie est diminuée, inférieure à 11 ng/ml. Ce dosage isolé est **suffisant pour faire le diagnostic**.

2.2. Autres

Le **fer sérique est diminué** (inférieur à 60µg/100ml), la **CTF est augmentée** (supérieure à 350 µg/100ml), le récepteur soluble de la transferrine est très augmenté.

V. Diagnostic différentiel

C'est celui des autres anémies microcytaires :

1. Anémie inflammatoire

Elle réalise dans une forme très évoluée un tableau d'anémie microcytaire hypochrome hyposidérémique, mais il existe : un **contexte** clinique d'inflammation, un **syndrome inflammatoire biologique** (accélération de la vitesse de sédimentation, hyperfibrinogénémie, élévation des alpha2globulines et de l'haptoglobine), le coefficient total de fixation de la sidérophiline est normal ou diminué, la ferritinémie est augmentée.

2. Anémies microcytaires par hémoglobinopathie

Il s'agit essentiellement de la **thalassémie hétérozygote**. Sont en faveur du diagnostic : l'origine géographique, le fer sérique augmenté, la pseudopolyglobulie (nombre de globules rouges élevé avec un taux subnormal d'hémoglobine), l'électrophorèse de l'hémoglobine permettant parfois le diagnostic de la β-thalassémie mineure en montrant une augmentation de l'hémoglobine A2.

3. Anémies sidéroblastiques

Fer sérique est non diminué, le reste du bilan martial est normal, myélogramme avec coloration de Perls montre des sidéroblastes en couronne).

Intoxication au plomb (saturnisme), Atransferrinémie.

VI. Diagnostic étiologique

1. Interrogatoire

Il faut préciser le **régime alimentaire** d'un nourrisson, les antécédents **gynécologiques et obstétricaux** (nombre de grossesses, dates des grossesses, rythme et abondance des règles, hémorragies de la délivrance, port d'un dispositif intra-utérin, pathologies gynécologiques préexistantes), la prise de certains **médicaments gastro-toxiques** (aspirine, anti-inflammatoire non stéroïdien), la pratique du **don de sang**, les habitudes alimentaires, en particulier la fréquence des repas, leur composition en protéines animales, les régimes éventuels, les **consommations excessives de tannins** (thé) qui inhibent l'absorption de fer, l'existence de **troubles digestifs** pouvant orienter vers une lésion saignante, une malabsorption (maladie cœliaque), l'existence d'autres saignements (épistaxis, hémoptysies, hématuries).

2. Examen clinique

Cet examen doit inclure un **toucher rectal**, et un **examen génital chez la femme**.

3. Explorations

Chez la femme en période d'activité génitale, lorsque l'interrogatoire retrouve des menstruations certainement pathologiques, l'**avis gynécologique** est justifié, et d'autres investigations, en particulier digestives, sont inutiles.

Chez l'homme, la femme ménopausée et chez la femme ayant des menstruations normales, il faut rechercher un éventuel **saignement digestif**.

Le bilan comportera deux examens pouvant être pratiqués : une **fibroscopie** oeso-gastro-duodénale avec biopsie systématique de la muqueuse duodénale (meilleur moyen pour dépister une maladie cœliaque), et une **colonoscopie**.

4. Principales étiologies

Perte de fer par saignements chroniques : hémorragies digestives, hémorragies génitales.

Maladie de l'hémostase (maladie de Willebrand).

Dons de sang répétés.

Saignements provoqués (pathomimie) : chez des femmes exerçant le plus souvent une profession de santé, sous le nom de **syndrome de Lasthénie de Ferjol** : par les soustractions de sang dissimulées de manière perverse.

Malabsorption digestive du fer : résection digestive haute (**gastrectomie**), malabsorption au niveau du **grêle** (résection intestinale, maladie de Crohn, maladie cœliaque), **géophagie**.

Buveurs de thé.

Prise d'antiacides ou de **régimes riches en phosphates et phytates.**

Majoration des besoins en fer ou carence d'apport : chez le nourrisson, notamment en cas d'hypotrophie, de **prématurité**, de **gémellité**, de régime à tort non supplémenté en fer ; **grossesses répétées et rapprochées**, carence d'apport alimentaire.

VII. Traitement

1. Traitement étiologique

Il est indispensable pour éviter les rechutes de l'anémie.

2. Traitement curatif

2.1. Traitement oral

Plusieurs spécialités existent dans le commerce : Tardyferon®, Fumafer®, Maltofer®... La posologie est de 2 à 3 mg de fer/Kg par jour (soit au minimum 100 mg/jour) chez l'adulte.

Il est souhaitable de prendre les comprimés en dehors des repas (pour augmenter l'absorption) pendant une durée de 4 mois jusqu'à reconstitution des réserves (normalisation de la ferritine).

Les effets indésirables fréquents : constipation, épigastralgies, coloration noire des selles.

2.2. Traitement parentéral

Il est réservé pour une correction rapide souhaitée (pré-partum), mauvaise compliance ou inefficacité du traitement oral. La posologie recommandée est de 100 à 200 mg Venofer®IV (1 à 2 amp) deux à trois fois par semaine. Il existe une possibilité de choc anaphylactique.

3. Traitement préventif

Il concerne les femmes enceintes, les nourrissons et les prématurés.

4. Conseils

Il est souhaitable de faire un hémogramme et une ferritinémie au 1^e trimestre de la grossesse.

Il faut assurer chez les patients à risque de carence un apport alimentaire en fer suffisant (œufs, viandes rouges, poissons, foie, légumes et fruits secs).

Certaines habitudes alimentaires peuvent diminuer l'absorption, en particulier de grandes quantités de son, de café, de thé ou au cours de la géophagie (il y a alors formation de complexes insolubles contenant le fer, empêchant son absorption).

La transfusion sanguine n'a pas de place (sauf anémie très mal tolérée chez le sujet âgé).

Il faut surveiller la numération (Hb et VGM) et la ferritinémie à quatre mois après le début du traitement : **arrêt du traitement si correction de tous les paramètres.**

Il faut faire un contrôle de la numération et de la ferritinémie six mois après l'arrêt du traitement pour s'assurer de l'absence de récurrence.

Les causes d'échec du traitement peuvent être secondaires à : une erreur du diagnostic, une mauvaise observance, malabsorption ou persistance de la cause de la carence.

Chapitre 47 : Anémie inflammatoire

I. Introduction

Appelée aussi anémie des affections chroniques, elle survient au cours des **maladies chroniques**. Elle est **très fréquente** en pratique courante et constitue la 2^e cause des anémies acquises après les anémies par carence en fer. Son **diagnostic est habituellement facile** et sa cause est évidente dans un grand nombre de situations. **Parfois l'étiologie est beaucoup plus difficile à trouver**, vu que le diagnostic étiologique n'obéit à aucune démarche codifiée.

II. Physiopathologie

Elle met en jeu plusieurs facteurs:

- 1- **Insuffisance de l'érythropoïèse médullaire** : le taux d'EPO s'élève mais cette élévation n'est pas aussi marquée que le voudrait le degré de l'anémie.
- 2- **Trouble du métabolisme du fer** : Lors du phénomène inflammatoire, les macrophages de l'organisme mais surtout de la moelle osseuse, séquestrent le fer libéré par hémolyse.

Cette difficulté de mobilisation du fer à partir des réserves entraîne une diminution de l'hémoglobinosynthèse et donc une insuffisance de l'érythropoïèse ; d'où une augmentation réactionnelle du nombre de mitoses à l'origine de la microcytose.

L'IL-1, le TNF- α et l'IL-6 augmenteraient aussi la production de ferritine qui détournerait le fer disponible pour l'érythropoïèse. Le taux de la transferrine est aussi diminué, du fait de son hypercatabolisme dans le foyer inflammatoire et de la diminution de sa synthèse (les réserves en fer étant pleines, ce dont témoigne le taux normal ou élevé de ferritine).

- 3- **Hyperhémolyse modérée extracorpusculaire** : Une hémolyse modérée, liée à l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages induite par les cytokines, n'entraîne jamais de signes cliniques ou biologiques d'hémolyse.

III. Signes cliniques

L'**anémie** est souvent cliniquement bien supportée car elle est d'installation progressive. Dans une forme évoluée cependant, elle devient symptomatique : **dyspnée d'effort, vertiges, palpitations, angor d'effort.**

Un syndrome inflammatoire clinique peut dans certaines étiologies être au premier plan (fièvre, sueurs, altération de l'état général). On note les signes propres à la maladie causale.

IV. Signes biologiques

1. Hémogramme

Il révèle une **anémie modérée**, 9 à 11 g/dl d'hémoglobine, **normocytaire et normochrome au début**, devenant normocytaire et hypochrome, puis **microcytaire et hypochrome**, en cas de syndrome inflammatoire prolongé, avec une microcytose restant cependant discrète.

Une thrombocytose et hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles sont fréquentes.

2. Biologie du syndrome inflammatoire

Fer sérique et capacité totale de fixation (CTF) de la transferrine abaissés (donc coefficient de saturation normal).

Ferritinémie normale ou élevée.

Vitesse de sédimentation augmentée, fibrinogénémie augmentée, hypergammaglobulinémie, hyperalpha2globulinémie, haptoglobulinémie élevée, CRP élevée.

Fraction C3 du complément : son taux s'abaisse lors des inflammations.

V. Diagnostic différentiel

C'est surtout celui d'une anémie microcytaire :

- thalassémie : origine géographique, notion familiale, réticulocytose élevée, électrophorèse de l'hémoglobine, fer sérique normal ou élevé, VS normale.
- anémie ferriprive : CTF élevée, ferritinémie effondrée, VS normale.

VI. Étiologies

- 1- **Infections chroniques** : **suppurations bronchiques**, infections **urinaires et génitales**, **ostéomyélite**, **endocardite** infectieuse, **mycoses** pulmonaires ou d'autres organes, **tuberculose**, **brucellose**, infections opportunistes chez les patients **HIV**.
- 2- **Maladies de système**: polyarthrite rhumatoïde, lupus, périartérite noueuse, polymyosite, rhumatisme articulaire aigu, maladie de Horton, iléite de Crohn, sarcoïdose.
- 3- **Affections malignes** : cancers (foie, rein, tube digestif), les lymphomes.
- 4- **Autres causes** : insuffisance cardiaque, hépatopathie alcoolique, thrombophlébite.

VII. Traitement

Le traitement de la **cause** du syndrome inflammatoire est essentiel chaque fois qu'il s'avère possible. L'apport du fer est inefficace et illogique puisque les réserves en fer sont normales.

La thérapeutique peut être représentée par une corticothérapie, une antibiothérapie, une chimiothérapie... La transfusion est dans la grande majorité des cas tout à fait inutile.

Chapitre 48 : Anémie mégaloblastique

I. Introduction

Les anémies macrocytaires carencielles regroupent les anémies dues à une carence en **vitamine B12** (cobalamine) et/ou en **vitamine B9** (acide folique). Elles s'accompagnent d'une mégaloblastose médullaire.

Elles doivent être reconnues car elles sont **curables** et potentiellement responsables dans les formes diagnostiquées **tardivement de tableaux hématologiques sévères**.

II. Physiopathologie

La vitamine B12 et l'acide folique sont essentiels pour la synthèse de l'ADN et de la méthionine à partir de l'homocystéine. Une carence en ces vitamines sera responsable **d'anomalie de la synthèse d'ADN** : la diminution du nombre des mitoses érythroblastiques aboutit à une macrocytose globulaire, à un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique (l'hémoglobination se poursuit normalement mais la maturation nucléaire est retardée), à une hémolyse intramédullaire des érythroblastes et à une érythropoïèse inefficace (une proportion croissante de ces mitoses anormales va en outre avorter : d'où la baisse des réticulocytes et du taux d'hémoglobine).

Donc l'anémie mégaloblastique est une **anémie « centrale »** par dysérythropoïèse.

III. Signes cliniques

1. Circonstances de découverte

Le début est le plus souvent **insidieux**. Les signes d'anémie apparaissent progressivement. Parfois la carence peut être découverte lors d'une **complication** ou dans un contexte de **maladie auto-immune** ou lors de la réalisation d'un **hémogramme** pour d'autres motifs.

2. Anémie

Elle se manifeste par une dyspnée d'effort, angor, vertiges et céphalées. Elle peut comporter une note hémolytique avec subictère, due à un catabolisme exagéré de l'hémoglobine, lui-même consécutif à un excès d'érythropoïèse inefficace dans la moelle osseuse. Une splénomégalie modérée est quelquefois notée. L'anémie est en général bien supportée.

3. Signes extrahématologiques de la carence en vitamine B12 et en folates

3.1. Manifestations neurologiques de la carence en vitamine B12 et en folates

Les manifestations neurologiques les plus fréquentes sont les polynévrites, le plus souvent sensitives pures à type de paresthésies, avec ataxie et signe de Romberg.

Le tableau de **sclérose combinée de la moelle** est le plus classique, il associe un syndrome cordonal postérieur et un syndrome pyramidal déficitaire, marqué en général par le signe de Babinski. Parfois une dépression, psychose ou trouble du sommeil sont observés.

3.2. Manifestations de la carence en vitamine B12 et en folates liées à l'atteinte de l'épithélium

Elles sont dominées par les signes digestifs. La **glossite** atrophique de Hunter est la manifestation la plus classique. La **langue est dépapillée, sèche, lisse, avec une gêne douloureuse à l'alimentation**. Les autres manifestations sont les ulcères cutanéomuqueux récidivants, l'atrophie vaginale et les infections urogénitales à répétition liées à une défaillance de la barrière muqueuse de l'appareil urinaire.

3.3. Manifestations vasculaires des carences en vitamines B12 et en folates

La carence en folates ou en vitamine B12 est une des causes d'**hyperhomocystéinémie responsable de la maladie thromboembolique** veineuse.

3.4. Anomalies du développement

Un retard de développement psychomoteur, une hypotrophie staturo-pondérale sont observés chez les enfants ayant des carences tissulaires. La carence en folates au cours de la grossesse peut être associée à une hypotrophie fœtale ou à un spina bifida.

3.5. Déficits immunitaires

Une carence profonde en vitamine B12 et/ou folates est souvent associée à une **diminution des immunoglobulines sériques** dont le taux se normalise après traitement.

IV. Signes biologiques

1. Hémogramme

Une **anémie macrocytaire** avec un **taux de réticulocytes diminué** est le caractère habituel d'une carence vitaminique. Les **taux de plaquettes et de globules blancs, neutrophiles et lymphocytes, sont souvent diminués**, essentiellement au cours des carences profondes.

L'anémie est macrocytaire (VGM >100 fl) et on parle de mégaloblastose quand le VGM est supérieur à 120 fl.

L'examen du frottis sanguin montre des anomalies morphologiques des globules rouges : **anisocytose, une macro-ovalocytose, une poïkylocytose, des hématies en « poire » et souvent des corps de Jolly** dans de nombreuses hématies témoignant d'un trouble de division cellulaire. Une **schisocytose** est souvent présente, notamment dans les carences sévères en vitamine B12.

Les polynucléaires sont souvent hypersegmentés, avec un noyau de cinq lobes ou plus.

2. Myélogramme

La moelle osseuse est hypercellulaire avec excès d'érythroblastes immatures, de grande taille d'où le nom de mégaloblastes. Elle réalise l'aspect de « moelle bleue ».

3. Dosages vitaminiques

On parle de carence en **vitamine B12** lorsque la concentration en vitamine B12 sérique est **inférieure à 200 pg/ml**. Et d'une carence en **acide folique** si la concentration en acide folique est inférieure à **140 ng/ml**.

4. Autres examens

Le taux de bilirubine non conjuguée est élevé. Il en est de même du taux de LDH sérique qui atteint des valeurs élevées, surtout dans les carences profondes en vitamine B12.

Dosage de homocystéine et acide méthylmalonique : non réalisable en pratique.

V. Diagnostic différentiel

La première étape diagnostique devant une anémie macrocytaire est l'élimination des causes évidentes de macrocytose, à savoir les **hépatopathies chroniques**, **l'alcoolisme** et **l'hypothyroïdie**. Une **insuffisance rénale** peut aussi donner une anémie macrocytaire.

Certaines **prises médicamenteuses** peuvent s'accompagner d'une macrocytose (méthotrexate, triméthoprime, hydroxyurée et les anti-épileptiques).

Une anémie macrocytaire peut être révélatrice d'une **myélodysplasie**, d'une **aplasie médullaire** ou une autre **hémopathie centrale**.

Les anémies macrocytaires par hyperréticulocytose sont observées au cours des poussées d'hémolyse et après un épisode hémorragique aigu.

VI. Étiologies

1. Causes des carences en folates

La principale cause est l'insuffisance d'apport alimentaire. Les plus touchés sont les éthyliques chroniques, les patients âgés et les femmes enceintes. La maladie cœliaque, les résections chirurgicales duodénojunales et la prise de médicaments comme le méthotrexate, le cotrimoxazole sont également des causes classiques de déficit en folates.

2. Causes des carences en vitamines B12

- *Carences d'apport et malabsorption en vitamine B12* : fréquemment (régime végétalien, gastrectomie, résection chirurgicale du grêle terminal, pancréatite chronique alcoolique), rarement (la maladie de Crohn, les lymphomes, la tuberculose iléale, la maladie cœliaque et les bothriocéphaloses).
- *Syndrome de maldigestion des cobalamines alimentaires.*
- *Maladie de Biermer :*

Elle est rare, surtout rencontrée au-delà de 50 ans et chez la femme. Il s'agit d'une maladie **auto-immune** provoquant une absence de sécrétion de facteur intrinsèque, indispensable à l'absorption intestinale de la vitamine B12. Elle est caractérisée par la présence :

- d'une gastrite atrophique auto-immune de type A à prédominance fundique.
- présence de divers anticorps (Ac) dans le sang et le liquide gastrique : Ac antifacteur intrinsèque (sensibilité 50% et spécificité 98%) et Ac anticellules pariétales gastriques (sensibilité 90% et spécificité 50%).

Elle est associée à de nombreux désordres auto-immuns : diabète de type 1, dysthyroïdies, maladie d'Addison, vitiligo, syndrome de Sjögren.

L'évolution de la maladie est marquée, au long cours par le risque de développer des néoplasmes gastriques : adénocarcinomes, lymphomes. Il est recommandé d'effectuer une surveillance endoscopique avec biopsies multiples tous les 3 ans.

VII. Traitement

La supplémentation vitaminique et le traitement étiologique sont les deux volets essentiels du traitement de fond de toute anémie carencielle.

En cas de carence de la vitamine B12, l'administration se fait par voie intramusculaire. (Exemple : Hydroxo5000® : une injection par jour pendant une semaine, puis une injection par semaine pendant 1 mois, puis une injection par mois à vie).

En ce qui concerne la carence en acide folique, une dose de 1 à 5 mg/j par voie orale pour une durée de 3 à 6 mois est généralement suffisante.

L'hémogramme se normalise généralement entre 6 à 8 semaines.

Il est exceptionnel d'avoir à transfuser les anémies mégaloblastiques car elles sont bien supportées. Il faut souligner qu'un régime alimentaire quantitativement et qualitativement équilibré reste le meilleur moyen pour prévenir la survenue d'anémie carencielle d'origine nutritionnelle.

Il faut noter que la supplémentation en vitamine B12 provoque une coloration rouge des urines.

L'administration de folates à un patient porteur d'une carence en vitamine B12 peut aggraver les troubles neurologiques et entraîner des dommages neurologiques irréversibles.

Chapitre 49 : La drépanocytose

I. Introduction

La drépanocytose, ou hémoglobinose S, ou sicklémie, appelée aussi **anémie à cellules falciformes**, est une **maladie héréditaire de l'hémoglobine** très répandue dans le monde. C'est une **anémie hémolytique corpusculaire chronique**. Cette pathologie se caractérise en effet par une forme anormale des globules rouges, évoquant une faucille. Elle est transmise selon le mode **autosomique récessif**. Elle résulte de la mutation sur le chromosome 11 du **6^e codon** de la chaîne β -globine de l'hémoglobine, entraînant la **substitution d'un acide glutamique par une valine** sur la protéine. La mutation provoque ainsi la synthèse d'une **hémoglobine anormale, l'hémoglobine S**. La **polymérisation** de l'hémoglobine à l'**état désoxygéné** est à l'origine d'une anémie hémolytique chronique et de phénomènes vaso-occlusifs.

II. Génétique

La drépanocytose est une affection transmise selon le **mode récessif autosomique**. Les **sujets hétérozygotes sont dits AS et les homozygotes SS**.

Il existe d'autres anomalies de l'hémoglobine pouvant s'associer à la drépanocytose : l'hémoglobine C et la β -thalassémie.

Lorsqu'un sujet porteur de la drépanocytose contracte une union avec un sujet porteur de l'hémoglobine C ou de la β -thalassémie, ces anomalies peuvent s'associer et donner naissance à des enfants « doubles hétérozygotes » (appelés aussi « hétérozygotes composites ») SC ou S/ β -thalassémiques.

III. Épidémiologie

La drépanocytose affecte surtout les sujets de **race noire**. Elle est très fréquente en **Afrique centrale et occidentale**, en Amérique, aux Antilles. Elle existe également dans les pays du Maghreb, en Sicile et dans tout le Moyen-Orient jusqu'en Arabie Saoudite.

En Afrique, les zones de forte endémie drépanocytaire coïncident avec les **zones d'infestation par le Plasmodium falciparum**. Cette fréquence est le résultat d'une sélection naturelle, le Plasmodium ne pouvant poursuivre son cycle dans des GR contenant de l'Hb S.

En raison des mouvements récents de populations qui caractérisent notre époque, la drépanocytose existe aujourd'hui sur **tous les continents**.

IV. Physiopathologie

Dans sa forme désoxygénée, l'**hémoglobine S polymérise** et est responsable d'une **falciformation** (aspect en faucille de l'hématie). Cette falciformation peut être réversible, mais l'intensité et la répétition du phénomène induisent des lésions membranaires et une hémolyse.

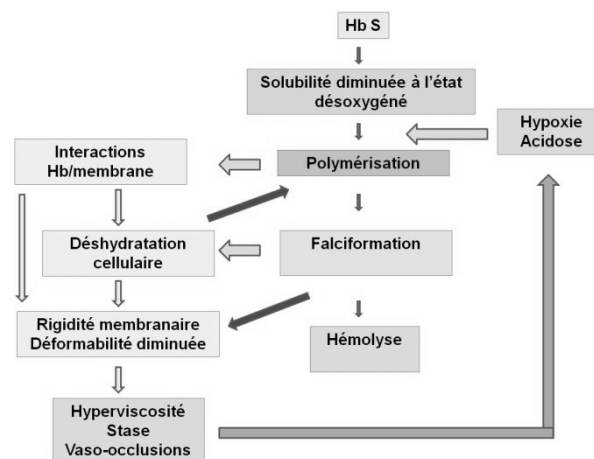


Figure 87 : Physiopathologie de la drépanocytose

➤ La polymérisation et la falciformation

Elles dépendent :

- du degré de désoxygénation de l'hémoglobine : en rapport avec une baisse de la PO_2 , une baisse de l'affinité de l'hémoglobine pour l' O_2 (baisse du pH, augmentation du 2-3DPG).
- de la concentration intraérythrocytaire en hémoglobine S : la concentration en Hb S n'est pas suffisante chez l'hétérozygote A/S pour induire une falciformation.

Le globule rouge drépanocytaire perd ses propriétés de déformabilité et d'élasticité, aboutissant à une hémolyse prématurée. La présence de drépanocytes est responsable d'une augmentation de la viscosité sanguine et par là de complications vaso-occlusives.

➤ **Occlusion vasculaire**

Les drépanocytes, peu déformables, adhèrent anormalement aux cellules endothéliales, obstruent les petits vaisseaux et sont des facteurs d'infarctissements tissulaires au cours des crises vaso-occlusives.

L'hypoxie, la déshydratation, l'infection, l'inflammation peuvent déclencher ou aggraver ses crises (la distribution de l'Hb F est physiologiquement inégale d'un érythrocyte à l'autre).

➤ **Infections**

Du fait des micro-infarctus spléniques répétés, une atrophie progressive, en règle complète vers l'âge de 5-6 ans, est observée.

Cette asplénie fonctionnelle rend compte d'infections graves impliquant en particulier les cocci gram +, les salmonelles et les Haemophilus influenza.

V. Drépanocytose homozygote

Les signes cliniques de la maladie débutent dans les premiers mois ou les premières années de la vie, quand l'hémoglobine S a progressivement remplacé l'hémoglobine F.

La symptomatologie clinique comporte trois situations : les phases stationnaires, les complications aiguës et les complications chroniques.

1. Phases stationnaires

1.1. Clinique

L'**anémie** est constante (muqueuses et téguments pâles), l'**ictère** conjonctival est variable, la splénomégalie est constatée dès les premiers mois de vie. Cette **splénomégalie** persiste

quelques années pour disparaître spontanément (autosplénectomie). La croissance staturo-pondérale et le développement pubertaire sont généralement normaux.

1.2. Signes radiologiques

Les anomalies habituelles du squelette sont les suivantes : transparence des os des membres ; amincissement des corticales diaphysaires, métaphysaires, métatarsiens et métacarpiens élargis.

On peut observer également un épaissement des os de la voûte du crâne ; ostéoporose parfois importante des os du rachis avec un aspect concave des plateaux vertébraux réalisant la vertèbre en H lorsqu'il s'y associe une dépression centrale.

1.3. Signes biologiques

La drépanocytose homozygote est caractérisée par un taux d'hémoglobine situé entre 7 et 9 g/dl, un volume globulaire moyen normal, une réticulocytose entre 200000 et 600000/mm³.

Il est habituel d'observer une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles pouvant atteindre 30 000/mm³ sans infection et une tendance à la thrombocytose.

Le frottis sanguin objective des drépanocytes.

L'électrophorèse de l'hémoglobine met en évidence la présence d'hémoglobines S, F et A2. Il n'y a pas d'Hb A.

Le test de falciformation (ou le test de solubilité) sont indispensables pour confirmer la nature drépanocytaire de l'hémoglobine migrant à l'endroit de l'hémoglobine S.

2. Complications aiguës

2.1. Crises douloureuses drépanocytaires

Désignées sous le terme de crises vaso-occlusives, elles se caractérisent par leur grande fréquence. Elles peuvent être spontanées ou provoquées par un facteur comme l'infection, le froid, la fatigue, la fièvre, la déshydratation et toute situation entraînant une hypoxémie.

a. Syndrome pieds-mains

L'enfant atteint est âgé de 6 mois à 2 ans. Il présente une tuméfaction douloureuse des mains et/ou des pieds avec une difficulté d'immobilisation des membres. La fièvre peut être présente. La radiographie standard n'objective dans un premier temps qu'une tuméfaction des parties molles. Après une semaine d'évolution, l'os concerné, métacarpe, métatarse, phalanges proximales des doigts ou des orteils, peut s'entourer d'une réaction périostée circonférentielle alors que des images lacunaires peuvent apparaître sur la diaphyse.

b. Crises douloureuses des os longs :

Surtout l'humérus et le fémur. Le membre concerné est chaud, oedématié, extrêmement douloureux et immobile.

Plus rarement, l'infarctus osseux peut concerner les vertèbres, les côtes et le sternum.

c. Crises abdominales : infarctus splénique ou mésentérique, coliques hépatiques.

Tableau XIII : Facteurs favorisant la survenue des crises vaso-occlusives

Déshydratation, Effort intense ou prolongé, Infection.
Variations de la météo : vent, sécheresse, froid, canicule.
Stress physique ou psychologique, consommation d'alcool, période des règles.

2.2. Infections :

Pneumopathie et ostéomyélites (salmonelles et les staphylocoques).

Les **méningites** et les **septicémies** à pneumocoque sont les infections les plus graves chez l'enfant car elles mettent en jeu le pronostic vital et laissent des séquelles (complications neurosensorielles).

2.3. Aggravation de l'anémie : Carence aiguë en folates suspectée, Hémorragie aiguë, Érythroblastopénie liée au parvovirus B19 suspectée devant la chute du taux des réticulocytes, Séquestration splénique surtout chez l'enfant se traduisant par une augmentation brutale et douloureuse du volume de la rate, Atteinte rénale.

2.4. Accidents vaso-occlusifs graves

a. Déficits neurologiques et sensoriels : Hémiplégie, monoplégie, amaurose.

En raison de la gravité de ces accidents, le dépistage systématique des sténoses des artères intracrâniennes par **doppler transcrânien** fait partie des examens qui doivent être faits régulièrement chez les enfants drépanocytaires.

b. Syndromes thoraciques aigus : définis par l'association : douleur, dyspnée, image pulmonaire radiographique anormale (atteinte alvéolaire).

c. Priapisme : le traitement médical associe l'administration d'antalgiques, l'injection intracaverneuse d'étiléfrine (Effortil®), à associer à un échange transfusionnel en l'absence de détumescence rapide. Si échec, le traitement chirurgical est préconisé.

3. Complications chroniques

- **Ulcères de jambe :** Ils siègent dans les régions des chevilles et sont favorisés par les traumatismes. Leur guérison est difficile à obtenir et la récurrence est la règle.
- **Nécroses osseuses :** Les hanches et les épaules sont les principales articulations intéressées. Ces nécroses sont d'abord asymptomatiques, puis elles sont responsables de douleurs et de gêne fonctionnelle (boiterie, limitation de l'abduction).
- **Complications oculaires :** les plus fréquentes sont les **rétinopathies prolifératives**.
- **Complications rénales :** elles sont précoces et longtemps infracliniques.
- **Complications pulmonaires et cardiaques :** infarctus pulmonaires, infections pulmonaires répétées, insuffisance cardiaque.
- **Complications hépatobiliaires :** lithiase biliaire pouvant se compliquer de cholécystite aiguë.

VI. Formes cliniques

➤ La drépanocytose hétérozygote :

Les hétérozygotes A/S ne sont habituellement pas symptomatiques, mais peuvent cependant faire des **infarctus spléniques** en situation d'hypoxie sévère.

L'hémogramme est normal et il n'y a pas de drépanocytes circulants. Le test d'Emmel exposant les GR à l'hypoxie provoque leur falciformation. L'électrophorèse de l'Hb montre 55 à 60% d'Hb A, **40 à 45% d'Hb S** et 2 à 3% d'Hb A2. Ces sujets doivent être informés du risque de transmission de la maladie sous forme homozygote.

➤ Les hétérozygotes S/ β -thalassémie :

L'expression clinique est assez variable. La plupart des patients sont anémiques, ont un retard de croissance, un retard pubertaire. La splénomégalie persiste, responsable de cytopénies par hypersplénisme. Les crises douloureuses sont fréquentes. Les crises de séquestration splénique aiguë peuvent aussi se voir chez l'adulte. **Les drépanocytes sont rares sur le frottis. Microcytose et hypochromie dominant.** Les GR contiennent surtout de l'Hb S. L'Hb A est absente ou représentée à 10–30%. Il est mis en évidence : 5–15% d'Hb F, 4–6% d'Hb A2.

➤ Les hétérozygotes S/C :

La symptomatologie est plus modérée que celle de la drépanocytose homozygote. Les complications y sont de moindre fréquence en général. Les patients n'ont pas d'ulcère de jambe mais la rétinopathie est très fréquente. Le frottis sanguin montre des **GR en cibles** et l'électrophorèse d'Hb montre des **quantités égales d'Hb S et d'Hb C** et 2 à 6% d'Hb F.

VII. Traitement de la drépanocytose

1. Conseils aux malades drépanocytaires

Toujours boire abondamment surtout en cas de chaleur, de fièvre, de diarrhée, effort sportif, infection concomitante, début de crise douloureuse...

Avoir un rythme de vie régulier, avec un sommeil suffisant, éviter les efforts intenses. Ne pas s'exposer au froid, ne pas faire d'effort violent, de séjours en altitude, de voyages en avion non pressurisé. Éviter le port de vêtements serrés. Ne pas consommer d'alcool ou de tabac.

Vacciner les malades par le vaccin anti-pneumococcique à vie, le vaccin contre l'hépatite B, contre la méningite et vaccin antigrippal. Supplémentation en acide folique à la dose de 5 mg/j au long cours chez l'enfant et l'adulte ; et à la dose de 10 mg/j en cas de crises ou de grossesse.

2. Examens à faire annuellement

2.1. Examens biologiques

Hémogramme, réticulocytes, RAI, ionogramme, bilan hépatique, créatininémie, ferritinémie, microalbuminurie.

2.2. Imagerie et autres

Échographie abdominale, ECG, échographie cardiaque, consultation ORL, fond d'œil, EFR, panoramique dentaire, AngioIRM cérébrale.

3. Traitement des urgences

3.1. Traitement de la crise douloureuse drépanocytaire

Repos, antalgiques (paracétamol, codéine (Codéfan®), AINS, nalbuphine (Nubain®), morphine), l'hyperhydratation 3L/m²/j.

3.2. Traitement de l'infection

Le traitement probabiliste des pneumopathies associe une céphalosporine de troisième génération à un macrolide (couvrant un éventuel *Mycoplasma pneumoniae*).

Le traitement de l'ostéomyélite associe l'immobilisation plâtrée à l'antibiothérapie.

3.3. Traitement de l'anémie aiguë

Il repose sur la transfusion sanguine de concentrés érythrocytaires phénotypés. La transfusion sanguine doit remonter le taux d'hémoglobine à sa valeur habituelle, sans le dépasser pour éviter de majorer l'hyperviscosité sanguine.

3.4. Traitements des accidents vaso-occlusifs graves

Ils requièrent des échanges transfusionnels. L'objectif est de remplacer les hématies drépanocytaires par des hématies contenant de l'hémoglobine A.

4. Signes de gravité chez un malade drépanocytaire

- Détresse respiratoire, Fièvre > 39°C.
- Présence de signes neurologiques ou altération de la conscience.
- Signes de défaillance hémodynamique, signes d'intolérance d'une anémie aiguë.
- Défaillance viscérale connue (ex : insuffisance rénale).

5. Indications des échanges transfusionnels

Accident vasculaire cérébral, syndrome thoracique aigu, thrombose de l'artère centrale de la rétine, défaillance viscérale, priapisme si échec de l'étiléfrine.

6. Transplantation de moelle allogénique

Indiquée si atteinte vasculaire cérébrale.

7. Grossesse et drépanocytose

Situation à risque pour la mère et pour le fœtus. La prise en charge doit être multidisciplinaire. Un programme transfusionnel peut être institué visant à abaisser l'Hb S en dessous de 40%.

VIII. Conseil eugénique

- **Conseil prénuptial** : Dans les familles de malades drépanocytaires, il est souhaitable de dépister les sujets hétérozygotes avant le mariage.
- **Conseil génétique** : Il est indispensable d'expliquer aux parents hétérozygotes qu'ils ont un risque de 25% d'avoir un enfant homozygote.
- **Diagnostic anténatal**

Il doit être expliqué à toutes les femmes à risque d'avoir un enfant drépanocytaire homozygote, afin de proposer une éventuelle interruption thérapeutique de la grossesse.

L'analyse du sang fœtal in utero par ponction du cordon n'est pratiquée que lorsque l'étude de l'ADN n'est pas possible (18^e semaines d'aménorrhée).

L'étude de l'ADN par biologie moléculaire à partir d'un prélèvement de villosités choriales est possible à partir de 8 à 12 semaines d'aménorrhée.

Chapitre 50 : Les thalassémies

I. Introduction

Les thalassémies sont des maladies génétiques qui se transmettent selon le mode **autosomique récessif**. Elles sont secondaires à des anomalies des **gènes de l'hémoglobine**.

Ce sont des **anémies hémolytiques héréditaires chroniques** secondaires à un défaut de synthèse partiel ou total d'une ou de plusieurs chaînes de globine.

La thalassémie est transmise selon le mode autosomique récessif. Ceci nécessite que les deux parents soient hétérozygotes obligatoirement.

II. Classification de la thalassémie

Les thalassémies sont **classées** en fonction de la chaîne de globine déficiente en :

- **α -thalassémie : 4 types**

- Délétion d'un gène α
- Délétion de deux gènes α
- Délétion de trois gènes α : Hémoglobinose H
- Délétion de quatre gènes α : hydrops foetalis

- **β -thalassémie : 3 types**

- β -thalassémie homozygote : forme majeure (Maladie de Cooley)
- β -thalassémie homozygote : forme intermédiaire
- β -thalassémie hétérozygote

III. Physiopathologie de la thalassémie

Dans la β -thalassémie homozygote, l'excès relatif des chaînes alpha précipite dans l'érythroblaste et entraîne sa lyse par toxicité membranaire, ce qui est à l'origine d'une

érythropoïèse inefficace. Les érythroblastes capables de synthétiser l'hémoglobine F parviennent à produire des réticulocytes et des globules rouges matures. Les hématies circulantes sont microcytaires, déformées (poïkilocytose) et ont une durée de vie raccourcie. L'anémie est due à deux mécanismes : l'érythropoïèse inefficace et l'hyperhémolyse.

L'anémie profonde induit une hypersécrétion d'érythropoïétine induisant une stimulation de l'érythropoïèse.

L'expansion de ce secteur peut atteindre 30 fois la normale. Ceci a pour conséquence des déformations osseuses intéressant les os du crâne, la région malaire, les maxillaires et les extrémités des os longs principalement.

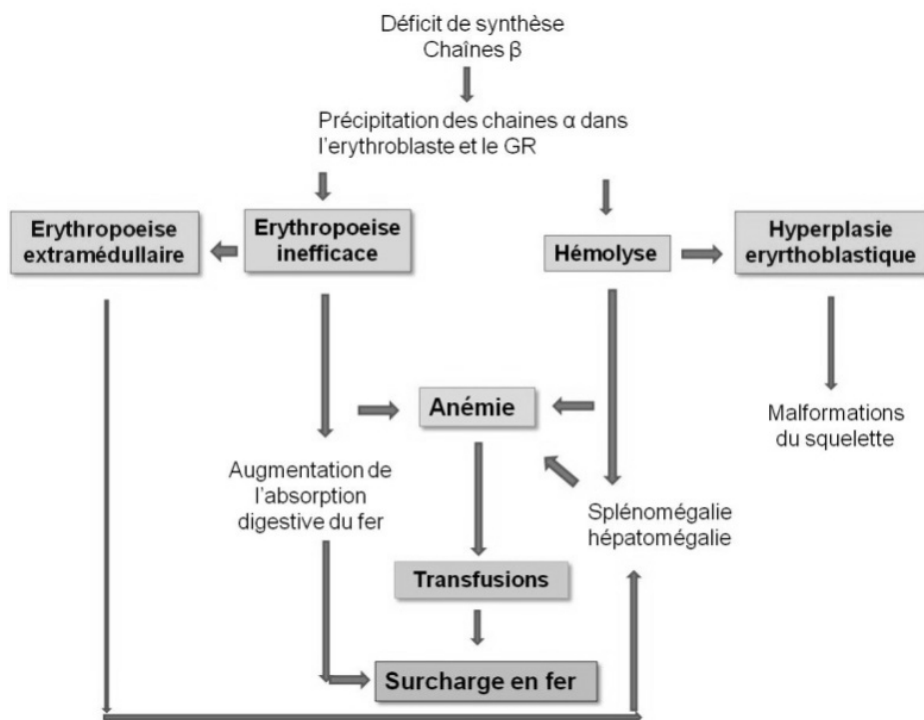


Figure 88 : Physiopathologie de la β-thalassémie

IV. La β-thalassémie homozygote (Thalassémie majeure ou anémie de Cooley)

Dans la maladie de Cooley, l'anémie n'apparaît pas dès la naissance car la synthèse d'Hb F est alors majoritaire. Le diagnostic est fait entre 3 et 18 mois.

1. Signes cliniques

Ils apparaissent entre 1 et 5 ans. La **pâleur** est constante, associée fréquemment à un **ictère** conjonctival dû à l'hémolyse chronique.

L'asthénie dépend du degré d'anémie. Une **hépatosplénomégalie** s'installe progressivement ; elle peut acquérir un volume considérable et déformer l'abdomen.

L'hypersplénisme peut être responsable d'une leucopénie et d'une thrombopénie.

L'**hyperplasie des os plats de la face** confère aux enfants un aspect asiatique : les malaires sont élargis, la base du nez aplatie, un hypertélorisme, une protrusion du maxillaire supérieur. Le crâne peut prendre un aspect en « tour », avec des bosses dans les régions frontales et occipitales.

Des anomalies de l'implantation dentaire sont fréquentes, entraînant des troubles de l'articulé dentaire ayant comme conséquence un retentissement psychologique.

Les arthralgies sont très fréquentes chez les adolescents et les adultes. Les articulations les plus touchées sont les chevilles, les genoux et les hanches. Chez l'adulte, l'ostéoporose est responsable de douleurs osseuses atteignant électivement le rachis.

2. Signes radiologiques

La cardiomégalie est constante et correspond à un « cœur anémique ». L'hyperplasie de la moelle érythropoïétique épaisse la voûte crânienne, lui donnant un aspect en « poils de brosse ». Elle entraîne aussi une ostéoporose généralisée, une trabéculatation grossière, des corticales minces et parfois des fractures pathologiques.

Les corps vertébraux sont élargis. Une bradymétacarpie et une bradyphalangie sont possibles. La déminéralisation osseuse peut être responsable de scoliose, de cyphose, voire de compression médullaire.

Ces anomalies sont atténuées chez les malades bien transfusés.

3. Signes hématologiques

L'hémogramme révèle une anémie souvent inférieure à 7 g/dl d'hémoglobine, microcytaire, hypochrome (volume globulaire moyen entre 60 et 80 fl, teneur globulaire moyenne en hémoglobine inférieure à 26 pg). Les réticulocytes sont voisins de 100 000/mm³.

L'examen du frottis sanguin montre une hypochromie, une anisocytose, une poïkylocytose, des ponctuations basophiles fréquentes et une érythroblastose parfois très élevée, jusqu'à 100 000 éléments par mm³.

La moelle est très riche en érythroblastes. Le myélogramme n'est pas nécessaire au diagnostic.

L'électrophorèse de l'hémoglobine permet le diagnostic de la β -thalassémie ; le pourcentage de l'HbF est constamment augmenté (50% à 98%) et il persiste (β +–thalassémie) ou pas (β 0–thalassémie) de l'HbA (5% à 45%). Le pourcentage d'hémoglobine A2 est normal ou parfois élevé.

L'hyperbilirubinémie traduit l'augmentation de l'hémolyse.

L'hypersidérémie et l'hyperferritinémie sont constantes.

Les techniques de biologie moléculaire identifient la lésion moléculaire responsable de la thalassémie.

V. Diagnostic différentiel

À l'étape clinique, il se pose essentiellement avec le syndrome de géophagie et l'hypertension portale. À l'étape paraclinique, ce sont l'anémie par carence martiale et l'anémie hémolytique auto-immune.

VI. La β -Thalassémie intermédiaire

Elle est plus rare que la forme majeure. Elle atteint des sujets **homozygotes** qui conservent une production résiduelle importante de chaîne β .

C'est une entité de définition purement clinique : ces patients maintiennent spontanément un **taux d'Hb entre 7 et 9 g/dl**. L'hyperplasie médullaire est très importante.

Cette forme est caractérisée par une **bonne tolérance clinique** à l'anémie en raison de son caractère modéré, une activité scolaire normale, une croissance staturo-pondérale normale.

La β -thalassémie intermédiaire est une forme homozygote mais à **expression clinique atténuée**. Elle réalise un tableau d'anémie hémolytique modérée pouvant s'aggraver en cas d'infection, de grossesse, d'érythroblastopénie, d'hypersplénisme.

La transfusion n'est pas nécessaire ou très rare (chaque 3 mois).

VII. La β -thalassémie hétérozygote (ou trait β -thalassémique ou thalassémie mineure)

Appelée également '**trait thalassémique**', elle est cent fois plus fréquente que la forme homozygote. Cliniquement, elle est **asymptomatique**. Rarement une splénomégalie discrète est constatée. Biologiquement, le taux d'hémoglobine est normal ou discrètement diminué (entre 11 et 13 g/dl), la réticulocytose est normale ou un peu élevée. On observe également une **pseudopolyglobulie** (Globules rouges à 6 millions) avec microcytose (VGM < 80 fl).

Le frottis sanguin peut montrer une anisocytose et une poïkilocytose. L'électrophorèse de l'hémoglobine montre une **élévation de l'Hg A2** (>3,5%).

Aucune précaution ou traitement n'est indispensable.

VIII. Les α -thalassémies

Les conséquences cliniques dépendent de l'importance du déficit en chaînes alpha, c'est-à-dire du nombre de gènes alpha fonctionnels restants.

IX. Le traitement de la thalassémie majeure

En l'absence de traitement, l'anémie sévère se complique d'insuffisance cardiaque, l'hépatosplénomégalie se majore, un retard de croissance s'installe. Le décès survient avant l'adolescence.

1. Traitement conventionnel de la thalassémie majeure

1.1. Transfusion sanguine

a. Indications, surveillance, effets cliniques

La forme majeure de la thalassémie doit être transfusée dès que le diagnostic est posé pour éviter les déformations craniofaciales ou squelettiques importantes.

Le malade doit être transfusé en culots globulaires phénotypés.

L'objectif de la transfusion est de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl. Les transfusions se font régulièrement toutes les 3 à 4 semaines.

Une augmentation de la consommation des culots globulaires peut correspondre, soit à une allo-immunisation, soit à un hypersplénisme.

b. Complications du traitement transfusionnel

Syndrome d'intoxication martiale : Il est lié au dépôt du fer dans les tissus.

Ce sont les complications **cardiaques** (insuffisance cardiaque congestive, troubles du rythme...), **endocriniennes** (retard statural, retard pubertaire, aménorrhée, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie) et **hépatiques** (fibrose, cirrhose).

La mesure de la toxicité du fer en pratique clinique préalable à toute chélation se fait par trois examens : ferritine sérique, IRM hépatique, IRM cardiaque T2*.

Allo-immunisation : elle peut être responsable d'accidents graves et rendre les patients difficiles voire impossibles à transfuser. Son traitement est préventif, il repose sur la transfusion de sang phénotypé et sur la recherche systématique à chaque transfusion d'agglutinines irrégulières et, lorsque les anticorps sont présents, le traitement repose sur la transfusion d'unités érythrocytaires compatibles au laboratoire.

Complications infectieuses, notamment virales : la transfusion sanguine peut être responsable de contaminations infectieuses multiples : syphilis, paludisme, toxoplasmose, bactéries, de même que l'infection par le virus de l'hépatite B, l'hépatite C et du VIH.

1.2. Chélation de fer

Modalités, surveillance, effets

La chélation du fer doit être débutée lorsque la ferritinémie atteint 1000 ng/ml. Les buts du traitement chélateur sont la prévention des décès d'origine cardiaque, la réduction de la morbidité et l'amélioration de la qualité de vie.

Trois médicaments chélateurs sont utilisés. La déféroxamine en perfusion sous-cutanée, la défériprone et le déférasirox.

L'objectif est de maintenir la ferritinémie au-dessous de 500 ng/ml. Le dosage trimestriel permet d'estimer les effets du traitement chélateur.

Le premier effet du traitement chélateur observé chez un patient surchargé en fer qui se traite correctement à l'aide de pompe est l'éclaircissement de la peau. À l'inverse, le signe évident d'un traitement insuffisant est l'aspect gris métallique des téguments.

On peut évaluer en routine la quantité de fer intramyocardique par la mesure du temps de relaxation T2*. La valeur seuil du T2* en dessous de laquelle on diagnostique une surcharge en fer myocardique est de 20 ms.

1.3. Splénectomie

L'hypersplénisme est fréquent dans la thalassémie. Il survient entre 6 et 8 ans. C'est un malade qui a une augmentation progressive des besoins transfusionnels d'année en année, avec constatation parfois de cytopénies. Tout malade splénectomisé doit être soumis à une pénicillinothérapie quotidienne et à la vaccination antipneumococcique.

En cas de tableau chirurgical aigu fébrile, le diagnostic d'infection à *Yersinia enterocolitica* doit être systématiquement évoqué, et la chélation temporairement stoppée.

2. Allogreffe de moelle

C'est le seul traitement curateur de la maladie avec un grand risque de morbidité et de mortalité. Le donneur doit être un frère ou une sœur HLA compatible.

3. Autres traitements

3.1. Vaccination

La vaccination contre l'hépatite B doit être réalisée dès le diagnostic de thalassémie posé. La vaccination contre le pneumocoque et l'Haemophilus influenza est recommandée.

3.2. Traitement des épisodes infectieux

Une antibiothérapie doit être démarrée en fonction de la gravité du tableau clinique.

3.3. Supplémentation en folates

La supplémentation en acide folique est obligatoire (5 mg/j) et sa durée est indéfinie.

X. Conseil génétique et diagnostic prénatal

Le conseil génétique ne peut être proposé que si le diagnostic des formes mineures de thalassémie a été posé, ou après la **naissance d'un enfant atteint d'une forme majeure**.

Le **dépistage** des patients atteints de **formes mineures** est fondamental et sera complété par l'étude du conjoint et l'identification des mutations. Les couples à risque doivent être informés des possibilités de recours au diagnostic prénatal avec interruption médicale de grossesse.

Deux méthodes de prélèvement de cellules ovulaires sont utilisées à l'heure actuelle pour l'analyse génétique : l'**amniocentèse** qui peut être pratiquée à partir de 17 semaines d'aménorrhée et le **prélèvement de villosités choriales** réalisé entre 8 et 12 semaines d'aménorrhée.

Chapitre 51 : Déficit en G6PD

I. Introduction

Le déficit en G6PD est une anémie hémolytique **corpusculaire** aiguë due à un **déficit** en une **enzyme érythrocytaire**, glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD), intervenant dans la glycolyse érythrocytaire : la **voie du shunt des pentoses**. Les gènes codant cette enzyme sont portés par le chromosome X : transmission **récessive liée à l'X**, ne concernant donc que les hommes. Elle touche avec prédilection les **sujets de race noire**, les populations du pourtour méditerranéen et d'extrême orient.

II. Physiopathologie

Le globule rouge est constamment soumis à des agents oxydants menaçant l'intégrité de la membrane et de l'hémoglobine. Son métabolisme comporte une voie de synthèse d'agents réducteurs appelée **voie des pentoses**. Les agents oxydants tels que O_2^- ou H_2O_2 sont produits par des **facteurs exogènes** (médicaments, infection) et aussi par interactions de l'hémoglobine avec l' O_2 . La lutte contre ces agents se fait en permanence grâce au glutathion (GSH). La G6PD permet la synthèse de la NADPH nécessaire à la synthèse du GSH.

Le degré d'hémolyse est corrélé au type de déficit enzymatique. Les GR déficitants en G6PD exposés aux **agents oxydants** (infection, médicaments, fèves) deviennent déficitaires en GSH.

L'oxydation de l'hémoglobine conduit à la formation de corps de Heinz. Par ailleurs, l'oxydation des groupes sulfhydriques membranaires conduit à la formation de polypeptides membranaires entraînant une rigidité érythrocytaire.

Les hémolyses médicamenteuses sont surestimées. Le plus souvent les causes infectieuses sont la cause de l'hémolyse. Le favisme est une étiologie fréquemment rapportée.

III. Manifestations cliniques

Dans la plupart des cas, le déficit en G6PD se révèle par des accidents hémolytiques aigus, plus rarement par une anémie hémolytique chronique ou une anémie néonatale.

1. Accidents hémolytiques aigus

L'hémolyse survient brusquement 1 à 3 jours après la prise d'un médicament, chez un sujet de sexe masculin.

Chez le sujet de race noire, le médicament responsable est souvent un antipaludéen, telle la primaquine.

L'hémolyse se traduit par une asthénie brutale, un subictère, parfois des douleurs abdominales. Les urines sont foncées. L'hémolyse s'arrête spontanément et l'anémie se répare en 4 à 6 semaines.

La reprise ou la poursuite du médicament responsable, dans les jours qui suivent l'accident, ne provoque pas de nouvelle crise. En effet, la population érythrocytaire est constituée en majorité de GR jeunes, dont le taux de G6PD est voisin de la normale (les GR les plus âgés dont l'activité enzymatique est très faible ont été détruits pendant la crise).

En dehors des crises hémolytiques, il n'y a pas d'anémie.

Chez le sujet méditerranéen, le cas le plus typique est celui d'une hémolyse survenant 24 ou 48 heures après absorption de fèves ou inhalation de leur pollen pendant la floraison ; toutefois, de nombreuses autres substances peuvent déclencher une crise.

Le tableau clinique est plus sévère (le déficit est plus profond et touche tous les GR) : hémolyse aiguë intravasculaire avec douleurs abdominales ou lombaires, malaise général, fièvre, émission d'urines foncées et parfois état de choc. Une anurie peut survenir.

Le diagnostic différentiel d'un déficit en G6PD en phase hémolytique aiguë est celui d'un ictère fébrile : leptospirose, hépatite, angiocholite, paludisme, sepsis...

2. Anémie hémolytique chronique

Il s'agit d'une manifestation rare du déficit en G6PD. Le tableau est celui d'une anémie hémolytique constitutionnelle non sphérocytaire, à début précoce. L'hémolyse peut s'accroître au cours de maladies fébriles ou lors de la prise de certains médicaments.

3. Ictère néonatal

L'ictère néonatal par déficit en G6PD est fréquent dans tous les types de déficit. Il réalise un tableau d'ictère hémolytique néonatal sans incompatibilité fœto-maternelle Rh ou ABO.

IV. Diagnostic biologique

1. Hémogramme

Il montre une **anémie profonde** (4 à 6 g/dl) **normochrome normocytaire**. Les globules blancs sont normaux ou augmentés éventuellement avec une myélémie discrète. Les plaquettes sont normales. Les **réticulocytes sont très élevés**.

2. Frottis sanguin

La morphologie des globules rouges est normale. Des sphérocytes peuvent se voir dans les cas sévères. De nombreux **corps de Heinz** sont fréquemment retrouvés sur les colorations vitales.

3. Biochimie

La bilirubine libre est augmentée, l'haptoglobine effondrée, la sidérémie élevée. Hémoglobinémie et hémoglobinurie se voient dans les cas sévères.

« **Spot-test** » de **Beutler** : méthode la plus simple pour détecter un déficit en G6PD à distance d'un épisode hémolytique. Il est utilisé pour le **dépistage néonatal**.

Dosage enzymatique : Le dosage spectrophotométrique de l'activité enzymatique est la méthode diagnostique de certitude. **Il est perturbé** (activité quasi normale : l'enzyme persiste en quantité dans les réticulocytes et les GR très jeunes) **en pleine crise hémolytique et après transfusion. Il faut refaire le dosage à distance de la crise.**

Biologie moléculaire et caractérisation des mutations : laboratoires spécialisés.

V. Évolution et pronostic

Le **pronostic** général du déficit en G6PD est **bon**. Dans l'intervalle des crises, les sujets déficients ont un taux d'Hb satisfaisant, et ils peuvent avoir une existence normale s'ils évitent tout contact avec les facteurs déclenchants.

VI. Traitement

Le traitement est essentiellement **prophylactique** et consiste à éviter la prise des médicaments potentiellement hémolysants. Une liste de médicaments à proscrire est remise au malade : quinolones, anthracyclines, sulfamides, cotrimoxazole, dérivés nitrés, glibenclamide, nitrofurantoïne, urate oxydase, primaquine, acide nalidixique, chloramphénicol.

Il devra la présenter au médecin ou pharmacien chaque fois qu'une prescription médicamenteuse est nécessaire. La consommation de fèves sous toutes ses formes est également interdite. En plus de l'arrêt du médicament et/ou du traitement de l'infection incriminée, le traitement de la crise peut nécessiter une transfusion.

En période néo-natale, le taux élevé de bilirubine peut nécessiter une photothérapie et/ou une exsanguino-transfusion.

La splénectomie est indiquée en cas d'hypersplénisme entraînant des besoins transfusionnels importants.

Chapitre 52 : Déficit en pyruvate kinase

I. Introduction

Le déficit en pyruvate kinase (PK) est, après le déficit en G6PD, la plus fréquente des érythroenzymopathies. Il est la cause la plus courante des **anémies hémolytiques** congénitales non sphérocytaires. Il a été observé dans **toutes les races**. Les **deux sexes** sont également touchés. Il est secondaire à un déficit enzymatique portant sur la PK, enzyme de la voie principale de la glycolyse. Il est transmis selon le mode **autosomique récessif**.

II. Physiopathologie

La PK est une des enzymes de la voie d'Embden-Meyerhof (glycolyse anaérobie), qui fournit aux GR l'énergie dont ils ont besoin, sous forme d'ATP. L'insuffisance de production énergétique retentit directement sur les fonctions membranaires : modification des échanges ioniques liée à la déficience des 'pompes à sodium', pertes de lipides, diminution de la déformabilité. La diminution du métabolisme énergétique des GR est aggravée au niveau de la rate, favorisant leur séquestration.

III. Manifestations cliniques

Le déficit en PK donne lieu à des aspects cliniques de sévérité très différente depuis les grandes anémies hémolytiques posant des problèmes immédiats jusqu'aux formes bien compensées, révélées tardivement. Un tiers des cas débutant par un ictère hémolytique néonatal, 1/3 des cas par une hémolyse reconnue vers l'âge de 5 à 10 ans, 1/3 des cas est diagnostiqué à l'âge adulte, souvent pris à tort pour une maladie de Gilbert.

Dans la période néo-natale et la première enfance, la gravité de l'hémolyse impose très souvent la multiplication des transfusions sanguines à intervalles rapprochés. La splénectomie est proposée à partir de 5 ans.

Cependant, un tableau analogue peut être constaté alors que l'enfant est hétérozygote : dans ce cas, l'évolution est favorable : l'hémolyse s'atténue en 1 à 2 ans et par la suite disparaît complètement sans que la splénectomie soit indiquée.

Dans les formes les plus courantes, l'hémolyse est de gravité moyenne. La splénomégalie est presque constante. La lithiase biliaire est fréquente. Les ulcères de jambes sont plus rares.

IV. Diagnostic biologique

1. Aspects hématologiques

Le degré d'**anémie** est très variable d'un cas à l'autre. Elle est **normocytaire** ou **macrocytaire**, parfois une microcytose peut être observée ; des **hématies à spicules** sont souvent présentes ; dans quelques cas très rares, les déformations érythrocytaires sont considérables, réalisant un aspect voisin de l'acanthocytose.

La réticulocytose est souvent très élevée, surtout après splénectomie où elle peut atteindre 80% et plus.

La résistance globulaire aux solutions hypotoniques est normale.

L'autohémolyse à l'étuve est très augmentée et non corrigée par le glucose.

2. Diagnostic enzymatique

Le diagnostic repose sur deux examens :

- l'autohémolyse des GR après 48 heures à 37°C : elle est augmentée, non corrigée par le glucose mais corrigée par l'ATP.

- le dosage de l'activité enzymatique : elle est habituellement inférieure à 30%. Le résultat doit être interprété en fonction de la réticulocytose.

V. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est celui des anémies hémolytiques chroniques et plus particulièrement des anémies hémolytiques génétiquement déterminées.

VI. Évolution et pronostic

L'évolution de la maladie est chronique et relativement stable. Mise à part la première enfance au cours de laquelle l'hémolyse peut être très préoccupante et a pu, dans quelques cas, entraîner la mort ; l'anémie est bien supportée : il y a peu de retentissement sur la croissance, et la vie des malades est souvent normale à l'âge adulte. Les crises érythroblastopéniques se rencontrent comme au cours de toute hémolyse congénitale.

VII. Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique du déficit en PK. La splénectomie produit une amélioration certaine, bien qu'elle n'empêche pas le processus hémolytique de se manifester.

Comme dans tout processus hémolytique chronique, des crises d'érythroblastopénie peuvent survenir. Une prise journalière de 1 mg d'acide folique est recommandée pour prévenir ces crises et assurer les besoins en acide folique dans le cas d'une stimulation de l'érythropoïèse.

Les transfusions devront être pratiquées avec modération en n'utilisant que le minimum indispensable à une existence raisonnablement active.

Chapitre 53 : Sphérocytose héréditaire

I. Introduction

La sphérocytose héréditaire ou **maladie de Minkowski-Chauffard** est une **anémie hémolytique constitutionnelle** liée à une **altération des propriétés physiques de la membrane des globules rouges**. Elle touche indifféremment les deux sexes, elle est **autosomale dominante** et caractérisée par **sa grande variabilité clinique**.

II. Physiopathologie

La maladie est la conséquence d'anomalies pouvant toucher différentes protéines membranaires et son expression clinique varie selon l'anomalie en cause. Il s'agit le plus souvent d'anomalies de l'ankyrine (60% des cas), de la bande 3 (20% des cas) ou rarement anomalies primitives de la protéine 4.2 ou des chaînes de la spectrine.

Les sphérocytes sont des GR rigides et déshydratés qui ont perdu leur capacité de déformabilité. Ils sont mal adaptés aux conditions de circulation dans les petits vaisseaux et sont séquestrés électivement par les capillaires de la rate. Cette stase splénique aggrave les conditions métaboliques des GR et accélère leur destruction.

III. Manifestations cliniques

1. Circonstances du diagnostic

La grande majorité des patients atteints de sphérocytose héréditaire (60 à 70%) sont porteurs d'une **anémie** modérée, résultat d'une hyperhémolyse incomplètement compensée. Ainsi, en dehors du **subictère** et des **complications**, la maladie peut rester inconnue. C'est dire que la sphérocytose héréditaire se révèle rarement en période néonatale. Par contre, c'est bien souvent à l'occasion d'une complication (crise de déglobulisation, érythroblastopénie) que le diagnostic est évoqué.

2. Au cours de la période néonatale et les premiers mois de la vie

L'hémolyse qui était fruste ou modérée chez le fœtus atteint de sphérocytose héréditaire par opposition aux formes très sévères, augmente dramatiquement après la naissance. D'autre part, l'érythropoïèse, très augmentée durant la vie fœtale entraîne une hypoplasie postnatale. Le diagnostic de sphérocytose héréditaire est facile lorsqu'elle survient dans les familles où la maladie est connue. Il est par contre souvent très difficile lorsque l'anémie néonatale est révélatrice ; les critères biologiques et hématologiques de la sphérocytose héréditaire sont absents. Le diagnostic est souvent d'exclusion après avoir éliminé les incompatibilités fœto-maternelles et les enzymopathies.

3. Au cours de la deuxième enfance et l'adolescence

En règle générale, le diagnostic est souvent envisagé devant un subictère persistant, une splénomégalie, une anémie chronique et une crise de déglobulisation.

4. Chez l'adulte

La symptomatologie révélatrice est très variable : ictère, anémie, splénomégalie ; associés ou non : crise de déglobulisation, ulcère de jambe qui ne réagit à aucun traitement, lithiase biliaire et ses manifestations cliniques.

IV. Diagnostic biologique

1. Tableau hématologique

C'est celui d'une anémie hémolytique normochrome normocytaire. L'hémoglobine est modérément abaissée (elle peut être normale en cas d'hémolyse compensée).

Le VGM, la TCMH sont normaux, mais le pourcentage de cellules microcytaires (VGM <60 fl) est augmenté et leur nombre s'accroît avec la sévérité de la maladie (Bien que leur diamètre ait diminué, leur VGM reste normal (le terme de microsphérocytes souvent employé est critiquable à cet effet)).

D'autre part, le nombre de cellules ayant une TCMH élevée (>41 g/dl) est augmenté, traduisant la déshydratation d'une partie de la population érythrocytaire.

Certains automates peuvent montrer une augmentation de la CCMH.

Le frottis sanguin met en évidence la présence de sphérocytes, GR de diamètre réduit et de coloration très foncée, sans pâleur centrale, souvent peu abondants (environ 10%).

Une érythroblastose sanguine modérée (<10%) peut se voir. Les réticulocytes sont toujours élevés. Les GB et les plaquettes sont normaux. Le fer sérique est normal ou élevé. La bilirubine libre est élevée. La LDH est augmentée. L'haptoglobine est diminuée.

2. Confirmation diagnostique

- **La fragilité osmotique des GR aux solutions hypotoniques** est augmentée. Ce test est très caractéristique de la maladie, mais n'en n'est pas pathognomonique.
- **Le test de lyse au glycérol acidifié**, ou sa version modifiée, le *pink-test*, est anormal. Le temps de lyse des GR du malade est beaucoup plus court que chez le sujet normal. Mais ces tests ne sont pas spécifiques et ne peuvent servir qu'au dépistage.
- **L'autohémolyse spontanée in vitro à 37°C** est, chez le sujet normal de 0,2 à 2% au bout de 48 heures. Ici, l'hémolyse est très augmentée, mais cette hyperdestruction est corrigée par adjonction de glucose (qui permet le maintien d'un taux d'ATP intracellulaire). Ce test est le plus spécifique.
- **L'ektacytométrie** quantifie la déformabilité des GR dans un gradient osmotique. C'est le test le plus précis mais il n'est disponible que dans quelques rares laboratoires spécialisés.

V. Diagnostic de la sphérocytose héréditaire

Il est en général simple : c'est celui d'une anémie hémolytique avec un test de Coombs négatif et une microsphérocytose.

Il sera définitivement établi sur :

-l'autohémolyse augmentée corrigée par le glucose, non corrigée par l'ATP, meilleur critère biologique de l'affection.

-l'existence des mêmes anomalies chez un des parents ou à défaut, un membre de la fratrie.

L'identification des protéines de membrane susceptibles d'être mutées ou celle des gènes correspondants ne sont pas de pratique diagnostique.

VI. Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels pouvant mimer une sphérocytose héréditaire ou à évoquer en cas d'atypie sont : anémie hémolytique auto-immune, elliptocytose, dysérythropoïèse congénitale de type II, stomatocytose héréditaire, ovalocytose, enzymopathies.

Le test Coombs, le frottis sanguin, le dosage enzymatique et l'ektacytométrie aident à éliminer ses diagnostics différentiels.

VII. Évolution et complications

L'évolution spontanée de la sphérocytose héréditaire est de gravité très variable. Dans la plupart des cas, l'hémolyse reste modérée et le retentissement sur le mode de vie du malade est faible. Les poussées d'hémolyse peuvent être favorisées par la fatigue et les infections.

Les formes spontanément graves retentissent par contre habituellement sur le développement staturo-pondéral chez l'enfant.

En dehors des poussées d'hémolyse et des 'crises érythroblastopéniques', l'évolution est surtout marquée par les complications lithiasiques et biliaires qui sont secondaires à l'hyperproduction de bilirubine. Les calculs peuvent se former très tôt, même chez l'enfant. Une lithiase est découverte ainsi chez plus de 50% des adultes. Le retentissement staturo-pondéral de l'enfant et les complications biliaires sont les principales indications de splénectomie.

VIII. Traitement

1. Suivi médical et biologique

- ***Durant la période néonatale*** : la surveillance clinique et hématologique doit être particulièrement attentive, du fait de la diminution rapide du taux d'Hb, le plus souvent normal à la naissance. Les signes de mauvaise tolérance clinique d'anémie doivent être expliqués aux familles : **somnolence anormale, difficultés lors de la prise de biberons.**
- La **surveillance hebdomadaire de l'hémogramme** est recommandée chez le nouveau-né jusqu'à obtention d'un taux d'Hb stable et bien toléré cliniquement.
- ***Chez l'enfant en dehors de la période néonatale***

Une consultation est nécessaire une à trois fois par an en fonction de la sévérité de la maladie chez les enfants avec un taux d'Hb <10 g/dl ; elle comporte une appréciation de la fatigabilité, des performances scolaires, de la taille de la rate, la recherche d'une douleur provoquée de l'hypochondre droit et un ictère conjonctival. Des explications doivent être données aux familles sur la maladie et ses complications potentielles : aggravation de l'anémie et/ou survenue d'une anémie aiguë, pouvant nécessiter une transfusion ; survenue de lithiase vésiculaire et risque d'angiocholite.

2. Traitements

- **Supplémentation en folates** : elle est souhaitable dans les formes sévères et modérées de sphérocytose héréditaire à la dose de 2,5 mg/j avant l'âge de 5 ans et de 5 mg/j après.
- **Érythropoïétine recombinante** : si elle est administrée précocement chez le nouveau-né atteint et anémique, elle pourrait permettre de diminuer les besoins transfusionnels.
- **Splénectomie** : son indication dépend de l'importance de l'anémie et sa tolérance clinique. Elle permet la diminution de l'hémolyse. Avant toute splénectomie, il est essentiel d'éliminer une stomatocytose héréditaire, maladie constitutionnelle rare du GR, se compliquant de manifestations thromboemboliques après splénectomie.
- **Cholécystectomie** : les indications sont l'existence de complications secondaires à la présence de calculs (coliques hépatiques, douleurs abdominales récurrentes, cholécystite aiguë, cholangite...) et l'existence d'une lithiase même asymptomatique, au moment de la réalisation d'une splénectomie.
- **Transfusion sanguine**

Elle est indispensable dans les crises de déglobulisation qu'il s'agisse de crise hémolytique ou crise d'aplasie, et nécessaire dans les formes sévères d'anémies, et surtout chez l'enfant en particulier en période néonatale afin de maintenir un taux d'Hb autour de la normale permettant d'atteindre l'âge favorable pour la splénectomie ; et elle est nécessaire en préparatoire avant la splénectomie.

Chapitre 54 : Anémie hémolytique auto-immune

I. Introduction

Les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) sont des affections **acquises extra-corporelles** dues à des **auto-anticorps anti-érythrocytaires** divers.

Il s'agit d'un syndrome aux **tableaux cliniques variés** et aux **étiologies diverses** où les affections primitives représentent environ 60% des cas.

Le diagnostic d'AHAI peut se poser à tout âge, aussi bien chez le jeune enfant où dominant les AHAI post-infectieuses, chez l'adulte jeune en particulier la femme avec lupus érythémateux disséminé et chez l'adulte après 40 ans où apparaissent des hémopathies malignes. Par ailleurs, les AHAI primitives souvent chroniques peuvent survenir **à tout âge**.

II. Physiopathologie

Les globules rouges sont détruits à la suite de la fixation sur leur membrane d'auto-Ac dirigés contre des Ag normalement présents à leur surface, habituellement des substances de groupes sanguins, le plus souvent des systèmes I/i, Rhésus et P.

Les auto-Ac anti-GR sont dits chauds, ou froids selon que leur température optimale d'activité in vitro se situe à 37°C ou à 4°C.

Les auto-Ac chauds le plus souvent rencontrés sont des IgG, polyclonales, tandis que les auto-Ac froids les plus rencontrés sont des IgM ou des IgG biphasiques, polyclonales ou monoclonales pour l'IgM de la maladie des agglutinines froides.

Les auto-Ac IgG ne fixant pas le complément sont à l'origine d'une hémolyse extravasculaire, essentiellement splénique.

Les auto-Ac IgG et IgM fixant le complément sont à l'origine d'une hémolyse intravasculaire par activation du complément à la surface des GR, et d'une hémolyse extravasculaire par érythrophagocytose, associée ou succédant au mécanisme précédent.

III. Diagnostic positif

1. Diagnostic positif d'une anémie hémolytique

1.1. Diagnostic clinique

a. Tableau d'hémolyse intratissulaire subaiguë ou chronique

Elle associe les signes cliniques d'anémie (asthénie, dyspnée d'effort, vertiges, céphalées, angor).

À l'examen clinique : on note l'existence d'une pâleur cutanéomuqueuse, une tachycardie et un souffle systolique cardiaque anorganique. Il s'y associe un ictère cutanéomuqueux ou un subictère conjonctival, des urines foncées, des selles normales ou foncées avec une splénomégalie de volume modéré.

b. Tableau d'hémolyse aiguë intravasculaire

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

À l'examen clinique on note une pâleur intense et apparition d'un état de choc avec collapsus cardio-circulatoire, les urines de couleur porto sont rares. L'ictère est franc.

c. Signes particuliers aux AHAI à agglutinines froides

Le déclenchement des manifestations aiguës par le froid est évocateur de la présence d'auto-anticorps froids : accès d'hémolyse, troubles vasomoteurs des extrémités (acrocyanose, syndrome de Raynaud, possibilité de nécroses digitales).

1.2. Diagnostic biologique

L'anémie hémolytique est une anémie normochrome, normocytaire ou macrocytaire. La macrocytose est en rapport avec la régénération médullaire (réticulocytose).

L'anémie est régénérative, le chiffre absolu des réticulocytes est supérieur à 150000/mm³.

L'haptoglobine est diminuée ou effondrée (quelque soit le mécanisme de l'hémolyse).

Au bilan hépatique, il existe une élévation de la bilirubine libre sérique et augmentation des LDH.

En cas d'hémolyse aiguë intravasculaire, il existe également une hémoglobinurie avec risque d'insuffisance rénale aiguë et de coagulation intravasculaire disséminée.

2. Diagnostic positif de la nature auto-immune de l'anémie hémolytique

2.1. Affirmer la nature auto-immune de l'hémolyse

a. Devant une anémie hémolytique

Le diagnostic d'AHAI est affirmé dans la quasi-totalité des cas par la positivité du test de Coombs direct. Ce test met en présence les globules rouges du patient et les antiglobulines polyvalentes ou monospécifiques. La positivité se traduit par une agglutination.

Ce test peut être parfois positif dans d'autres cas d'anémie hémolytique immunologique en particulier immuno-allergique (importance du contexte clinique).

b. Un test de Coombs direct positif doit toujours être contrôlé

Il ne signifie pas qu'il existe une hémolyse (il peut être positif sans qu'il n'y ait aucun signe d'hémolyse même compensée).

2.2. Préciser le type de l'auto-anticorps

Soit le test de Coombs direct est positif de type IgG seules ou IgG+complément : il s'agit d'auto-anticorps chauds.

Soit le test de Coombs direct est positif de type complément seul : il peut s'agir soit d'un auto-anticorps chaud, soit d'une agglutinine froide. La recherche d'agglutinine froide est systématique dans cette situation. Un titre d'agglutinine froide supérieur à 1/32^e permet d'affirmer la présence d'auto-anticorps froids.

2.3. Élution

Ce n'est pas un examen de routine. Elle permet d'isoler l'auto-anticorps par dissociation des globules rouges et déterminer ainsi sa spécificité anticorps.

3. Classification immunologique et étiologique

➤ Classification immunologique :

Elle est définie par les différents types d'auto-anticorps anti-érythrocytaires :

- **Les auto-anticorps dits « chauds »**

Ils représentent 80% des anémies hémolytiques. Ils sont définis par une fixation sur le globule rouge, maximale à 37°C.

- **Les auto-anticorps dits « froids »**

Ils représentent 20% des anémies hémolytiques auto-immunes. Les auto-anticorps froids ou encore appelés agglutinines froides sont des auto-anticorps dont l'amplitude thermique de fixation s'étend de 0 à 30°C (pour une amplitude maximale à 4°C).

- **L'hémolysine biphasique de Donath-Landsteiner**

Elle est exceptionnelle. C'est une IgG anti-p qui provoque l'hémolyse à 37°C en présence de complément, après incubation avec les globules rouges à 4°C.

➤ Classification étiologique :

L'AHAI est soit idiopathique (30 à 40% des cas), soit secondaire à une maladie sous-jacente (70% des cas).

- **AHAI secondaire à une hémopathie lymphoïde**

La LLC est la maladie la plus souvent associée à une AHAI. Rarement il s'agira d'un lymphome malin non Hodgkinien, et d'une maladie d'Hodgkin ou d'une maladie de Waldenström.

- **AHAI associée à une maladie auto-immune** : lupus, syndrome de Sjögren, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde, périartérite noueuse, cirrhose biliaire primitive, une maladie de Biermer, une thyroïdite d'Hashimoto, une rectocolite hémorragique.

- **AHAI associées à des tumeurs solides**

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

- **AHAI et pathologies infectieuses**

Le plus souvent ces AHAI sont de type auto-anticorps froids et ont une évolution aiguë régressive. Il s'agit de la pneumopathie atypique à mycoplasme (le plus classique), de la mononucléose infectieuse, de l'infection à CMV, de la grippe, des oreillons, de la rougeole, de l'hépatite virale, de la listériose et de la miliaire tuberculeuse.

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

- **AHAI et déficit immunitaire congénital.**
- **AHAI et médicaments** : alpha-méthyl-dopa (Aldomet®).
- **AHAI et pathologies myéloïdes** : splénomégalie myéloïde.
- **Maladie chronique des agglutinines froides**

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

- **AHAI d'origine idiopathique**

C'est un diagnostic d'élimination.

IV. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel revient à envisager les caractères différentiels avec les autres anémies hémolytiques qu'elles soient :

- **globulaires** (anémies hémolytiques congénitales et hémoglobinurie paroxystique nocturne).
- ou **extracorporelles** (anémies hémolytiques toxiques, mécaniques ou immunologiques d'autres natures).

V. Traitement

1. Traitement étiologique

Celui-ci ne correspond qu'aux rares cas d'AHAI secondaires où un traitement de l'affection causale existe :

- arrêt de la méthildopa ;
- ablation d'un tératome de l'ovaire ;
- traitement d'une leucémie lymphoïde chronique ;
- immunosuppression d'un lupus érythémateux disséminé.

2. Traitement symptomatique

Il est trop classique de dire que la transfusion sanguine est **inefficace** car la survie des globules rouges transfusés est aussi diminuée que celle du patient.

Dans les cas de **grandes hémolyses**, une **transfusion d'urgence** doit être réalisée pour éviter un décès par anoxie, sans attendre les troubles cardiovasculaires ou neurologiques.

2.1. Corticothérapie

C'est le traitement de base de l'AHAI en dehors de la maladie des agglutinines froides.

- **Dose d'attaque élevée :**

1 à 2 mg/Kg/j per os chez l'enfant et l'adulte, pendant 3 à 4 semaines.

0,5 à 1 mg/Kg/j per os chez le sujet âgé en raison du risque rapide d'ostéoporose.

Il faut diminuer les doses dès que possible, dès le retour à la normale de l'hémoglobine, sans attendre la négativité du test à l'antiglobuline.

- **Dose d'entretien :**

Elle est souvent nécessaire avec 0,2 mg/Kg tous les 2 jours, variable selon les sujets.

Une corticorésistance est rare mais la **corticodépendance** est fréquente.

2.2. Splénectomie

C'est un traitement d'appoint à n'utiliser qu'après 6 mois d'évolution (cela en raison d'une forme aiguë transitoire guérissant spontanément), et en cas de séquestration de prédominance splénique (test de Coombs IgG ou mixte), par l'étude de la survie des hématies marquées au ⁵¹Cr avec un rapport entre rate et foie supérieur à 1,8.

Il faut prévoir au préalable une **vaccination contre le pneumocoque**.

2.3. Autres traitements

Immunosuppresseurs, immunoglobulines polyvalentes, danazol, rituximab.

Chapitre 55 : Purpura thrombopénique idiopathique

I. Introduction

Les **thrombopénies** sont définies par un nombre de plaquettes **inférieur à 150 000/mm³**. Elles peuvent être dues à un **défaut de la production médullaire** des plaquettes (thrombopénies centrales), ou bien dues à une cause périphérique pouvant être en rapport avec une **anomalie de répartition** des plaquettes dans le sang circulant (hypersplénisme), ou une **hyperconsommation** des plaquettes (coagulation intravasculaire disséminée, microangiopathie thrombotique), ou en rapport avec leur **destruction immunologique** par l'intermédiaire de la fixation sur leur membrane de complexes immuns.

Le **purpura thrombopénique immunologique (PTI)** est la plus fréquente des cytopénies auto-immunes. Il est dû à des auto-anticorps reconnaissant des déterminants antigéniques de la membrane plaquettaire qui, se fixant sur la membrane des plaquettes, vont entraîner leur destruction par le système des phagocytes mononucléés, en particulier spléniques.

Le PTI peut être isolé (idiopathique) ou compliquer l'évolution d'une maladie.

II. Nouvelle terminologie du PTI

- entre le diagnostic et le troisième mois de la maladie, le PTI est considéré comme « **nouvellement diagnostiqué** »,
- entre le troisième mois et la première année suivant la période du diagnostic, le PTI est classé comme « **persistant** »,
- après un an, le PTI est défini comme « **chronique** ».

III. Épidémiologie

Il peut être aigu ou chronique. Les formes de l'enfant sont le plus souvent aiguës et intéressent aussi bien les garçons que les filles alors que les formes de l'adulte sont le plus souvent chroniques et touchent plus souvent les femmes que les hommes.

IV. Physiopathologie

La thrombopénie observée au cours du PTI résulte de la fixation sur la membrane plaquettaire d'Ig, le plus souvent d'isotype G, qui l'altèrent et induisent sa destruction par le système des phagocytes mononucléés, en particulier spléniques.

V. Diagnostic

1. Circonstances du diagnostic

Hémogramme systématique, syndrome hémorragique (purpura cutané pétéchial ou ecchymotique prédominant aux membres inférieurs, hématomes, bulles hémorragiques buccales, saignements muqueux (**épistaxis, gingivorragies, ménométrorragies**), hémorragies viscérales graves (digestives, cérébroméningées, rétiniennes).

2. Interrogatoire

Il permet de préciser l'**ancienneté de la thrombopénie**, du fait de l'existence d'antécédent de syndrome **hémorragique spontané** ou lors d'interventions chirurgicales souvent alors banales, comme une **extraction dentaire** ou une **amygdalectomie**.

Il faut analyser de manière exhaustive les **médicaments** reçus dans les semaines qui ont précédé l'installation de la thrombopénie (même en cas de prise unique : quinine, digitaliques, sulfamides, héparines, valproate de sodium, thiazidiques, vancomycine...).

Il faut rechercher la présence de **comportements à risque pour l'infection par le VIH**, une transfusion récente, un syndrome grippal dans les semaines précédentes.

L'interrogatoire s'acharnera aussi à rechercher des signes orientant vers une **connectivite** et/ou **syndrome des antiphospholipides** (arthralgies, photosensibilité, syndrome de Raynaud, fausses couches spontanées répétées, alopecie, phlébites récidivantes).

3. Examen clinique

Il est pauvre, en dehors d'un éventuel syndrome hémorragique dont il faut apprécier l'importance, et des signes d'anémie qui en traduiraient la sévérité.

Il faudra rechercher des pétéchies, ecchymoses ou vibices.

Il faut rechercher la présence d'adénopathies et/ou d'une splénomégalie qui orienteraient vers un syndrome lymphoprolifératif ou une infection par le VIH, et l'existence de signes d'hépatopathie chronique (angiomes stellaires, hépatosplénomégalie, érythrose palmaire) qui orienteraient vers une hypertension portale et une thrombopénie par hypersplénisme.

L'examen clinique s'acharnera à rechercher les éléments de gravité : hémorragie rétinienne, bulles hémorragiques buccales, céphalées, signes méningés, troubles de conscience.

VI. Examens paracliniques

Il faut d'abord confirmer la réalité de la thrombopénie en vérifiant l'absence d'agglutination des plaquettes in vitro entraînant une erreur de compte par l'appareil automatique.

Examens de première intention

Ils comprennent la détermination du **groupe sanguin** et la **recherche d'agglutinines irrégulières** (le syndrome hémorragique peut nécessiter une transfusion urgente).

L'**hémogramme** recherche des anomalies quantitatives et/ou qualitatives des autres lignées qui orienteraient vers une thrombopénie centrale.

La **recherche de schizocytes** et un compte de **réticulocytes** sont systématiques : la présence de schizocytes en grand nombre associée à une réticulocytose orienterait vers une microangiopathie thrombotique.

Un **bilan d'hémostase** (TCA, TP, fibrinogène) complété par une mesure des D-dimères et la recherche de produits de dégradation de fibrine lorsqu'on suspecte une CIVD.

La réalisation des **tests hépatiques** et des **sérologies de l'hépatite B et C** est systématique pour éliminer une hépatopathie chronique.

Une **sérologie du VIH** doit être effectuée même en l'absence de facteurs de risque évidents.

Un bilan immunologique minimal doit comprendre la recherche des **anticorps antinucléaires**, **anticorps anti-Ro** (syndrome sec antigène A (SSA)), complété par un **test de Coombs direct** en cas d'anémie, **anticorps antiphospholipides**, **TSHus**.

Myélogramme : permet d'affirmer la nature périphérique de la thrombopénie. La richesse est normale avec une augmentation de la richesse en mégacaryocytes.

Recherche d'anticorps antiplaquettes : Elle n'est pas nécessaire au diagnostic.

Étude de la durée de vie des plaquettes : rarement pratiquée à visée diagnostique.

VII. Diagnostic différentiel

Il se pose avec les thrombopénies d'origine centrale et les autres thrombopénies périphériques.

- **Thrombopénies centrales** : Aplasie médullaire, envahissement médullaire, leucémie aiguë, myélodysplasie, carence vitaminique (folates, vitamine B12), intoxication alcoolique aiguë...
- **Thrombopénies périphériques** :
 - ***Par consommation*** : CIVD, échanges plasmatiques, microangiopathie thrombotique.
 - ***Par anomalie de répartition*** : Hypersplénisme, hypothermie sévère.
 - ***Par destruction immunologique*** : Lupus, hémopathie lymphoïde, VIH, dysthyroïdie.

VIII. Évolution

Les **PTI aigus** sont observés surtout chez l'enfant. Ces formes guérissent en trois semaines à trois mois sans séquelles, un petit nombre rechute ultérieurement.

Les **PTI chroniques** sont la forme observée habituellement chez l'adulte. La maladie peut durer de quelques mois à toute la vie.

IX. Traitement

1. Mesures symptomatiques

Repos au lit pendant la phase aiguë ; éviction des gestes invasifs, de sports violents, de traitements modifiant l'hémostase, proscrire les injections intramusculaires.

Contraception orale continue pour les femmes en période d'activité génitale.

La transfusion de plaquettes n'a pas d'effet sur la correction de la thrombopénie : les plaquettes transfusées sont rapidement détruites. La transfusion de plaquettes ne trouve sa place dans le PTI que face à un syndrome hémorragique grave menaçant le pronostic vital.

2. Traitements spécifiques

2.1. Plaquettes > 30 000/mm³

Les patients qui ont une thrombopénie de plus de 30 000/mm³ et qui n'ont pas de syndrome hémorragique n'ont pas besoin d'être traités. Une simple surveillance est préconisée.

2.2. Plaquettes < 30 000/mm³

- **Corticoïdes** : c'est le traitement de première intention : Prednisone 1 mg/Kg/j per os pendant 3 semaines, puis dégression rapide avec arrêt à la 5^e semaine. Elle doit être accompagnée d'une supplémentation en potassium, en calcium, un régime sans sel et sans sucre.

Une ascension des chiffres des plaquettes est observée au cours de la première semaine. Il faut surveiller la glycémie, le poids et la tension artérielle.

- **Immunoglobulines polyvalentes par voie IV** :

Elles sont indiquées en seconde intention en cas d'échec aux corticoïdes et en cas d'urgence.

Elles permettent une augmentation des plaquettes dès le premier jour avec normalisation du chiffre à J3 dans 85% des cas, sur une durée de 3 semaines (**réponse transitoire**).

–**Splénectomie** : son indication doit être posée dans un milieu spécialisé, après douze mois d'évolution du PTI. Elle est efficace dans 60% des cas. C'est un traitement de 2^e intention.

–**Autres traitements** :

Rituximab : c'est un anticorps monoclonal anti-CD20, utilisé en perfusion hebdomadaire pendant 4 semaines. Il permet d'obtenir un taux de réponse de 60%.

Agonistes du récepteur à la thrombopoïétine : indiqué en 2^e ligne. Un taux de réponse de 50% est obtenu. Un traitement prolongé est nécessaire.

Immunosuppresseurs, danazol, ...

Chapitre 56 : Hémophilies

I. Introduction

L'hémophilie est une anomalie constitutionnelle de la coagulation qui relève d'une triple définition :

- **Clinique** : elle s'exprime par un syndrome hémorragique.
- **Génétique** : l'anomalie se situe sur le chromosome X.
- **Biologique** : elle est due à l'absence ou à une anomalie du facteur VIII (hémophilie A), ou du facteur IX (hémophilie B).

II. Génétique

L'hémophilie est une maladie récessive liée au sexe : seuls les garçons sont atteints, les femmes sont conductrices et n'expriment pas la maladie.

Le type et la gravité de la maladie sont les mêmes au sein d'une même famille.

III. Circonstances de découverte

Les hématomes et les hémarthroses sont les principales circonstances révélatrices. La circoncision, une extraction dentaire ou tout autre acte hémorragique peuvent être également un mode de révélation de la maladie. L'hémophilie peut être découverte lors d'un bilan préopératoire ou lors d'une enquête familiale.

IV. Signes cliniques

Les premières manifestations apparaissent vers l'âge d'un an dans les formes sévères.

1. Hémarthroses

Elles sont plus fréquentes lorsque la musculature est insuffisante. Elles touchent les articulations peu protégées par les masses musculaires : genoux, chevilles, coudes, et les articulations soumises à des pressions importantes : membre inférieur. Elles réalisent un gonflement douloureux : chaleur de l'articulation, flexum antalgique, augmentation rapide de volume avec impotence fonctionnelle se résorbant en quelques jours de repos.

La gravité des hémarthroses tient à leur caractère récidivant entraînant une arthropathie hémophilique. L'échographie articulaire, la TDM mais surtout l'IRM peuvent détecter des lésions à un stade précoce.

2. Hématomes

Ils entraînent des tuméfactions douloureuses et inflammatoires. Ils sont souvent post-traumatiques. Les hématomes volumineux peuvent se compliquer d'anémie, de subictère et plus rarement de surinfection ou nécrose cutanée. Ils peuvent selon leur localisation engager le pronostic vital ou fonctionnel.

Les hématomes superficiels, siégeant au niveau du thorax, de l'abdomen, de la région lombaire et du cuir chevelu s'accompagnent d'ecchymoses.

Les hématomes profonds sont graves et dangereux soit par leur volume, soit par leur localisation (hématome du psoas, hématome du plancher buccal, hématome de l'avant-bras, hématome orbitaire ou du système nerveux central, hématurie, hémorragie digestive...).

V. Diagnostic biologique

Le bilan d'hémostase permet de suspecter le diagnostic devant un allongement isolé du temps de céphaline activé (TCA) (le temps de saignement, la numération des plaquettes, le temps de Quick sont normaux).

Le diagnostic de l'hémophilie, de son type et de sa sévérité est apporté par le dosage spécifique des facteurs VIII et IX. On distingue :

- L'hémophilie **majeure** si le taux de facteur VIII ou IX est inférieur à 1%
- L'hémophilie **modérée** si le taux de facteur VIII ou IX est de 1 à 4%
- L'hémophilie **mineure** si le taux de facteur VIII ou IX est de 5 à 30%

VI. Diagnostic différentiel

- Hémophilie A : elle peut poser un problème diagnostique avec la maladie de Willebrand (TCA allongé, diminution du facteur VIII, TS allongé).
- Hémophilie B : elle pose un problème diagnostique avec la carence en vitamine K.

VII. Diagnostic de conductrice

L'enquête familiale systématique s'efforcera de dépister les éventuels autres hémophiles et surtout les conductrices. Un arbre généalogique sera établi.

VIII. Diagnostic prénatal

Il est réservé aux formes sévères de la maladie. Les prélèvements comportent un risque de perte fœtal de 1 à 3%. L'identification du sexe du fœtus est la première étape. Seuls les garçons feront l'objet d'investigations complémentaires.

Le diagnostic de l'hémophilie chez le fœtus est réalisable par obtention d'ADN du fœtus à partir des cellules trophoblastiques à la 10^e semaine d'aménorrhée (SA), de ponction de liquide amniotique à la 15^e SA ou de ponction du sang du cordon à la 20^e SA.

IX. Traitement

1. Traitement préventif

L'hémophile devra avoir en permanence avec lui une carte d'hémophile où seront répertoriées les coordonnées du centre de traitement, les médecins responsables et les principales informations médicales (type d'hémophilie A ou B, taux du facteur déficitaire, recherche d'inhibiteur, groupe sanguin, produit transfusé). Les accidents hémorragiques et le nombre d'unités reçues doivent être notés sur un carnet.

Les injections intramusculaires, le rasage à la main, l'aspirine et les anti-inflammatoires sont interdits. Il faut une bonne hygiène dentaire, une mise à jour des vaccinations (par voie sous-cutanée), une compression digitale continue d'au moins 10 à 15 minutes plus pansement compressif pendant 24 heures, après toute ponction veineuse.

2. Traitement curatif

Toute suspicion d'un risque hémorragique chez un hémophile, imposera l'injection immédiate de facteurs antihémophiliques VIII ou IX. Divers produits sont disponibles sur le marché. Ils sont soit purifiés à partir du plasma humain, soit fabriqués par génie génétique.

La dose à injecter est calculée en fonction de l'augmentation souhaitée et donc du symptôme hémorragique. Les posologies varient de 20 UI/Kg pour les hémorragies mineures jusqu'à 100 UI/Kg pour les hémorragies sévères.

Pour l'hémophilie A : la perfusion d'une unité/Kg de FVIII augmente le taux de facteur circulant de 2%. Les injections peuvent être répétées 2 à 3 fois par jour en fonction de la demi-vie du produit (8 à 12h). Divers produits sont disponibles dans le commerce :

- produits recombinants : Recombinate®, Bioclata®, Octanate®, Refacto®, Kogenate®...
- produits plasmatiques : Hemofil M®, facteur VIII LFB®, Factane®,...

Pour l'hémophilie B : la perfusion d'une unité/Kg de FIX augmente le taux de facteur de 1%. Les injections peuvent être répétées 1 à 2 fois par jour selon la demi-vie du produit (12 à 24h). Les produits disponibles dans le commerce :

- produits recombinants : Bénéfix[®], ...
- produits plasmatiques : Mononine[®], Octafix[®], Facteur IX LFB[®], Betafact[®],...

3. Traitement des patients avec anticoagulant circulant

Le traitement substitutif peut entraîner l'apparition d'anticorps anti-FVIII (ou anti-FIX) et rendre les sujets résistants au traitement habituel. Ces sujets bénéficieront alors de l'utilisation de concentrés de F VIIa et/ou de protocoles d'induction de tolérance immune.

La recherche d'un anticoagulant circulant doit être systématiquement réalisée chaque 3 mois.

4. Traitement prophylactique

Ce protocole thérapeutique est proposé pour les patients ayant une forme majeure. Il consiste en l'injection régulière de fractions antihémophiliques dans le but de prévenir des phénomènes hémorragiques, plutôt que de les traiter après leur apparition. L'objectif est de maintenir en permanence un taux de facteur supérieur à 1% ce qui permet d'éviter les complications orthopédiques. En pratique, 25 à 40 UI/Kg sont administrés 3 fois par semaine dans le cas d'hémophilie A et 2 fois par semaine pour l'hémophilie B.

5. Autres mesures thérapeutiques

La rééducation permet de réduire la raideur, les attitudes vicieuses et les amyotrophies.

Les antifibrinolytiques sont surtout indiqués dans les hémorragies buccales et ORL. On utilise habituellement l'acide tranéxamique (Exacyl[®]) à la dose de 15 à 20 mg/Kg trois fois par jour.

Les corticoïdes sont prescrits pendant 48 heures lors de l'installation des hématomes compressifs.

Les antalgiques sont parfois indispensables dans la prise en charge du malade hémophilique.

Le développement de l'auto-perfusion permet une intervention thérapeutique précoce et une bonne autonomie. La prise en charge psychologique est indispensable.

Le recours à la chirurgie est discuté selon les cas : synovectomie en cas d'hémarthroses fréquentes, arthrolyse en cas d'arthropathie évoluée (elle a un rôle antalgique), ostéotomie et allongement des muscles et des tendons (pour corriger une déformation), prothèse de la hanche ou du genou en cas d'atteinte osseuse majeure.

X. Complications

- 1- Complications musculo-articulaires** : représentées par une destruction progressive du cartilage avec amyotrophie de voisinage. Il y a une installation d'un cal vicieux responsable d'un trouble de croissance et une déformation des extrémités. Une pseudotumeur hémophilique peut se développer en cas d'hématomes musculaires insuffisamment traités.
- 2- Complications immunologiques** : C'est le développement d'un anticoagulant circulant appelé aussi inhibiteur. Cet anticorps est l'apanage de formes majeures. Lorsque le titre de cet inhibiteur est augmenté, les facteurs antihémophiliques deviennent inefficaces.
- 3- Complications infectieuses** : le risque de transmission virale (hépatite A, B, C et VIH) a diminué depuis l'utilisation de nouvelles techniques de production de facteurs antihémophiliques.

Chapitre 57 : Maladie de Willebrand

I. Introduction

La maladie de Willebrand est une anomalie quantitative ou qualitative du facteur Willebrand (vWF). Elle touche les deux sexes. Son expression clinique et biologique est très hétérogène. Elle est de transmission autosomale dominante.

II. Rôle physiologique du vWF

Le vWF a deux fonctions principales qui sont :

- le portage et la protection du facteur VIII de coagulation contre la dégradation.
- l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium lors de l'hémostase primaire.

L'anomalie dans la maladie de Willebrand retentira à la fois sur l'hémostase primaire et sur la coagulation.

III. Présentation clinique

Les hémorragies cutanées et muqueuses sont le mode de révélation habituel. Elles s'expriment par des ecchymoses, des épistaxis, des gingivorragies, des ménorragies et des hémorragies gastro-intestinales. Les hémorragies amygdaliennes spontanées sont très évocatrices.

Parfois la maladie est découverte lors d'extraction dentaire, d'hémorragies postopératoires ou d'hémorragies du post-partum.

IV. L'approche du diagnostic biologique

La confirmation du diagnostic peut être difficile d'où la nécessité de répéter les tests et étudier les autres membres de la famille.

1. Tests de routine

- Temps de saignement : allongé (technique d'Ivy incision).
- Taux de plaquettes : normal.
- Temps de céphaline activé : allongé (un TCA normal n'élimine pas la maladie).
- Temps de Quick : normal.
- Dosage du facteur VIII : diminué modérément.
- Temps d'occlusion (PFA100) : allongé.

2. Tests spécifiques

- Dosage immunologique du vWF (vWFAg) : diminué.
- Dosage de l'activité cofacteur de la ristocétine (vWF RCo) : diminué.

V. Classification

- Type 1 : déficit quantitatif partiel en Vwf.
- Type 2 : Déficit qualitatif partiel en vWF (variants moléculaires).
- Type 3 : Déficit quantitatif total en Vwf.

VI. Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel se pose avec l'hémophilie A où on observe un taux bas de facteur VIII.

VII. Traitement

La majorité des patients ne nécessitent un traitement que de façon épisodique, soit après un saignement post-traumatique, soit de façon préventive avant une chirurgie. Après extraction

dentaire, il faut comprimer ou mettre des colles biologiques pour arrêter le saignement. Le patient doit éviter tout traumatisme ainsi que la prise d'aspirine et d'AINS.

1. DDAVP (1-D-amino-8d-Arginine Vasopressine)

C'est un analogue de la vasopressine qui induit une libération de vWF et de facteur VIII. Il est administré en perfusion de 30 min, à la dose de 0,3 µg/Kg.

Il convient de préconiser une restriction hydrique durant le traitement. Les effets secondaires sont la tachycardie, les céphalées ou un flush. La meilleure efficacité est observée dans la maladie de Willebrand de type 1.

2. Traitement substitutif

Il est réservé aux patients ne répondant pas au traitement par DDAVP ou qui présentent une contre-indication. Les concentrés de vWF sont commercialisés. L'injection de 1 unité/Kg augmente le taux plasmatique de 2%. Une injection par 24 heures est suffisante.

3. Autres médicaments

Les antifibrinolytiques peuvent être suffisants pour contrôler les saignements modérés naso-pharyngés, gastro-intestinaux ou génito-urinaires. L'acide tranexamique est utilisé à la dose de 20 mg/Kg trois fois par jour.

Le traitement oestro-progestatif utilisé à visée contraceptive réduit également les épisodes hémorragiques.

Chapitre 58 : Aplasie médullaire

I. Définition

L'aplasie médullaire est une insuffisance médullaire quantitative, secondaire à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique, sans prolifération tissulaire anormale.

II. Physiopathologie

Les mécanismes expliquant l'arrêt de production des cellules hématopoïétiques :

- 1-Atteinte directe de la cellule souche hématopoïétique (irradiation, médicaments, virus...).
- 2-Atteinte du microenvironnement médullaire.
- 3-Anomalie auto-immune.

III. Diagnostic positif

1. Signes cliniques

Le début est brutal, les signes observés sont en rapport avec l'insuffisance médullaire :

- ***syndrome anémique*** : asthénie, pâleur, dyspnée d'effort, lipothymie, vertige, angor d'effort, tachycardie, souffle systolique, douleur angineuse.
- ***syndrome infectieux*** : fièvre (rechercher un foyer ORL ou pulmonaire). Une septicémie à bacilles à Gram négatif d'origine digestive, ou à levures peut être observée.
- ***syndrome hémorragique*** : purpura pétéchial ou cutanéomuqueux, épistaxis, gingivorragies, hématurie, ménométrorragies. Le fond d'œil devra rechercher une hémorragie rétinienne.

Il n'existe pas de syndrome tumoral (pas d'hépatosplénomégalie ni adénopathie).

2. Examens paracliniques

2.1. Hémogramme

Il montre une pancytopenie de profondeur variable.

-anémie normochrome normocytaire ou faiblement macrocytaire arégénérative.

-une neutropénie.

-une thrombopénie exposant à un risque hémorragique si elle est inférieure à 20000/mm³.

2.2. Myélogramme

La moelle est pauvre avec une atteinte quantitative de toutes les lignées, une absence de cellules étrangères à la moelle et de cellules blastiques.

2.3. Biopsie ostéoméduillaire

Elle confirme le diagnostic d'aplasie médullaire en montrant un tissu médullaire pauvre ou même désert avec des logettes vides de tissu myéloïde et riches en adipocytes.

En marge du bilan diagnostique, un typage HLA du malade et de sa fratrie doit être réalisé en vue d'une éventuelle allogreffe de moelle.

IV. Diagnostic différentiel

1. Pancytopenies à moelle riche

Envahissements médullaires (leucémie, lymphome..), carence en vitamine B12, myélodysplasies, collagénoses (lupus, polyarthrite rhumatoïde), syndrome d'activation macrophagique, tuberculose des organes hématopoïétiques, mononucléose infectieuse, VIH.

2. Pancytopenies à moelle pauvre

Myélodysplasies à moelle pauvre, myélofibrose primitive.

V. Étiologies

1. Causes acquises

Maladies immunologiques : polyarthrite rhumatoïde...

Infectieuses : mononucléose infectieuse, hépatite virale, VIH, parvovirus...

Toxiques, colles, peintures, benzène et solvants.

Médicamenteuses : Sels d'or, D-pénicillamine, sulfamides, bêtalactamines, colchicine, allopurinol, furosémide, AINS, salicylés, antithyroïdiens de synthèse, interféron. Le chloramphénicol donne une aplasie médullaire irréversible.

Grossesse, hémoglobinurie paroxystique nocturne, thymome.

Aplasies pré-leucémiques : suspectées devant l'amélioration spontanée d'une aplasie médullaire.

Idiopathique si aucune cause n'est retrouvée.

2. Causes constitutionnelles : Maladie de Fanconi

Maladie rare de transmission autosomale récessive et d'expression clinique hétérogène.

Le tableau classique associe un syndrome malformatif (dysmorphie faciale avec visage triangulaire et hypotrophie céphalique, absence ou anomalies des pouces, pigmentation cutanée et taches « café au lait », retard staturo-pondéral, anomalies des voies urinaires (rein en fer à cheval), malformations cardiaques, et malformations osseuses), et une pancytopénie d'apparition secondaire s'aggravant avec l'âge.

Le syndrome malformatif est variable et est loin d'être constant ; son absence n'élimine pas le diagnostic. Le caryotype montre des cassures chromosomiques.

VI. Critères pronostiques

Ce sont les critères de sévérité de Camitta : PNN $<500/\text{mm}^3$, Plaquettes $<10\,000/\text{mm}^3$ et Réticulocytes $<20\,000/\text{mm}^3$

VII. Traitement

1. Traitement symptomatique

- *Traitement substitutif transfusionnel* : en culots globulaires et plaquettes filtrées et irradiées.
- *Traitement anti-infectieux* : antibiothérapie à large spectre (céphalosporine de troisième génération + aminoside). En cas de fièvre persistante, on peut associer un antifongique. L'isolement en milieu stérile (flux laminaire) est préconisé.

2. Traitement curatif

Il doit se faire en milieu spécialisé et repose sur le traitement immunosuppresseur actuellement de référence, associant **sérum antilymphocytaire et ciclosporine A**.

Après traitement immunosuppresseur, environ 50% des patients ont une amélioration de leur hémogramme dans un délai de 1 à 6 mois (généralement 3 mois).

En cas d'aplasie sévère ou résistante au traitement médical chez des sujets de moins de 55 ans, on doit s'orienter vers la **greffe de moelle allogénique** s'il existe un donneur HLA compatible dans la fratrie.

Les androgènes sont généralement proposés aux patients qui n'ont pas répondu au traitement immunosuppresseur et qui ne peuvent être greffés (âge trop élevé, absence de donneur).



Cinquième partie :
Les Hémopathies Malignes



Chapitre 59 : Les leucémies aiguës

I. Introduction

Les leucémies aiguës (LA) constituent une variété **d'hémopathies malignes** caractérisées par des **proliférations monoclonales** de cellules médullaires **immatures**, appelées **blastes**, **envahissant la moelle osseuse** et parfois le sang.

Elles constituent un **groupe hétérogène** d'entités clinicobiologiques qui peuvent toucher les lignées myéloïdes (leucémies aiguës **myéloblastiques** : LAM) ou les lignées lymphoïdes (leucémies aiguës **lymphoblastiques** : LAL).

II. Épidémiologie

1. Incidence

Les LAM représentent 80% des LA de l'adulte et 20% des LA de l'enfant. Leur incidence augmente avec l'âge, avec un âge médian de survenue aux alentours de 60 ans.

Les LAL représentent 80% des LA de l'enfant et 20% des LA de l'adulte, avec un pic de fréquence vers l'âge de 3 ans.

2. Étiologie

Dans la majorité des cas aucun facteur étiologique n'est retrouvé.

Certaines maladies congénitales prédisposent à la survenue de leucémie aiguë comme la trisomie 21, la maladie de Fanconi, l'ataxie-télangiectasie, le syndrome de Wiskott-Aldrich...

Les facteurs de risques acquis comprennent : l'exposition à des radiations ionisantes, l'exposition à des médicaments cytotoxiques, l'exposition à des toxiques (pesticides, benzène), l'existence d'un syndrome myélodysplasique ou d'un syndrome myéloprolifératif.

Lorsqu'un facteur de risque est identifié, la leucémie est dite « secondaire ». C'est souvent une forme résistante au traitement, de pronostic sombre.

III. Physiopathologie

La leucémie aiguë est le résultat d'événements néoplasiques survenant dans l'un des précurseurs hématopoïétiques. Au lieu de proliférer et de se différencier normalement, la cellule affectée donne naissance à une descendance qui ne se différencie pas, mais continue à proliférer de façon incontrôlée. En conséquence, les cellules myéloïdes immatures dans la LAM ou les cellules lymphoïdes dans la LAL (appelées blastes) s'accumulent rapidement et remplacent progressivement la moelle osseuse, ce qui diminue la production des globules rouges normaux, des globules blancs et des plaquettes.

Cette perte de fonction de la moelle normale donne lieu aux complications cliniques courantes de la leucémie : anémie, infections et saignements.

Avec le temps, les blastes leucémiques passent dans la circulation sanguine et finalement occupent les ganglions lymphatiques, la rate et d'autres organes vitaux.

IV. Diagnostic

1. Circonstances diagnostiques

Elles sont variées et peuvent être :

- ***En rapport avec une insuffisance médullaire*** : Ce sont les infections (ORL, pulmonaires) liées à la granulopénie, le syndrome anémique (pâleur, asthénie, dyspnée) et le syndrome hémorragique lié à la thrombopénie (purpura, épistaxis, gingivorragies).
- ***En rapport avec l'infiltration des cellules blastiques*** : ce sont les douleurs osseuses, les adénopathies, l'hépatomégalie, la splénomégalie, la méningite blastique, l'hypertrophie gingivale ou testiculaire et les lésions cutanées.

- **Surveillance d'une hémopathie préexistante susceptible d'évoluer vers une leucémie aiguë :** Ce sont les syndromes myéloprolifératifs (leucémie myéloïde chronique, maladie de Vaquez) et les syndromes myélodysplasiques.
- **Découverte fortuite lors d'une numération systématique**

2. Signes cliniques

L'ancienneté des troubles est rarement supérieure à un mois et le début est en général assez brutal. Avant de commencer l'examen clinique à proprement parler, l'évaluation de l'index de performance selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est un temps essentiel du fait de sa grande valeur pronostique.

Tableau XIV : Index de performance de l'OMS

0 : Aucune restriction d'activité (sujet normal)
1 : Patient symptomatique mais ambulatoire et capable de réaliser de petits travaux
2 : Patient incapable de travailler, debout plus de 50% du temps et capable de s'occuper de lui-même
3 : Patient alité ou au fauteuil plus de 50% du temps
4 : Patient confiné au lit et totalement dépendant

2.1. Syndrome d'insuffisance médullaire

a- Syndrome infectieux : il est secondaire à la neutropénie : parfois sévère (sepsis sévère, cellulites, angines ulcéronécrotiques), parfois fièvre prolongée. L'examen clinique doit être complet à la recherche d'un **foyer infectieux** et d'une **porte d'entrée** (pulmonaire, cutanée, digestive...). Le plus souvent ces infections ne régressent pas sous antibiothérapie classique.

b- Syndrome anémique : il se manifeste par une asthénie, une pâleur, une dyspnée d'effort, une tachycardie et un syndrome neuro-anémique (vertiges, acouphènes...). L'examen clinique retrouve souvent un souffle éjectionnel (lié à l'hyperdébit) au foyer aortique.

c- Syndrome hémorragique : il se manifeste par un purpura, des pétéchies ou ecchymoses. L'épistaxis et les gingivorragies sont aussi des symptômes fréquents. Il faut toujours rechercher un **syndrome hémorragique grave** (hémorragies muqueuses, hémorragies digestives, hémorragie méningée) notamment en cas de syndrome de consommation (CIVD) associé. La suspicion d'**hémorragie méningée** doit faire réaliser un **fond d'œil** en urgence.

2.2. Syndrome tumoral

Il est lié à l'hypertrophie des organes hématopoïétiques.

Il peut comporter des adénopathies superficielles qui sont mobiles, non douloureuses, de taille variable (1 à 3 cm), siégeant dans un ou plusieurs sites.

Les adénopathies peuvent être profondes et localisées au niveau médiastinal responsables de syndrome cave supérieur, ou localisées au niveau abdominal et responsables de douleurs abdominales, troubles de transit ou d'un abdomen aigu.

Le syndrome tumoral peut comporter également une splénomégalie ou une hépatomégalie.

2.3. Syndrome infiltratif (localisation extrahématologique)

a. Localisation neuroméningée

L'expression clinique est variable : signes d'hypertension intracrânienne (céphalées, nausées, vomissements, œdème papillaire au fond d'œil), atteinte des nerfs crâniens, syndrome méningé, troubles des fonctions supérieures, troubles du comportement alimentaire (boulimie), signe de la houpe du menton (anesthésie de la région mentonnière témoignant d'une atteinte de la base).

Une atteinte neurologique existe au diagnostic dans 5% des cas. Elle est plus fréquente au moment des rechutes.

L'atteinte du LCR s'observe plus spécialement dans tous les types de LAL, et les LAM4, LAM5 et LAM hyperleucocytaires.

b. Atteinte osseuse

Elle est plus fréquente dans les LAL et beaucoup plus rare dans les LAM.

L'atteinte osseuse se traduit par des douleurs localisées aux os longs ou plus diffuses, spontanées ou provoquées (pression du sternum). Lorsqu'elles constituent la manifestation inaugurale, ces douleurs sont parfois faussement étiquetées douleurs de croissance, rhumatisme inflammatoire, ostéomyélite...

L'examen radiologique réalisé est très évocateur lorsqu'il montre des bandes claires métaphysaires, spécifiques, correspondant à l'ostéolyse osseuse.

c. Atteinte cutanéomuqueuses

La présentation prédominante consiste en des nodules ou des placards violacés multiples, non prurigineux, durs et indolores. Ils correspondent à une infiltration blastique du derme.

L'hypertrophie gingivale est un aspect fréquent et caractéristique des variétés monoblastiques.

d. Atteinte gonadique

Elle est classiquement décrite au cours des LAL. L'atteinte du testicule (hypertrophie indolore) est beaucoup plus fréquente que celle de l'ovaire. Il s'agit d'un tableau clinique davantage observé en situation de rechute qu'au diagnostic initial.

e. Chlorome ou sarcome granulocyttaire

C'est une tumeur faite de myéloblastes de siège variable : os, peau, orbite, sinus, tractus digestif ou génito-urinaire... Elle se rencontre jusqu'à 3% des LAM et peut soit précéder l'apparition de la leucémie aiguë de plusieurs mois, soit se manifester de façon concomitante au diagnostic ou comme mode de rechute de l'hémopathie.

Le terme chlorome s'explique par la couleur verdâtre retrouvée à l'examen histologique macroscopique.

f. Autres atteintes

D'autres organes peuvent être concernés par le processus leucémique : les plèvres, les poumons, les reins, les ovaires et les surrénales...

2.4. Syndrome de leucostase

Il doit être évoqué devant une dyspnée et des troubles neurologiques dans un contexte d'hyperleucocytose fréquemment supérieure à 100 000/mm³.

L'insuffisance respiratoire aiguë est liée à un œdème pulmonaire lésionnel pouvant se compliquer d'hémorragie intra-alvéolaire. La radiographie du thorax retrouve volontiers un syndrome alvéolo-interstitiel diffus.

L'atteinte neurologique peut initialement se présenter sous la forme de céphalées isolées, d'acouphènes, de troubles visuels. Des troubles de la vigilance et une confusion peuvent précéder un coma. Un fond d'œil peut visualiser une dilatation veineuse rétinienne avec un courant sanguin granuleux et des hémorragies.

V. Examens biologiques

1. Hémogramme et frottis sanguin

Il comporte une **anémie** normocytaire ou macrocytaire arégénérative, une **thrombopénie**, une **neutropénie** avec un chiffre variable de leucocytes (normaux, diminués ou augmentés). Une blastose sanguine peut également être observée.

Parfois l'anémie et/ou la thrombopénie ne sont pas présentes notamment dans certaines leucémies d'évolution rapide.

2. Myélogramme

Il est indispensable pour **affirmer le diagnostic et en préciser le type**. Il retrouve une moelle riche infiltrée par **plus de 20% de blastes**.

Les **lymphoblastes** se caractérisent par leur taille souvent petite (10 à 14 μ), leur noyau à chromatine souvent dense et homogène, et peu ou pas de nucléoles avec un cytoplasme abondant et **non granuleux**.

Les **myéloblastes** sont habituellement de plus grande taille, à noyau à chromatine lâche comportant plusieurs nucléoles, et à cytoplasme relativement abondant comportant des bâtonnets d'Auer et des granulations.

La présence de **corps d'Auer** (fins bâtonnets de teinte rouge dans le cytoplasme) permet d'**affirmer la nature myéloïde**. Leur absence ne permet pas pour autant d'affirmer la nature lymphoïde et doit alors faire réaliser une étude cytochimique ou immunophénotypique.

La **classification FAB** (Franco–Américano–Britannique) distingue **3 sous types de LAL** et **8 sous types de LAM** selon les stigmates de maturation des blastes :

- Les **LA lymphoblastiques (LAL)** : L1, L2, L3 (ou de type Burkitt).
- Les **LA myéloblastiques (LAM)** :
 - **M0** : LAM indifférenciée.
 - **M1** : LAM sans maturation.
 - **M2** : LAM avec maturation.
 - **M3** : LA promyélocytaire.
 - **M4** : LA myélomonocytaire (et sa sous–variété LAM4 à éosinophiles).
 - **M5** : LA monocytaire.
 - **M6** : érythroleucémie.
 - **M7** : LA à mégacaryoblastes.

La biopsie ostéomédullaire est inutile au diagnostic. Sa réalisation n'est justifiée qu'en cas d'échec du myélogramme, notamment si la moelle est impossible à aspirer en raison d'une myélofibrose associée (LAM7).

3. Cytochimie

L'examen cytochimique recherche l'activité de certaines enzymes intracellulaires sur des frottis médullaires.

Une **activité myéloperoxydase (MPO)** présente dans les granulations des blastes affirme leur **nature myéloïde**. Elle permet d'affirmer la nature myéloïde si **plus de 3% de blastes sont MPO positifs**.

La présence d'un composant monocytaire (M4 ou M5) est recherchée par la présence d'une activité estérase inhibée par le fluorure de sodium.

4. Immunophénotypage

Il étudie en cytométrie de flux les marqueurs de différenciation (CD : classes de différenciation) présents à la surface des cellules blastiques en utilisant un panel d'anticorps monoclonaux. Il permet la distinction entre LAM et LAL si les analyses cytologiques et cytochimiques sont douteuses, et de préciser en cas de LAL le type précis de celle-ci.

Les marqueurs myéloïdes : CD11, CD13, CD33.

Les marqueurs lymphoïdes : B (CD10(CALLA), CD19, CD20, CD22, CD79a) ou T (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8).

5. Étude cytogénétique

Elle se fait par caryotype conventionnel ou par FISH (fluorescence in situ hybridation) indispensables au classement précis de l'hémopathie en cause.

L'examen s'effectue sur la moelle ou sur sang périphérique s'il existe de nombreux blastes circulants.

Les anomalies diagnostiquées peuvent avoir un fort impact pronostique et guider la thérapeutique.

Dans la LAL, l'hyperdiploïdie (>50 chromosomes) est associée à un bon pronostic. La translocation t(9 ;22) est de mauvais pronostic.

Dans la LAM, les translocations t(8 ;21), t(15 ;17) et inversion du chromosome 16 sont des anomalies de bon pronostic. Les caryotypes complexes, la monosomie 5, la monosomie 7 sont des anomalies de mauvais pronostic.

6. Biologie moléculaire

Elle permet d'identifier des **transcrits anormaux**, résultats de certaines translocations chromosomiques qui sont passées inaperçues en cytogénétique conventionnelle et ainsi affiner le pronostic de la leucémie aiguë.

La translocation t(8 ;21) avec son équivalent moléculaire concernant la translocation entre les gènes AML1 et ETO.

La translocation t(15 ;17) reflet de la translocation entre les gènes PML et RAR α .

L'inversion péricentrique du chromosome 16 intéressant les gènes CBF β et MYH1.

Les remaniements en 11q23 du gène MLL.

Elle peut aussi préciser l'**état de la rémission** de la leucémie aiguë ou permettre d'**anticiper sur la rechute cytologique**.

VI. Autres examens complémentaires

1. Étude du liquide céphalorachidien

La ponction lombaire est impérative dans tous les cas de LAL, et lorsqu'il existe des signes cliniques évocateurs et lors des LAM hyperleucocytaires ou de type M4 ou M5.

Elle permet aussi de faire l'injection intrathécale de cytostatiques.

La cyto centrifugation permet de sensibiliser la recherche de cellules malignes dans le LCR.

Il est théoriquement conseillé d'effectuer la ponction lombaire après la disparition des blastes sanguins sous chimiothérapie pour éliminer la possibilité de contamination du LCR par les cellules blastiques.

2. Radiographie du thorax

Elle recherchera une masse médiastinale, présente en particulier dans la LAL de type T. elle recherchera également une atteinte pulmonaire de nature infectieuse pouvant compliquer la maladie. Elle est obligatoire en cas de signes de leucostase en cas de forte hyperleucocytose.

3. Échographie abdominale

Elle recherchera une atteinte hépatique ou splénique particulièrement fréquentes.

4. Dosages biochimiques

Un syndrome de lyse tumorale peut être présent au diagnostic mais il est surtout présent après le début du traitement. Le bilan biochimique recherchera : **Une augmentation des LDH, une hyperuricémie, une hyperphosphorémie, une hypocalcémie puis une hypercalcémie, une hyperkaliémie, une insuffisance rénale et une acidose métabolique.**

5. Bilan d'hémostase

Il recherchera une coagulopathie de consommation (CIVD), constamment observée dans les LAM3, mais tous les autres types de leucémies aiguës peuvent en comporter.

6. Bilan immunohématologique

Sont indispensables : un **groupage sanguin** complet (ABO, Rhésus, phénotypage complet) en prévision de transfusions sanguines, ainsi qu'un **typage HLA** dans l'optique d'une possible allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

7. Bilan microbiologique

En cas de fièvre, le patient doit subir des prélèvements selon les données cliniques comportant des hémocultures, un examen cyto bactériologique des urines, un examen parasitologique des selles et autres examens en fonction des signes d'appels.

Ces prélèvements ne doivent pas retarder la mise sous antibiotiques.

8. Bilan cardiaque

L'électrocardiogramme et l'échocardiographie sont indispensables, surtout avant la prescription d'anthracyclines.

9. Bilan hépatique

Il comprendra au minimum un dosage des ASAT, ALAT, et bilirubine totale.

10. Sérologies

Au minimum seront demandées les sérologies de l'hépatite B, de l'hépatite C et l'HIV.

VII. Diagnostic différentiel

En pratique, il se pose peu quand les signes cliniques conduisent à réaliser et à interpréter correctement un hémogramme.

Dans les syndromes mononucléotiques de l'adolescent, notamment la mononucléose infectieuse, le tableau clinique peut être inquiétant quand il associe une asthénie profonde, une polyadénopathie et une angine fébrile. L'hémogramme montre une hyperleucocytose constituée de lymphocytes basophiles.

Les syndromes myélodysplasiques se différencient des LAM par une blastose médullaire et sanguine inférieure à 20%.

VIII. Pronostic

Les facteurs pronostiques sont répertoriés dans le tableau XV.

Tableau XV : Facteurs pronostiques dans les leucémies aiguës

	LAM	LAL
Facteurs de bon pronostic	LAM2 t (8 ; 21) LAM3 t (15 ; 17) LAM4 éosino inv (16)	Âge entre 4 et 15 ans Sexe féminin LAL commune CD10+ Hyperdiploïdie t(12,21) Corticostabilité
Facteurs de mauvais pronostic	Âge <1 an ou >60 ans Formes secondaires Atteinte neuroméningée Formes hyperleucocytaires LAM0, LAM5, LAM6, LAM7 Caryotype complexe Réarrangements MLL Chimiorésistance	Âge >15 ans Sexe masculin Syndrome tumoral Atteinte du SNC Hyperleucocytose Hypodiploïdie Corticorésistance

IX. Traitement

En l'absence de tout traitement, la leucémie aiguë est mortelle en quelques semaines essentiellement par complications hémorragiques et/ou infectieuses.

1. Préparation au traitement

Information du malade : concerne le **diagnostic**, les **modalités thérapeutiques**, les conditions du **séjour hospitalier** et les **effets secondaires** du traitement.

Pose d'une voie veineuse centrale : elle permettra d'effectuer les transfusions sanguines, l'administration de la chimiothérapie et des différents traitements (antibiotiques, antiémétiques...) et la pratique de divers prélèvements sanguins (bilans...).

Prise en charge en urgence

Il est souhaitable d'hospitaliser le malade en **secteur protégé** (chambre seul) en raison de la neutropénie. Le lavage des mains, le port de masque, surchaussures et surblouse par le personnel soignant sont obligatoires.

En cas de **neutropénie fébrile**, il est urgent de démarrer une **biantibiothérapie** associant une céphalosporine de 3^e génération et un aminoside. Des prélèvements (hémocultures, ECBU, parasitologie des selles...) et une radiographie du thorax doivent être aussi réalisés.

Le **support transfusionnel** en culots globulaires (si l'anémie est mal tolérée) et en culots plaquettaires (si syndrome hémorragique et/ou plaquettes < 20 000/mm³) est indispensable.

Il ne faut jamais transfuser une LAM hyperleucocytaire : **risque** notable d'accroissement de la viscosité sanguine à l'origine de **syndrome lésionnel pulmonaire gravissime**.

Il est obligatoire **de prévenir ou de traiter un syndrome de lyse tumorale** par une hyperhydratation alcaline 3l/m²/j comportant 2/3 de sérum glucosé et 1/3 de sérum bicarbonaté. L'utilisation de **médications hypo-uricémiantes** tels l'allopurinol (Zyloric® : si le risque d'hyperuricémie est peu important) ou la rasburicase (Fasturtec® : si le risque d'hyperuricémie est important) est indispensable.

Le **traitement d'une CIVD**, observée surtout dans les LAM3, LAM4, LAM5 et les leucémies hyperleucocytaires est urgent et se basera surtout sur le démarrage rapide de la chimiothérapie.

Chez les femmes en période d'activité génitale, il faut prescrire une **hormonothérapie** ayant comme double objectif une efficacité anticonceptionnelle et le blocage des déperditions sanguines menstruelles et des possibles métrorragies dans un contexte de thrombopénie.

2. Moyens thérapeutiques

2.1. Polychimiothérapie

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

2.2. Radiothérapie

Elle est utilisée dans l'irradiation prophylactique ou curative des localisations neuroméningées.

2.3. Greffe de moelle

Les cellules sont prélevées chez un donneur sain HLA familial génotypiquement identique ou, en son absence, d'un donneur volontaire non familial HLA compatible ou d'une greffe de sang de cordon placentaire compatible.

L'allogreffe permet de réaliser une préparation chimio- et/ou radiothérapique à visée cytotoxique, mais elle a également un effet curatif propre du fait de la réaction immunitaire antileucémique du greffon. En revanche, elle est responsable d'une mortalité toxique élevée (autour de 15%) et ne peut pas être proposée aux sujets trop âgés.

2.4. Thérapeutiques ciblées

Dans certaines leucémies, on utilise des agents à visée différenciatrice (cas de l'acide rétinoïque dans les LAM3) ou bloquant spécifiquement un signal intracellulaire dérégulé (cas des inhibiteurs de tyrosine kinases dans les LAL avec chromosome Philadelphie).

3. Conduite du traitement

Le traitement d'une leucémie aiguë ne se conçoit que dans un centre spécialisé et suivant des protocoles précis. Il se divise en trois grandes phases :

3.1. Phase d'induction

Toujours sous forme de chimiothérapie intensive entraînant une aplasie d'au moins deux ou trois semaines, elle vise à obtenir un état de rémission, c'est-à-dire une **disparition de tous les signes cliniques** et biologiques détectables.

En pratique, on parle de **rémission complète** lorsque **la moelle contient moins de 5% de cellules blastiques et lorsque l'hémogramme est normal.**

3.2. Phase de consolidation

Elle cherche à réduire encore le nombre de cellules leucémiques résiduelles afin de prévenir les risques de récives. On utilise dans cette phase des traitements intensifs nécessitant de longs séjours à l'hôpital (Polychimiothérapie, autogreffe, allogreffe).

3.3. Phase d'entretien

Elle concerne surtout les LAM3 et les LAL, sur une période d'environ deux ans.

On le fait pendant une longue période afin de maintenir le patient en rémission.

4. Résultats thérapeutiques

Pour les LAL de l'enfant : on obtient globalement plus de 90% de rémission complète et plus de 70% de guérison.

Pour les LAL de l'adulte : le taux de rémission complète chez l'adulte jeune est de 80% (beaucoup plus faible chez le patient âgé) mais les rechutes sont fréquentes avec seulement 20 à 30% de rémissions persistantes.

Pour les LAM : on obtient en moyenne 70% de rémissions complètes (80% avant 60 ans, 50% au-delà) et 30 à 40% de rémissions prolongées.

5. Surveillance post-traitement

Elle a comme double but la **détection des rechutes** et la mise en évidence d'**effets secondaires à long terme** des thérapeutiques.

Les localisations des rechutes, isolées ou combinées, sont essentiellement : la moelle osseuse, les méninges, et les testicules chez les garçons.

Les principales **toxicités tardives** des traitements antileucémiques peuvent toucher **le cœur** (arythmie et cardiomyopathies liées aux anthracyclines, insuffisance coronarienne due à la radiothérapie), **le poumon** (fibrose), **le système endocrinien** (retard de croissance, hypothyroïdie, insuffisance gonadique et infertilité), **le rein** (réduction du degré de filtration glomérulaire), **l'œil** (cataracte favorisée par l'irradiation corporelle totale lors des conditionnements de greffes).

On doit souligner aussi la possibilité d'apparition de leucémies secondaires ou tumeurs solides chez des patients considérés comme guéris.

6. Les rechutes

Elles surviennent le plus souvent dans les deux premières années de rémission. Le taux de nouvelle rémission est plus faible et la durée est plus courte que dans la première poussée.

Chapitre 60 : La leucémie lymphoïde chronique

I. Introduction

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une **prolifération lymphoïde monoclonale**, responsable de l'infiltration **médullaire, sanguine** et parfois **ganglionnaire** par des **lymphocytes de petite taille matures** et de **phénotype B**.

C'est la plus fréquente des leucémies de l'adulte. Elle ne se rencontre pas chez l'enfant. Sa cause est **inconnue**. Elle peut **se transformer** dans 3 à 10% des cas en lymphome de haut grade de malignité : c'est le **syndrome de Richter**.

Mais dans la majorité des cas, elle a une **évolution chronique**, et un nombre important de patients ne seront pas traités, bénéficiant alors d'une simple surveillance.

II. Physiopathologie

L'origine de la maladie est inconnue, mais au sein des hémopathies lymphoïdes B, la LLC se caractérise par trois grandes particularités :

Le défaut d'apoptose : il ne s'agit pas d'une maladie proliférative, mais d'une dysrégulation de l'apoptose conduisant à une accumulation de cellules.

La grande prévalence de **phénomènes auto-immuns**, principalement dirigés contre des cellules hématopoïétiques.

Le déficit immunitaire sévère, notamment l'hypogammaglobulinémie s'aggravant au cours de la maladie.

Cette maladie est reconnue par son hétérogénéité clinique mais également pronostique révélée récemment grâce aux avancées significatives dans le domaine de sa connaissance biologique (étude des séquences génomiques des parties variables des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgVh) ; expression du **CD38** et de **ZAP70** et la présence ou non d'anomalies cytogénétiques).

III. Présentation clinique

Les circonstances de découverte sont variables, et c'est le plus souvent au cours d'un examen systématique qu'une lymphocytose sanguine est découverte chez un sujet en bonne santé apparente. La maladie peut aussi se manifester par la découverte d'adénopathies superficielles ou par des complications infectieuses, beaucoup plus rarement des complications hématologiques (anémie hémolytique auto-immune).

L'état général est le plus souvent conservé, ce qui permet au patient de mener une vie normale. C'est seulement au cours des stades avancés, et en particulier lorsqu'il existe une anémie, que l'altération de l'état général est notable.

Les adénopathies sont présentes dans 80% des cas, intéressant souvent tous les territoires superficiels. Elles ont un caractère le plus souvent **symétrique, bilatéral et indolent**, et sont de **taille modérée**.

Une **splénomégalie** se voit dans 50% des cas, pouvant être associée ou non à des adénopathies, et le plus souvent de taille modérée.

L'**hépatomégalie** est rare. C'est un élément de pronostic péjoratif.

Un schéma daté du siège et du volume des adénopathies sera réalisé (c'est important pour le suivi évolutif).

IV. Signes biologiques

L'hémogramme avec un examen du frottis sanguin et l'immunophénotypage des lymphocytes sont les deux examens nécessaires au diagnostic d'une LLC.

1. Hémogramme

Il met en évidence une **hyperlymphocytose élevée supérieure à 5000/mm³** existante depuis plusieurs mois.

Le frottis sanguin retrouve **des lymphocytes de petite taille à chromatine mûre et dense**. Souvent il existe à côté de ces cellules, des cellules altérées donnant l'impression de noyaux nus, appelés « **ombres de Gumprecht** ».

La lymphocytose représente 70 à 90% de la formule leucocytaire et elle est responsable d'une hyperleucocytose franche, en général de 30 000 à 50 000/mm³.

Les anomalies des autres lignées (anémie et thrombopénie) sont rarement retrouvées et définissent les formes graves de la maladie.

2. Étude phénotypique

C'est l'examen essentiel pour **confirmer** le diagnostic. Il est réalisé sur des **lymphocytes circulants** par technique de cytométrie de flux en utilisant des anticorps monoclonaux fluorescents. Il recherche l'expression de divers antigènes à la surface des lymphocytes sanguins.

Il confirme le phénotype B de la prolifération (**marqueurs positifs** : CD19 ; CD20 ; CD23) et l'association avec **le marqueur CD5** (normalement présent sur les lymphocytes T et sur une sous-population très minoritaire de lymphocytes B) ; présence **d'immunoglobuline de membrane** portant un seul type de chaînes légères ; **marqueurs membranaires négatifs** (CD10 ; FMC7).

L'immunophénotypage permet de calculer un score, appelé **score de Matutes** qui varie de 0 à 5 selon l'expression ou non de divers antigènes. Un score de 4 ou de 5 affirme le diagnostic de LLC.

Tableau XVI : Score immunologique de Matutes

Cotation	1	0
CD25	+	-
CD23	+	-
Expression Ig monotypique	Faible	Forte
FMC7	-	+
Expression de CD79b/CD22	Faible	Forte

3. Myélogramme, biopsie ostéomédullaire et biopsie ganglionnaire

Ils sont **inutiles** au diagnostic et ne doivent pas être réalisés.

4. Cytogénétique

Les analyses cytogénétiques classiques décèlent des anomalies dans 40% des cas, mais les cellules leucémiques ont une activité mitotique faible.

La délétion 17p est de très mauvais pronostic, la délétion 11q est également associée à un moins bon pronostic. La délétion 13q est de pronostic favorable.

5. Autres examens complémentaires

Ils font partie du bilan complémentaire.

L'électrophorèse des protéines sériques : soit elle sera normale (situation la plus fréquente au moment du diagnostic), soit elle montrera une hypogammaglobulinémie (situation la plus fréquente quelques années après le diagnostic, qui favorise les infections à répétition).

La recherche d'un auto-anticorps antiérythrocytaire, par un **test de Coombs direct** est indispensable : sa présence est associée ou non à une hémolyse.

Le bilan radiologique (échographie abdominale, radiographie du thorax et scanner thoraco-abdominal) a peu d'intérêt et n'est pas demandé en routine.

V. Diagnostic différentiel

La LLC est en règle générale aisément distinguée des autres causes d'hyperlymphocytose.

1. Hyperlymphocytoses polyclonales réactionnelles

Elles se rencontrent lors d'infections virales. Il s'agit d'hyperlymphocytoses habituellement transitoires. L'examen du frottis sanguin permet une distinction rapide en montrant des lymphocytes hyperbasophiles (syndrome mononucléosique).

2. Hémopathies lymphoïdes B

2.1. Lymphome du manteau

L'aspect cytologique de l'hyperlymphocytose est plus polymorphe. Le phénotype immunologique est assez proche. Néanmoins, au contraire de la LLC, il existe le plus souvent une négativité du CD23. Dans les cas difficiles, le recours à une analyse cytogénétique est utile en montrant une translocation t(11 ;14) caractéristique de cette hémopathie.

2.2. Lymphome folliculaire

La cytologie permet le plus souvent de le distinguer de la LLC. Le phénotype immunologique est également différent : le CD5 est négatif, le CD10 est positif. L'analyse cytogénétique montre souvent une translocation t(14 ;18).

2.3. Lymphome de la zone marginale splénique à lymphocytes villeux (SLVL)

Cliniquement, on note une volumineuse splénomégalie. L'aspect cytologique et immunologique les différencient facilement. Certaines formes peuvent être associées à une infection par virus de l'hépatite C.

2.4. Leucémie à tricholeucocytes

Cliniquement, on note une splénomégalie ; les adénopathies sont très rares. Il existe en générale une pancytopenie profonde et une monocytopenie associée à une prolifération sanguine de lymphocytes ayant un aspect caractéristique (leucocytes chevelus). Là aussi, dans les cas difficiles, le phénotypage immunologique des lymphocytes permet d'établir le diagnostic.

3. Hémopathies lymphoïdes T

L'aspect cytologique et surtout immunologique les distinguent rapidement de la LLC. Pour mémoire citons :

- La leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL).

- L'ATLL (adult T leukemia/lymphoma) liée au virus HTLV-1.
- Le syndrome de Sézary.
- Le lymphome T périphérique leucémisé.

VI. Formes cliniques

- **La leucémie pro-lymphocytaire**

Les patients présentent une splénomégalie souvent isolée, associée à une importante lymphocytose (supérieure à 100 000/mm³) et une insuffisance médullaire marquée. L'aspect cytologique est différent : lymphocytes B d'aspect plus immature. Le pronostic est péjoratif.

- **La leucémie lymphoïde chronique T**

Moins de 5% des LLC sont constituées de cellules T, sans immunoglobuline de surface, mais avec des marqueurs T. Cette forme est de mauvais pronostic.

VII. Facteurs de pronostic : classification anatomo-clinique

Les éléments principaux du pronostic sont : l'existence d'une anémie ou d'une thrombopénie, le nombre de territoires ganglionnaires atteints, et l'importance du volume tumoral.

Le décompte des aires ganglionnaires atteintes s'appuie sur l'examen clinique et non sur les techniques d'imagerie (échographie, tomodensitométrie).

Diverses classifications sont utilisées, elles tiennent compte de ces éléments. La plus utilisée est celle de Binet qui distingue trois stades.

Tableau XVII : Classification de Binet

Stade	Aires lymphoïdes palpables	Hémoglobine > 10 g/dl et plaquettes > 100 000/mm ³
A	< 3	Oui
B	≥ 3	Oui
C	Indifférent	Non

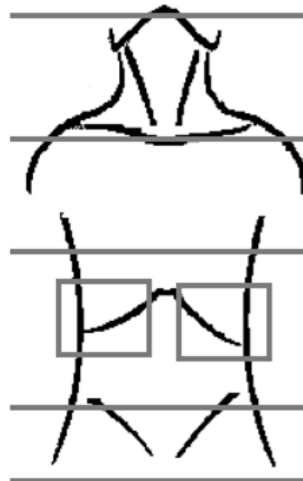


Figure 89 : Dans la classification de Binet, la notion d'aire ganglionnaire est bilatérale ; par exemple : des adénopathies axillaires droite et gauche constituent une aire ganglionnaire atteinte.

VIII. Évolution et complications

L'évolution est très variable selon les patients, traduisant l'hétérogénéité évolutive des LLC. Elle s'étale de 1 an (dans les formes gravissimes) à plus de 15 ans.

Elle peut être émaillée de multiples complications responsables de décès.

1. Les infections

C'est la première cause de mortalité. Elles sont liées au déficit immunitaire et à l'insuffisance médullaire (liée à l'infiltration et/ou à la chimiothérapie).

Il s'agit d'infections bactériennes (pneumopathie, infections ORL, septicémie, tuberculose), d'infections virales (zona, herpès), parfois de germes opportunistes (candidoses, aspergillose, pneumocystose).

2. L'insuffisance médullaire

Elle est due à l'évolution de l'infiltration lymphocytaire et/ou des thérapeutiques.

Elle est responsable d'un syndrome infectieux, et/ou d'un syndrome anémique, et/ou d'un syndrome hémorragique.

3. Les complications auto-immunes

3.1. Anémie hémolytique auto-immune

Elle se rencontre dans 15% des cas au cours de l'évolution. Elle aggrave le pronostic.

Dans la majorité des cas il s'agit d'anticorps chauds de type IgG + complément.

3.2. Thrombopénie auto-immune

Le diagnostic repose sur la richesse de la moelle en mégacaryocytes, appréciée sur une biopsie médullaire.

Elle peut être aussi associée à une anémie hémolytique auto-immune, réalisant un syndrome d'Evans.

4. Syndrome de Richter

Il complique 10% des LLC. Le diagnostic doit être évoqué devant une augmentation rapide du volume d'un ganglion, une altération de l'état général, une survenue d'une ostéolyse. Le diagnostic est affirmé par la biopsie ganglionnaire. L'évolution est souvent défavorable.

5. Cancers solides

Les plus fréquents sont les cancers cutanés, mais toutes les localisations ont été décrites, en particulier le cancer du poumon, du rein, du côlon, du tissu conjonctif.

IX. Traitement

Le choix du traitement dépend : de l'âge du patient, du stade clinicobiologique de Binet, de la cytogénétique.

La LLC reste une **maladie incurable**, d'évolution chronique mais de progression lente pour une large majorité des patients : un tiers d'entre eux ne nécessiteront pas de traitement et auront une espérance de vie identique à celle de la population non malade.

L'association de la **chimiothérapie** à l'**immunothérapie** permet d'augmenter la survie des patients traités qui sont jeunes et en bon état général.

Pour les autres patients, qui présentent des comorbidités et qui nécessitent un traitement, le choix doit se porter sur des thérapeutiques moins toxiques afin de préserver la qualité de vie.

Les rechutes seront souvent traitées par la reprise du même protocole thérapeutique.

Les patients en **stade B et C** de Binet doivent être systématiquement traités : **protocole R-COP** (Rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone), **Protocole R-miniCHOP** (Rituximab, cyclophosphamide, adriblastine, vincristine, prednisolone), **Protocole R-FC** (Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide).

Les patients en **stade A** doivent bénéficier d'une **simple surveillance** clinique et hématologique à un rythme biannuel. Ils ne seront traités qu'en cas d'évolutivité de la maladie vers un stade B ou C.

Chapitre 61 : La leucémie myéloïde chronique

I. Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome **myéloprolifératif chronique** qui touche surtout **l'adulte jeune**, caractérisé par une prolifération prédominante de la **lignée granuleuse**, la présence d'une anomalie chromosomique quasi spécifique, le **chromosome Philadelphie (Ph)**, ou son équivalent moléculaire, le **réarrangement BCR/ABL**, et par une évolution en **trois phases**, chronique, accélérée et de transformation aiguë.

II. Physiopathologie

Le chromosome Philadelphie (Ph1) ou translocation t(9 ;22) est une anomalie acquise de la cellule souche hématopoïétique pluripotente, ayant un rôle fondamentale dans la leucémogénèse. Il est présent dans les cellules granuleuses et monocytaires, érythroblastiques, mégacaryocytaires et lymphoïdes B. C'est un échange de matériel génétique entre le chromosome 9 (bras long) et chromosome 22 (bras long).

La conséquence moléculaire de la t(9 ;22) est la formation d'un gène et d'un transcrit de fusion entre les gènes *BCR* (situé sur le chromosome 22) et *ABL* (« Abelson », situé sur le chromosome 9).

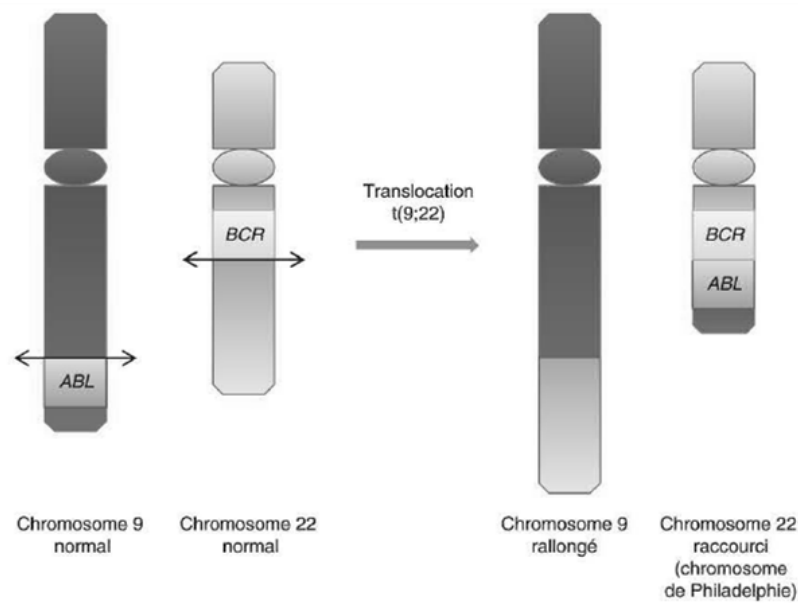


Figure 90 : Translocation t(9 ;22) et formation du gène BCR-ABL

III. Symptomatologie clinique

1. Circonstances de découverte

Le plus souvent lors d'un hémogramme systématique ou, parfois, dans le cadre d'un bilan de splénomégalie découverte devant des douleurs abdominales à type de pesanteur de l'hypochondre gauche ; ou dans le cadre d'un bilan de goutte, d'hyperuricémie.

Exceptionnellement, la LMC peut être découverte par des thromboses ou hémorragies ou lors d'une transformation aiguë de la maladie.

2. Examen clinique

Une splénomégalie est trouvée dans 50% des cas, souvent modérée, parfois associée à une hépatomégalie. La splénomégalie est souvent isolée, le plus fréquemment indolore. Elle est de consistance ferme, de surface régulière et de volume souvent important.

L'état général est normal.

IV. Examens biologiques

1. Hémogramme

C'est l'élément essentiel du diagnostic. Il montre :

Une **hyperleucocytose considérable** supérieure à 50 000/mm³ ou supérieure à 100000/mm³, parfois beaucoup plus importante encore, constituée de polynucléaires neutrophiles et basophiles et du passage sanguin de précurseurs granuleux, ou de cellules granuleuses immatures, constituant une **myélémie** abondante.

La formule leucocytaire est très évocatrice, montrant 90 à 95% d'éléments granuleux.

La centrifugation fait apparaître à l'interface GR-plasma une couche leucocytaire plus ou moins épaisse contenant les globules blancs et les plaquettes (buffy coat).

La myélémie est équilibrée, c'est-à-dire constituée avant tout de métamyélocytes, de myélocytes, puis de rares promyélocytes. Un faible pourcentage de blastes circulants est possible mais **il n'y a pas de hiatus leucémique** (La « pyramide » de maturation est respectée).

Une hyperplaquettose en général modérée est fréquente.

L'anémie est absente ou très modérée.

2. Myélogramme

Il n'est pas nécessaire au diagnostic. Il confirmerait l'hyperplasie granuleuse : moelle très riche avec 80 à 95% de cellules granuleuses, tous les stades de la maturation sont représentés.

3. Biopsie médullaire

Elle n'est pas utile en pratique. Elle a pour seul intérêt la recherche d'une éventuelle fibrose.

4. Examens cytogénétiques

4.1. Caryotype

La réalisation du caryotype médullaire est obligatoire. L'analyse doit comporter au moins 20 métaphases. Le chromosome Ph1 est mis en évidence dans 95% des cas, soit isolément, soit au sein de translocations variantes ou associé à d'autres anomalies chromosomiques.

4.2. Mise en évidence du réarrangement bcr/abl

La t(9 ; 22) aboutit à la formation d'un gène hybride bcr/abl. Le Ph n'est pas retrouvé chez 5% des patients alors que la plupart d'entre eux présentent l'anomalie moléculaire bcr/abl, identique à celle des patients Ph+.

Les méthodes utilisées pour la détection du gène de fusion sont le Southern Blot, l'hybridation in situ (FISH), la RT-PCR.

5. Autres examens biologiques

Une hyperuricémie est habituelle qui peu se majorer au moment du traitement initial. Le taux des LDH sériques peut être élevé.

L'étude de l'hémostase met en évidence une hyperagrégabilité plaquettaire.

Le fond d'œil peut montrer une rétinite leucémique liée à l'hyperleucocytose.

V. Diagnostic différentiel

La LMC pose rarement un problème de diagnostic différentiel.

1. Les myélémies réactionnelles

Les hyperleucocytoses réactionnelles sont souvent inférieures à 50 000/mm³. Le contexte clinique est très évocateur et la myélémie est discrète. Les circonstances sont variées : grands

traumatismes, nécroses tissulaires, phase de réparation d'une agranulocytose, certaines maladies infectieuses aiguës, tuberculose des organes hématopoïétiques, crise hémolytique, métastase médullaire des cancers. La basophilie sanguine est absente, l'hyperplasie granuleuse médullaire est absente et il n'y a pas de Ph.

2. Autres syndromes myéloprolifératifs

- **La splénomégalie myéloïde (ou myélofibrose primitive)** : c'est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une prolifération cellulaire de la lignée granuleuse, une myélofibrose évolutive, une métaplasie myéloïde du foie et de la rate. Elle survient après 40 ans et son pronostic est mauvais. Elle associe : splénomégalie, parfois hépatomégalie, hyperleucocytose avec myélémie, anémie et thrombopénie. Le frottis sanguin est évocateur en montrant des érythroblastes, une poïkilocytose et des hématies en larmes (signes de myélofibrose). Le diagnostic repose sur la biopsie ostéomédullaire et le caryotype qui montre l'absence de chromosome Philadelphie.
- **La leucémie myélomonocytaire chronique** : c'est une entité associant des signes de syndrome myéloprolifératif (prolifération cellulaire maligne des lignées granulocytaires et monocytaires, avec maturation cellulaire conservée) et des signes de syndrome myélodysplasique (insuffisance médullaire qualitative : dysmyélopoïèse). Elle survient après 40 ans et associe hépato-splénomégalie, anémie, thrombopénie et hyperleucocytose avec myélémie. La monocytose sanguine est supérieure à $1000/\text{mm}^3$. Le diagnostic repose sur le myélogramme. Elle est de pronostic péjoratif.

VI. Évolution

La LMC évolue naturellement en trois phases : une phase myélocytaire chronique, une phase d'accélération et une phase de transformation terminale.

1. Complications de la phase chronique

- *Complications de l'hyperuricémie* : crise de goutte et lithiase urinaire.
- *Les hémorragies* : thrombopathie avec déficit de l'agrégabilité et de l'adhésion plaquettaire.
- *Complications spléniques* : infarctus splénique, hématome sous-capsulaire de la rate, rupture de la rate.
- *Complications thrombotiques* : thromboses veineuses des membres, priapisme, thrombose portale.

2. La phase d'accélération

Elle précède l'apparition d'une transformation aiguë. Ses signes sont : l'atteinte de l'état général, la fièvre, des sueurs nocturnes et l'augmentation rapide du volume de la rate.

L'hémogramme objective une majoration de l'hyperéosinophilie et de l'hyperbasophilie, de la leucocytose. L'apparition d'une thrombopénie ou d'une hyperplaquettose sous traitement. L'augmentation progressive du pourcentage des blastes sanguins et médullaires. Au niveau du caryotype, on peut constater l'apparition d'anomalies surajoutées à la t(9 ;22).

3. La transformation aiguë est inéluctable

Elle est affirmée quand le pourcentage de blastes dépasse 20% dans le sang ou dans la moelle. Les signes cliniques sont ceux d'une leucémie aiguë.

VII. Pronostic

Des études statistiques effectuées sur un grand nombre de patients ont permis de reconnaître au moment du diagnostic des critères de mauvais pronostic.

Il s'agit d'un **âge élevé**, une **importante splénomégalie**, un **pourcentage élevé de blastes circulants** et une **importante hyperplaquettose**.

Une formule mathématique avec ces critères permet de définir le **score de SOKAL**.

VIII. Traitement

Le traitement de la LMC a été bouleversé par la mise au point d'un traitement spectaculaire, une molécule inhibitrice de la tyrosine kinase (ITK).

De nos jours, cinq ITK ont reçu une AMM dans le monde : l'imatinib mesylate (Glivec®) depuis 2001, le dasatinib (Spyrcel®) depuis 2007, le nilotinib (Tasigna®) depuis 2008, le bosutinib (Bosulif®) et le ponatinib (Iclusig®) depuis 2012.

Le premier d'entre eux, l'imatinib est toujours largement utilisé en première ligne, à la dose initiale de 400 mg par jour par voie orale et bien toléré.

De nombreuses études suggèrent que les ITK n'éliminent pas la totalité des cellules leucémiques. En conséquence, il est recommandé de maintenir **le traitement par ITK à vie**.

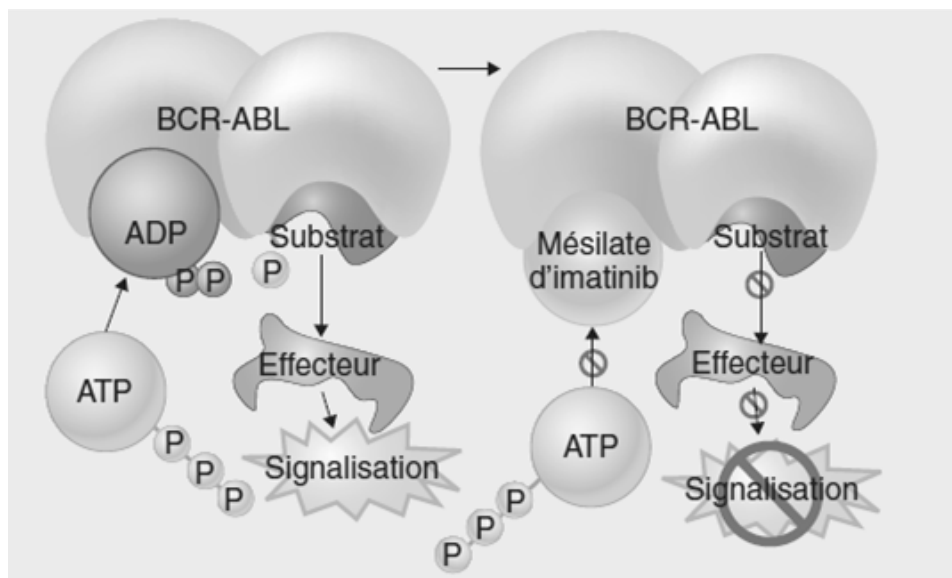


Figure 91 : En occupant la poche de liaison à l'ATP du domaine kinasique d'ABL, l'imatinib empêche la phosphorylation du substrat et l'activation des signaux en aval, inhibant ainsi les effets leucémogènes de BCR-ABL sur les cellules de la LMC.

Surveillance et suivi de la maladie

La surveillance des patients doit être régulière. Elle associe :

- Un examen clinique, avec **palpation splénique** ;
- Une surveillance de l'**hémogramme** ;
- Une surveillance **cytogénétique**, imposant un caryotype sur moelle tous les six mois, jusqu'à ce que la t(9 ;22) soit indétectable ;
- Une surveillance **moléculaire** de la croissance du taux de transcrit BCR-ABL, réalisée sur un prélèvement sanguin trimestriel puis semestriel.

Cette surveillance est en principe poursuivie à vie, même lorsque le taux sera indétectable.

Chapitre 62 : Lymphome malin non Hodgkinien

I. Introduction

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont des proliférations clonales tumorales se développant à partir de cellules lymphocytaires B ou T et plus rarement NK (Natural killer).

Ce sont des hémopathies lymphoïdes qui constituent un groupe hétérogène par leur présentation clinique, histologique, immunologique et cytogénétique.

Ils s'observent à tout âge, et les formes de l'enfant sont toujours des formes agressives.

L'étiologie est le plus souvent inconnue, mais de nombreux facteurs peuvent jouer un rôle.

II. Physiopathologie

Chaque lymphome est développé à partir d'un équivalent normal de cellule lymphoïde B, T ou, rarement NK. La transformation maligne est le résultat d'anomalies génétiques dont certaines permettent de caractériser le lymphome.

Le site de transformation et de prolifération maligne peut concerner tout organe contenant des cellules lymphoïdes (dont les organes lymphoïdes secondaires et, également, la peau, les viscères) mais aussi ceux qui habituellement n'en contiennent pas (cerveau). De ce fait, les LNH peuvent être aussi bien nodaux qu'extranodaux.

L'extension tumorale se fait par voie lymphatique, par voie hématogène ou par contiguïté.

III. Circonstances de découverte

➤ **Présentation clinique**

Les tableaux cliniques sont plus **hétérogènes** compte tenu de la diversité des sites et des proliférations tumorales. Le tableau est plus ou moins brutal en fonction de l'agressivité du

lymphome. Pratiquement n'importe quel organe du corps peut être touché par un lymphome non Hodgkinien, et un mauvais fonctionnement de cet organe peut provoquer des symptômes qui conduisent au diagnostic.

➤ **Syndrome tumoral**

C'est le mode de découverte le plus fréquent. Il peut s'agir d'**adénopathies superficielles**, **splénomégalie**, **hépatomégalie** ou de **masse tumorale palpable** développée aux dépens d'un organe intra-abdominal, des orbites, de la sphère ORL (amygdales, cavum).

Des **signes indirects d'atteinte organique** peuvent être un mode de révélation : épanchement des séreuses, signes neurologiques, douleurs osseuses. Parfois il peut s'agir d'une infiltration cutanée observée dans les lymphomes T.

➤ **Tableaux d'urgence**

Syndrome cave supérieur rapidement progressif (œdème « en pèlerine », turgescence des veines jugulaires, circulation veineuse collatérale thoracique, orthopnée).

Masse abdominale d'évolution rapidement progressive, notamment révélatrice d'un lymphome de Burkitt chez l'enfant ou l'adulte jeune (douleurs abdominales, syndrome occlusif, compression veineuse).

➤ **Syndrome neurologique de compression radiculo-médullaire**

➤ **Signes généraux**

Ils comportent essentiellement : fièvre, sueurs nocturnes, asthénie, amaigrissement.

➤ **Découverte paraclinique**

À la suite d'un hémogramme, radiographie, tomodensitométrie réalisés pour une autre cause.

IV. Diagnostic

1. Diagnostic positif

Le diagnostic est histologique et repose sur une **biopsie ganglionnaire** (ou médullaire, cutanée, hépatique...) réalisée au bloc opératoire sous anesthésie. La biopsie peut dans certains cas nécessiter une thoracotomie ou une laparotomie.

L'**étude anatomopathologique** décrit : la morphologie des cellules proliférantes et la structure nodulaire (ou folliculaire) ou diffuse.

L'**immunohistochimie** est indispensable pour poser le diagnostic du type précis du lymphome (type B ou T).

La **cytogénétique** et la **biologie moléculaire** permettent de nuancer le pronostic (ex : t(14 ;18) des LNH folliculaires, t(8 ;14) des LNH de Burkitt, t(11 ;14) des LNH du manteau).

L'ensemble permet de classer le lymphome selon la classification de l'OMS 2008.

2. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est vaste. Toute cause d'adénopathie ou de splénomégalie ou de masse tumorale peut être confondue avec un LNH.

On peut citer : la tuberculose ganglionnaire (notion de contagé, signes respiratoires, adénopathie isolée non compressive, fistulisation), la maladie d'Hodgkin (évolution très progressive), métastases ganglionnaires des cancers solides.

V. Formes cliniques de lymphomes

1. Formes anatomopathologiques

1.1. Lymphomes B indolents

- **LNH folliculaires** : syndrome tumoral diffus, infiltration médullaire, risque de transformation en LNH B agressif.

- **LNH lymphocytaire** : risque de transformation en LNH haut grade (syndrome de Richter).
- **LNH de la zone marginale** : le LNH de MALT est le plus fréquent, syndrome tumoral développé aux dépens des muqueuses digestives, des annexes oculaires, des glandes salivaires, de la thyroïde, du poumon. Maladie auto-immune souvent associée.
- **LNH lymphoplasmocytaire** : adénopathies, pic sérique d'IgM monoclonale pouvant entraîner un syndrome d'hyperviscosité.
- **LNH du manteau** : âge >50 ans, syndrome tumoral diffus. Fréquence de la localisation colique, envahissement médullaire. Mauvais pronostic.

1.2. Lymphomes B agressifs

- **LNH diffus à grandes cellules** : syndrome tumoral d'augmentation rapide ganglionnaire ou extraganglionnaire.
- **LNH de Burkitt** : augmentation explosive de la masse tumorale, fréquence de l'atteinte méningée. Très chimiosensible.
- **LNH lymphoblastique B** : enfant, adulte jeune. Atteinte neuroméningée fréquente.

1.3. Lymphomes T

- **LNH lymphoblastique T** : masse médiastinale compressive.
- **LNH T périphérique** : adénopathies, signes généraux.
- **LNH T immunoblastique** : adénopathies, splénomégalie, altération de l'état général, fièvre, manifestations auto-immunes.
- **LNH anaplasique** : forme ganglionnaire ou cutanée.
- **Mycosis fongoïde et syndrome de Sézary** : Le syndrome de Sézary est la forme ganglionnaire et leucémisée du mycosis fongoïde, il se caractérise par une érythrodermie diffuse, prurit, alopecie, œdème cutané et adénopathies.

2. Formes particulières

2.1. Lymphomes liés à des infections virales

- HTLV1 : atteinte cutanée fréquente.
- HHV8 : associé essentiellement au cours du sida à des lymphomes des séreuses.

2.2. Lymphomes liés aux immunodépressions

- Greffe d'organes ou de moelle : l'apparition du LNH dépend du degré d'immunosuppression.
- VIH : le traitement antirétroviral doit être débuté ou poursuivi, les doses de chimiothérapie doivent être ajustées.

2.3. Lymphomes primitifs d'organes

Tous les organes peuvent être touchés : cerveau, foie, sphère ORL, peau...

3. Formes de l'enfant

Les plus fréquents sont les LNH de Burkitt et LNH lymphoblastique. Le diagnostic peut être fait par étude cytologique et/ou histologique de la tumeur primitive. Les localisations abdominales et maxillofaciales sont de type B. Les localisations médiastinales sont de type T.

VI. Bilan d'extension et d'évolutivité

L'examen clinique et le bilan morphologique permettent d'évaluer l'extension de la maladie selon la classification d'Ann Arbor.

1. Bilan d'extension

1.1. Clinique

Palpation des aires ganglionnaires en précisant leur taille, leur siège (réalisation d'un schéma daté) ainsi que la palpation du foie, de la rate et l'examen ORL (anneau de Waldeyer). Il

faut aussi rechercher les signes fonctionnels d'organes atteints par voie hématogène (signes fonctionnels pulmonaires, douleurs osseuses, examen neurologique) ainsi que l'examen cutané.

1.2. Paraclinique

Le bilan morphologique est adapté au type de lymphome.

1.3. L'extension sus- et sous-diaphragmatique est évaluée par :

- **radiographie thoracique** de face et de profil debout : recherche d'un élargissement médiastinal, d'un épanchement pleural.
- **scanner thoraco-abdomino-pelvien** avec injection de produit de contraste : inventaire et mesure des adénopathies et masses tumorales profondes ; recherche d'un envahissement viscéral.

1.4. Certains examens sont systématiques :

- **biopsie ostéomédullaire** à la recherche d'un envahissement médullaire ;
- **ponction lombaire** avec analyse biochimique et cytologique systématique en cas de LNH agressif.
- **PET-scan** validé uniquement dans les LNH B à grandes cellules.

Les autres examens sont orientés par le siège du LNH, les anomalies de l'examen clinique et du bilan biologique :

- **fibroscopie gastrique** en cas de symptômes ou d'atteintes des muqueuses, ORL notamment.
- **colonoscopie** en cas de LNH du manteau uniquement en cas de symptômes cliniques.
- **fibroscopie bronchique avec biopsies** et lavage **bronchoalvéolaire** en cas de signes cliniques et infiltrats radiologiques (scanner).
- une hépatomégalie et/ou une perturbation du bilan hépatique peut indiquer la **ponction biopsie hépatique** si ce geste modifie le stade et la prise en charge thérapeutique ;

- une cytopénie sur l'**hémogramme** oriente vers un envahissement médullaire.
- des douleurs osseuses et un **bilan métabolique osseux** perturbé (phosphorémie, calcémie, PAL) font suspecter un envahissement osseux objectivé par le PET-scan, sinon par les radiographies standards et la scintigraphie osseuse.
- la présence de signes neurologiques indique la **ponction lombaire** et l'**imagerie cérébrale**.

2. Bilan d'évolutivité

2.1. Clinique

« A » (absence), « B » (présence) d'au moins un signe :

- sueurs nocturnes.
- fièvre >38°C pendant plus de huit jours sans point d'appel infectieux.
- amaigrissement >10% du poids corporel en moins de 6 mois.

2.2. Biologique

« a » (absence), « b » (présence) d'un syndrome inflammatoire.

3. Classification selon l'extension et l'évolutivité

La classification utilisée est analogue à celle d'Ann Arbor.

Tableau XVIII : Classification d'Ann Arbor pour les lymphomes non Hodgkiniens

Stade I	Une seule aire ganglionnaire atteinte
Stade IE	Un seul territoire extraganglionnaire atteint
Stade II	Plus de deux aires ganglionnaires atteintes du même côté du diaphragme
Stade IIE	Associé à une atteinte extraganglionnaire par contiguïté
Stade III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme
Stade IIIE	Associé à une atteinte extraganglionnaire localisée
Stade IV	Atteinte digestive ou viscérale

VII. Facteurs pronostiques

➤ Facteurs pronostiques liés à la maladie

- le **type anatomopathologique** : le pronostic est meilleur pour les LNH folliculaires comparés aux LNH diffus ; il est meilleur pour les LNH à petites cellules « indolent, bas grade » comparés aux LNH à grandes cellules « agressifs ».
- le **stade Ann Arbor**, le **nombre d'atteintes** viscérales dans les LNH agressifs, le nombre d'atteintes ganglionnaires dans les LNH de bas grade, une **masse tumorale volumineuse**, une **anémie**, **LDH élevés**.

➤ Facteurs pronostiques liés au malade

Âge > 60 ans, PS >2, présence de signes généraux (fièvre, sueurs, amaigrissement > 10% du poids du corps les six derniers mois), présence de signes biologiques d'inflammation, comorbidité associée.

Ces critères sont groupés en index pronostiques internationaux :

- **IPI (index pronostique international) : pour les LNH diffus à grandes cellules**
 - Âge >60 ans.
 - Stades III et IV.
 - Plus d'un site ganglionnaire atteint.
 - LDH supérieur à une fois la normale.
 - État général PS >2.
- **FLIPI (follicular lymphoma international prognostic index) pour les LNH folliculaires**
 - Âge >60 ans.
 - Stades III et IV.
 - 4 aires ganglionnaires atteintes.
 - LDH supérieur à une fois la normale.
 - Hb <12 g/dl.

➤ **Facteurs pronostiques liés à la réponse au traitement**

La mise en rémission complète est le premier critère de bon pronostic.

Globalement, pour les LNH de bas grade de malignité, la durée de survie est longue (de l'ordre de 10 ans), mais les guérisons sont exceptionnelles. Elles sont obtenues dans 50% des LNH agressifs au prix de traitements lourds.

VIII. Bilan préthérapeutique

- **Clinique** : il consiste à évaluer l'état général du malade (performans status) et de préciser les comorbidités, les antécédents de radiothérapie ou de chimiothérapie.
- **Biologie**
 - l'évaluation de la **fonction rénale** (ionogramme sanguin, urée, créatinine) et **hépatique** (ASAT, ALAT, γ GT, bilirubine) : conduit à modifier les doses thérapeutiques.
 - **β 2-microglobuline** : facteur pronostique.
 - bilan prétransfusionnel** (groupage sanguin, Rh, RAI), **sérologies virales** (VHA, VHB, VHC).
 - recherche de **stigmates d'auto-immunité** : test de Coombs, anticorps anti-nucléaires, facteur rhumatoïde, cryoglobuline, anticorps anti-muscle-lisse.
 - l'électrophorèse des protéines sériques** recherche : une hypoalbuminémie, un déficit immunitaire, une immunoglobuline monoclonale.
 - bilan étiologique** en fonction du lymphome : sérologie HHV8, HTLV1, EBV, **VIH**.
- **Imagerie**
 - **électrocardiogramme**.
 - **échographie cardiaque** : systématique avant un traitement par anthracyclines pour évaluer la fraction d'éjection systolique.
- **Cryopréservation du sperme et des ovocytes (CECOS)**

Il faut la proposer obligatoirement au malade, puisqu'il y a un risque de stérilité postchimiothérapie et postradiothérapie.

IX. Principes du traitement

La décision de traitement est prise en fonction de l'histologie initiale, du bilan d'extension et surtout des différents indices pronostiques. Elle est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire par des spécialistes.

- **Chimiothérapie**

- ***Monochimiothérapie*** : chlorambucil dans les lymphomes indolents.

- ***Polychimiothérapie*** : le protocole le plus utilisé est le protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone). Elle se fait en ambulatoire chaque 21 jours.

Le lymphome de Burkitt et le lymphome lymphoblastique sont traités par des protocoles différents en hospitalisation. Ces deux lymphomes se compliquent souvent d'un syndrome de lyse tumorale. Celui-ci peut se voir avant la chimiothérapie, en cours de la chimiothérapie ou à sa fin. C'est une **grande urgence diagnostique et thérapeutique**.

- ***Chimiothérapie passant la barrière hématoencéphalique*** : elle se fait par voie systémique ou par voie intrathécale (ponction lombaire). Plusieurs médicaments sont utilisés (méthotrexate, aracytine). Elle peut être prophylactique ou à visée curative.

- **Radiothérapie**

Elle est le plus souvent complémentaire à la chimiothérapie en cas de masse tumorale importante localisée.

- **Intensification thérapeutique**

Elle est réalisée sous couvert d'une autogreffe ou d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Son indication est discutée en première intention ou en rattrapage en fonction du type de lymphome, de son agressivité, des facteurs pronostiques et de l'âge.

- **Immunothérapie**

C'est l'utilisation des anticorps monoclonaux : l'anticorps anti-CD20 (rituximab, Mabthera®) est actuellement utilisé en association avec la chimiothérapie conventionnelle dans les LNH B CD20+. La chimiothérapie la plus fréquente est donc le R-CHOP.

- **Traitements spécifiques**

En cas d'épidurite ou de compression médullaire, la radiothérapie peut être indiquée en urgence.

Dans les lymphomes du MALT gastrique, l'antibiothérapie est indiquée pour l'éradication de l'*Helicobacter pylori* et peut entraîner une rémission de la maladie.

La Puvathérapie est indiquée dans le mycosis fongoïde.

- **Abstention thérapeutique**

Elle concerne certains lymphomes non hodgkiniens indolents (par exemple, lymphome non Hodgkinien lymphocytaire, lymphome non Hodgkinien folliculaire de stade I).

X. Complications et surveillance

- **Immunodépression** : elle peut être spontanée ou secondaire au traitement.
- **Complications spécifiques des drogues de chimiothérapie et de la radiothérapie**
 - toxicités communes hématopoïétiques (aplasie) et digestives (nausées, vomissements, rarement mucite) ;
 - toxicité vésicale du cyclophosphamide (cystite avec hématurie) : à prévenir par administration d'uromitexan (Mesna®) ;
 - toxicité neurologique périphérique de la vincristine ;
 - toxicité cumulative cardiaque de l'adriamycine ;
 - alopecie ;
 - Rituximab : risque d'anaphylaxie à prévenir lors de chaque administration.

- **Complications évolutives**

- **rechutes méningées** dans les LNH de haut grade.
- **transformation en lymphome de haut grade** pour les LNH indolents : elle se manifeste par l'augmentation rapide de la masse tumorale accompagnée de signes « B » (fièvre, altération de l'état général, sueurs nocturnes) ; le diagnostic doit être confirmé par l'anatomopathologie sur biopsie tumorale : elle montre la présence de grandes cellules B (contrastant avec les petites cellules initiales).

XI. Pronostic

L'évolution des LNH de faible grade de malignité est très lente sur plusieurs années. La réponse aux traitements est lente et rarement complète et durable.

Les LNH de haut grade sont rapidement évolutifs, mais répondent généralement bien aux traitements avec des rémissions complètes.

Chapitre 63 : Maladie d'Hodgkin

I. Introduction

La maladie de Hodgkin est une hémopathie maligne du système lymphatique, observée surtout chez l'adulte jeune, l'adolescent et le grand enfant. Elle est évoquée devant des ganglions suspects. Cette hémopathie lymphoïde est de diagnostic histologique : elle est caractérisée par la présence de cellules de Reed-Sternberg.

II. Mode d'extension

L'extension de la maladie se fait selon trois voies :

- La **voie lymphatique** (voie principale) : extension ganglionnaire de proche en proche.
- Extension par **contiguïté** à partir d'adénopathies tumorales (péricarde, paroi thoracique...).
- La **voie sanguine ou hématogène** : extension à la rate et aux organes (foie, moelle osseuse..).

III. Circonstances de découverte

1. Présentation clinique

Le terrain est l'adulte jeune (mais la maladie peut se voir à tout âge).

- **Adénopathies périphériques révélatrices dans 80% des cas** : isolées ou multiples, d'allure tumorale (indolore, non inflammatoire, ferme, non satellite d'anomalie du territoire de drainage), douloureuse après ingestion d'alcool (très évocateur).
- **Adénopathies associées à une hépatomégalie ou à une splénomégalie.**
- **Tableaux d'urgence (rarement)** : adénopathies compressives (syndrome cave supérieur), adénopathies compressives abdominales.

- **Fièvre au long cours** associée ou non à des sueurs nocturnes et amaigrissement.
- **Prurit persistant isolé**, il peut précéder la maladie de plusieurs années.
- **Les localisations hépatiques et osseuses isolées révélatrices** sont rares.

2. Découverte paraclinique

Élargissement médiastinal à la radiographie thoracique.

IV. Diagnostic positif

Le diagnostic de la maladie d'Hodgkin est histologique par la biopsie chirurgicale d'une adénopathie superficielle (ou profonde si nécessaire par thoracotomie ou laparotomie).

1. Étude anatomopathologique

L'étude anatomopathologique décrit la présence de **cellules de Reed-Sternberg**, indispensables au diagnostic. Un **infiltrat réactionnel** polymorphe constituant l'essentiel de la tumeur avec la **destruction de l'architecture** ganglionnaire.

La cytoponction pour adénogramme est de réalisation simple lors de la consultation. Elle permet d'**orienter fortement le diagnostic** lorsqu'elle retrouve des cellules de Sternberg mêlées à des cellules du granulome. Elle ne dispense en aucun cas de la biopsie ganglionnaire.

Classification :

- Type 1 : riche en lymphocytes (rare).
- Type 2 : scléronodulaire (80%).
- Type 3 : cellularité mixte (20%).
- Type 4 : déplétion lymphocytaire (rare).

2. Immunohistochimie

Elle a un intérêt pour le diagnostic positif et le diagnostic différentiel.

La cellule de Reed-Sternberg est CD30+, CD15+, CD45-.

V. Diagnostic différentiel

Le lymphome de Hodgkin peut poser un problème diagnostique avec un **lymphome non Hodgkinien**, des **métastases ganglionnaires**, un **thymome**, la **sarcoïdose** et la **tuberculose**.

Le principal diagnostic différentiel anatomopathologique de la maladie d'Hodgkin est le lymphome anaplasique à grandes cellules (CD30 +, ALK+).

VI. Formes cliniques

- **Formes de l'enfant et du sujet âgé** : mauvaise tolérance du traitement.
- **Formes sous-diaphragmatiques** : retard diagnostique.
- **Formes du sujet HIV positif** : surtout des stades avancés III ou IV.
- **Formes dysimmunitaires** : maladie d'Hodgkin révélée par une anémie hémolytique ou thrombopénie auto-immune.

VII. Bilan d'extension et d'évolutivité

L'objectif est de connaître le stade de la maladie pour évaluer le pronostic et guider le choix thérapeutique.

1. Bilan d'extension

1.1. Clinique

Il consiste en la palpation des aires ganglionnaires en précisant leur taille, leur siège (réalisation d'un **schéma daté**) ; la palpation du foie et de la rate dont la taille est à préciser sur le schéma daté ; l'examen ORL (anneau de Waldeyer).

Il permet aussi de rechercher des signes fonctionnels d'organes atteints par voie hématogène (signes fonctionnels pulmonaires, douleurs osseuses, examen neurologique).

1.2. Paraclinique

L'extension par voie lymphatique sus- et sous-diaphragmatique est évaluée par :

- **radiographie thoracique** de face et de profil : recherche d'un élargissement médiastinal.
- **scanner thoraco-abdomino-pelvien**: inventaire et mesure des adénopathies profondes.
- **PET-scan** systématique.
- **Biopsie ostéoméduillaire** à la recherche d'un envahissement médullaire.
- les autres examens sont orientés par l'examen clinique et le bilan biologique :

Une hépatomégalie et/ou une perturbation du **bilan hépatique** (cholestase) en l'absence d'autre cause signifient le plus souvent une localisation hépatique ; la **ponction-biopsie hépatique** est réalisée uniquement en cas de doute.

Une cytopénie sur l'**hémogramme** oriente vers un envahissement médullaire.

Des douleurs osseuses et un **bilan métabolique osseux** perturbé (phosphorémie, calcémie, PAL) indiquent un envahissement osseux, objectivé par le PET-scan.

- L'imagerie par résonance magnétique est contributive pour rechercher des localisations osseuses, épidurales, musculaires parfois suspectées en présence d'une symptomatologie douloureuse et/ou neurologique.
- La présence de signes neurologiques indique la **ponction lombaire** et l'**imagerie cérébrale**.

2. Bilan d'évolutivité

2.1. Clinique

« A » (absence), « B » (présence) d'au moins un signe :

- sueurs nocturnes (drap et pyjama trempés).

- fièvre >38°C pendant plus de huit jours sans point d'appel infectieux.
- amaigrissement >10% du poids corporel en moins de six mois.

2.2. Biologique

« a » (absence), « b » (présence) d'un syndrome inflammatoire. La vitesse de sédimentation évalue le syndrome inflammatoire et a un intérêt surtout dans les stades localisés (I et II sus-diaphragmatiques).

3. Classification

La classification utilisée est celle d'Ann Arbor. Elle décrit quatre stades d'extension. Une aire ganglionnaire est définie par une même aire de drainage. La rate est considérée comme une aire ganglionnaire. On rajoute la lettre « S » pour le préciser (exemple : ganglion cervical et rate : stade IIIS). Dans les stades I, II, III, une atteinte viscérale par contiguïté du ganglion est précisée par la lettre « E » (on a donc des stades IE, IIE, IIIE) (exemple : ganglion cervical et ganglion du hile hépatique avec extension au foie : stade IIIE).

La lettre « X » (ou la dénomination « bulky ») définit une masse médiastinale supérieure à un tiers du plus grand diamètre thoracique mesuré en D5-D6 en inspiration profonde, le faisceau d'incidence étant postéro-antérieur (sur la radiographie standard).

À la classification d'Ann Arbor se rajoutent les lettres A/B, a/b selon les signes d'évolutivité (par exemple : atteinte ganglionnaire cervicale, inguinale et infiltration à la biopsie ostéomédullaire avec sueurs et VS élevée : stade IVBb).

Tableau XIX : Classification d'Ann Arbor

Stade I	Une seule aire ganglionnaire atteinte
Stade II	Plus de deux aires ganglionnaires atteintes du même côté du diaphragme
Stade III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme
Stade IV	Atteinte viscérale par voie hémotogène : poumon, os, foie, moelle osseuse

VIII. Facteurs pronostiques

Le facteur pronostique principal est le stade de la maladie selon la classification d'Ann Arbor ; les stades III et IV sont de moins bon pronostic.

- **En cas de stade localisé (I et II), les autres facteurs de mauvais pronostic sont :**

Âge >50 ans, VS élevée, Bulky (rapport médiastinothoracique > 0,35), plus de trois aires ganglionnaires.

- **En cas de stade disséminé (III et IV), les autres facteurs de mauvais pronostic sont :**

Sexe masculin, âge >45 ans, stade IV, hypoalbuminémie <40 g/dl, anémie <10,5 g/dl, hyperleucocytose >15 000/mm³, lymphopénie <600/mm³.

IX. Bilan préthérapeutique

1. Clinique

Il évalue les comorbidités, l'état nutritionnel et le statut de performance du patient.

2. Biologie

- **Hémogramme** : recherche une cytopénie (infiltration médullaire), une anémie isolée (d'origine inflammatoire) et une éosinophilie.
- **Ionogramme sanguin, urée, créatinine, protéinurie** : recherche d'une insuffisance rénale nécessitant l'adaptation des posologies, ou d'un syndrome néphrotique.
- **LDH, acide urique, phosphorémie, calcémie** : recherche d'un syndrome de lyse tumoral, surtout en cas de forte masse, mais il est très rare au cours de la maladie d'Hodgkin.
- **Bilan hépatique** : oriente vers une atteinte hépatique et vérifie les sérologies virales B et C.

- β 2-microglobuline.
- **Bilan prétransfusionnel** : comporte au minimum un groupage ABO, Rhésus, RAI.
- **Sérologie VIH**.
- **Électrophorèse des protéines sériques** : recherche une hypoalbuminémie, ou une hypogammaglobulinémie.
- **Recherche de stigmates d'auto-immunité** : test de Coombs, anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde, cryoglobuline.

3. Imagerie

- **Électrocardiogramme**.
- **Échographie cardiaque** : systématique en cas de chimiothérapie par les anthracyclines.
- **Épreuve fonctionnelle respiratoire** : obligatoire si la bléomycine est utilisée.

4. Cryopréservation du sperme et des ovocytes (CECOS)

Il existe un risque de stérilité postchimiothérapie ou post-radiothérapie.

X. Traitement

L'objectif du traitement est la guérison du malade tout en limitant les effets secondaires. Le patient est inclus dans un protocole thérapeutique. Le traitement repose sur la chimiothérapie associée ou non à la radiothérapie. La décision thérapeutique dépend du stade Ann Arbor et des facteurs pronostiques.

1. Moyens thérapeutiques

1.1. Chimiothérapie

La polychimiothérapie actuelle de référence, est l'ABVD en cures mensuelles (Doxorubicine, bléomycine, vinblastine, Dacarbazine). Elle est peu ou pas aplasiente, d'administration courte, organisée en ambulatoire.

1.2. Radiothérapie

Le lymphome de Hodgkin est très radiosensible. L'objectif actuel est de diminuer la toxicité thérapeutique par la restriction des indications, la diminution des doses de radiothérapie et la restriction des champs d'irradiation aux territoires atteints (« involved field »).

1.3. Autogreffe de cellules souches périphériques

C'est une intensification thérapeutique. Elle consiste en la réalisation d'une chimiothérapie lourde et très aplasante de type BEAM. La réinjection de cellules souches périphériques permet la sortie d'aplasie. Elle est indiquée dans les rechutes ou maladies réfractaires (RP ou échec). Elle nécessite un patient en bon état général souvent âgé de moins de 65 ans.

2. Indications

- dans les formes localisées I et II, de pronostic favorable, le traitement repose en général sur l'association chimiothérapie, trois ou quatre cycles, et irradiation des territoires initialement envahis, 36–40 Gy.
- Pour les stades IIIA, sans facteur défavorable, le traitement repose sur l'association chimiothérapie avec 4 à 6 cycles de chimiothérapie.
- le traitement des stades IIIB et IV est de six à huit cycles de chimiothérapie.

3. Évaluation thérapeutique

La réponse au traitement est définie selon les critères de Cheson :

- réponse complète (RC) : disparition de tout symptôme de maladie (clinique et au PET TDM).
- réponse partielle (RP) : régression de plus de 50 % des masses initialement présentes et absence d'apparition de nouvelles localisations.
- maladie stable : pas de RC ni de RP.
- rechute : toute nouvelle localisation ou augmentation de plus de 50 % de la taille des lésions.

4. Les rechutes

- Les rechutes à distance du traitement peuvent survenir en dehors du territoire initialement irradié dans les formes localisées. Les chances de guérison avec un traitement par polychimiothérapie puis radiothérapie restent alors excellentes.
- les rechutes en territoires irradiés dans les formes localisées et les rechutes des stades IIIB et IV sont plus péjoratives.

5. Surveillance après traitement

Après traitement initial et obtention d'une rémission complète, le rythme de surveillance est une consultation tous les 3 mois pendant les deux premières années, tous les 4 mois pendant la troisième année, tous les 6 mois jusqu'à la cinquième année, puis une fois par an.

La surveillance comporte un examen clinique, un hémogramme, une vitesse de sédimentation et en cas d'atteinte médiastinale initiale, une radiographie du thorax. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne est réalisée une fois par an durant les deux premières années.

Après cinq ans, la surveillance est orientée vers la recherche d'une toxicité cardiaque (échocardiographie avec mesure de la fonction ventriculaire gauche), thyroïdienne après irradiation cervicale (dosages hormonaux) ou gonadique et tumeurs secondaires.

6. Principales complications

- **Immunodépression** : est responsable d'infections virales et bactériennes.
- **Complications liées à la chimiothérapie** : digestives (nausées, vomissements), hématologiques (cytopénies, leucémies, lymphomes secondaires, myélodysplasie), cardiaque (insuffisance cardiaque), pulmonaire (fibrose), neurologiques, endocriniennes (stérilité), cancers solides.
- **Complications liées à la radiothérapie** : œsophagite, fibrose médiastinale, péricardite, hyposialie, hypothyroïdie, infarctus du mésentère, cancers solides (sein, poumon).

XI. Pronostic et survie

Les patients au stade I et II ont un taux de rémission de 80 à 90%. Les patients avec un stade IIIA ont un taux de rémission de 75 à 85%. Les patients avec un stade IIIB et IV ont un taux de rémission de 50 à 60%.

Chapitre 64 : Myélome multiple

I. Introduction

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération de plasmocytes malins dans la moelle osseuse, s'accompagnant en général de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou d'une chaîne légère. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans. Les causes du myélome multiple sont inconnues.

II. Physiopathologie

La prolifération plasmocytaire est étroitement liée aux facteurs de croissance (IL-6) et cytokines. Les principales conséquences sont :

- une **insuffisance médullaire** (anémie++), due en partie à l'envahissement de la moelle par les plasmocytes tumoraux,
- une **insuffisance rénale**, le plus souvent par précipitation dans les tubules rénaux, des chaînes légères de l'immunoglobuline monoclonale,
- des **lésions ostéolytiques** par hyperactivité des ostéoclastes, pouvant être à l'origine d'une hypercalcémie maligne.

La diminution des gammaglobulines polyclonales (hypogammaglobulinémie) est source de complications infectieuses (pneumocoque, haemophilus).

III. Diagnostic positif

1. **Circonstances de découverte** : elles sont variées. Il faut évoquer le diagnostic de myélome multiple devant une douleur osseuse et/ou radiculaire, une altération de l'état général, une fracture pathologique, une hypercalcémie, une insuffisance rénale, des infections à répétitions, une compression médullaire, une augmentation de la vitesse de sédimentation, bilan d'un pic monoclonal, une protéinurie.

2. Signes cliniques

2.1. Signes osseux :

a- Douleurs osseuses : sont quasi-constantes (90%) et très souvent inaugurales.

Ce sont des douleurs profondes permanentes, à recrudescence nocturne, non soulagées par le repos qui siègent préférentiellement au niveau du rachis, du bassin et du thorax, voire diffuses. Elles s'aggravent progressivement devenant résistantes aux antalgiques simples.

b- Radiculalgies variées : sciatique, cruralgies, douleurs en hémi-ceinture.

c- Fractures pathologiques (spontanées par traumatisme minime) sous forme de tassements vertébraux (lombaire, dorsal ou cervical) avec risque de compressions médullaires par recul du mur postérieur dans le canal rachidien, de fractures de côtes, du sternum, de diaphyses d'os longs (fémur, humérus).

d- Tumeurs osseuses palpables des os plats (crâne, sternum), rares et tardives.

2.2. Signes généraux : l'altération de l'état général est fréquente (asthénie, anorexie, amaigrissement) mais la fièvre "spécifique" est exceptionnelle et doit faire rechercher une origine infectieuse. Il n'existe pas habituellement d'organomégalie.

3. Signes radiologiques

3.1. Radiographies simples

Classiquement on réalise une radiographie du crâne de face (F) et de profil (P), bassin F, rachis complet F+P, grill costal et os longs (humérus et fémurs) F+P.

En dehors des fractures, on recherche des atteintes ostéolytiques dont la lésion élémentaire caractéristique est la **géode** : lacune à l'emporte-pièce, arrondie ou ovalaire, à limite nette, sans condensation périphérique, avec un contenu clair et homogène. Unique ou multiples.

Différents aspects s'observent :

- Parfois des micro-géodes en grand nombre constituent un aspect mité ou **moucheté** de l'os.
 - Ostéolyse de tout un **segment osseux** (branche ischiopubienne, pédicule vertébral (vertèbre borgne) ou d'une apophyse transverse).
 - Soufflure ou **érosion de la corticale** d'un os long (fémur, humérus) et risque majeur de fracture pathologique.
 - Aspect **polykystique** (cloison de refend de l'os iliaque).
 - Hypertransparence** osseuse diffuse pseudo-ostéoporotique par ostéolyse diffuse. Elle se voit surtout au rachis avec un risque de tassement compressif.
- Aucun aspect radiologique n'est spécifique d'une atteinte myélomateuse.

3.2. Imagerie par résonance magnétique

Elle est utilisée pour l'étude du rachis dorsolombaire en montrant des lésions osseuses infraradiologiques (hyposignal en T1, hypersignal en T2). **Elle doit être effectuée systématiquement.**

4. Signes biologiques

4.1. La vitesse de sédimentation : Elle est la conséquence directe du pic sérique monoclonal. Elle est souvent très augmentée, supérieure à 100 mm à la première heure.

4.2. La numération formule sanguine

Elle traduit une protéine monoclonale à fort taux par la présence fréquente d'**hématies en rouleaux** sur le frottis sanguin.

Une **anémie** normocytaire, normochrome arégénérative est très fréquente (environ 60 % des cas). Elle est d'**origine multifactorielle** : infiltration médullaire, hémodilution secondaire à l'**hypervolémie plasmatique** (présence d'une immunoglobuline monoclonale à taux élevé), insuffisance rénale.

Une leuconéutropénie et/ou une thrombopénie sont rares en début d'évolution. Elles témoignent d'une infiltration médullaire importante.

4.3. Électrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques

Ces examens sont fondamentaux pour le diagnostic :

- a- L'électrophorèse des protides sanguins* retrouve une **hyperprotidémie** importante (souvent >100 g/l). Elle se traduit sur l'électrophorèse des protéines plasmatiques par un "pic monoclonal des gammaglobulines" (bande étroite homogène et dense).
- b- L'immunoélectrophorèse des protides sanguins* (immunofixation) permet la caractérisation de l'immunoglobuline (type de chaîne lourde et de chaîne légère).

4.4. Dosage pondéral des immunoglobulines

Il est effectué par la méthode d'immunodiffusion radiale de Mancini qui permet de doser les IgG, les IgA et les IgM et montre fréquemment une diminution, voire un effondrement des autres classes d'immunoglobulines.

4.5. Analyse des urines

L'analyse des urines est systématique et comprend :

- une **protéinurie** des 24 heures,
- une **électrophorèse** des urines concentrées,
- une **immunoélectrophorèse** des protides urinaires.
- La recherche d'une protéinurie thermosoluble de Bences Jones, témoignant, mais inconstamment, de la présence de chaînes légères, était classique mais n'est plus effectuée.
- L'immunoélectrophorèse des urines confirme les myélomes à chaînes légères, kappa ou lambda, identiques à celles retrouvées dans le sérum.
- Parfois, la protéinurie est non sélective, avec présence d'albumine (atteinte glomérulaire comme dans l'amylose).

4.6. Étude de la moelle osseuse

Le **myélogramme** par ponction sternale ou iliaque fait le diagnostic. Il recherche une plasmocytose médullaire $>10\%$ et le **caractère dystrophique des plasmocytes**. La biopsie ostéomédullaire est indiquée uniquement si le myélogramme est non contributif.

Le caryotype : a un intérêt pronostique.

Le reste du bilan biologique initial : Il a pour but de :

- *Rechercher une éventuelle complication* : par l'étude de la fonction rénale (ionogramme sanguin, urée, créatininémie), dosage de la calcémie (et de la calcémie corrigée s'il existe une hypoalbuminémie).
- *Apprécier le pronostic* : par le dosage de la **béta-2 microglobuline** et le dosage de la CRP.

IV. Critères diagnostiques du myélome

Les nouveaux critères diagnostiques du myélome multiple sont répertoriés dans le tableau suivant :

Tableau XX : Nouveaux critères diagnostiques du myélome multiple

<p>-plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$ ou biopsie osseuse en faveur ou plasmocytome extramédullaire.</p> <p>et</p> <p>-un événement lié au myélome parmi :</p> <p>Critère CRAB</p> <p>C : une hypercalcémie ($>2,75$ mmol/l)</p> <p>R : une insuffisance rénale (créatininémie >173 mmol/l)</p> <p>A : une anémie (hémoglobine <10 g/dl)</p> <p>B : une atteinte osseuse (lésions lytiques, ostéopénie sévère, fractures pathologiques)</p> <p>Plasmocytose clonale $\geq 60\%$</p> <p>Ratio chaîne légère sérique impliquée/non impliquée ≥ 100</p> <p>>1 lésion focale à l'IRM</p>
--

V. Formes cliniques

- **Myélome à chaînes légères** : Il est de mauvais pronostic. Seules les chaînes légères de l'immunoglobuline sont sécrétées. Il n'y a pas de pic monoclonal à l'électrophorèse mais hypogammaglobulinémie. La vitesse de sédimentation est normale. L'immunoélectrophorèse des protides sériques peut montrer la chaîne légère, mais ceci est inconstant. La chaîne légère est découverte dans les urines. L'atteinte rénale est fréquente (tubulopathie myélomateuse).
- **Myélome à IgD** : rare et grave, s'accompagne d'une insuffisance rénale et/ou d'une amylose.
- **Myélome non sécrétant** : Il est rare, où il n'y a pas de production d'Ig. Il n'y a pas d'anomalie protidique. Le diagnostic repose sur l'infiltration plasmocytaire médullaire.
- **Plasmocytome solitaire** : La prolifération plasmocytaire est localisée, soit à l'os (plasmocytome solitaire osseux), soit dans les parties molles (plasmocytome extra-osseux). Le diagnostic est fait sur la biopsie de l'atteinte.
- **Myélome indolent** : progression très lente, sans douleur ni complication osseuse.
- **Leucémie à plasmocytes** : tableau de leucémie aiguë avec : insuffisance médullaire majeure, hépatosplénomégalie, fièvre, plasmocytose circulante >20%. Son pronostic est redoutable.
- **POEMS syndrome** : Il associe : P (polyneuropathie), O (organomégalie), E (endocrinopathie), M (composant monoclonal et fréquemment une ou plusieurs lésions ostéocondensantes), S (signes cutanés : angiomes).

VI. Diagnostic différentiel

- **Diagnostic des lésions osseuses**
 - *Ostéoporoses sévères primitives*
 - *Métastases osseuses*
- **Autres dysglobulinémies**
 - *Maladie de Waldenstrom* : L'absence de douleurs osseuses, l'existence d'épistaxis, d'adénopathies ou d'une splénomégalie modérée sont des éléments

d'orientation. L'immunoélectrophorèse révèle une IgM monoclonale, et le myélogramme, retrouve une infiltration lymphocytaire et lymphoplasmocytaire.

- *Immunoglobuline monoclonale associée à une affection non maligne* : lupus, déficits immunitaires, pyoderma gangrenosum, polyarthrite rhumatoïde, suppuration bactérienne, infection virale, cirrhose...

VII. Complications

- **Hypercalcémie** : souvent importante et symptomatique, elle expose à l'insuffisance rénale aiguë et met en jeu le pronostic vital. Elle est fréquente, ses principales manifestations sont digestives, neurologiques, cardio-vasculaires et métaboliques.
- **Fractures pathologiques** : hyperalgiques et peuvent aboutir à l'alitement prolongé.
- **Insuffisance rénale** : elle est soit chronique (de constitution progressive à diurèse conservée par tubulopathie), soit aiguë oligo-anurique (précipitée par : une déshydratation, une hypercalcémie, une infection, la prise d'un AINS, ou la constitution d'une amylose).
- **Syndrome d'hyperviscosité** : il se manifeste par des troubles **neuropsychiques** (asthénie, céphalées, vertiges, confusion, voire coma), **visuels** (baisse de l'acuité visuelle). Il nécessite un traitement d'urgence par **plasmaphérèse** en attendant l'efficacité de la chimiothérapie.
- **Les infections** : Elles peuvent être révélatrices et sont une complication fréquente, responsables de décès. Les plus fréquentes sont à pneumocoque, haemophilus et le zona.
- **Compressions neurologiques** : elles peuvent être dues soit à une prolifération plasmocytaire dans l'espace épidual, soit liées à un tassement vertébral avec recul du mur postérieur.
- **L'amylose** : elle complique 5% des myélomes. Ses principales localisations sont : la peau (purpura vasculaire), la synoviale (arthropathie), la bouche (macroglossie), le cœur (insuffisance cardiaque), les nerfs périphériques (polynévrites sensitivomotrices), le rein. Le diagnostic repose sur la **biopsie** avec une coloration spécifique au rouge Congo.

VIII. Facteurs pronostiques

- **Paramètres cytogénétiques** : l'hypodiploïdie, la translocation t(4 ;14), la délétion 17p13 sont de mauvais pronostic alors que les caryotypes normaux, l'hyperdiploïdie, la t(11 ;14) sont de bon pronostic.
- **Âge** : gravité de la maladie chez les sujets âgés (infection, mauvaise tolérance au traitement), forme agressive chez le sujet jeune.
- **Type immunologique** : les myélomes à chaînes légères et les myélomes à IgD sont graves.
- **Masse tumorale** : elle est définie par le taux du pic, la calcémie, l'anémie, l'atteinte osseuse, la bêta2-microglobuline et l'albumine.

Deux classifications sont actuellement utilisées : la classification de Durie et Salmon (tableau XXI) et la classification internationale (ISS) de valeur pronostique basée sur les taux de bêta2-microglobuline et d'albumine (tableau XXII).

Tableau XXI : Classification selon la masse tumorale proposée par Durie et Salmon

Stade I
Myélome de faible masse tumorale ($< 0,6 \times 10^{12}$ cellules/m ²)
Tous les critères suivants sont présents : <ol style="list-style-type: none"> 1. Hémoglobine > 10 g/dl 2. Calcémie < 120 mg/l (3 mmol/l) 3. Absence de lésion osseuse ou de tumeur plasmocytaire 4. Taux d'Ig monoclonale faible : <ul style="list-style-type: none"> -IgG < 50 g/l -IgA < 30 g/l -BJ urinaire < 4 g/24h
Stade II
Myélome de masse tumorale intermédiaire (entre 0,6 et $1,2 \times 10^{12}$ cellules/m ²)
Absence de l'un des critères de stade I, mais aucun des critères de stade III n'est présent
Stade III
Myélome de forte masse tumorale ($> 1,2 \times 10^{12}$ cellules/m ²)
Présence d'au moins un des critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 1. Hémoglobine $< 8,5$ g/dl 2. Calcémie > 120 mg/l (3mmol/l) 3. Lésions osseuses multiples 4. Taux élevé d'Ig monoclonale : <ul style="list-style-type: none"> -IgG > 70 g/l -IgA > 50 g/l -BJ urinaire > 12 g/24h
Sous-classification
Stade A : fonction rénale préservée (créatinine < 20 mg/l = $160 \mu\text{mol/l}$)
Stade B : insuffisance rénale (créatinine > 20 mg/l = $160 \mu\text{mol/l}$)

Tableau XXII : Classification pronostique internationale des myélomes et survies médianes

	Stade I	Stade II	Stade III
Critères	$\beta 2$ microglobuline $< 3,5$ mg/l et albumine > 35 g/l	$\beta 2$ microglobuline $< 3,5$ mg/l et albumine < 35 g/l ou $3,5 \text{ mg/l} < \beta 2$ microglobuline $< 5,5 \text{ mg/l}$	$\beta 2$ microglobuline $> 5,5$ mg/l
Survie médiane	62 mois	45 mois	29 mois

IX. Traitement

Le myélome multiple traité évolue habituellement en plusieurs phases de rémission (phases de plateau) et de rechute ; les guérisons restent exceptionnelles.

1. Traitement spécifique

- **Chimiothérapie : protocole CDT, VDT...** : dexaméthasone, prednisone, melphalan, thalidomide (anti-angiogénique), lénalidomide (immunomodulateur) et bortézomib (inhibiteur du protéasome).
- **Autogreffe de moelle** : réservée aux sujets jeunes (<65 ans) en bon état général.
- **Radiothérapie** : indiquée à visée palliative : irradiation d'un site hyperalgique, consolidation d'un foyer lytique menaçant, contrôle d'une compression médullaire.

2. Stratégie thérapeutique

- **Myélome asymptomatique** : Ils ne doivent pas être traités (simple surveillance).
- **Myélome symptomatique** :
- **Sujet jeune <65 ans** : ils sont le plus souvent inclus dans des protocoles comprenant une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches.
- **Sujet âgé >65 ans** : Ils sont traités souvent par le protocole comprenant le melphalan et la prednisone, en association ou non, avec la thalidomide ou avec le bortézomib.

3. Traitement symptomatique

- **Traitement de la douleur** : morphiniques, radiothérapie, immobilisation.
- **Traitement d'une hypercalcémie symptomatique** : hyperhydratation avec diurèse alcaline forcée avec furosémide et un traitement par bisphosphonates. Le traitement de fond par chimiothérapie incluant corticoïdes reste le plus efficace.

- **Complications neurologiques** : geste de décompression en cas de compression médullaire.
- **Support transfusionnel**
- **Traitement d'une insuffisance rénale** : traitement préventif par le maintien d'une bonne hydratation, la correction des troubles métaboliques (hypercalcémie et hyperuricémie). Le traitement d'une insuffisance rénale aiguë parfois une épuration extrarénale en urgence.
- **Fracture pathologique de membre** : le traitement chirurgical s'impose, suivi le plus souvent d'une radiothérapie locale.
- **Infections** : antibiothérapie adaptée au germe (pneumocoque et haemophilus).
- **Hyperviscosité** : les échanges plasmatiques sont mis en route.

Chapitre 65 : Polyglobulie de Vaquez

I. Introduction

La maladie de Vaquez est un **syndrome myéloprolifératif** du **sujet âgé de plus de 60 ans** prédominant sur la lignée rouge.

II. Physiopathologie

C'est une **polyglobulie primitive**, clonale d'une cellule souche pluripotente avec une hyperplasie myéloïde globale prédominant sur la lignée érythroblastique à l'origine d'une production augmentée de globules rouges sans stimulation « extérieure ». Elle est presque toujours associée à une **mutation de la protéine tyrosine kinase JAK2**.

III. Circonstances de découverte

La polyglobulie est découverte sur un hémogramme, ou lors d'une érythrose, ou par des signes cliniques liés à l'hyperviscosité (céphalées, vertiges, troubles visuels, paresthésies, thrombose veineuse ou artérielle), ou par un prurit à l'eau ou par une splénomégalie.

IV. Examen clinique

Il existe une érythrose de la face, des muqueuses buccales et des extrémités. La splénomégalie est fréquente dans 50 à 70% des cas, dont le volume est le plus souvent modéré. Il n'y a pas d'hépatomégalie, pas d'adénopathies. L'examen au fond d'œil doit être systématique. Il montre souvent des signes liés à l'hyperviscosité (veines dilatées, violacées, tortueuses, irrégulières, parfois présence d'hémorragie rétinienne).

V. Signes biologiques

La numération formule sanguine montre une polyglobulie, c'est-à-dire :

- GR>6 000 000/mm³ chez l'homme et GR>5 500 000/mm³ chez la femme.
- Hb> 18 g/100ml chez l'homme, Hb> 16 g/100ml chez la femme.
- Ht >52% chez l'homme et Ht >48% chez la femme.

Le reste de la numération recherche une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une thrombocytose avec parfois des plaquettes géantes.

La vitesse de sédimentation est basse, voire nulle.

Il existe une hyperuricémie par hypercatabolisme cellulaire.

VI. Critères diagnostiques

➤ **Deux critères majeurs :**

- hémoglobine supérieure à 18,5 g/dl (homme) ou supérieure à 16,5 g/dl (femme) à l'hémogramme, ou augmentation de la masse sanguine (**critère obligatoire**).
- présence de la mutation V617F de JAK2.

➤ **Trois critères mineurs :**

- érythropoïétine (EPO) sanguine basse.
- pousse spontanée des progéniteurs érythroblastiques.
- hyperplasie des lignées myéloïdes à la biopsie ostéomédullaire.

➤ **Le diagnostic de maladie de Vaquez est acquis lorsqu'on a :**

Les deux critères majeurs et un critère mineur, ou

Le premier critère majeur et deux critères mineurs.

VII. Diagnostic différentiel

- **Les fausses polyglobulies** : augmentation de l'hématocrite et/ou du nombre de globules rouges. La masse globulaire est normale.
- **Hémoconcentration** : augmentation de la protidémie et de l'albuminémie.
- **Pseudopolyglobulie de la thalassémie hétérozygote** : augmentation du nombre de globules rouges mais l'hématocrite est normal en raison de la microcytose.
- **Les polyglobulies secondaires** :

Polyglobulies secondaires à une hypersécrétion appropriée d'EPO

a- Désaturation artérielle en oxygène : insuffisance respiratoire chronique, vie prolongée en altitude (>2500 m), intoxication chronique par l'oxyde de carbone, cardiopathies congénitales avec shunt droite-gauche.

b- Polyglobulies secondaires à un défaut dans la capacité de transfert de l'oxygène aux tissus : déficit en 2-3 DPG, méthémoglobinémie congénitale.

Polyglobulies secondaires à une hypersécrétion inappropriée d'EPO : tumeur hépatique (hépatocarcinome sur cirrhose), pathologie rénale (cancer du rein, kystes rénaux, adénomes, hémangiomes, tumeur de Willms, hydronéphrose...), hémangioblastome cérébelleux.

- **Autres syndromes myéloprolifératifs**

La mutation de JAK2 est retrouvée dans les autres syndromes myéloprolifératifs hors LMC : thrombocyémie essentielle et myélofibrose primitive (splénomégalie myéloïde).

VIII. Complications

- **Thromboses artérielles et veineuses.**
- **Hémorragies** : observées en cas de thrombocytose importante et favorisées par l'usage d'antiagrégants plaquettaires.

- **Myélofibrose** : suspectée devant l'altération de l'état général, l'augmentation du volume de la rate et l'apparition des cytopénies. Le diagnostic est fait par la biopsie ostéomédullaire.
- **Leucémie aiguë** : suspectée devant l'apparition de signes généraux, d'un syndrome tumoral et l'aggravation des cytopénies. Le diagnostic est fait par le myélogramme.

IX. Traitement

- **Saignées** : elles sont indiquées pour faire baisser rapidement l'hématocrite et le taux d'hémoglobine. Une saignée de 300 à 400 ml sera pratiquée 2 ou 3 fois par semaine jusqu'à correction de l'hématocrite (<45%). Les saignées sont contre-indiquées si le chiffre des plaquettes est supérieur à 800 000/mm³.
- **Traitements médicamenteux** :
 - **Myélosuppresseurs oraux** : hydroxyurée (Hydrea®) et du pipobroman (Vercyte®). Le traitement peut débuter par une phase d'attaque jusqu'à normalisation de l'hémogramme (rémission hématologique), puis un traitement d'entretien poursuivi à long terme.
 - **Autres** : Phosphore 32, interféron alpha, Anagrélide (inhibe la lignée plaquettaire).

Le choix du traitement de fond doit mettre en balance les risques de thromboses, liés à un mauvais contrôle de l'hématocrite et/ou du chiffre des plaquettes, et le risque leucémogène à long terme.

Chez les sujets de moins de 60 ans : le traitement de fond repose sur les saignées répétées.

Chez les sujets de plus de 60 ans : le traitement de fond repose sur les myélosuppresseurs.

- **Traitements adjuvants** :

L'**aspirine à faible dose** (100 mg/j) diminue les complications thromboemboliques chez les patients atteints de maladie de Vaquez. Ce médicament doit être prescrit en l'absence de contre-indication. Un **traitement hypo-uricémiant** sera prescrit si nécessaire.

L'**espérance moyenne de vie** est de l'ordre de 10 à 20 ans.

Chapitre 66 : Les syndromes myélodysplasiques

I. Introduction

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) regroupent des syndromes très hétérogènes caractérisés par une ou plusieurs cytopénies dues à des anomalies de la cellule souche hématopoïétique.

Ils sont caractérisés par la discordance entre une moelle hyper ou normocellulaire et des cytopénies périphériques avec risque d'évolution vers une leucémie aiguë.

II. Physiopathologie

Ces syndromes correspondent à une maladie clonale dont l'origine est une mutation de la cellule souche myéloïde ou totipotente induisant une hématopoïèse inefficace.

III. Signes cliniques

Dans la majorité des cas, la maladie est primitive et acquise. Cette hémopathie est fréquente en particulier chez le sujet âgé.

Le plus souvent, dans 90% des cas, le signe révélateur est un syndrome anémique. Rarement la maladie est découverte à la suite d'un syndrome infectieux ou d'un syndrome hémorragique.

L'examen clinique est pauvre en rapport avec les signes d'insuffisance médullaire.

IV. Signes paracliniques

Le diagnostic des SMD est basé essentiellement sur l'hémogramme et le myélogramme. L'étude cytogénétique garde un intérêt dans l'établissement du pronostic.

L'hémogramme objective une anémie normochrome normocytaire ou macrocytaire, peu ou non régénérative. Elle peut être parfois microcytaire. Par ailleurs, une thrombopénie, une leuconéutropénie peuvent être associées.

Le frottis sanguin révèle des anomalies des globules rouges (macrocytose, anisocytose, poïkilocytose, hypochromie, double population), des globules blancs (PNN avec un cytoplasme dégranulé et un noyau peu segmenté), des plaquettes (aspect de macroplaquettes avec disparition des granulations).

Le myélogramme met en évidence des anomalies morphologiques avec ou sans présence de cellules blastiques : dysérythropoïèse (hyperplasie érythroblastique, asynchronisme de maturation cytoplasmique, ponctuations basophiles), dysgranulopoïèse (myélocytes et métamyélocytes géants dégranulés, PNN monolobés parfois dégranulés), dysmégacaryocytopoïèse (petits mégacaryocytes basophiles, grands mégacaryocytes non lobulés, des mégacaryoblastes).

La coloration de Perls peut mettre en évidence des complexes insolubles contenant du fer (sidéroblastes en couronne).

Le caryotype est systématique. Des anomalies cytogénétiques sont retrouvées dans plus de la moitié des cas. Ils ont une valeur pronostique. Les anomalies les plus fréquentes sont les délétions de 5q, 7q, 11q, 12q, 20q, trisomies 8,21 ou des monosomies 5 ou 7.

Selon la dernière classification de l'OMS, les SMD regroupent plusieurs entités.

V. Diagnostic différentiel

Il se pose avec les anémies carencielles (vitamine B12 et B9), l'alcoolisme, les aplasies médullaires et l'intoxication par le plomb.

VI. Pronostic

Il dépend de la classification IPSS (International Prognostic Scoring System) comportant le pourcentage de blastes, les anomalies du caryotype et les cytopénies.

VII. Traitement

1. Symptomatique

Il repose sur la transfusion sanguine en culots globulaires, culots plaquettaires et la chélation en fer.

2. Traitement de fond

Il fait appel à la chimiothérapie, les immunosuppresseurs, les agents hypométhylants ou antiangiogéniques, ou à l'allogreffe de moelle.

Les indications dépendent du score IPSS, de l'âge du malade et de son état général.



Sixième partie :
Les Grandes Urgences
Hématologiques



Chapitre 67 : Neutropénie fébrile

I. Définition

On parle de neutropénie fébrile lorsqu'un patient a un taux de neutrophiles inférieur à $500/\text{mm}^3$ et une température supérieure ou égale à $38,3^\circ\text{C}$ ou deux fois supérieure ou égale à 38°C dans les 12 heures. C'est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité en hématologie. Un patient neutropénique fébrile est un malade affaibli sur le plan immunitaire et donc à haut risque de développer une infection grave.

II. Physiopathologie

Plusieurs facteurs participent au développement de l'infection chez le neutropénique : la profondeur, la durée et la rapidité de l'installation de la neutropénie ; l'altération fonctionnelle du polynucléaire neutrophile secondaire à la chimiothérapie, corticothérapie ou radiothérapie ; la discrétion habituelle de la réaction inflammatoire ; les anomalies fonctionnelles des lymphocytes ; les diverses agressions des barrières de défense cutanéomuqueuses ; le déséquilibre de la flore microbienne digestive conséquence du traitement antibiotique. Les abords veineux centraux, les sondes et les ponctions constituent des portes d'entrée.

III. Étiologies

Les agents en cause varient selon l'écologie microbienne du service. La prévalence des BGN est plus importante dans les pays en voie de développement. Les infections fongiques par le candida et l'aspergillus surviennent habituellement après plusieurs jours de traitement antibiotique (Tableau XXIII).

Tableau XXIII : Principaux agents infectieux chez le neutropénique

Gram positifs	Staphylocoque coagulase négative, staphylocoque doré, streptocoque viridans
Gram négatifs	Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter, Enterobacter
Champignons	Candida, aspergillus
Virus	Herpes simplex, Varicelle-zoster, cytomégalovirus

IV. Signes cliniques

En dehors de la fièvre, les signes locaux de l'infection sont discrets. L'induration et l'érythème sont habituellement peu prononcés voire absents. L'abcédation est exceptionnellement retrouvée. Il convient aussi de rechercher une douleur, d'examiner la cavité buccale, la région péri-anale, les sites de cathéter veineux et la peau. L'examen clinique doit être complet (neurologique, abdominal, cardiovasculaire, pleuropulmonaire...).

V. Examens paracliniques

Devant toute neutropénie fébrile, il est recommandé de faire des hémocultures sur voie centrale et en périphérie, un prélèvement de tout écoulement, une coproculture, un examen cyto bactériologique des urines et une radiographie du thorax. Les investigations complémentaires seront orientées par les signes d'appel cliniques. En cas de suspicion d'infection fongique, la recherche d'une atteinte pulmonaire et viscérale abdominale fera appel à une TDM thoracique et une échographie abdominale.

VI. Les signes de gravité

Tableau XXIV : Les signes de gravité d'une neutropénie fébrile

Les signes de gravité d'une neutropénie fébrile			
Hypotension	Détresse respiratoire	Signes neurologiques	Déshydratation
Douleur abdominale	Hémorragie	Troubles cardiaques	Infection sur cathéter
Cellulite		Insuffisance rénale	

VII. Traitement

La neutropénie fébrile est une véritable urgence. Le bilan doit être fait immédiatement et le traitement antibiotique entrepris aussitôt. Le choix de l'antibiothérapie initiale doit tenir compte de la sensibilité des germes retrouvés dans l'institution. Elle doit être à large spectre.

La ceftriaxone associée ou non à un aminoside peut être préconisée en première intention. L'adjonction d'un glycopeptide, de carbapenemes ou d'un antifongique dépendra de l'évolution clinique et des résultats des examens bactériologiques.

L'évaluation de la réponse aux différents traitements doit être étroitement assurée et un changement ou un élargissement du spectre doit être envisagé en cas de mauvaise réponse.

Il est indispensable aussi d'isoler le malade (chambre individuelle en maintenant la porte fermée), limiter les visites, porter une surblouse, masque chirurgical, et laver les mains avant et après chaque contact ...). Les aliments donnés au malade doivent être suffisamment cuits.

Chapitre 68 : Syndrome de lyse tumorale

I. Définition

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) correspond à des perturbations métaboliques secondaires à une lyse des cellules tumorales, avec libération massive des métabolites intracellulaires dont la quantité dépasse les capacités d'excrétion rénale. Il complique essentiellement les hémopathies malignes et peut mettre en jeu le pronostic vital. Il peut survenir spontanément ou après initiation de la chimiothérapie.

II. Physiopathologie

Le contenu intracellulaire libéré lors de la lyse tumorale est à l'origine de la triade : **hyperuricémie, hyperkaliémie et hyperphosphatémie**. Une **hypocalcémie secondaire** peut survenir par liaison au phosphore formant le phosphate de calcium. La **libération d'acides nucléiques** aboutie à une production de quantité excessive d'acide urique et à une hyperuricémie si les possibilités d'épuration rénale se trouvent dépassées. L'acide urique a une faible solubilité dans l'eau. Dans le tube distal le pH urinaire est de près de 5, la solubilité de l'acide urique ne dépasse pas 15mg/100ml. Au-delà de ces concentrations, il y a un **risque de cristallisation de dépôts** pouvant induire ou aggraver une **insuffisance rénale**.

L'hyperkaliémie résultant de la **libération du potassium intracellulaire** peut être à l'origine de troubles du rythme cardiaque. Le taux de phosphate dans les cellules tumorales est près de 4 fois celui des cellules normales. L'hyperphosphatémie peut ainsi rapidement s'installer lors de la lyse tumorale massive et lorsque l'élimination urinaire se trouve dépassée, en particulier si une insuffisance rénale est déjà installée. De plus, une **hyperphosphatémie importante peut conduire à une hypocalcémie**. En effet, le phosphore se lie au calcium pouvant être à l'origine de dépôts phosphocalciques en particulier au niveau des tubules rénaux. Ces dépôts peuvent être à l'origine de **néphrocalcinose** et d'insuffisance rénale aggravant les troubles métaboliques du SLT.

III. Les signes clinicobiologiques

Le SLT survient habituellement **12 à 72h après l'administration de la chimiothérapie** mais peut être spontané avant tout traitement. La **gravité** est fonction du type de tumeur, de la masse tumorale, du degré de lyse tumoral spontanée et sous traitement et du terrain. Les formes purement biologiques sont plus fréquentes que les formes à expression clinique.

L'expression clinique est corrélée aux troubles hydro-électrolytiques et devrait selon les cas conduire à une hospitalisation dans une **unité de soins intensifs** avec des possibilités de monitoring. La conséquence majeure de l'hyperuricémie est l'insuffisance rénale initiant ou aggravant les autres troubles hydro-électrolytiques.

L'hyperkaliémie peut s'exprimer par des **palpitations**, des **paresthésies** ou une **faiblesse musculaire**. Ces anomalies sont proportionnelles au degré d'hyperkaliémie et peuvent conduire au **décès par arrêt cardiaque**. L'ECG montre des anomalies très variées intéressant l'onde T, l'espace PR ou le complexe QRS ainsi que des troubles du rythme pouvant aboutir à des blocs auriculo-ventriculaires de tout degré, une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et à l'asystolie.

L'hyperphosphatémie sévère peut être à l'origine de **nausées, vomissements, diarrhées, léthargie** ou **convulsions**.

D'autres parts, l'hypocalcémie secondaire à la formation de complexes phosphocalciques peut être à l'origine de **troubles du rythme cardiaque, crampes musculaires** et **tétanie**.

IV. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de développer un syndrome de lyse tumorale sont : le type de la tumeur (il est plus fréquent au cours des LNH de Burkitt, LNH lymphoblastique, LNH à grandes cellules, LAL et des tumeurs solides à fort taux de prolifération), la masse tumorale (Bulky (plus de 10 cm), LDH élevée, hyperleucocytose (plus de 25 000/mm³)), la fonction rénale (insuffisance rénale préexistante, oligurie), la chimiosensibilité (type de tumeur).

V. Critères diagnostiques

Au moins deux critères sont requis pour le diagnostic du syndrome de lyse tumorale :

- acide urique ≥ 8 mg/dl (ou ≥ 476 $\mu\text{mol/l}$) ou supérieur à 25% du taux de référence.
- potassium ≥ 6 mEq/l (\geq mmol/l) ou supérieur à 25% du taux de référence.
- phosphore $\geq 6,5$ mg/dl ($\geq 2,1$ mmol/l) ou supérieur à 25% du taux de référence.
- calcium ≤ 7 mg/dl ($\leq 1,75$ mmol/l) ou 25% inférieur au taux de référence.

VI. Traitement

La prévention et le traitement de l'hyperuricémie repose sur : l'**hyperdiurèse alcaline** ($3\text{l/m}^2/\text{j}$) sous surveillance stricte de la diurèse et du poids ; les **hypo-uricémiants** comme l'allopurinol (15 mg/Kg/j) ou la rasburicase ($0,15$ mg/Kg/j) pendant 7 jours.

Le traitement de l'hyperkaliémie repose sur l'**hyperdiurèse alcaline**, avec une éventuelle association aux diurétiques ; le **Kayexalate** à 1g/Kg/j , résine échangeuse d'ions ; l'**hémodialyse** est indiquée pour les hyperkaliémies menaçantes.

Le traitement de l'hyperphosphorémie repose essentiellement sur l'hyperdiurèse sodée et l'arrêt de l'alcalinisation des urines dès le contrôle de l'hyperuricémie.

Le traitement de l'hypocalcémie n'est indiqué qu'en cas d'expression clinique.

Chapitre 69 : Syndrome de leucostase

I. Introduction

Le syndrome de leucostase se définit par l'accumulation au niveau des capillaires pulmonaires et cérébraux de cellules blastiques leucémiques, liée à l'adhérence de celles-ci et à leur faible déformabilité, entraînant une hyperviscosité. Ce syndrome s'observe essentiellement en cas d'hyperleucocytose supérieure à 100 000/mm³.

II. Circonstances étiologiques

Ce syndrome s'observe surtout en cas de leucémie aiguë myéloblastique (LAM1, LAM2, LAM4, LAM5). La viscosité et l'adhérence plus faibles des cellules matures au cours de la LMC, LLC et LAL expliquent que des chiffres élevés de globules blancs puissent être observés sans aucune conséquence.

III. Tableau clinico-paraclinique

Ce syndrome se manifeste par une détresse respiratoire d'apparition et d'aggravation rapide associée à une hypoxémie sévère. L'auscultation pulmonaire est en général normale.

La radiographie du thorax objective des images bilatérales floconneuses, d'apparition retardée. Au niveau cérébral, ce syndrome entraîne des troubles de la vigilance, baisse de l'acuité visuelle, des convulsions voire même un coma.

IV. Traitement

Le patient leucémique hyperleucocytaire doit être transfusé très lentement avec une grande méfiance en cas d'anémie par des culots globulaires en raison du risque d'augmentation de la viscosité sanguine par élévation de l'hématocrite.

Le traitement préventif consistera à démarrer la chimiothérapie en urgence devant toute LAM hyperleucocytaire dont les globules blancs sont supérieurs à 50 000/mm³.

L'oxygénothérapie avec support ventilatoire assisté parfois sont aussi indispensables.

Il faut éviter les facteurs aggravant la détresse respiratoire (surcharge volémique) ou les troubles neurologiques centraux (sédatifs).

Une fois le traitement instauré en urgence, la surveillance doit être rapprochée à la recherche d'un syndrome de lyse tumorale.

La cytophérèse (leukaphérèse) joue aussi un rôle important en cas de symptomatologie respiratoire en attendant l'action de la chimiothérapie qui doit être instaurée en urgence.

Chapitre 70 : Compression médullaire

I. Définition

La compression médullaire est une urgence diagnostique et thérapeutique liée à une compression de la moelle et des nerfs par une lésion expansive. Elle peut avoir pour conséquence une interruption des voies nerveuses provenant du cerveau et des voies sensitives ascendantes. Des dommages médullaires tels que la congestion vasculaire, les hémorragies, l'œdème de la substance blanche et les dommages neuronaux sont fréquemment observés au site de la compression médullaire.

Le risque majeur est la possibilité de décompensation brutale, entraînant une paraplégie ou tétraplégie définitive par myélomalacie (nécrose de la moelle épinière d'origine ischémique).

II. Étiologie

Elle est essentiellement due à une épidurite néoplasique avec deux causes principales : myélome multiple et lymphome Hodgkinien ou non Hodgkinien.

III. Signes cliniques

Une compression médullaire doit être recherchée devant des signes radiculaires qui la précèdent souvent et sont parfois sous-évalués (névralgie cervico-brachiale, sciatalgie, radiculalgie thoracique ou abdominale lors d'efforts de toux...).

Ces signes sont parfois absents et ce n'est que devant une douleur rachidienne, voire une hypotonie des membres inférieurs que l'on recherche des signes d'irritation pyramidale et des voies longues (diminution de la force musculaire et de la sensibilité). Le niveau de compression est parfois difficile à apprécier cliniquement en cas d'épidurite étendue sur plusieurs niveaux.

IV. Examens paracliniques

La radiographie du rachis est indispensable (tassement vertébral, ostéocondensation, ostéolyse, déformations...) mais doit être complétée par une IRM avec injection de Gadolinium. En effet, l'IRM rachidienne et médullaire est à l'heure actuelle l'examen de référence à réaliser en urgence dans ce contexte. Une numération formule sanguine et une vitesse de sédimentation seront également réalisées.

La recherche d'une gammopathie monoclonale sérique ou d'une protéinurie de Bence-Jones est indispensable.

V. Traitement

Une intervention chirurgicale à visée diagnostique ou une biopsie percutanée guidée par l'imagerie n'est nécessaire que s'il n'y a aucun élément d'orientation diagnostique. Elle est souvent indiquée dans un cadre plus large, c'est-à-dire thérapeutique.

Après avoir posé le diagnostic étiologique, l'attitude thérapeutique doit consister souvent en la mise en route en urgence d'une chimiothérapie incluant une corticothérapie (dexaméthasone intraveineuse 40 mg/j pendant 4 jours).

Chapitre 71 : Syndrome cave supérieur

I. Définition

Le syndrome cave supérieur est une obstruction du retour veineux sur le système cave supérieur des membres supérieurs ou de l'extrémité céphalo-cervicale. Il peut résulter d'une compression extrinsèque (processus tumoral médiastinal), d'une infiltration endovasculaire de la paroi veineuse par une tumeur ou par une thrombose.

L'urgence est liée au risque de thrombose étendue des troncs veineux supracardiaques.

II. Signes cliniques

Les signes cliniques associent un œdème cervico-facial et des paupières, un œdème de la partie supérieure du thorax et des épaules (œdème en pèlerine), une cyanose cervico-faciale, une turgescence des veines jugulaires, une circulation veineuse collatérale thoracique. L'œdème des structures profondes peut entraîner une dysphagie, une dyspnée, une toux, un épanchement pleural et une dysphonie.

L'hypertension veineuse cérébrale peut engendrer des céphalées, une somnolence, une sensation d'étourdissement, des troubles visuels, des nausées, des syncopes, des convulsions et même un coma.

L'examen clinique recherchera des signes inflammatoires locaux, régionaux ou la notion d'apparition brutale des signes de compression, ou d'une douleur cervicale ou thoracique, suggérant la complication par une thrombose complète de la veine cave supérieure ou de l'un des troncs veineux cervicaux en amont.

L'examen des aires ganglionnaires en particulier cervicales, recherchera des adénopathies dont l'accessibilité aide à la rapidité du diagnostic par ponction et biopsie.

III. Examens complémentaires

La radiographie du thorax complétée par un scanner thoracique aura pour but d'authentifier la suspicion de syndrome tumoral médiastinal compressif.

L'échographie Doppler des vaisseaux cervico-thoraciques permet de préciser le retentissement et de rechercher une éventuelle thrombose constituée.

IV. Étiologies et traitement

Les mesures symptomatiques comportent la position semi-assise, le repos et l'oxygénothérapie. Un traitement anticoagulant (héparine de bas poids moléculaire) doit être démarré après avoir éliminé une contre-indication. Dans les cas les plus graves, la pose d'une endoprothèse peut se discuter.

L'étiologie doit être trouvée rapidement par ponction, biopsie, chirurgie thoracique. En l'absence de localisation accessible, on a recours à la biopsie par médiastinoscopie cervicale ou par médiastinotomie antérieure.

Les étiologies les plus fréquentes sont le lymphome lymphoblastique T, lymphome à grandes cellules B et le lymphome de Hodgkin ou un carcinome pulmonaire anaplasique.

L'hémogramme peut retrouver la présence de blastes imposant la réalisation d'un myélogramme.

Il faut éviter d'administrer une corticothérapie à visée décompressive avant d'avoir obtenu le diagnostic. De même, il faut proscrire la mise en place d'un accès veineux central jugulaire ou sous-clavier. Le traitement dépendra de l'étiologie.

Chapitre 72 : Coagulation intravasculaire disséminée

I. Définition

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), appelée aussi syndrome de consommation, coagulopathie de consommation ou syndrome de défibrination est un **syndrome anatomique, clinique et biologique** compliquant certaines affections et provoquant un état d'hypercoagulabilité, des phénomènes hémorragiques et des défaillances d'organes.

II. Physiopathologie

La CIVD sur le plan physiopathologique correspond à un embrasement du compartiment vasculaire avec :

- 1- une activation de l'hémostase primaire et de la coagulation, responsables de la consommation des plaquettes, du fibrinogène, et des facteurs de la coagulation.
- 2- un dysfonctionnement de la fibrinolyse, incapable d'assurer la dégradation de la fibrine, et aggravant les phénomènes prothrombotiques.
- 3- une défaillance des systèmes inhibiteurs de la coagulation qui sont dépassés et incapables de limiter l'hypercoagulabilité plasmatique.
- 4- une atteinte endothéliale avec un état pro-inflammatoire majorant les interactions cellulaires.

III. Étiologies

La CIVD est toujours la **conséquence à une maladie sous-jacente** ; de ce fait, le traitement étiologique sera primordial et indispensable à la restauration d'une hémostase normale. La précocité et le caractère ciblé de ce traitement conditionnent le pronostic de ce redoutable syndrome.

Les principales étiologies sont :

- **Infections** : septicémies à Gram négatif (*Neisseria meningitidis*, *Salmonella typhi*), septicémies à Gram positif (*Streptococcus pneumoniae*), rickettsiose, infections virales sévères (EBV, CMV, varicella-zona, VIH, hépatites), infections parasitaires (*Plasmodium falciparum*), infections fongiques (aspergillose, candidose systémique).
- **Pathologie obstétricale** : hématome rétro-placentaire, rupture utérine, embolie amniotique, toxémie gravidique, éclampsie, mort fœtale in-utéro, avortements septiques, môle hydatiforme, placenta prævia.
- **Chirurgie lourde** : chirurgie pulmonaire, chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, chirurgie prostatique.
- **Pathologie maligne** : cancers (poumon, pancréas, prostate), LAM3.
- **Lésions tissulaires massives** : traumatismes majeurs, brûlures étendues, embolie graisseuse.
- **Hémolyses** : post-transfusionnelles, médicamenteuses, hémoglobinurie paroxystique nocturne.
- **Malformations vasculaires** : collagénoses, anévrismes.
- **Morsure de serpents.**

IV. Signes cliniques

Le **tableau clinique** associe un état de choc, manifestations hémorragiques et thrombotiques :

- ce sont surtout des **hémorragies cutanéomuqueuses** à type de purpura, pétéchies, bulles hémorragiques. Certains types de saignement orientent vers une CIVD : saignement en nappe du champ opératoire ou des orifices des drains, métrorragies obstétricales, saignement au point de ponction, ecchymoses en cartes géographiques, hématome extensif à la suite d'une injection intramusculaire ;

- les manifestations thrombotiques liées aux dépôts de fibrine, aux agrégats plaquettaires, aux microthrombi sont responsables de **signes ischémiques périphériques** atteignant tous les organes avec :
 - Des **troubles neurologiques**, troubles de conscience, voire coma ;
 - Des **lésions cutanées** avec purpura nécrotique, gangrène des extrémités des membres, du nez, des oreilles ;
 - Une **atteinte rénale** avec oligurie, voire anurie et insuffisance rénale ;
 - Une **atteinte pulmonaire** avec troubles respiratoires voire détresse respiratoire aiguë ;
 - Une **atteinte digestive** (ulcérations aiguës) ou hépatiques (syndrome de Budd–Chiari).

V. Signes biologiques

Il n'y a pas de test spécifique pour le diagnostic de CIVD. Le diagnostic est retenu sur des troubles de l'hémostase associés à un contexte étiologique.

- Le temps de céphaline activé (TCA), le temps de Quick (TQ) et le temps de thrombine (TT) sont allongés en raison de la diminution du taux des facteurs de coagulation.
- Le taux de fibrinogène est diminué (<1g/l). En présence d'un état inflammatoire ou d'une infection associée, il peut être normal.
- Le chiffre des plaquettes est diminué, le plus souvent inférieur à 50 000/mm³.
- Le dosage factoriel montre une diminution des facteurs en particulier le facteur V et le facteur VIII. Les facteurs II, VII et X sont peu diminués.
- Les complexes solubles : correspondent à la combinaison des monomères de fibrinogène ou de fibrine. Ces complexes sont mis en évidence par le test à l'éthanol ou au sulfate de protamine.
- L'activation de la fibrinolyse se manifeste par une élévation du taux des produits de dégradation de fibrine (PDF) et des D–dimères. Un taux de D–dimères supérieur à 500 µg/l est considéré pathologique.

En association aux troubles de l'hémostase, d'autres anomalies biologiques peuvent être décrites et qu'il faut corrélérer au contexte clinique : présence de schizocytes sur le frottis sanguin, élévation de la créatininémie, de l'azotémie en cas de nécrose corticale, syndrome de cholestase (élévation des phosphatases alcalines) et/ou cytolysse hépatique (ASAT, ALAT), hypoxie si atteinte pulmonaire majeure.

Les tests biologiques doivent impérativement être répétés pour apprécier l'évolution de la CIVD.

VI. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose avec l'insuffisance hépatocellulaire et la fibrinolyse primitive aiguë.

VII. Traitement

- **Le traitement étiologique** est le traitement essentiel de la CIVD. Il permet de réduire et parfois d'éliminer les sources de substances thromboplastiniques ou de freiner l'activation de la voie intrinsèque (ex : évacuation rapide utérine, antibiothérapie...). On doit lui associer le traitement du choc qui comporte le rétablissement d'une volémie efficace, de la tension artérielle, la correction d'une éventuelle anémie ou d'une éventuelle acidose, l'épuration extra rénale en cas d'insuffisance rénale aiguë conséquence de la CIVD.
- **Le traitement substitutif** est indiqué en cas de syndrome hémorragique grave avec transfusion de concentrés érythrocytaires en cas d'anémie, de concentrés plaquettaires en cas de thrombopénie majeure et de plasma frais congelé (10 à 20 mg/Kg/24h) en cas d'effondrement du fibrinogène et/ou des protéines de coagulation.
- **Le traitement anticoagulant** (héparine standard ou héparine de bas poids moléculaire) à faibles doses est préconisé chez les patients présentant une expression thrombotique.

Chapitre 73 : Le syndrome d'activation macrophagique

I. Définition

Appelé aussi **syndrome hémophagocytaire** ou syndrome d'activation lymphohistiocytaire, le syndrome d'activation macrophagique (SAM) se caractérise par la prolifération systémique de macrophages cytologiquement bénins phagocytant et digérant des éléments figurés sanguins (globules rouges, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et plaquettes).

C'est un syndrome qui est défini par des critères cliniques, biologiques et histologiques, consécutifs à un mécanisme mettant en cause l'interrelation lymphocytes T/ cellules NK et la stimulation des macrophages. Il est potentiellement mortel par défaillance multiviscérale. Il doit être **évoqué devant toute cytopénie fébrile**.

II. Physiopathologie

Un facteur initial ou une agression (lymphome, infection virale..) induit l'activation des cellules T et/ou NK qui prolifèrent et produisent de l'interféron γ . Le déficit de cytotoxicité est responsable de la persistance du facteur déclenchant et des cellules présentatrices d'antigènes activées (cellules dendritiques et macrophages) et d'une activation T incontrôlée. Il en résulte un relargage massif de cytokines proinflammatoires (IL1, IL6, TNF α) responsables de l'activation macrophagique et des manifestations cliniques et biologiques.

III. Signes cliniques

- **Signes généraux** : La fièvre (>39°C) est le symptôme le plus caractéristique. C'est souvent le premier signe d'appel. Elle est associée à des sueurs, frissons et altération de l'état général.

- **Organomégalie** : C'est le témoin de l'infiltration tissulaire par les histiocytes. On peut observer une splénomégalie, hépatomégalie, ou rarement des adénopathies.
- **Atteinte cutanée** : Elle est représentée par ictère, signes hémorragiques, œdème localisé ou généralisé. La panniculite histiocytaire correspond à une manifestation spécifique du SAM.
- **Atteinte neurologique** : Elle peut entraîner le décès. Elle comporte : irritabilité, troubles visuels, confusion, ataxie, raideur de la nuque, hémiplégie, atteinte des paires crâniennes.
- **Atteinte pulmonaire** : Une dyspnée ou une détresse respiratoire aiguë sont possibles.
- **Signes digestifs** : hémorragies digestives gravissimes associées à des troubles de transit.

IV. Signes biologiques

Hémogramme : La cytopénie implique au moins deux lignées. Elle comporte d'abord anémie et thrombopénie. La leucopénie avec lymphopénie et neutropénie est plus tardive.

L'anémie a un double mécanisme : central (avortement intramédullaire) et périphérique (érythrophagocytose extrahématopoïétique). Elle est normochrome normocytaire arégénérative, mais associe des stigmates d'anémie hémolytique intratissulaire avec érythroblastose, chute d'haptoglobine, augmentation LDH et bilirubine libre.

Bilan d'hémostase : fibrinopénie isolée inférieure à 0,5 g/l. Une CIVD est aussi possible.

Bilan hépatique : L'élévation des transaminases peut être responsable d'une insuffisance hépatocellulaire. La cholestase est plus tardive.

Autres bilans : Ils comportent une **élévation des LDH**, une **hypertriglycémie**, une **hyperferritinémie majeure**, une **hyponatrémie** par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, voire une insuffisance rénale.

Cytologie-Histologie : Le **myélogramme** semble être **l'examen le plus sensible**. Les histiocytes représentent souvent **plus de 5% des cellules nucléées de la moelle**. La **biopsie médullaire** est utile pour mettre en évidence des pathologies associées sous-jacentes (lymphome). Elle **doit être réalisée de façon concomitante avec le myélogramme**. L'image d'hémophagocytose n'est ni nécessaire, ni suffisante au diagnostic.

Récepteur soluble CD25 : Il est synthétisé par les lymphocytes T activés. C'est un marqueur très sensible puisque son augmentation est constante.

Activité « Natural killer » : La diminution ou la disparition de l'activité NK est l'examen biologique dont les résultats sont au plus proche de la physiopathologie du SAM.

V. Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques sont répertoriés dans le tableau XXV.

Tableau XXV : Critères diagnostiques du SAM : 5 critères sur 8 sont requis

Fièvre $\geq 38,5^{\circ}$ C
Splénomégalie
Bi-cytopénie (Hb < 9g/dl, Plaquettes < 100 000/mm ³ , PNN < 1000/mm ³)
Taux élevé de triglycérides (>3 mmol/l) ou fibrinogène bas (<1,5 g/l)
Ferritine élevée (>500 ng/ml)
Image d'hémophagocytose (moelle, rate, ganglion, foie)
Diminution de la cytotoxicité des cellules NK
Taux élevé de CD25 soluble (>2400 UI/ml)

VI. Étiologies

Les situations pathologiques associées à la survenue du SAM sont diverses. Le tableau XXVI résume la majorité des étiologies.

Tableau XXVI : Principales étiologies du syndrome d'activation macrophagique

Infections	Hémopathies/cancer	Maladie de système	Déficit immunitaire
Virus, bactéries	LNH T ou NK	Lupus	Lymphohistiocytose
Parasites	Métastases	Maladie de Still	familiale
Mycoses		Sarcoïdose	

Dans de rares cas, aucune étiologie n'est retrouvée : c'est le syndrome d'activation macrophagique « idiopathique ».

VII. Évolution

La **mortalité globale varie entre 20 et 40%**. L'existence d'une immunodépression sévère congénitale ou acquise aggrave le pronostic. À l'inverse, en dehors d'une immunodépression chez des sujets apparemment sains, la régression spontanée est la règle.

Lorsque l'évolution est favorable, **la résolution des symptômes et des anomalies biologiques s'effectue entre 1 à 8 semaines**. La disparition totale des signes d'hémophagocytose au niveau médullaire peut être plus tardive et persister plusieurs semaines ou mois sans que cela ait une signification particulière.

VIII. Traitement

Le traitement du syndrome hémophagocytaire est non codifié, en grande partie conditionné par l'étiologie ou les pathologies associées. La prise en charge doit être précoce.

Le traitement de l'affection déclenchante (infection virale, hémopathie maligne, cancer solide) est nécessaire mais non suffisant. En effet, le traitement de la lymphohistiocytose hémophagocytaire doit interrompre la réaction hyperinflammatoire qui s'autoentretient. Ceci amène à utiliser, sous couvert du contrôle d'éventuels processus infectieux, différents traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (corticoïdes, ciclosporine, immunoglobulines intraveineuses), voire en particulier dans le cas où l'EBV est impliqué, une chimiothérapie par l'étoposide.

Chapitre 74 : Microangiopathie thrombotique

I. Définition

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) englobent un **groupe d'affections** caractérisées par l'**association** d'une **anémie hémolytique mécanique**, d'une **thrombopénie** et d'une **souffrance viscérale** en rapport avec la formation de thrombi dans les vaisseaux de la microcirculation.

II. Physiopathologie

Les microthrombi sont formés essentiellement de plaquettes avec peu de fibrine. La paroi endothéliale est intègre. Les thrombi sont riches en vWF. Le bilan d'hémostase est normal.

Le facteur de Willebrand (vWF) est synthétisé par les mégacaryocytes et les cellules endothéliales. Les multimères de très haut poids moléculaire ont une grande affinité pour les GPIb des plaquettes. Ces multimères de très haut poids moléculaire sont normalement clivés par une métalloprotéase en sous-unités monomériques.

Cette métalloprotéase est appelée ADAMTS13 qui est synthétisée par le foie. Cette enzyme est fixée à la surface des cellules endothéliales, clive les multimères de haut poids moléculaire à leur sortie des cellules.

Une diminution de l'activité d'ADAMTS13 est à l'origine des microangiopathies. Habituellement cette activité est inférieure à 5%. Les plaquettes de passage vont adhérer aux gros multimères du vWF, être activées et s'agréger.

III. Classification des microangiopathies thrombotiques

Il existe différents types de MAT en fonction de la présentation clinique et des mécanismes physiopathologiques. Leurs pronostics et leurs prises en charge sont spécifiques.

1. Microangiopathie thrombotique (ADAMTS13 détectable ou normale)

- **Syndrome hémolytique et urémique** : Il peut être typique (post-diarrhéique), ou atypique (infection VIH, cancer, médicaments, greffes).
- **Microangiopathies apparentées** : Cancers, HELLP syndrome, HTA maligne, syndrome des antiphospholipides, thrombopénie induite par l'héparine, CIVD.

2. Microangiopathie thrombotique (ADAMTS13 effondrée)

- **Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) héréditaire**
- **PTT acquis** : PTT auto-immun, PTT secondaire à une prise médicamenteuse (ticlopidine, ciclosporine...), infections (VIH..), grossesse, transplantation, maladie auto-immune (lupus).

IV. Présentation clinique

À la phase prodromique, le malade peut présenter une fièvre et des signes digestifs. Le début est en général brutal avec pâleur, douleurs abdominales, vomissements accompagnés d'urines sombres suivies d'une oligurie allant souvent jusqu'à l'anurie.

À l'examen clinique, il existe une pâleur, un ictère. Des signes hémorragiques avec des lésions purpuriques, des ecchymoses et des hémorragies digestives basses liées à une colite ischémique, peuvent être observés.

Les lésions viscérales sont inconstantes et d'une grande diversité :

- **rénale** : réalisant un tableau d'insuffisance rénale aiguë organique modérée à sévère.
- **neurologique** : déficit, troubles de conscience, crise d'épilepsie, coma.
- **cardiaque** : cardiopathie ischémique pouvant être sévère.
- **pulmonaire** : syndrome de détresse respiratoire aiguë.
- **surrénale** : nécrose surrénalienne avec insuffisance surrénalienne aiguë.
- **digestive** : tableaux douloureux abdominaux allant jusqu'à la nécrose ischémique.

- **rétinienne** : œdème et décollement rétinien.
- **hépatique** : hépatites aiguës et lésions ischémiques des voies biliaires.
- **cutanée et phanérienne** : nécrose distales et hémorragies sous-unguéales 'en flammèche'.

V. Examens complémentaires

L'anémie est profonde et régénérative (réticulocytes $>120\ 000/\text{mm}^3$). Le frottis sanguin met en évidence des schizocytes traduisant le caractère mécanique de l'hémolyse.

La recherche de schizocytes doit être répétée, ceux-ci pouvant apparaître de manière retardée par rapport aux cytopénies.

Le test de Coombs est négatif. L'hémolyse est caractérisée par une bilirubine libre élevée, une LDH augmentée et un taux d'haptoglobine sérique effondré.

La thrombopénie est constante souvent inférieure à $20\ 000/\text{mm}^3$. Le bilan d'hémostase est normal.

Les autres examens de routine incluent un ionogramme sanguin et urinaire complet, un dosage de la protéinurie de 24 heures et une étude du sédiment urinaire.

La recherche d'un processus infectieux, ayant pu jouer le rôle de facteur déclenchant et pouvant entretenir le processus microangiopathique, est systématique.

Différents autoanticorps peuvent être mis en évidence, comme en particulier les anticorps antinucléaires et les anticorps anti-ADN.

La sérologie VIH est systématique chez l'adulte car une MAT peut révéler l'infection.

Une imagerie par IRM est réalisée en cas d'atteinte cérébrale.

La documentation histopathologique est rarement nécessaire.

L'étude de l'activité d'ADAMTS13 doit être systématiquement réalisée dans le syndrome de MAT chez l'enfant, afin de ne pas méconnaître un PTT héréditaire, dont la réponse à la plasmathérapie est excellente. Chez l'adulte, l'intérêt de l'étude de l'activité d'ADAMTS13 en pratique clinique est en cours d'évaluation.

Dans sa forme typique, le purpura thrombotique thrombocytopénique associe 5 signes : fièvre, manifestations neurologiques, insuffisance rénale, anémie hémolytique mécanique, thrombopénie périphérique.

VI. Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel de la MAT est la CIVD. Des tests de coagulation normaux orientent vers une microangiopathie. Une HTA maligne ou un rejet de greffe rénale peuvent associer une hémolyse modérée, une thrombopénie et une insuffisance rénale.

VII. Traitement

La microangiopathie thrombotique est une **urgence diagnostique et thérapeutique** en raison de son pronostic souvent sévère en l'absence de traitement adapté.

Le traitement repose sur les échanges plasmatiques, de manière assez bien codifiée et avec une efficacité réelle dans les PTT, et de façon plus empirique dans les autres cas.

Selon les cas, des traitements doivent être associés :

- traitement symptomatique (transfusion, traitement antihypertenseur, anticoagulant).
- traitement supplétif (épuration extrarénale, transplantation rénale).
- traitement étiologique (corticothérapie, immunosuppresseur).

La transfusion de plaquettes est formellement contre-indiquée car elle aggrave le processus thrombotique donc le risque de décès.



Septième partie :
La Thérapeutique En
Hématologie



Chapitre 75 : Transfusion sanguine

I. Introduction

La transfusion sanguine est une thérapeutique substitutive fondée sur l'administration de produits sanguins obtenus à partir de donneurs. Elle nécessite une organisation rigoureuse, selon les règles de prélèvement, de préparation et de qualification répondant à des critères de bonnes pratiques de qualité et garantissant la sécurité des receveurs et des donneurs.

La transfusion sanguine est un acte médical, le plus souvent réalisé par le personnel infirmier, mais il reste sous la responsabilité immédiate du médecin.

II. Produits sanguins

1. Produits sanguins labiles

1.1. Concentrés de globules rouges

Ils sont conservés à 4°C durant 42j. La transfusion d'un CG élève en moyenne le taux d'hémoglobine de 1g/dl et l'hématocrite de 2%. Ils sont indiqués en cas d'anémie cliniquement mal supportée ou survenant sur un terrain à risque cardio-vasculaire (le taux d'hémoglobine n'étant pas à lui seul un critère motivant la prescription).

Les CG sont délivrés avec les mentions minimales du groupe ABO et Rh.

Il existe cependant des CG avec des qualifications supplémentaires :

- **CG phénotypés** : compatibilité pour les antigènes C, c, E, e du système rhésus et pour l'antigène K du système Kell. Ils sont indiqués chez les femmes (de la naissance jusqu'à la fin de la période procréatrice), patients polytransfusés. Le phénotypage peut être étendu aux différents systèmes de groupe (Duffy, Kidd, MNSs).

- **CG compatibles** : un test de compatibilité a été effectué au laboratoire entre le sérum du receveur et les hématies de l'unité à transfuser.
- **CG CMV négatifs** : le donneur est séronégatif pour le CMV. Indiqués surtout en cas d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- **CG déleucocytés** : grâce à une filtration permettant d'abaisser le taux résiduel de leucocytes. L'intérêt est de prévenir les réactions de frisson-hyperthermie et réduire le risque de transmission de virus contenus dans les leucocytes (CMV, HTLV1).
- **CG déplasmatisé** : il vise à éliminer les protéines plasmatiques. Indiqués chez les patients intolérants aux protéines plasmatiques (antécédent de réactions transfusionnelles anaphylactiques graves), déficit en IgA et antécédent de purpura post-transfusionnel.
- **CG cryoconservé** : la cryoconservation permet la conservation à long terme du CG. Elle est indiquée en cas de phénotypes rares ou exceptionnels et chez les patients ayant de multiples alloanticorps antiérythrocytaires.
- **CG irradié** : le principe est l'exposition du CG à une dose de rayonnement afin d'inactiver les lymphocytes (résiduels malgré la déleucocytation) du donneur. L'objectif est la prévention de la GVH post-transfusionnelle. Il est surtout indiqué en cas de greffe de moelle, chez les patients avec déficit immunitaire et pour la transfusion in-utéro chez le prématuré.

1.2. Concentrés plaquettaires

On distingue deux types de produits disponibles :

➤ **Les concentrés standards ou plaquettes de « pool » : CPS**

À partir d'un don de sang, on recueille par centrifugation 1 unité plaquettaire ($0,5 \times 10^{11}$ plaquettes). La posologie requise pour une transfusion de plaquettes est d'une unité pour 10 Kg de poids. On doit ainsi procéder à un « poolage » de 6 à 8 unités (donc 6 à 8 donneurs) pour une transfusion efficace, ce qui majore les risques immunologiques et infectieux.

➤ **Les concentrés unitaires de plaquettes ou plaquettes d' «aphérèse » : CPA**

Obtenus auprès d'un donneur unique par cytophérèse (séparateur automatique de cellules en circulation extracorporelle), le don unitaire permet de réduire les risques immunologiques et infectieux. On obtient en une séance une quantité équivalente à environ 5 à 10 unités de plaquettes standards.

Dans la mesure du possible, il convient de respecter les groupes ABO.

Plusieurs qualifications et transformations existent : déleucocytation, compatibilisé (ABO : meilleur rendement), aphaérèse HLA-compatibles (en cas d'alloimmunisation anti-HLA), irradiation et déplasmatisation.

Les plaquettes sont indiquées :

- à visée préventive : thrombopénies centrales ($<20000/\text{mm}^3$), thrombopénies centrales ($<50000/\text{mm}^3$) en cas de nécessité de geste invasif.
- à visée curative : thrombopénie centrale avec syndrome hémorragique, acte invasif chez un sujet porteur d'une thrombopathie.

Un patient présentant un facteur de risque hémorragique, comme un traitement anticoagulant associé, ou une lésion digestive à fort risque de saignement, une ventilation mécanique, une tumeur cérébrale, ou des antécédents hémorragiques graves, doit se voir proposer un protocole destiné à maintenir un seuil de plaquettes au moins de $50\ 000/\text{mm}^3$. Le culot plaquettaire est conservé entre 20°C et 24°C sous agitation lente et continue, au plus 5 jours.

1.3. Plasma frais congelé

Le plasma est obtenu à partir d'un don de sang total mais aussi par aphaérèse. Il peut être conservé 1 an à -25°C . Il doit être utilisé dans les heures suivant la décongélation.

Le plasma est disponible sous 3 formes :

- **le plasma viro-inactivé** : est obtenu après pooling d'une centaine de dons, soumis à l'action virucide de solvants-détergents actifs sur les virus enveloppés (VIH, VHB, VHC...) mais non sur les virus nus (VHA, parvovirus B19...).

- **le plasma sécurisé par quarantaine** : le plasma recueilli lors du don est congelé et le donneur est contrôlé 4 mois plus tard sur le plan viral. Si les tests demeurent négatifs, écartant les risques de prélèvement initial en période d'incubation sérologique, le plasma peut alors être délivré.
- **le plasma solidarisé** : en cas de besoin transfusionnel en CG et plasma, les deux types de produits distribués auront pour origine le même don afin de réduire les risques infectieux.

Le plasma doit être strictement réservé à quatre indications et celles-ci doivent figurer sur la prescription :

- hémorragie aiguë avec déficit global des facteurs de la coagulation,
- coagulopathies graves de consommation avec effondrement des facteurs de la coagulation,
- déficit congénital isolé d'un facteur de la coagulation pour lequel il n'existe pas de produit spécifique (facteur V, XI),
- échange plasmatique dans le cadre d'une microangiopathie thrombotique.

La transfusion de 1ml/ Kg de plasma permet d'augmenter le TP de 2%.

2. Produits sanguins stables

Ils sont issus du fractionnement des protéines du plasma. Bien que d'origine sanguine, ils sont à présent assimilés à des médicaments.

2.1. L'albumine humaine

Sa préparation comprend un chauffage prolongé et une extraction par l'éthanol. Elle est indiquée dans les situations d'hypoprotidémie avec déficit oncotique (brûlures étendues, insuffisance hépatique, malabsorption, échanges plasmatiques). On distingue :

Albumine iso-oncotique à 4% et l'albumine à 20%.

2.2. Les immunoglobulines

Les **Ig polyvalents** sont disponibles en préparation injectable par voie veineuse. Elles sont obtenues à partir d'un « pool » de plasmas de nombreux donneurs, reflétant ainsi « l'immunité » antibactérienne et virale d'une population adulte normale. Leur extraction suit un processus sophistiqué d'inactivation virale.

Les principales indications sont : le déficit de l'immunité humorale (congénitale ou acquise), immunomodulation (pathologie auto-immune ou dysimmunitaire).

Les **immunoglobulines spécifiques** sont préparées à partir du plasma de donneurs possédant des titres élevés d'un anticorps particulier : antitétanique, antirabique, anti-hépatite B...

Les fractions coagulantes d'origine humaine

Ils comprennent désormais une **phase d'inactivation virale** par solvants-détergents ou purification par chromatographie.

Plusieurs **concentrés** sont disponibles : exemple concentré de facteur VIII (indiqué dans l'hémophilie A), concentré de facteur IX (indiqué dans l'hémophilie B), concentré de facteur de Willebrand (indiqué dans la maladie de Willebrand)...

III. Bonnes pratiques transfusionnelles

1. Don du sang

Lorsqu'un produit sanguin quitte le lieu de délivrance quel qu'il soit, il doit être transfusé dans les 6 heures, étant entendu que toutes les procédures de conservation et de transport ont été respectées.

2. Transfusion de concentrés de globules rouges

Elle est indiquée en cas de **pertes sanguines** (anémie aiguë, choc hémorragique, en per ou postopératoire), d'**anémie d'origine centrale** (hémopathies malignes, aplasie médullaire...),

hémoglobinopathies (thalassémies...). Avant toute transfusion, il est indispensable de faire une **évaluation clinique** ainsi que des **prélèvements de sang** à visée diagnostique pour éviter les perturbations biologiques de la transfusion pouvant masquer le diagnostic étiologique.

La transfusion du culot globulaire se fait selon la règle suivante :

$(\text{Hb idéale} - \text{Hb réelle}) \times \text{Poids} \times 3$

Exemple : un sujet adulte qui pèse 80 Kg, qui a une Hb : 5 g/dl. En admettant que son hémoglobine idéale est de 8g/dl. Le nombre de CG qu'il doit recevoir : $(8-5) \times 3 \times 80 = 720$. On divise 720 par 200 ml (volume d'un CG) : $720/200 = 3,6$. Donc il doit recevoir 3 poches et demie pour atteindre la valeur de 8 g/dl d'hémoglobine.

La présence d'une **carte de groupage** avec deux déterminations et résultat de RAI datant de moins de 72h est obligatoire. La conduite de la transfusion doit comporter : un contrôle du produit à transfuser, la vérification de l'identité et du groupage, la réalisation de la carte de contrôle prétransfusionnel, la surveillance et la déclaration de tout incident ou accident.

Il faut également vérifier la **date de péremption et l'intégrité de la poche**, l'aspect du produit (coagulé ou hémolysé).

La transfusion doit être lente les 15 premières minutes (moins de 5ml/min) puis augmentée secondairement. La surveillance doit particulièrement être proche au début de la transfusion pour guetter les accidents hémolytiques ou infectieux aux premiers ml. Le diagnostic précoce de ces accidents permet de réduire significativement la mortalité et la morbidité. En cas d'insuffisance cardiaque, la transfusion doit être lente et le recours aux diurétiques peut être nécessaire.

Il faut prendre les constantes du malade et les noter sur une feuille de surveillance avant chaque transfusion : tension artérielle, pouls, température.

Il est recommandé de **contrôler le taux d'hémoglobine 24 heures après** la transfusion pour détecter une inefficacité transfusionnelle. De même, la réalisation d'une RAI à partir du 7^e jour de la transfusion est recommandée pour détecter une éventuelle immunisation.

Chez l'adulte, la transfusion d'un CG augmente l'Hb de 1g/dl et l'hématocrite de 3%.

Chez l'enfant, on retient que 3ml de CG/Kg de poids augmente l'Hb de 1g/dl.

Un culot globulaire est transfusé en 1 à 2 heures.

La transfusion de CG doit obligatoirement tenir compte de la compatibilité ABO (les globules rouges du donneur ne doivent pas être reconnus par les anticorps du receveur) :

- un patient de groupe O ne peut recevoir que du sang O.
- un patient de groupe A ne peut recevoir que du sang O ou A.
- un patient de groupe B ne peut recevoir que du sang O ou B.
- un patient de groupe AB peut recevoir du sang O, A, B, ou AB.

La transfusion de CG doit tenir compte également de la compatibilité Rhésus D :

- un patient Rhésus + peut recevoir du sang Rhésus + ou Rhésus -
- un patient Rhésus - doit recevoir du sang Rhésus - uniquement.

La compatibilité doit être étendue aux antigènes C, c, E, e dans les cas suivants : femme en période procréatrice et patient polytransfusé.

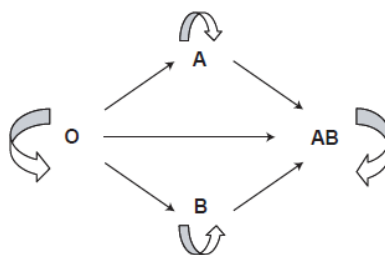


Figure 92 : Règles de compatibilité ABO des concentrés de globules rouges

3. Transfusion de plaquettes

Elle est indiquée dans les **thrombocytopénies centrales** et les **thrombocytopathies** accompagnées d'un saignement ou d'un risque hémorragique important. Elle peut être à visée **préventive** ou **thérapeutique**.

On distingue les concentrés plaquettaires dits standards (CPS) provenant d'un don de sang total et les concentrés produits par cytophérèse (CPA). Ces concentrés peuvent être conservés 5 jours entre 20 et 25°C en agitation continue.

La transfusion en unités plaquettaires se fait selon la règle suivante :

- Chez l'adulte : 1 unité de plaquette/ 10Kg de poids.
- Chez l'enfant : 1 unité de plaquette/ 5Kg de poids.

Exemple : un sujet de 50 ans qui a un saignement manifeste et pèse 70 Kg a un besoin de 7 unités plaquettaires.

Le respect de la compatibilité dans le système ABO-Rh est souhaitable. Dans certains cas, en situation d'inefficacité, le typage HLA, HPA et parfois une étude de la compatibilité sont nécessaires.

L'efficacité de la transfusion des plaquettes est jugée selon l'évaluation clinique et le degré d'élévation du nombre de plaquettes après transfusion.

La transfusion réfractaire peut être liée à un conflit immunologique ou une consommation ou à une séquestration splénique.

Les plaquettes ne doivent pas être transfusées en cas de thrombopénie périphérique (sauf en cas de syndrome hémorragique menaçant le pronostic vital).

4. Transfusion de plasma

Les principales indications du PFC sont **les syndromes hémorragiques liés aux déficits factoriels et des coagulopathies de consommation**. Une unité de plasma frais congelé est d'un volume de 200 à 300 ml et peut être conservée 1 an à une température de -25°C.

La **compatibilité** doit prendre en considération la compatibilité des anticorps anti-A et anti-B :

- un sujet O peut recevoir du plasma de sujets O, A, B, ou AB.
- un sujet A ne peut recevoir que du plasma de sujets A ou AB.
- un sujet B ne peut recevoir que du plasma de sujets B ou AB.
- un sujet AB ne peut recevoir du plasma que de sujets AB.

La décongélation du PFC est faite à 37°C. Une fois décongelé le PFC doit être administré dans les 6 heures.

La transfusion en plasma frais congelé se fait selon la règle suivante :

10 à 20 ml/Kg.

Exemple un sujet de 30 ans qui pèse 60 Kg et qui a un besoin transfusionnel en PFC. $20 \times 60 = 1200 \text{ml}$. On divise 1200 par 200ml (volume de la poche de PFC). Il aura besoin donc de 6 poches de PFC.

La transfusion de plasma peut être associée à des complications pouvant engager le pronostic vital du patient. Les plus fréquentes sont les lésions pulmonaires d'ordre immunologiques (TRALI), les surcharges volémiques et les réactions allergiques.

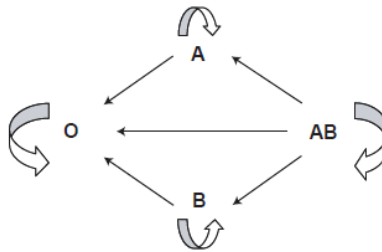


Figure 93 : Règles de compatibilité ABO du plasma frais congelé

5. Sécurité transfusionnelle

Le prescripteur reste le seul responsable de la transfusion et doit s'assurer que toutes les conditions sont présentes pour que celle-ci se déroule dans les meilleures conditions.

S'il ne peut être présent lors de la transfusion, il transmet à un autre médecin les consignes de surveillance pour son patient afin que ce dernier devienne responsable du bon déroulement de l'acte transfusionnel.

5.1. Sécurité immunologique

Elle repose sur le groupage réalisé à 2 reprises et étendu en cas de besoin, la RAI et le contrôle ultime au lit du malade.

Contrôle ultime au lit du malade : Il a pour objectif de vérifier le groupe sanguin ABO juste avant la pratique de la transfusion. Il consiste à évaluer comparativement la réactivité des hématies du donneur et ceux du patient aux antisérums anti-A et anti-B desséchés sur la carte. La compatibilité est déclarée si on obtient une image en miroir entre le compartiment dédié au CG et celui dédié au sang du patient dans le cadre de transfusion isogroupe.

5.2. Sécurité microbiologique

Elle repose sur l'éviction de tout donneur suspect, la réalisation d'un prélèvement dans les conditions aseptiques et les tests de dépistage sérologiques de la syphilis, de l'hépatite et VIH.

5.3. Conduite de la transfusion sanguine

a. La prescription

Il faut préciser le type de produit demandé et le nombre d'unités ; le groupe sanguin du patient, son âge et son poids, les données de l'hémogramme, la pathologie sous-jacente ; le caractère urgent ou programmé de la transfusion ; l'identification et la signature du médecin prescripteur.

b. Le transport

Il doit être rapide dans une caisse isotherme contenant des accumulateurs de froid pour le culot globulaire mais sans accumulateurs de froid pour les plaquettes et le plasma frais congelé.

c. La réception

Il faut vérifier les conditions de transport, le type de produit, la date de péremption, l'intégrité des poches et leur aspect, et la compatibilité avec le groupe du receveur.

d. Contrôle prétransfusionnel ultime au lit du malade

Il doit être fait au lit du patient, pour chaque poche à transfuser, par la personne qui pose la transfusion et ne doit concerner qu'un seul patient à la fois. La carte de contrôle doit être gardée dans le dossier du patient (valeur médico-légale).

CENTRE NATIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE
CARTE DE CONTROLE PRETRANSFUSIONNEL

EXAMEN OBLIGATOIRE
(S.O. N° 4336 du 6-12-95)

Identité du malade :
N° d'entrée : SERVICE :
Date de la transfusion : N° de poche :
Hôpital, clinique :

Mode d'emploi

1. Déposer une goutte de sérum physiologique dans chaque cercle, mélanger avec un fond de tube pour remettre en suspension l'antisérum.
2. **Sang Malade** : Déposer une très petite goutte de sang dans le carré "coté malade". Prélèver à l'aide du fond d'un tube propre un peu de sang de cette goutte, la déposer dans le cercle anti A "coté malade" : mélanger. Essuyer le fond du tube. Recommencer la même opération pour le cercle anti B "coté malade".
3. **Sang poche** : Répéter les même étapes que précédemment en "2" en mélangeant le sang de la poche avec les antisérums A et B.
4. Lire les réactions après une minute d'agitation par légères oscillations de la carte.
5. Laisser sécher et conserver dans le dossier du malade 48 heures.

IMPORTANT
Si l'épreuve fait apparaître une différence entre les 2 cases anti A ou les 2 cases anti B : **NE PAS TRANSFUSER**, retourner la carte au C.T.S avec la poche et un prélèvement de sang du malade.

ATTENTION
Ne transfuser que si les réactions sont identiques d'une part, dans les case anti A, d'autre part dans les cases anti B.

Figure 94 : Carte de contrôle prétransfusionnel

e. Pendant la transfusion

Surveillance du patient durant les 15 premières minutes puis toutes les demi-heures : état clinique, pouls, température, TA, diurèse.

f. Après la transfusion

f.1. Traçabilité :

- renseigner les fiches transfusionnelles et noter les incidents ou accidents sur la fiche de renseignement et apporter les accidents ou incidents transfusionnels.
- retourner la fiche transfusionnelle au centre de transfusion.
- garder une copie de la fiche transfusionnelle dans le dossier du malade.

f.2. Efficacité :

- évaluer le bénéfice clinique.
- faire un hémogramme de contrôle.

1. Incidents immédiats

1.1. Réaction frissons-hyperthermie

C'est un incident fréquent, associant fièvre et frissons pendant et/ou au décours de la transfusion (jusqu'à 6 heures après) sans état de choc ; parfois associé à une éruption urticarienne avec prurit. L'évolution est en règle rapidement favorable.

Cette complication s'observe quand le receveur possède des anticorps anti-HLA contre les plaquettes et les leucocytes du donneur. La conduite à tenir est l'arrêt de la transfusion et l'injection d'antihistaminiques intraveineux et/ou corticoïdes. On recherchera ultérieurement (8 à 10 j après la transfusion) la présence d'anticorps anti-HLA.

Le syndrome frissons-hyperthermie est un **diagnostic d'élimination**. Il faut éliminer d'abord une hémolyse aiguë et la transfusion de sang infecté.

1.2. Manifestations allergiques et anaphylactiques

Elles sont dues à des **anticorps anti-IgA** chez les sujets déficitaires en IgA ou à des anticorps dirigés contre d'autres protéines du plasma.

Le tableau clinique est précoce et variable, de l'éruption urticarienne simple à l'œdème laryngé ou choc anaphylactique.

La conduite à tenir est l'arrêt de la transfusion, et selon la gravité : antihistaminiques, corticoïdes, adrénaline. Les transfusions ultérieures comporteront une prémédication par les antihistaminiques et les produits sanguins déplasmatisés.

2. Accidents immédiats

2.1. Hémolyse aiguë par incompatibilité ABO

Le conflit antigène-anticorps (fixation des anticorps naturels réguliers du système ABO sur les globules rouges transfusés) conduit à une hémolyse intravasculaire aiguë par activation du complément.

L'accident qui survient généralement durant la transfusion de culots globulaires, est de gravité potentiellement extrême (quelques ml peuvent suffire à déclencher un accident mortel).

Ce tableau pourra associer de façon diverse : malaise, frissons, hyperthermie, céphalées, oppression thoracique, douleurs lombaires violentes, angoisse, sensation de chaleur du visage, brûlure dans la veine d'injection.

L'examen peut retrouver une chute de la tension artérielle, une tachycardie, une polypnée, des sueurs, un syndrome hémorragique (en rapport avec une CIVD), une hyperthermie.

Chez un patient anesthésié, le tableau se résume à un choc hémodynamique avec syndrome hémorragique.

Secondairement, le tableau se complétera par un collapsus cardio-vasculaire complet, la poursuite du syndrome hémorragique, des urines couleur porto puis une anurie et enfin un éventuel ictère plusieurs heures après.

Les signes biologiques d'hémolyse intravasculaire sont : la teinte rose du plasma, l'hémoglobinurie, l'élévation des LDH, l'effondrement de l'haptoglobine et l'hyperbilirubinémie non conjuguée retardée.

La conduite à tenir est : l'arrêt immédiat de la transfusion, le traitement du choc et d'une éventuelle CIVD, et la vérification de l'identité et du groupe du receveur et du donneur, et du carton de contrôle ultime prétransfusionnel.

Les prélèvements à visée biologique doivent être réalisés : vérification du groupage sanguin, test de Coombs direct, RAI, épreuve de compatibilité (examens à répéter quelques jours plus tard), envoyer des échantillons du sang transfusé (poche, tubulure) au centre de transfusion.

2.2. Accidents infectieux

Les germes en cause sont les bactéries commensales de la peau, de l'environnement, et les bactéries présentes dans le flux circulatoire du donneur.

Ils peuvent être liés aussi à une mauvaise condition de conservation des produits sanguins.

Le tableau clinique associe : frissons intenses et prolongées, signes digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), tableau de choc septique. La conduite à tenir est l'arrêt de la transfusion, les mesures de réanimation, l'antibiothérapie à large spectre, les hémocultures, l'envoi immédiat du produit sanguin au centre de transfusion pour examen bactériologique de la poche et élimination d'un accident immunologique.

2.3. Accidents de surcharge

a. **Surcharge circulatoire**

Elle risque de survenir après une transfusion trop rapide et massive surtout chez un patient insuffisant cardiaque. Un terrain à risque particulier est le postpartum. Le tableau d'œdème pulmonaire associe : dyspnée, toux, cyanose et crépitants. Une transfusion lente (maximum 2 h par culot) entrecoupée d'injection de furosémide et une surveillance régulière du patient (état général, pression artérielle, dyspnée) constituent les mesures préventives essentielles.

b. **Surcharge en citrate**

La surcharge en sels de citrate est liée aux produits anticoagulants présents dans les PSL qui suscitent une chélation du calcium sérique. Elle se rencontre essentiellement lors de transfusions massives, se manifestant par des **crises tétaniques**, voire des **troubles du rythme cardiaque**. La prévention repose sur l'apport concomitant de gluconate de calcium par voie intraveineuse.

c. **Complications métaboliques**

Des complications métaboliques comme hyperkaliémie et hyperammoniémie peuvent également se voir lors de transfusions massives.

2.4. Le TRALI

L'œdème lésionnel pulmonaire dit « TRALI » pour Transfusion Related Acute Injury, est un accident rare mais grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Il fait suite à une activation des leucocytes du receveur par les anticorps anti-HNA ou anti-HLA des donneurs, éventuellement favorisée par des lésions de l'endothélium pulmonaire sous-jacent.

Il est rencontré essentiellement lors de la transfusion de plasma frais congelé ou de plaquettes. Il réalise le tableau d'une détresse respiratoire survenue dans les 6h suivant la transfusion sans autre étiologie évidente.

L'oxygénothérapie et éventuellement l'intubation et les ventilations associées à la corticothérapie doivent être instituées de manière urgente.

3. Accidents tardifs

3.1. Hémolyse post-transfusionnelle retardée

Elle est liée à un anticorps irrégulier présent chez le receveur à un taux indétectable avant la transfusion, entraînant une hémolyse quelques jours plus tard. Le tableau clinique comporte un ictère (survenant 5 jours après transfusion). La bilirubine libre est augmentée, LDH élevées, haptoglobine basse (tableau d'hémolyse intratissulaire). La conduite à tenir est de faire un test de Coombs direct, une RAI et transfuser le malade en culots globulaires phénotypés.

3.2. Purpura thrombopénique post-transfusionnel

Il survient environ 8 à 15 jours après transfusion (CG, Pq, PFC). Son mécanisme est mal élucidé. Il survient chez les sujets de phénotype plaquettaire HPA-1a négatif ayant une immunisation antérieure lors de grossesse ou transfusion.

L'administration des immunoglobulines à haute dose est le traitement de référence.

3.3. Infections virales

Le risque résiduel de transmission d'infections virales (hépatite B, C, HIV) est extrêmement faible grâce aux méthodes de dépistage.

Toute personne ayant reçu des produits sanguins labiles doit bénéficier 3 mois plus tard d'un contrôle sérologique : VIH-VHB-VHC (**mesure médico-légale**).

3.4. Infections parasitaires

Le risque parasitaire, notamment la transmission du paludisme et de la maladie de Chagas, est prévenu par des mesures d'exclusion des donneurs ayant séjourné en zone à risques.

3.5. Transmission de prions

Les prions sont des glycoprotéines ayant subi des modifications post-translacionnelles. La forme variante de la maladie de Creutzfeld-Jacob peut être transmise par voie orale et par la transfusion. Il n'y a pas de teste de dépistage. Seule est préconisée l'exclusion des donneurs potentiellement porteurs de prions.

3.6. Hémochromatose

C'est une complication tardive des patients polytransfusés en concentrés globulaires. L'accumulation tissulaire de fer au long cours apporté par les CG peut être à l'origine de plusieurs complications : cirrhose, insuffisance cardiaque, endocrinopathies (diabète, insuffisance thyroïdienne). L'évaluation de la surcharge martiale se fait par la ferritinémie.

La prévention et le traitement font appel aux chélateurs de fer.

Chapitre 76 : Chimiothérapie

I. Introduction

La chimiothérapie **anticancéreuse** est une arme majeure du traitement des hémopathies malignes. Elle a transformé le **pronostic** de la plupart d'entre elles. Son administration obéit à des **protocoles** précis dont l'application nécessite une **équipe de soin spécialisée**.

Elle a pour but d'exercer une **toxicité directe** sur les cellules tumorales. Les cibles privilégiées sont les **cellules en activité** (activité de synthèse, activité de division cellulaire), tandis que les cellules quiescentes sont plutôt épargnées. Les cellules normales sont aussi les cibles des drogues employées et sont ainsi à l'origine des nombreux effets indésirables rencontrés.

II. Croissance tumorale et sensibilité à la chimiothérapie

La croissance tumorale est variable d'une tumeur à l'autre. Elle passe par une **phase d'initiation** lente, suivie d'une **phase de prolifération** exponentielle puis un **ralentissement significatif** (lié à l'inadéquation entre la disponibilité et les besoins métaboliques des cellules aboutissant à l'anoxie et à la nécrose tumorale) une fois la masse tumorale ayant atteint un volume critique.

Les médicaments antimitotiques ont un effet antitumoral d'autant plus prononcé que le taux de division cellulaire est élevé.

La résistance tumorale à la chimiothérapie peut être de plusieurs natures incluant la modification de son récepteur, l'inactivation métabolique ou l'excrétion de la molécule active du médicament.

Le traitement d'une hémopathie maligne fait souvent appel à plusieurs produits entrant dans le cadre d'un protocole thérapeutique. Les produits utilisés ont des mécanismes d'actions variées permettant de vaincre les résistances.

III. Mécanisme d'action

Les antimitotiques interfèrent par des mécanismes variés sur la division cellulaire. L'induction de l'apoptose est un des mécanismes prédominants. L'apoptose est un programme de mort cellulaire physiologique dans lequel la cellule se condense et se fragmente sans altérer les tissus environnants et sans entraîner de réaction inflammatoire.

Le cycle cellulaire est séparé en quatre phases. Les phases de contrôles critiques, dans lesquelles la cellule fait le choix entre réparation de l'ADN et continuer le processus de division ou activation du programme apoptotique, se situent entre G1 et S et entre G2 et M.

Les médicaments antimitotiques peuvent être phase indépendants ou avoir un effet uniquement à certaines phases du cycle cellulaire.

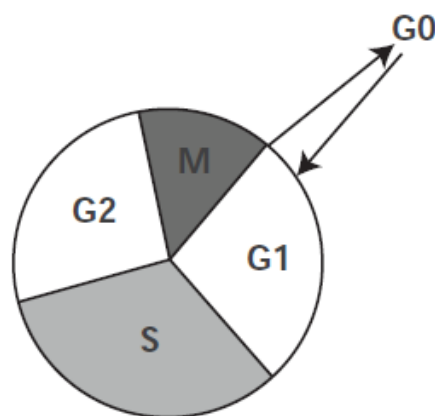


Figure 96 : Cycle cellulaire : phase S (synthèse ADN), phase M (mitose), Phases G (Gap) entre les phases M et S. Les cellules qui sont en dehors du cycle mitotique sont dites en phase G0.

IV. Classification des antimitotiques

Selon leur mécanisme d'action, les antimitotiques sont classés en plusieurs groupes :

- **Les agents alkylants** : ils ont la propriété de transférer le groupe alkyl aux acides nucléiques (ADN et ARN) et à différentes protéines. L'ADN en particulier se trouve incapable de synthèse du fait de cette alkylation. Ils ont donc une **action toxique directe sur l'ADN**.

- **Les anti-métabolites** : ils interfèrent avec la synthèse de l'ADN et sont donc phase S-dépendants. Leur activité est d'autant plus importante que la prolifération cellulaire est rapide. Ils ont une **action bloquante sur la synthèse de l'ADN et de l'ARN**.
- **Les « antibiotiques »** : ils sont des dérivés de micro-organismes. Ils sont cycles indépendants et sont efficaces dans les tumeurs à développement lent. Ils agissent principalement comme **intercalant de l'ADN bloquant ainsi sa réplication**.
- **Les poisons du fuseau** : ils se fixent aux microtubules bloquant ainsi leur assemblage. Ils sont phase M dépendants. Ils agissent donc en **bloquant le fuseau de division lors des mitoses**.
- **Les inhibiteurs des topoisomérases** : ils jouent un rôle majeur dans la restructuration de l'ADN permettant la transcription, la réplication et les mitoses.

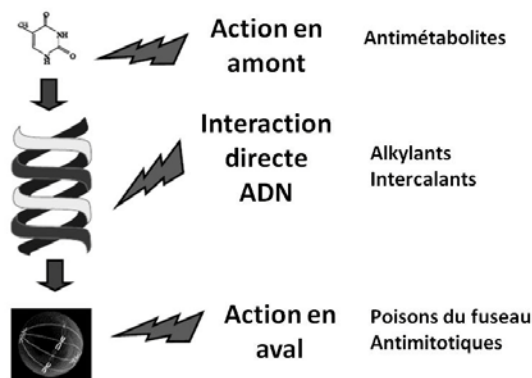


Figure 97 : Classification des antimétabolites

Tableau XXVII : Principaux anticancéreux utilisés en hématologie

Alkylants	Moutardes à l'azote	Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan
	Nitroso-urées	Carmustine
	Organoplatines	Carboplatine, Cisplatine
	Autres	Busulfan, Dacarbazine, procarbazine
Intercalants	Anthracyclines	Daunorubicine, Doxorubicine, Idarubicine
	Epipodophyllotoxines	Etoposide
	Autres	Bléomycine
Antimétabolites	Antagonistes foliques	Méthotrexate
	Antagonistes puriques	6-Mercaptopurine
	Antagonistes pyrimidiques	Cytarabine, Gemcitabine
Poisons du fuseau	Vinca-alcaloïdes	Vincristine, Vinblastine, Vinorelbine

V. Administration des antimétabolites

La chimiothérapie est administrée selon des cycles permettant aux tissus normaux de régénérer. Plusieurs cycles sont nécessaires pour contrôler la maladie. D'autre part, la disparition des signes cliniques, radiologiques et biologiques de la maladie, synonyme de rémission complète ne veut pas dire guérison puisque les rechutes sont possibles après rémission complète.

VI. Abords veineux

La répétition des injections, la toxicité vasculaire de la chimiothérapie, le risque d'extravasation et de nécrose rendent nécessaires les mesures destinées à protéger le capital veineux.

Lorsqu'un abord périphérique est préconisé, le choix de la veine à ponctionner doit porter de préférence sur les veines du coude.

L'injection doit être lente et toute réaction suspecte (douleur, rougeur...) doit faire arrêter l'injection immédiatement.

L'abord veineux central est le plus approprié pour l'administration au long cours de médicaments anticancéreux. Les veines le plus souvent abordées sont la veine jugulaire et la veine sous-clavière. On distingue plusieurs types de cathéters : cathéters centraux, cathéters avec chambre implantable et les cathéters à partir d'une veine périphérique (PICC line).

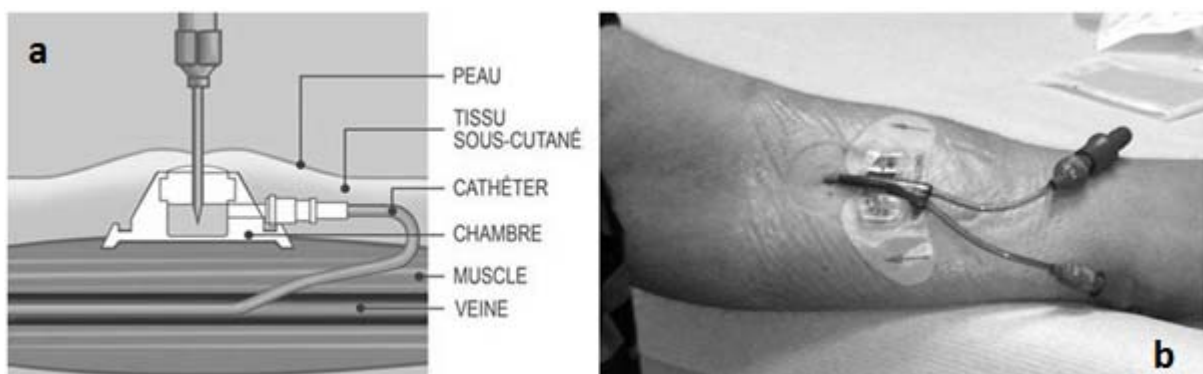


Figure 98 : Types de cathéters :
a : chambre implantable ; b : PICC line

VII. Conditions pour la réalisation de la chimiothérapie

La chimiothérapie peut être réalisée en hospitalisation classique ou en hôpital du jour. Le choix dépend de l'état du patient, des modalités d'administration et de la maladie.

Ce traitement est conduit dans un centre spécialisé par un staff médical et paramédical expérimenté dans ce type de traitement.

Tout traitement à base de chimiothérapie doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire : il doit prendre en compte l'état clinique du patient, les résultats thérapeutiques attendus et la faisabilité du programme thérapeutique proposé.

VIII. Modalités d'administration

1. Bilan préthérapeutique

Il prend en compte :

- le diagnostic, les critères pronostiques, le stade de l'hémopathie.
- l'état général du patient, l'âge, les antécédents, les pathologies associées (diabète, insuffisance rénale, cardiaque...).
- le bilan métabolique : ionogramme sanguin, glycémie, bilan hépatique, fonction rénale, uricémie, calcémie et LDH.
- la fonction cardiaque : ECG et échographie cardiaque avec évaluation de la fraction d'éjection systolique.
- le groupage sanguin et la RAI.

2. Posologies adaptées à la surface corporelle

Il faut une rédaction soignée des protocoles d'administration, précise, nominative, en toutes lettres avec strict respect des posologies et des modalités d'administration (voie d'abord, durée, jours : exemple J1 à J4).

3. Prévention de l'intolérance digestive

Les nausées et vomissements sont prévenus ou traités par des antiémétiques puissants d'action centrale associés parfois à des corticoïdes ou à des tranquillisants.

4. Informer le patient des effets secondaires

Il est indispensable d'informer le malade des effets secondaires possibles : alopecie (transitoire), infertilité transitoire ou définitive (congélation préalable de sperme ou d'embryons en cas de risque de stérilité définitive), toxicité médullaire avec les risques infectieux et hémorragiques qu'elle peut engendrer.

5. Surveillance durant et au décours de la cure des constantes cliniques et biologiques

La préparation de la chimiothérapie par le personnel infirmier doit obéir à des règles de protection précise (personnel entraîné, sous hotte aspirante, port de gants, lunettes, bavette).

Une surveillance de l'efficacité sur la maladie, de même que des bilans métaboliques réguliers et des numérations sanguines doivent être pratiquées.

IX. Toxicités des chimiothérapies

1. Hématologique

Elle est représentée par des cytopénies (neutropénie, thrombopénie, anémie) profondes et prolongées avec des complications infectieuses et/ou hémorragiques.

Les anthracyclines et les alkylants sont les principaux responsables de cette toxicité.

L'emploi de facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF) au décours de la chimiothérapie permet de réduire la durée de la neutropénie (mais ils sont sans effets sur le taux des plaquettes et des globules rouges), diminuant le risque infectieux et permettant de débiter la cure suivante sans retard.

2. Digestive

L'anorexie, nausées, vomissements, mucite et diarrhée sont fréquemment rencontrés.

Les drogues particulièrement émétisantes : Cisplatine et anthracyclines.

3. Hépatique

La cytolyse hépatique par toxicité directe est observée avec le méthotrexate et l'aracytine à forte dose.

4. Muqueuse

Elle est souvent au premier plan, car la chimiothérapie s'attaque principalement aux tissus à renouvellement rapide comme la muqueuse digestive, ce qui entraîne mucites et diarrhées et favorise le développement d'infections bactériennes et de mycoses.

Les principaux agents incriminés sont le méthotrexate, l'étoposide et les anthracyclines.

Il est indispensable de faire certaines mesures préventives en particulier : l'administration d'un antidote du méthotrexate (acide folinique) administré 24 heures après la perfusion afin de bloquer la toxicité muqueuse, l'utilisation de collyres anti-inflammatoires pour palier à la toxicité cornéenne liée à l'emploi d'aracytine à forte dose.

Il est souhaitable de surveiller l'état nutritionnel, pratiquer une bonne nutrition, et de prévenir la toxicité buccale par des bains de bouches à base de bicarbonate et de fungizone.

5. Pulmonaire

Observée surtout avec la bléomycine et responsable d'une fibrose pulmonaire.

6. Cardiaque

Observée surtout avec les anthracyclines. Un électrocardiogramme et une échographie cardiaque sont indispensables avant toute chimiothérapie.

7. Rénale

Elle est observée avec la **cisplatine** et le méthotrexate. Certaines chimiothérapies doivent aussi être adaptées à la clairance de la créatinine.

8. Vésicale

Le cyclophosphamide et l'ifosfamide à forte dose sont à risque de **cystite hématurique**. Il faut la prévenir par une hyperhydratation intraveineuse et une hyperdiurèse facilitée par des diurétiques. L'alcalinisation des urines par une perfusion de solutés de bicarbonates et une perfusion concomitante de protecteurs vésicaux (uromitexan, Mesna®) est obligatoire.

Il faut toujours surveiller la couleur des urines et rechercher une hématurie microscopique par des bandelettes.

9. Sexuelle

Certaines drogues entraînent une aménorrhée, une azoospermie (transitoire ou définitive), une diminution de la libido et une sécheresse vaginale (toxicité des muqueuses).

10. Neurologique

Certaines manifestations imposent un arrêt des traitements et leur substitution par d'autres drogues : atteinte auditive avec la cisplatine, polynévrite observée avec la **vincristine**...

11. Cutanée et phanérienne

C'est surtout l'alopecie, réversible en quelques semaines (anthracyclines, alkylants..).

Il est cependant important de souligner la nécrose tissulaire locale en cas d'extravasation accidentelle lors de la perfusion surtout avec les anthracyclines.

Chapitre 77 : Anticorps monoclonaux et thérapie ciblée en hématologie

Les hémopathies malignes sont chimiosensibles mais pas toujours curables. Les anticorps monoclonaux constituent une avancée majeure dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hémopathies malignes. Associés à la chimiothérapie, ils permettent souvent d'obtenir des taux de réponse et des médianes de survie significativement augmentés. Ils occupent une place de plus en plus importante en hématologie. L'anticorps le plus utilisé actuellement est le rituximab (anti-CD20) qui fait partie du traitement de première ligne des lymphomes de phénotype B, diffus à grandes cellules et folliculaires. Les mécanismes d'action précis de ces anticorps ne sont pas toujours connus, mais il est admis qu'ils peuvent avoir trois types d'action : un effet cytotoxique direct, une action médiée par les protéines du complément et une action dépendante de la cytotoxicité cellulaire.

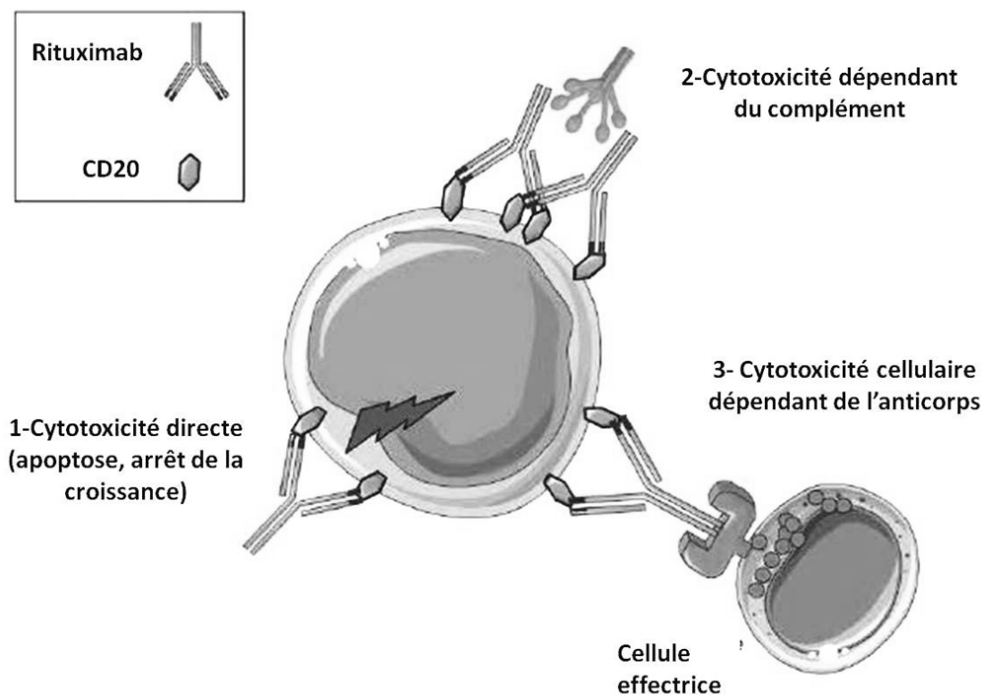


Figure 99 : Mécanisme d'action du rituximab

La caractérisation cytogénétique des hémopathies a également permis des avancées majeures dans leur prise en charge thérapeutique. La translocation t(9;22) est présente dans la leucémie myéloïde chronique. Elle conduit à la fusion Bcr-Abl qui confère à la tyrosine kinase une activité constitutive. L'utilisation depuis une dizaine d'années de l'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase capable d'inhiber la kinase Bcr-Abl, a révolutionné la prise en charge de cette maladie et est devenu le traitement de première ligne de la maladie en phase chronique. La translocation t(15;17) caractérise les leucémies aiguës à promyélocytes (LAM3). Elle conduit à la fusion du gène PML avec le gène du récepteur à l'acide rétinoïque. La réexposition des promyélocytes à l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA) entraîne leur différenciation et les rend plus sensible à l'apoptose. Là encore ce traitement ciblé a transformé le pronostic des LAM3.

Depuis, au fur et à mesure de la description des voies de signalisation impliquées dans la survie et/ou la prolifération des cellules malignes, des molécules ciblant ces voies de signalisation ont été développées. L'intérêt de ces molécules dépend généralement de l'importance du rôle de la voie de signalisation ciblée dans le processus oncogénique.

Chapitre 78 : Greffe de moelle

I. Introduction

Les cellules souches hématopoïétiques sont une petite population essentiellement dormante de cellules indifférenciées. Elles sont caractérisées par leur capacité d'autorenouvellement par division cellulaire continue et de différenciation en cellules lymphoïdes, myéloïdes, érythroïdes ou mégacaryocytaires.

Elles peuvent être prélevées à partir de la **moelle osseuse**, du **sang** ou du **sang placentaire**.

On distingue l'**autogreffe** dans laquelle l'origine des cellules souches est le patient, de l'**allogreffe** dans laquelle le donneur peut être intrafamilial ou extrafamilial.

Après un conditionnement adéquat, selon la pathologie, qui aura détruit la moelle osseuse du patient, la greffe de moelle osseuse est réalisée. Elle ne représente en fait qu'une **simple transfusion** par voie veineuse de la moelle du donneur. Après cette transfusion, les CSH vont regagner les os pour repeupler les cavités médullaires. C'est le phénomène de « **Homing** ». C'est ainsi qu'une **reconstitution immunologique et hématologique** est assurée.

II. Indications

La greffe de moelle osseuse représente un traitement curatif pour un grand nombre de pathologies, essentiellement hématologiques, immunologiques et génétiques.

Tableau XXVIII : Principales indications de la greffe de cellules souches

Pathologies bénignes	Pathologies malignes
Aplasie médullaire	Leucémie aiguë myéloblastique
Drépanocytose	Leucémie aiguë lymphoblastique
Thalassémie	Lymphome non Hodgkinien
Déficits immunitaires	Maladie d'Hodgkin
Maladies de surcharge	Leucémie myéloïde chronique
Ostéopetrose	Tumeurs solides

III. Types de greffe de moelle

Ces cellules hématopoïétiques immatures expriment l'antigène membranaire CD34. Les CSH ne dépassent pas 5% des cellules de la moelle osseuse chez l'enfant et l'adulte jeune. Les CSH sont également présentes dans le sang mais il est nécessaire d'avoir recours aux techniques de **mobilisation** pour les libérer dans la circulation sanguine à un taux significatif.

Dans la greffe dite syngénique, le donneur est un jumeau ayant un système HLA parfaitement compatible.

Dans l'allogreffe de CSH, il convient de distinguer selon l'origine du don : la greffe à partir de la fratrie, à partir de donneur volontaire extra-familial et à partir du sang de cordon.

La greffe de CSH à partir d'un donneur HLA identique dans la fratrie, dite génoidentique, est le meilleur choix d'allogreffe. En effet, dans cette situation, les complications liées à la greffe sont les moindres.

La greffe à partir d'un donneur haplo-identique (parents, enfants, fratrie), dite également mismatched, comporte un risque plus élevé de rejet et de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et une mortalité liée à la greffe plus élevée.

La greffe à partir de donneur HLA compatible extra-familiale (de ficher volontaire) comporte également un risque élevé de rejet et de GVH.

La greffe de cellules souches du cordon ombilical comporte moins de risque de rejet et moins de risques liés à la transmission d'infections virales. La période d'aplasie est plus longue.

Tableau XXIX : Types de greffes de moelle

Types de greffes	Donneur	Caractéristiques
Syngénique	Jumeau vrai	Pas de disparité génétique
Autogreffe	Lui-même	Pas de disparité génétique
Allogreffe	Fratrie	HLA génoidentique
	Famille	HLA partiellement identique
	Non apparenté	HLA phéno-identique
	Non apparenté	HLA partiellement identique

IV. Régime de conditionnement

Le protocole de conditionnement est variable selon le type de greffe, de l'affection sous-jacente, de l'âge, de l'état clinique du patient et du traitement préalablement reçu.

Dans le **conditionnement myéloablatif**, les objectifs sont une déplétion des cellules souches hématopoïétiques et la suppression du système immunitaire du receveur, permettant une colonisation par les cellules souches de remplacement et éviter le rejet du greffon.

Le régime de conditionnement peut comporter une irradiation corporelle totale (TBI) associée à la chimiothérapie ou une chimiothérapie exclusive.

Une approche récente de **conditionnement non myéloablatif** (à intensité réduite) permet une prise de greffon avec des risques moindres liés à la chimiothérapie intensive et/ou à la TBI.

V. Prise du greffon

La reconstitution hématologique est annoncée par un taux de neutrophiles atteignant $500/\text{mm}^3$. La durée de l'aplasie est fonction du nombre de cellules CD34 injectées, du régime de conditionnement, du traitement éventuel du greffon, de l'usage de facteur de croissance et du protocole d'immunosuppression postgreffe.



Figure 99 : Chambre de greffe de moelle



Figure 100 : Le processus de greffe de cellules souches (étape de 1 à 8)

VI. Greffe autologue

La chimiothérapie intensive suivie de réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues ne possède pas la toxicité de la greffe allogénique puisqu'il n'existe pas de conflit immunitaire entre le donneur et le receveur.

Les indications sont restreintes au lymphome malin non Hodgkinien, chimiorésistant, en rechute ou de mauvais pronostic, myélome multiple, maladie d'Hodgkin en rechute, certaines tumeurs solides.

L'autogreffe de moelle ou de cellules souches périphériques est en fait une autotransfusion de cellules souches, prélevées, soit directement par ponctions médullaires, soit, de plus en plus, dans le sang après chimiothérapie aplasante et/ou facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF).

Ces cellules souches sont prélevées en période de rémission et réinjectées après un traitement très agressif notamment pour la moelle (souvent chimiothérapie et irradiation totale). Cette réinjection empêche la mortalité par aplasie.

1. Prélèvement des cellules souches hématopoïétiques

La cytaphérèse nécessite un simple abord veineux périphérique. La séance dure entre 3 et 4 heures et permet de séparer les cellules mononucléées du sang, qui contiennent les progéniteurs hématopoïétiques, des autres cellules (granulocytes, GR, plaquettes).



Figure 101 : Appareils de collecte de cellules souches

Le nombre minimal de cellules CD34 à prélever se situe à $2,5 \times 10^6$. Ce nombre peut être atteint après 5 jours de G-CSF et de 2 à 3 cytaphérèses.

Les cellules du greffon sont cryopréservées en DMSO (diméthylsulfoxyde) à 10% et stockées en azote liquide. La décongélation au moment de la greffe est rapide, par immersion dans un bain-marie à 40°C. La suspension cellulaire est alors immédiatement transfusée au patient.

2. Conditionnement à la greffe

Le conditionnement à l'autogreffe est une association de cytotoxiques choisis en fonction de la pathologie initiale.

Ce conditionnement est administré chez un patient hospitalisé en secteur protégé. Il est suivi d'une période d'aplasie allant de 8 à 15 jours.

Le greffon est réinjecté dans les 24 à 48 heures qui suivent la fin du conditionnement, et c'est la reprise de l'hématopoïèse et, notamment, de la granulopoïèse provenant du greffon qui permet de lever les mesures d'isolement.

Les complications postgreffe sont essentiellement des complications infectieuses du fait de l'agranulocytose.

VII. Greffe allogénique

1. Principe

La réalisation d'une greffe allogénique dans une hémopathie maligne a un double intérêt.

D'abord, le patient bénéficie de l'effet dose du conditionnement myéloablatif et immunosuppresseur réalisé avant la greffe. Ensuite, l'injection d'un greffon provenant d'un donneur sain permet de remplacer le système hématopoïétique malade, mais aussi le système immunitaire. Les cellules immunocompétentes du donneur, essentiellement les lymphocytes T, peuvent reconnaître les cellules du receveur et les détruire.

Cet effet greffon vers le receveur est double : l'effet contre les cellules constitutives du donneur est toxique, il est appelé effet GVH puisqu'il détruit les cellules somatiques du receveur. Mais il existe également un effet bénéfique, c'est l'effet greffon contre leucémie (GVL), qui traduit la reconnaissance par les cellules immunocompétentes du greffon des cellules tumorales résiduelles du receveur.

2. Choix du donneur

Les donneurs sont habituellement des frères ou sœurs porteurs des mêmes Ag du complexe majeur d'histocompatibilité (système HLA classe I A et B, classe II DP, DQ, DR).

3. Mesures d'isolement et de prévention de l'infection, stratégie transfusionnelle

Afin de minimiser les risques d'infection grave pendant la période d'aplasie postchimiothérapie de conditionnement, les patients sont isolés en milieu protégé dès le début de leur traitement dans des chambres à flux d'air laminaire ou à pression positive, et le personnel soignant leur apporte tous les soins dans des conditions de stérilité les plus rigoureuses.

Les patients bénéficient d'une surveillance rapprochée de leurs constantes vitales pendant la période d'aplasie. En cas de neutropénie fébrile, le malade doit recevoir en urgence une antibiothérapie empirique à large spectre.

Les culots globulaires sont transfusés pendant cette période en cas de chute de l'Hb en dessous de 8 g/dl, afin de prévenir les risques essentiellement cardiaques et rénaux de l'anémie sévère.

Les concentrés plaquettaires (provenant si possible d'aphérèses de donneurs uniques pour prévenir l'allo-immunisation) sont transfusés lorsque le chiffre de plaquettes est inférieur à $10\ 000/\text{mm}^3$, ou en cas de saignement extériorisé, même minime, pour éviter les risques d'hémorragie massive, favorisée par l'hyperthermie et les événements infectieux.

4. Reconstitution hématologique et immunologique postgreffe

La sortie d'aplasie correspond à un chiffre de polynucléaires neutrophiles supérieur à $500/\text{mm}^3$ deux jours consécutifs (elle se produit au plutôt vers le 15^e jour postgreffe). Le reste de la reconstitution hématologique est obtenu lorsque le patient est indépendant des transfusions plaquettaires et érythrocytaires.

La reconstitution plaquettaire est généralement obtenue entre 15 et 60 jours après la greffe, mais peut être beaucoup plus tardive en cas de GVH aigüe sévère (au-delà du 100^e jour).

La reconstitution immunitaire complète des patients allogreffés, du fait des traitements immunosuppresseurs au long cours (corticoïdes, ciclosporine...), est beaucoup plus tardive (plusieurs années).

5. Indications

Les principales indications sont : l'aplasie médullaire, les déficits immunitaires sévères, thalassémie et drépanocytose sévères, leucémie aiguë myéloblastique et lymphoblastique, maladies métaboliques, ostéopetrose, maladie de Gaucher...

6. Complications de l'allogreffe

Elles sont répertoriées sur la figure 102 :

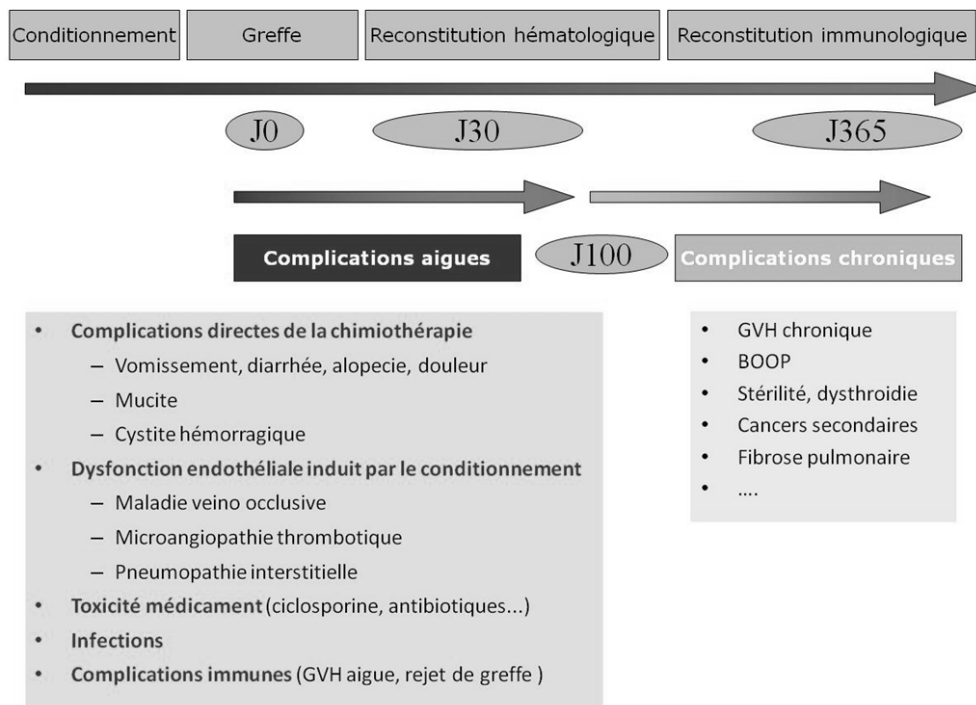


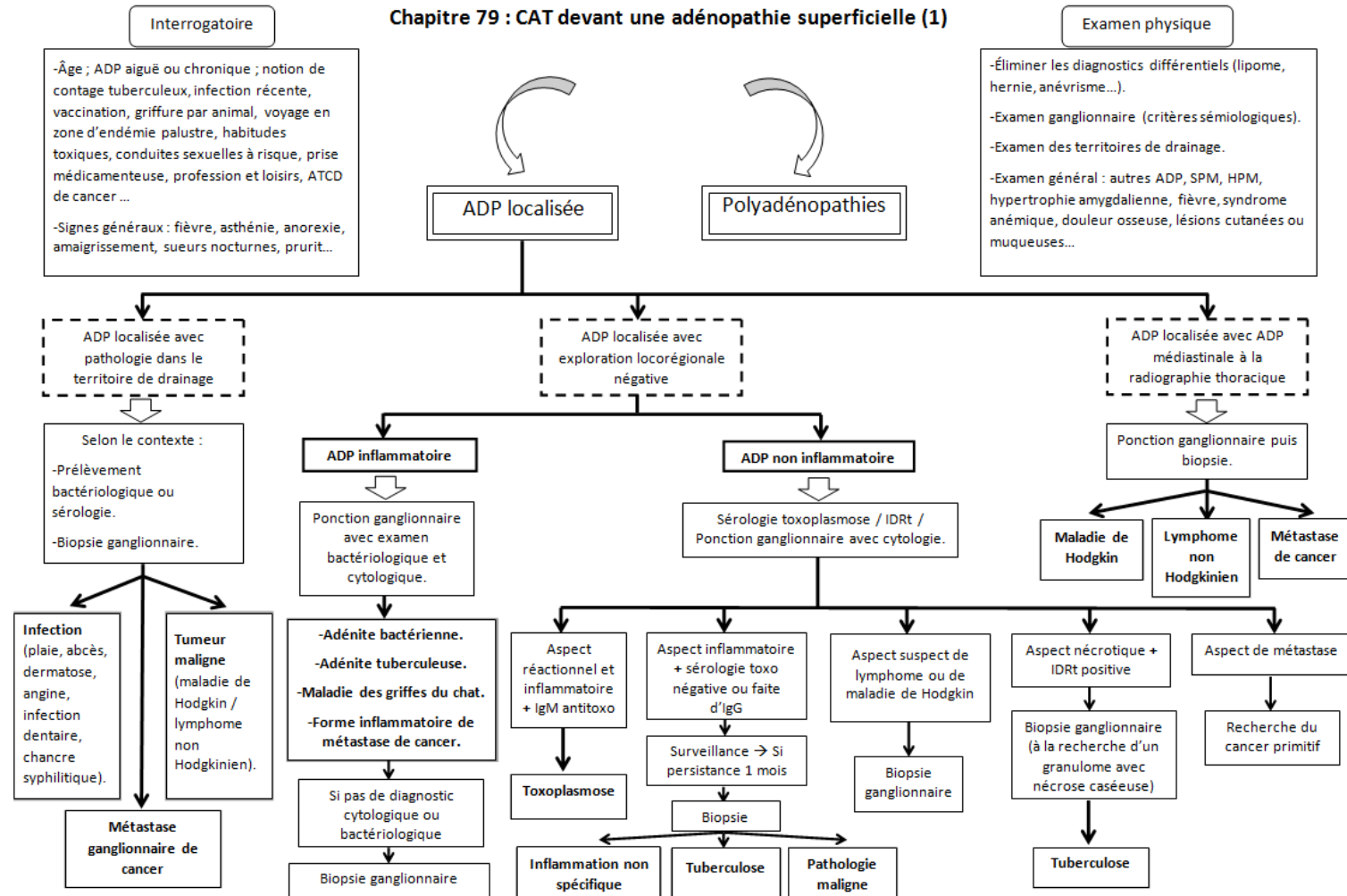
Figure 102 : Complications aiguës et chroniques de l'allogreffe de moelle



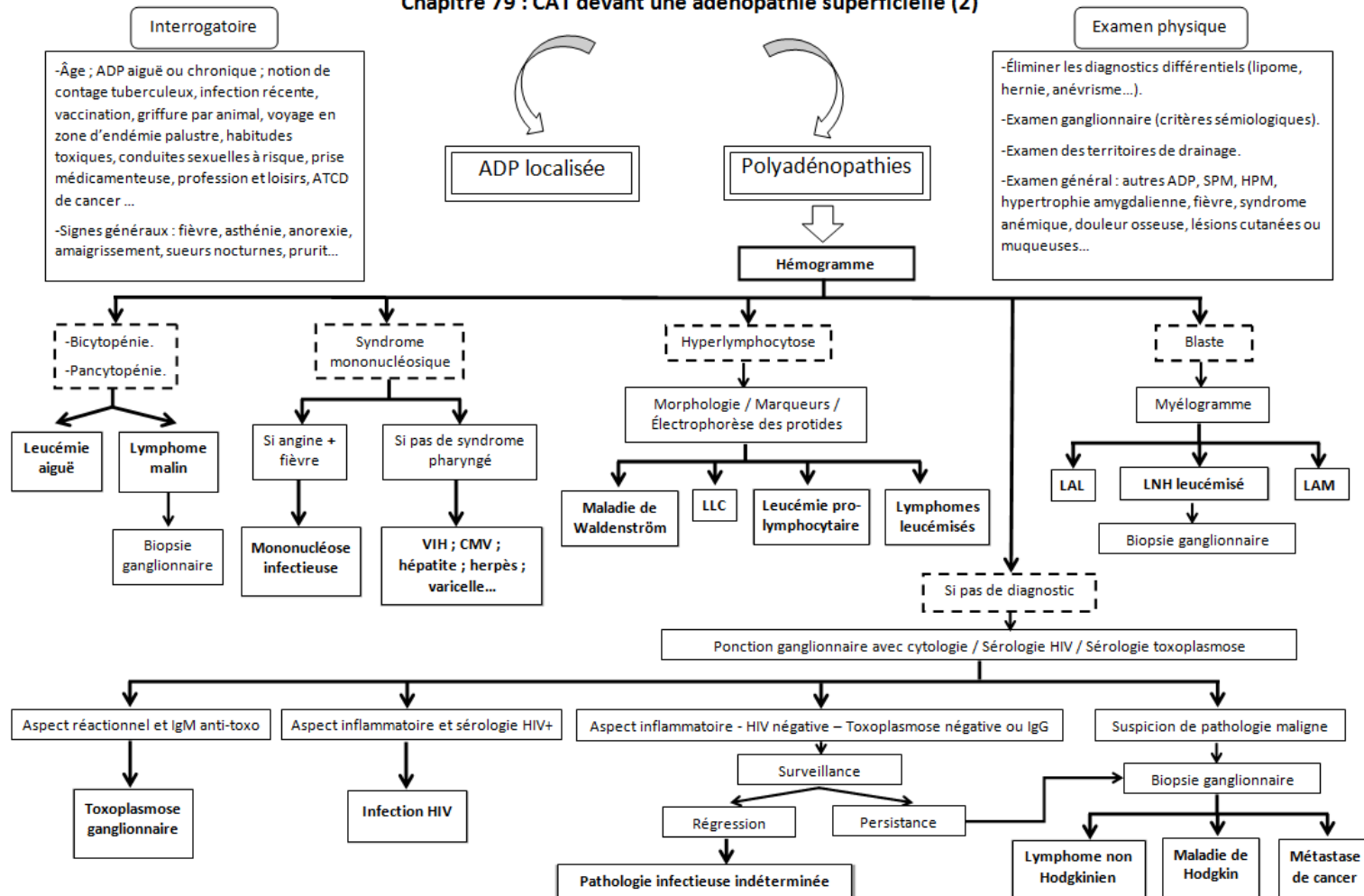
Huitième partie :
Orientations Diagnostiques
Arbres Décisionnels



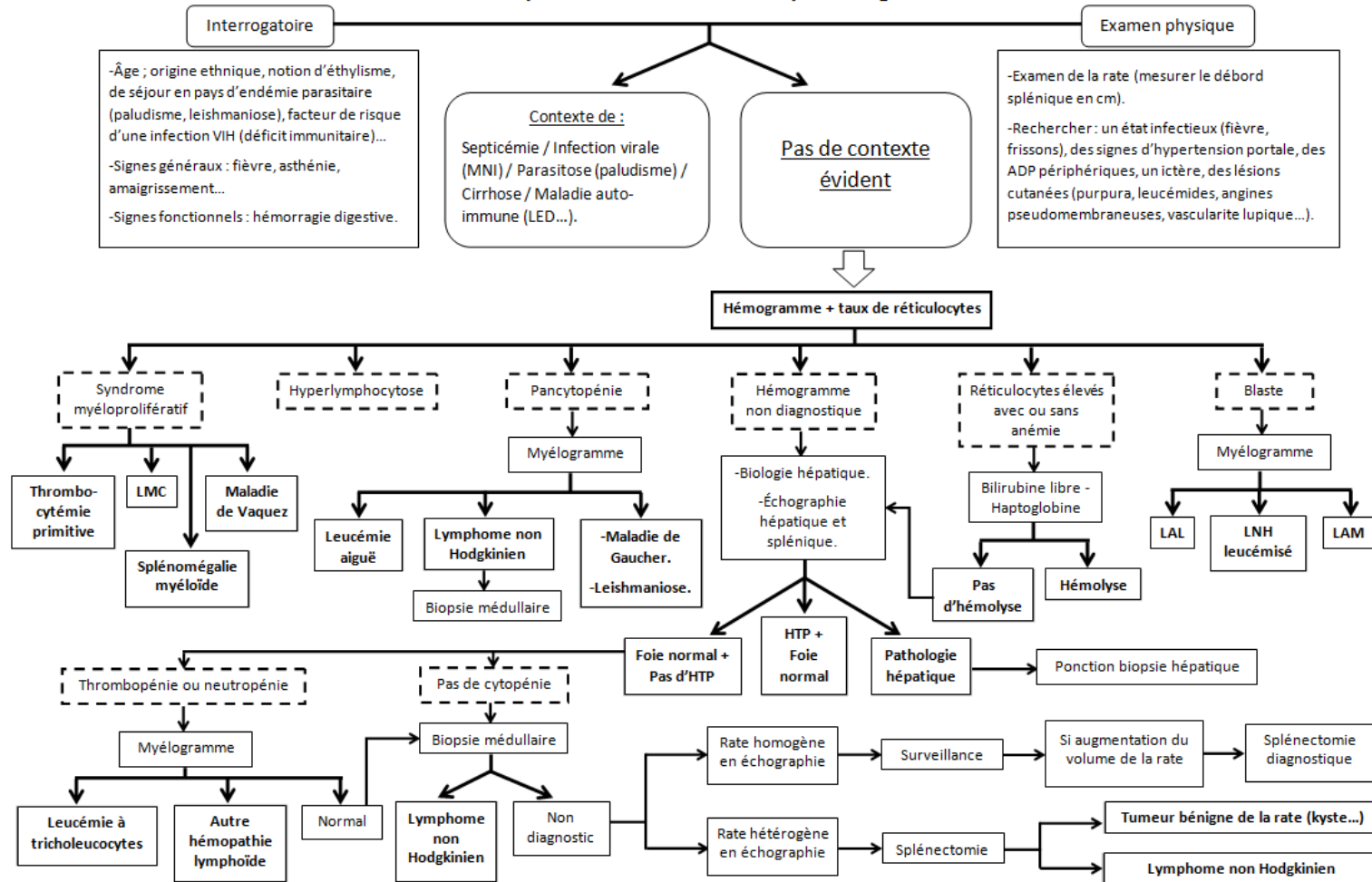
Chapitre 79 : CAT devant une adénopathie superficielle (1)

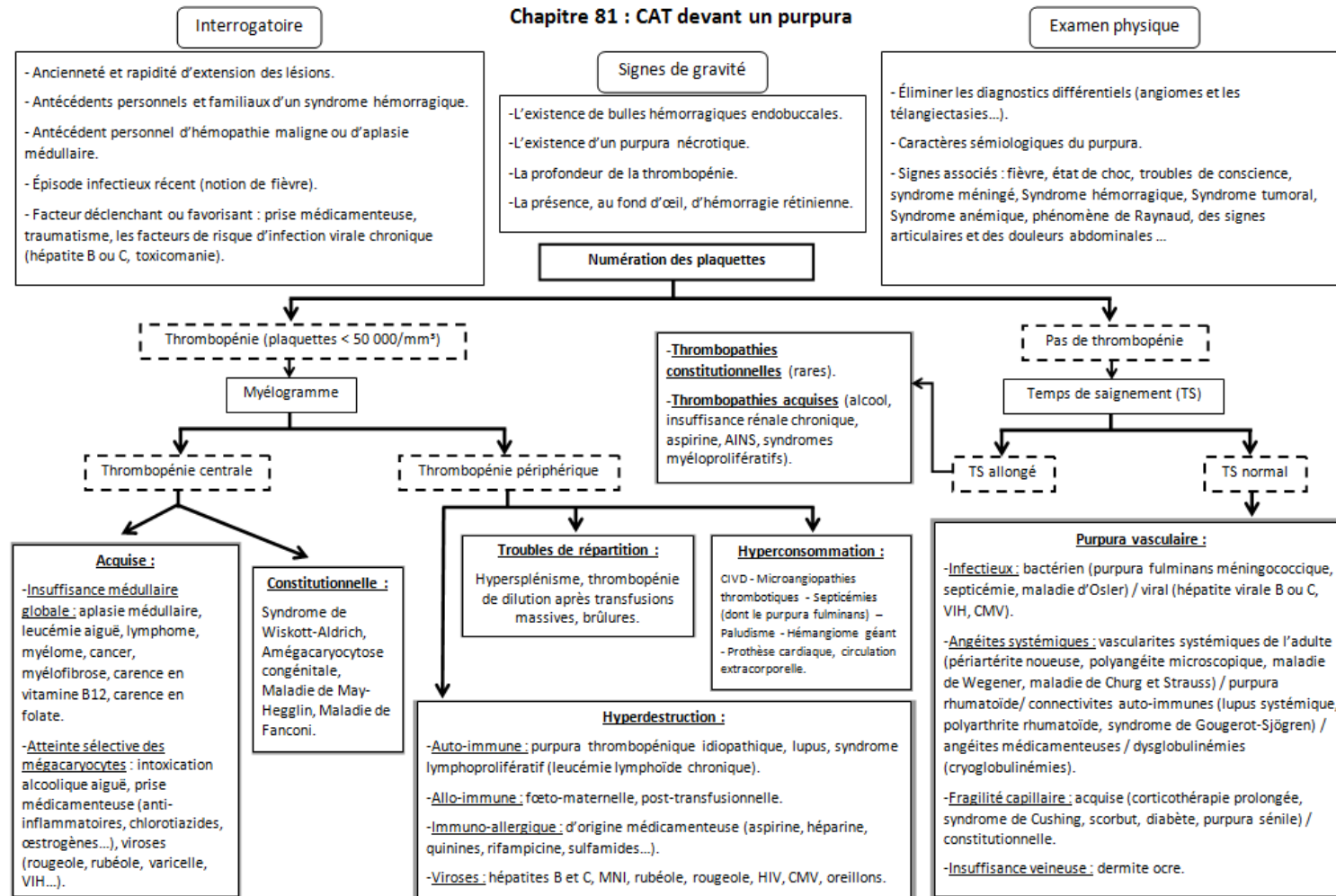


Chapitre 79 : CAT devant une adénopathie superficielle (2)

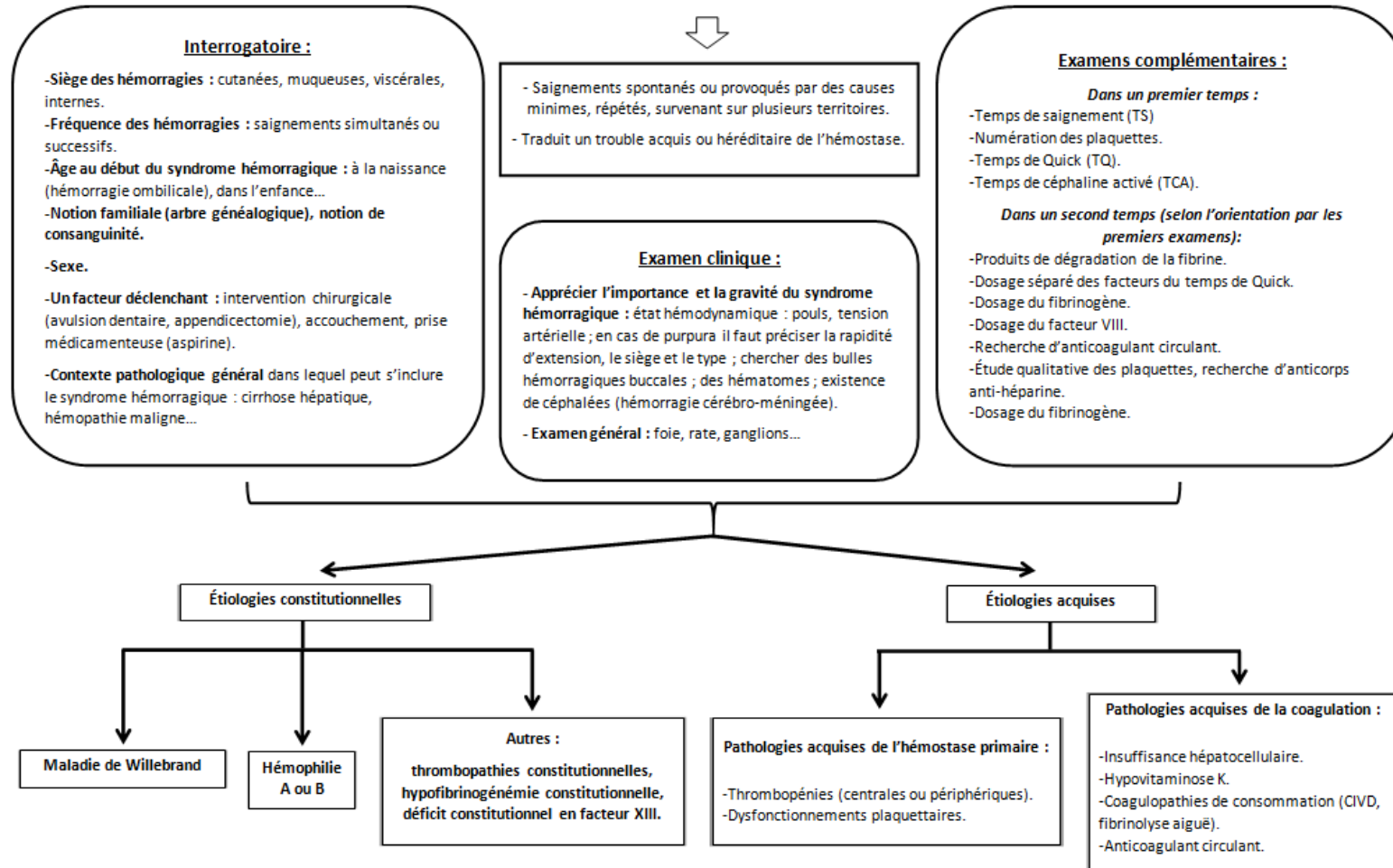


Chapitre 80 : CAT devant une splénomégalie

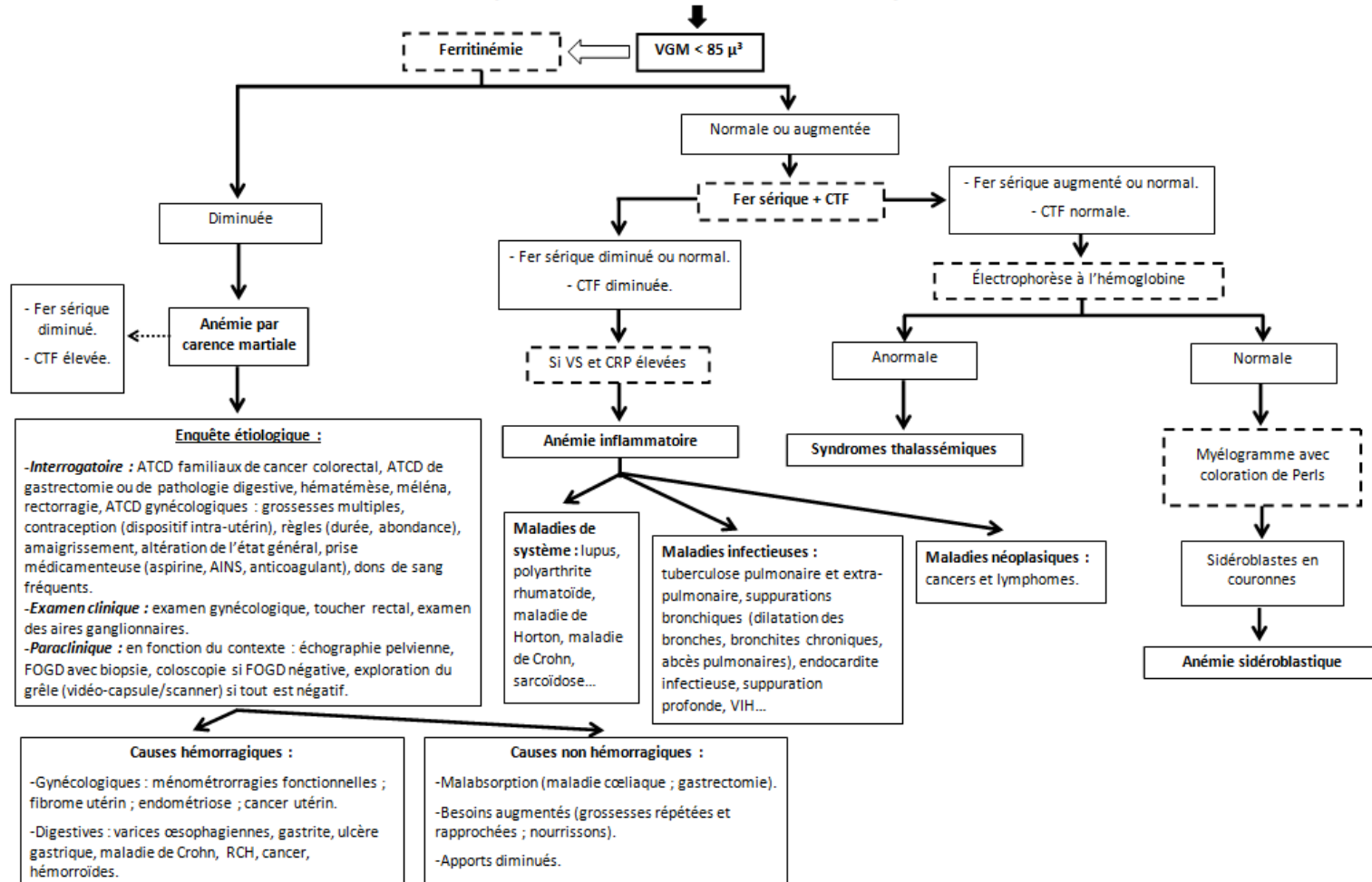




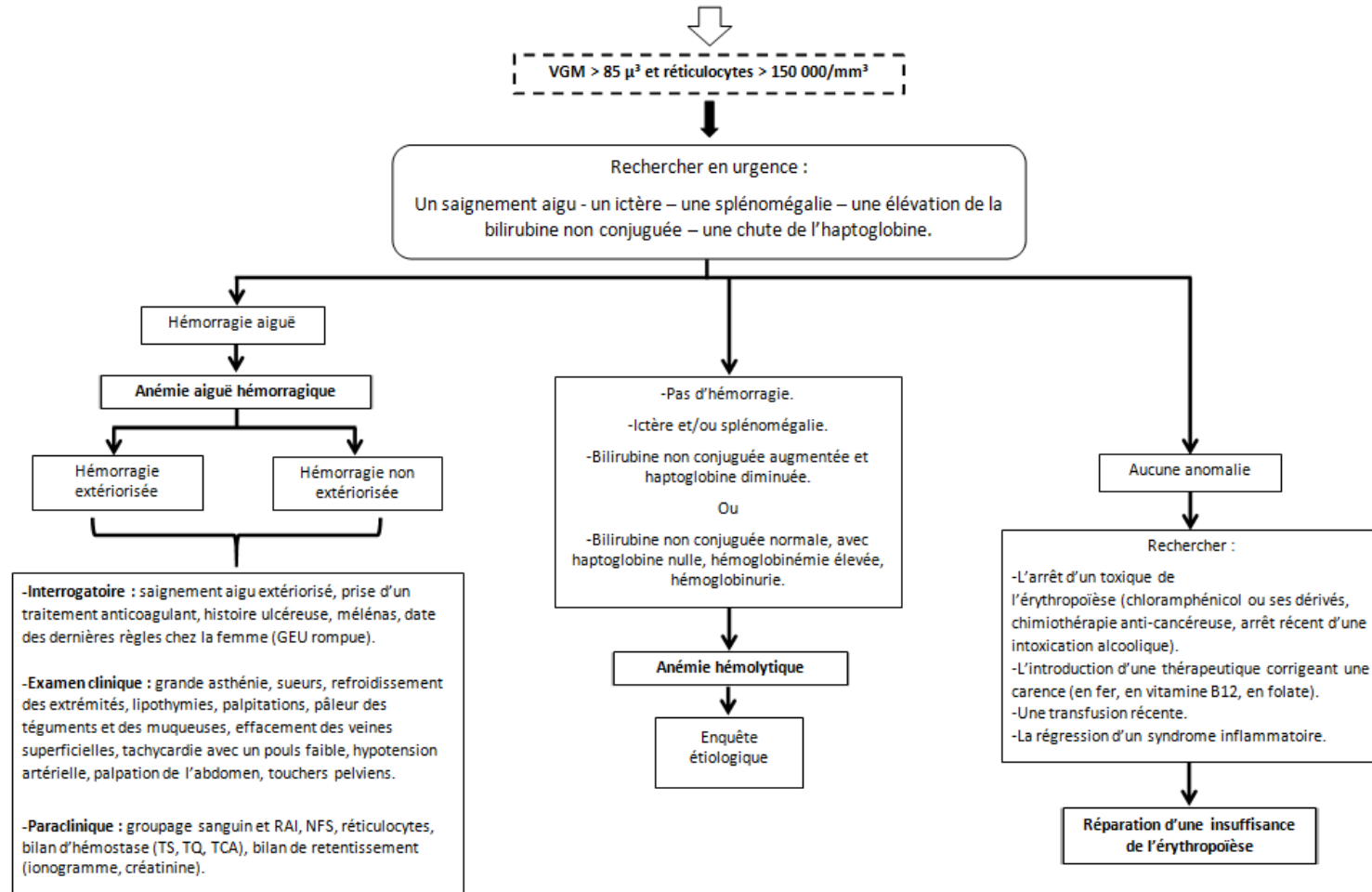
Chapitre 82 : CAT devant un syndrome hémorragique



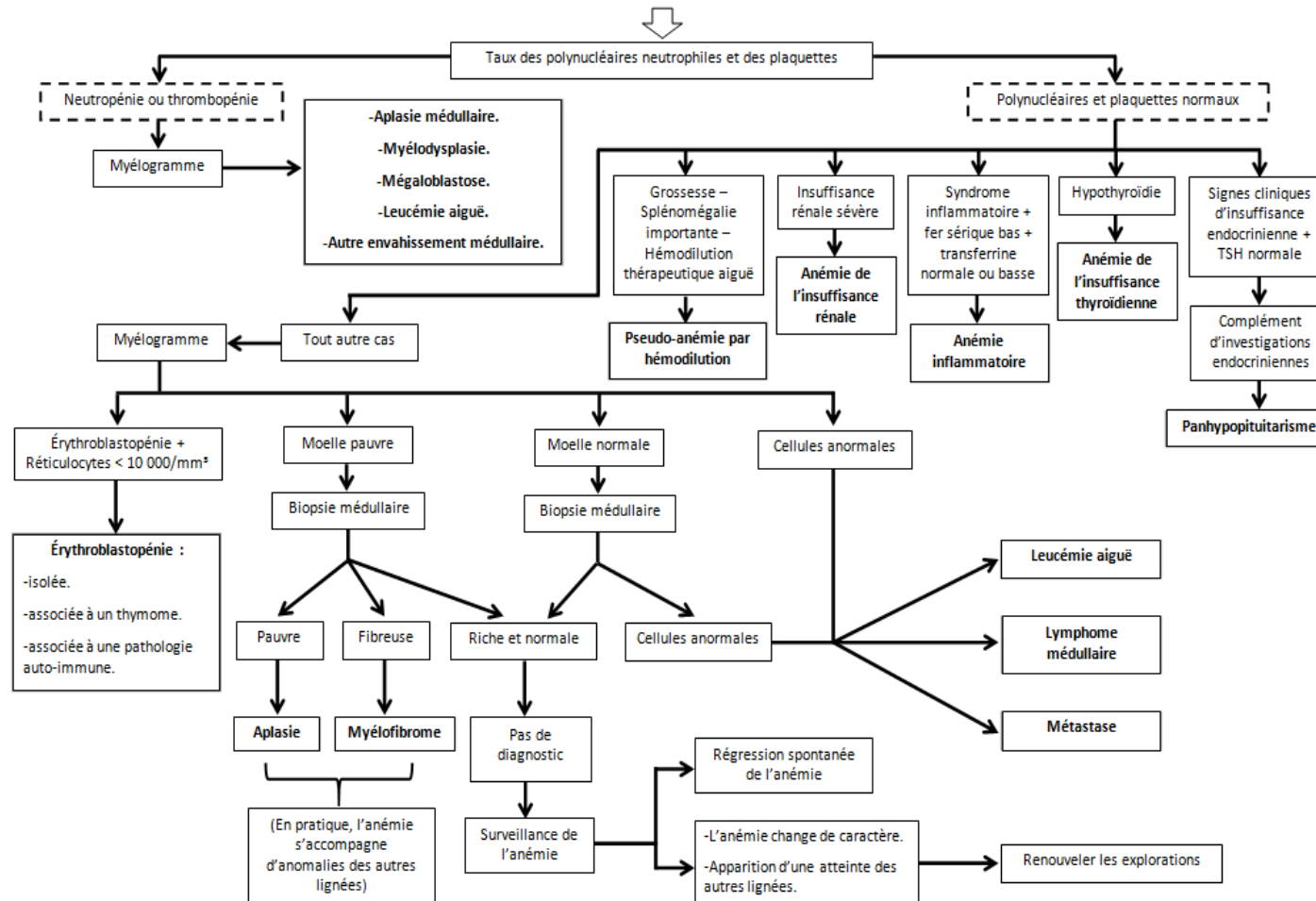
Chapitre 83 : CAT devant une anémie microcytaire



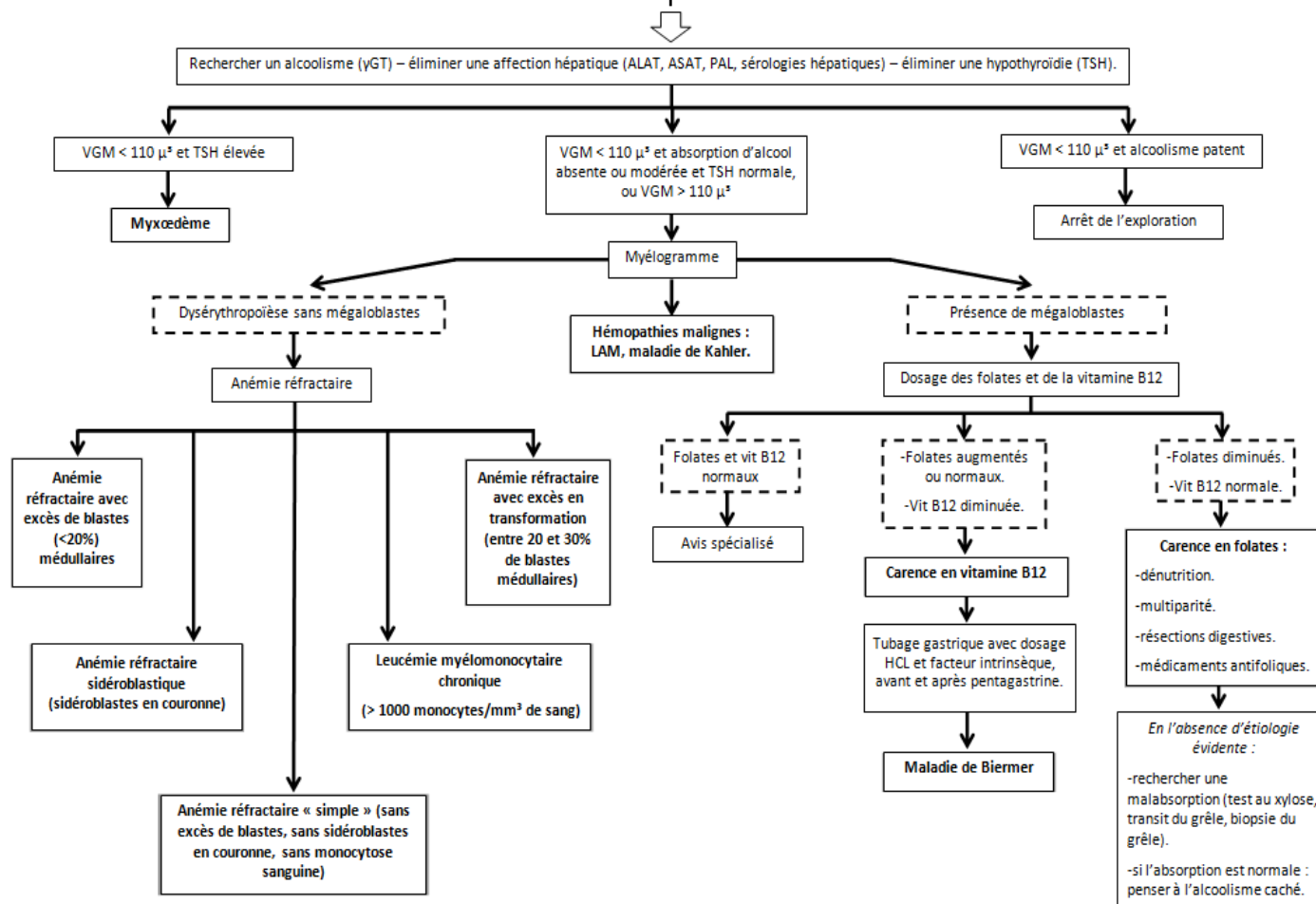
Chapitre 84 : CAT devant une anémie non microcytaire régénérative



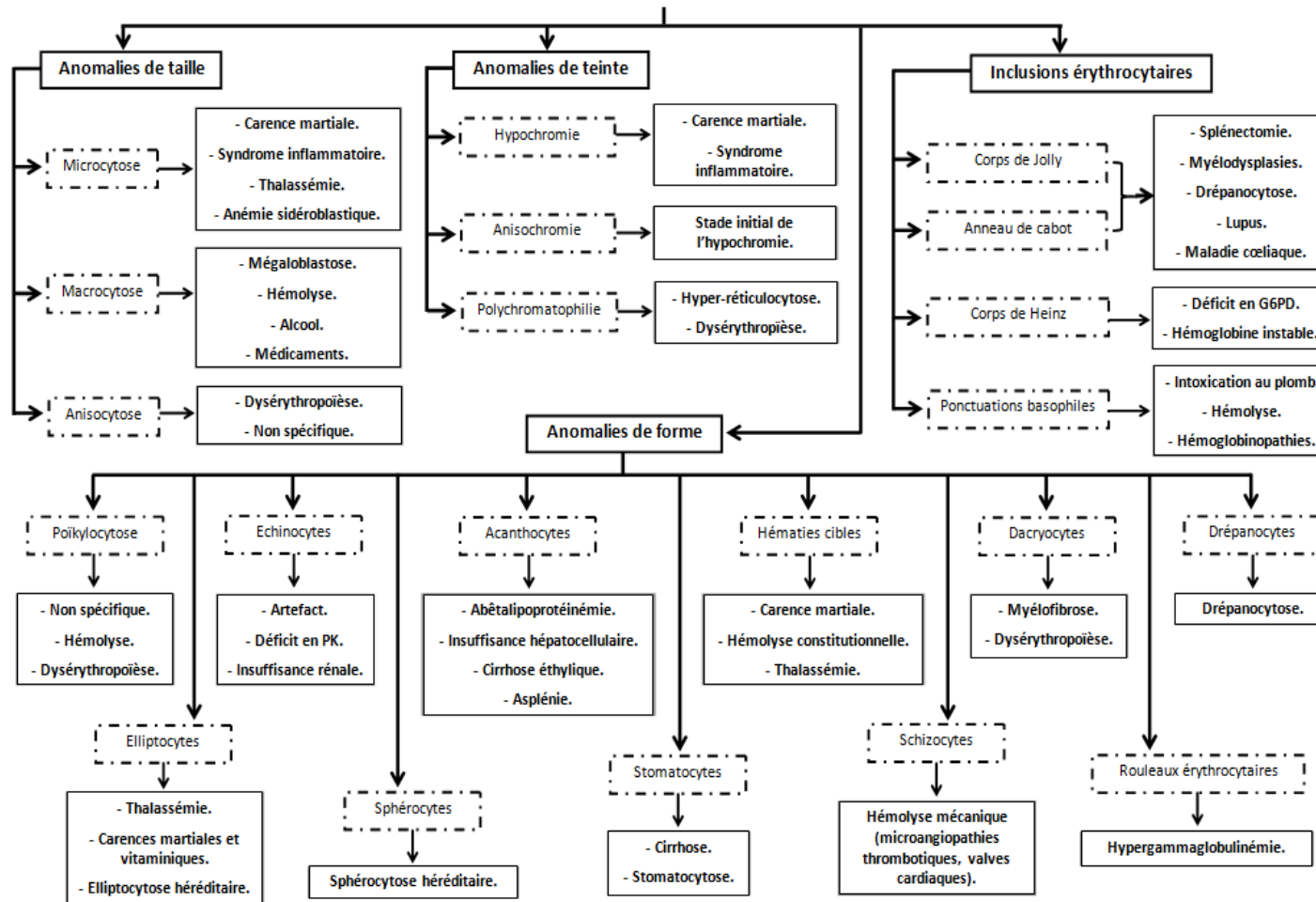
Chapitre 85 : CAT devant une anémie normocytaire arégénérative

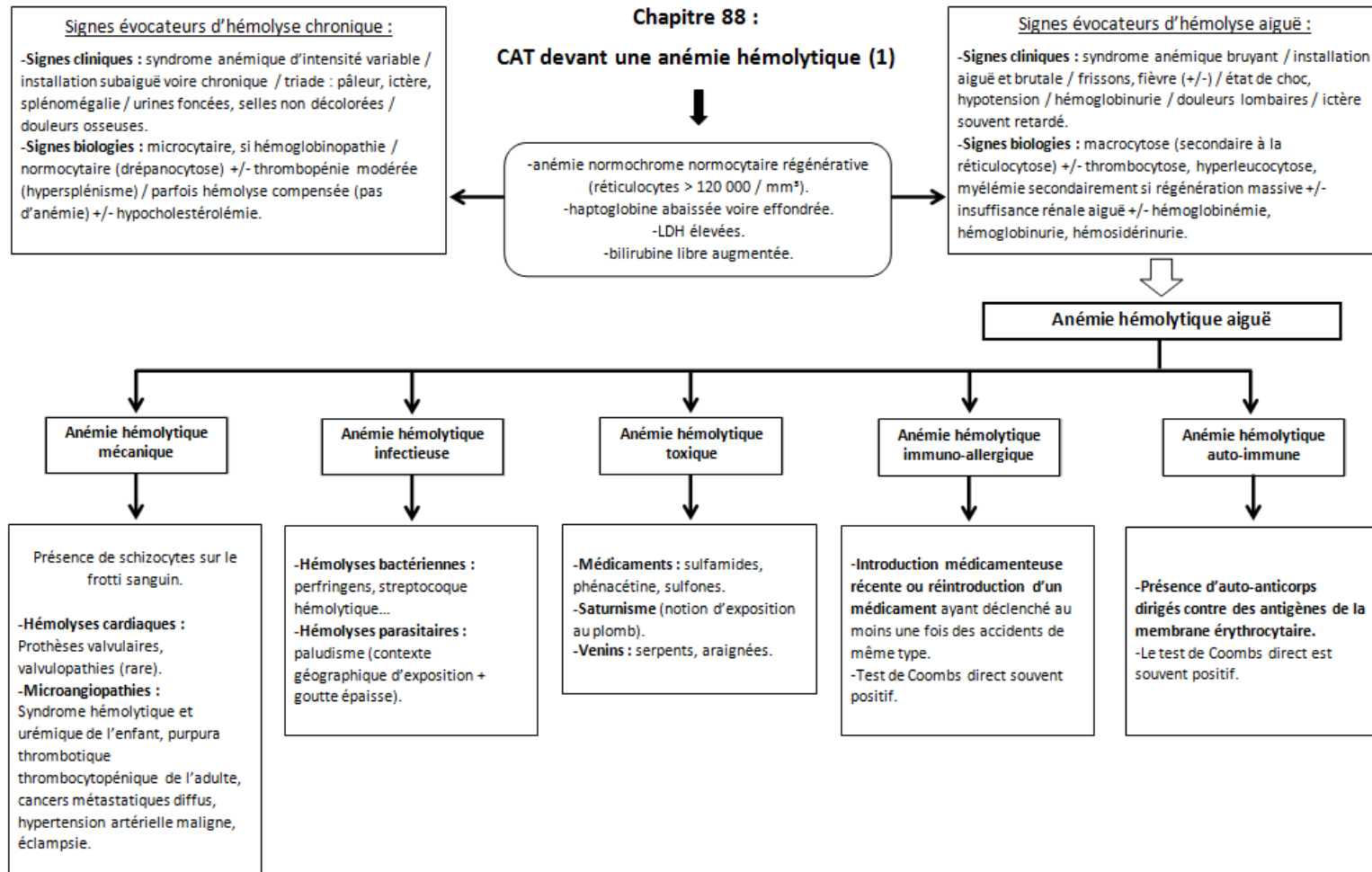


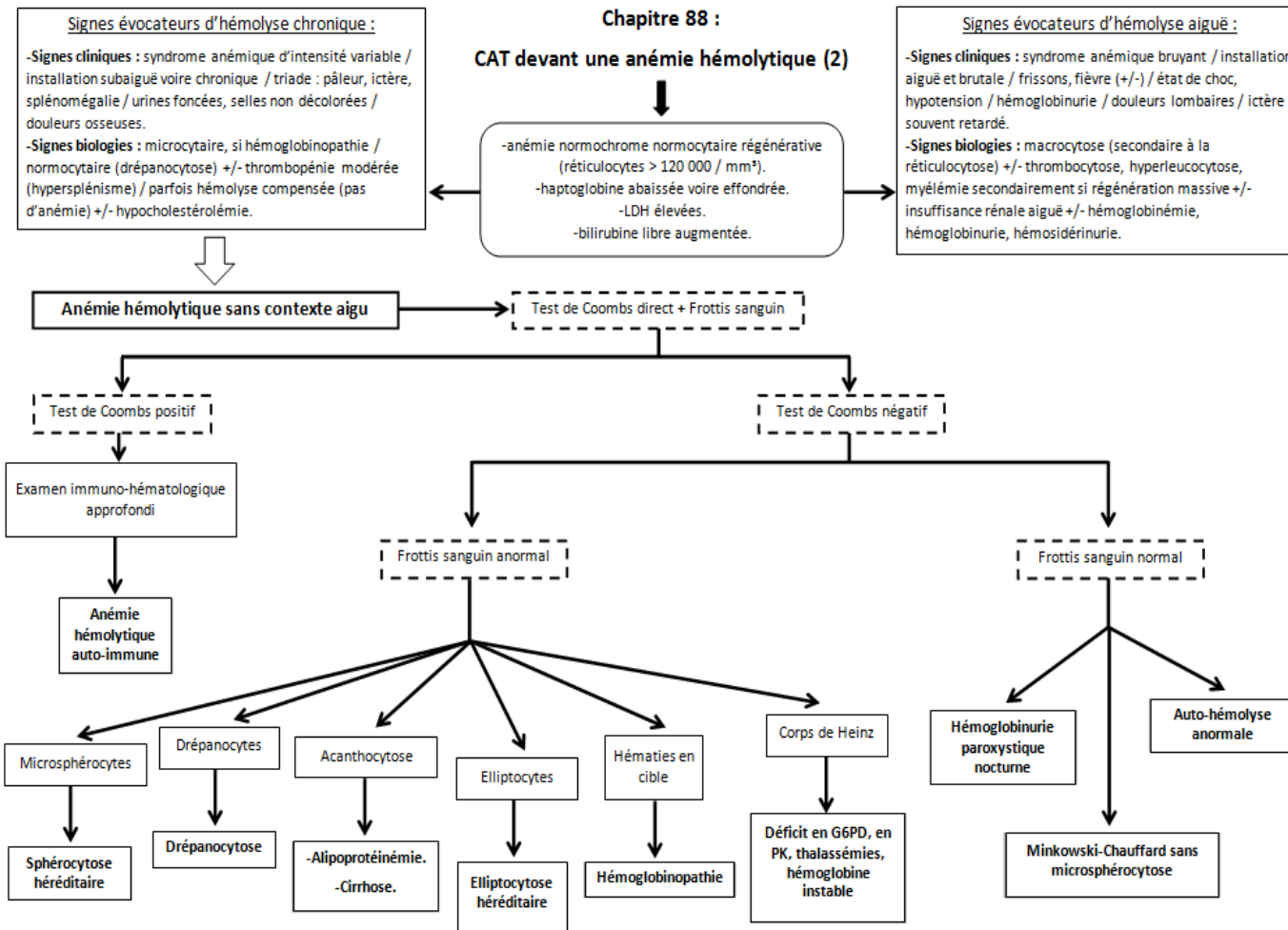
Chapitre 86 : CAT devant une anémie macrocytaire arégénérative



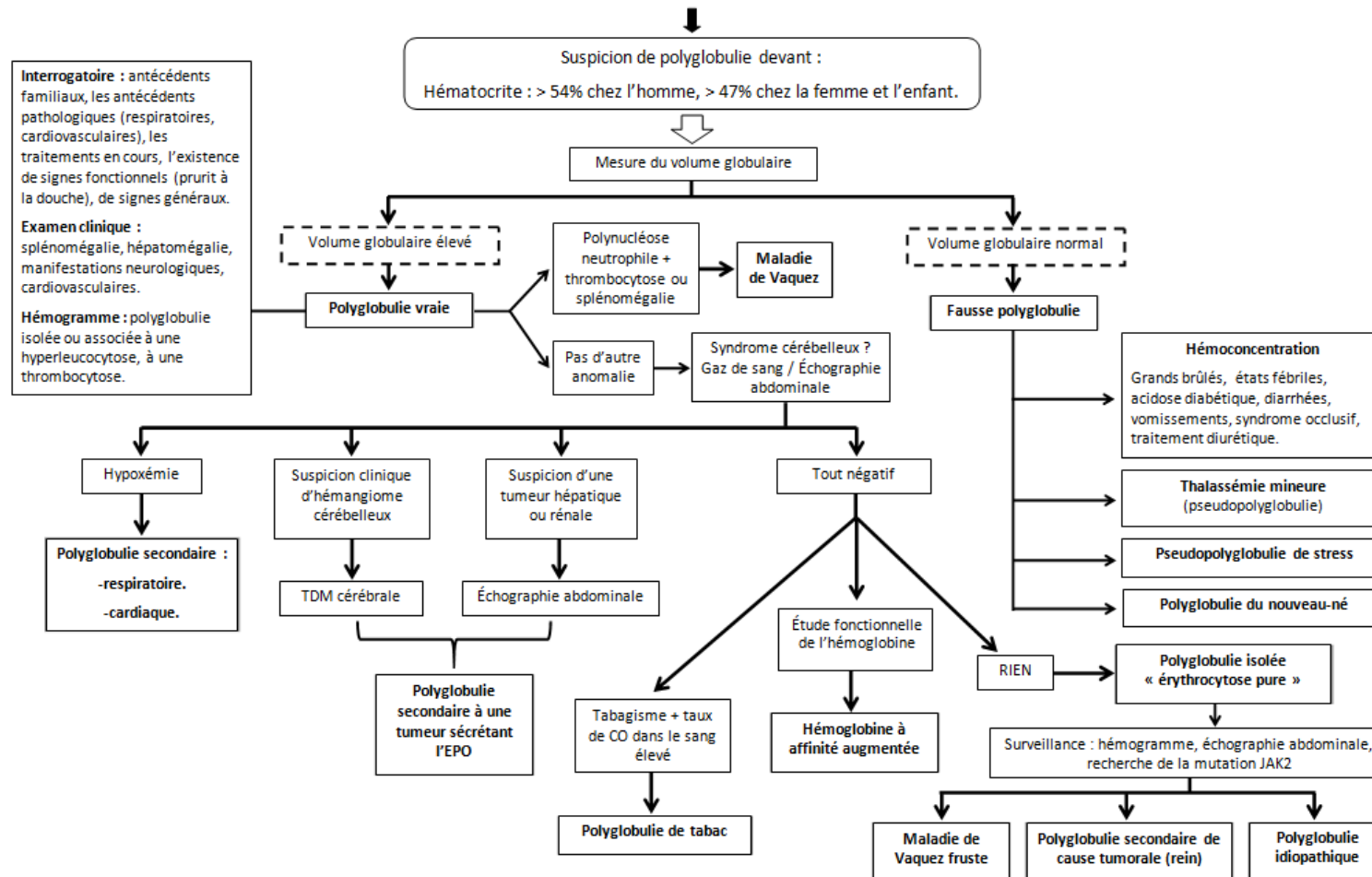
Chapitre 87 : CAT devant les anomalies morphologiques des hématies

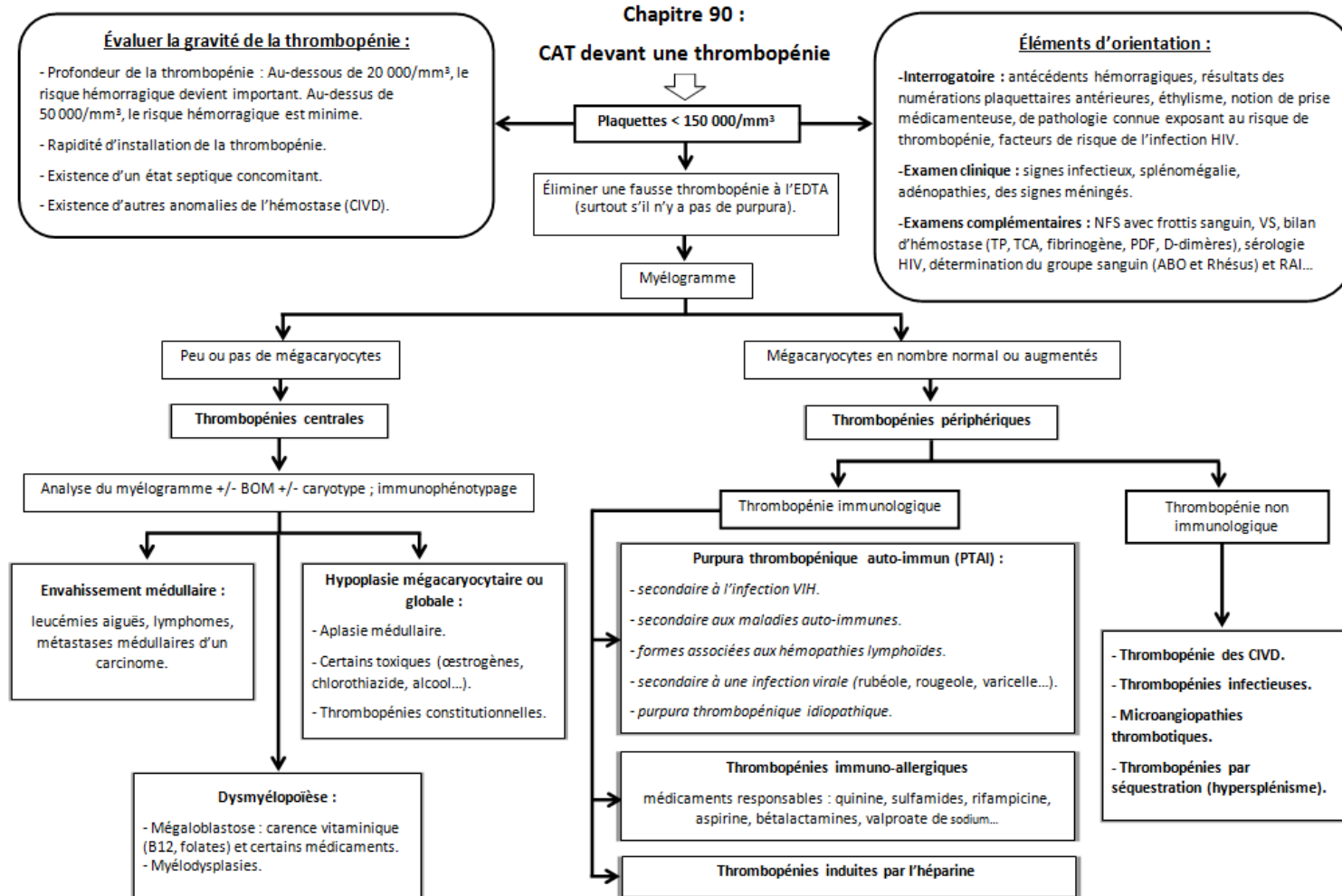




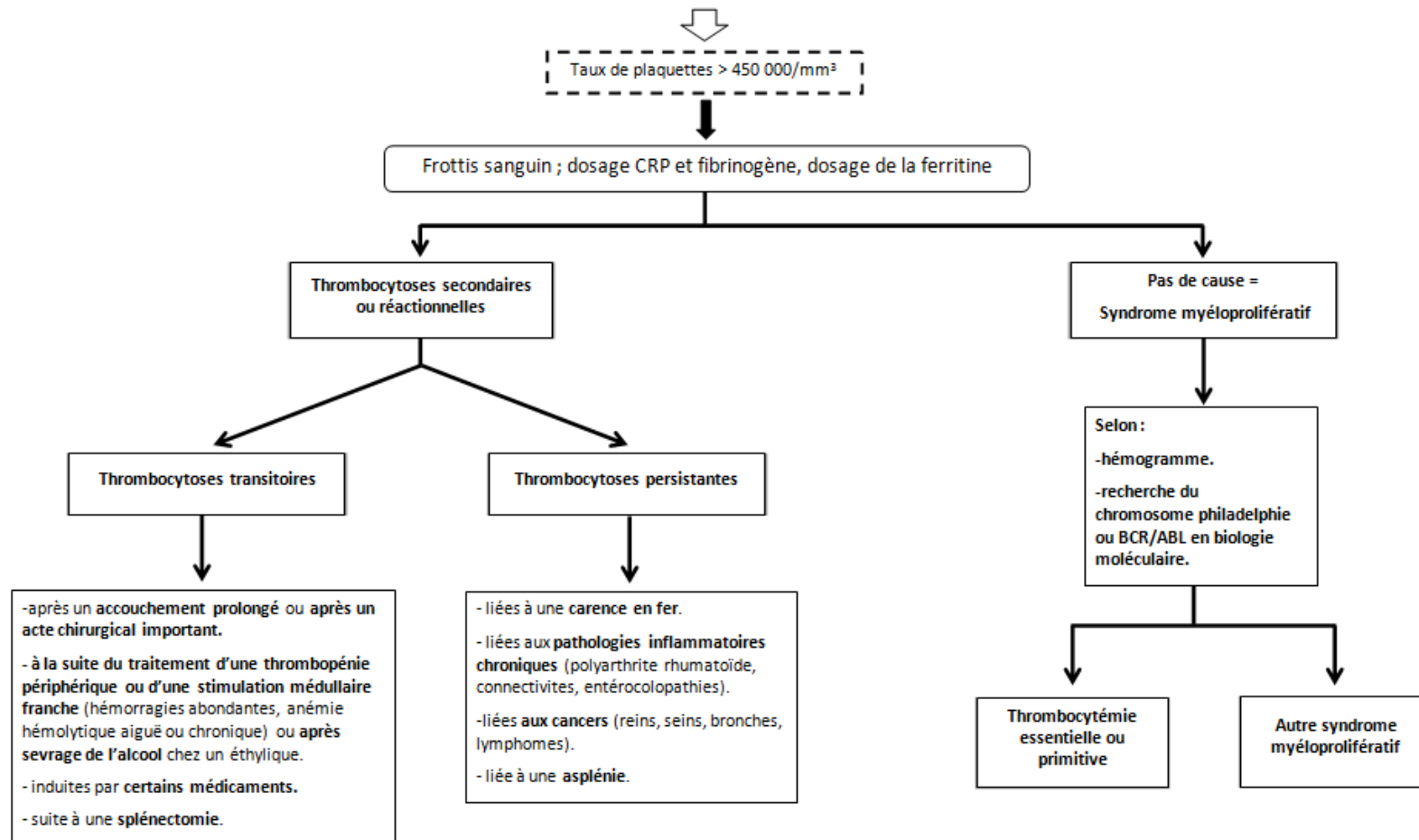


Chapitre 89 : CAT devant une polyglobulie

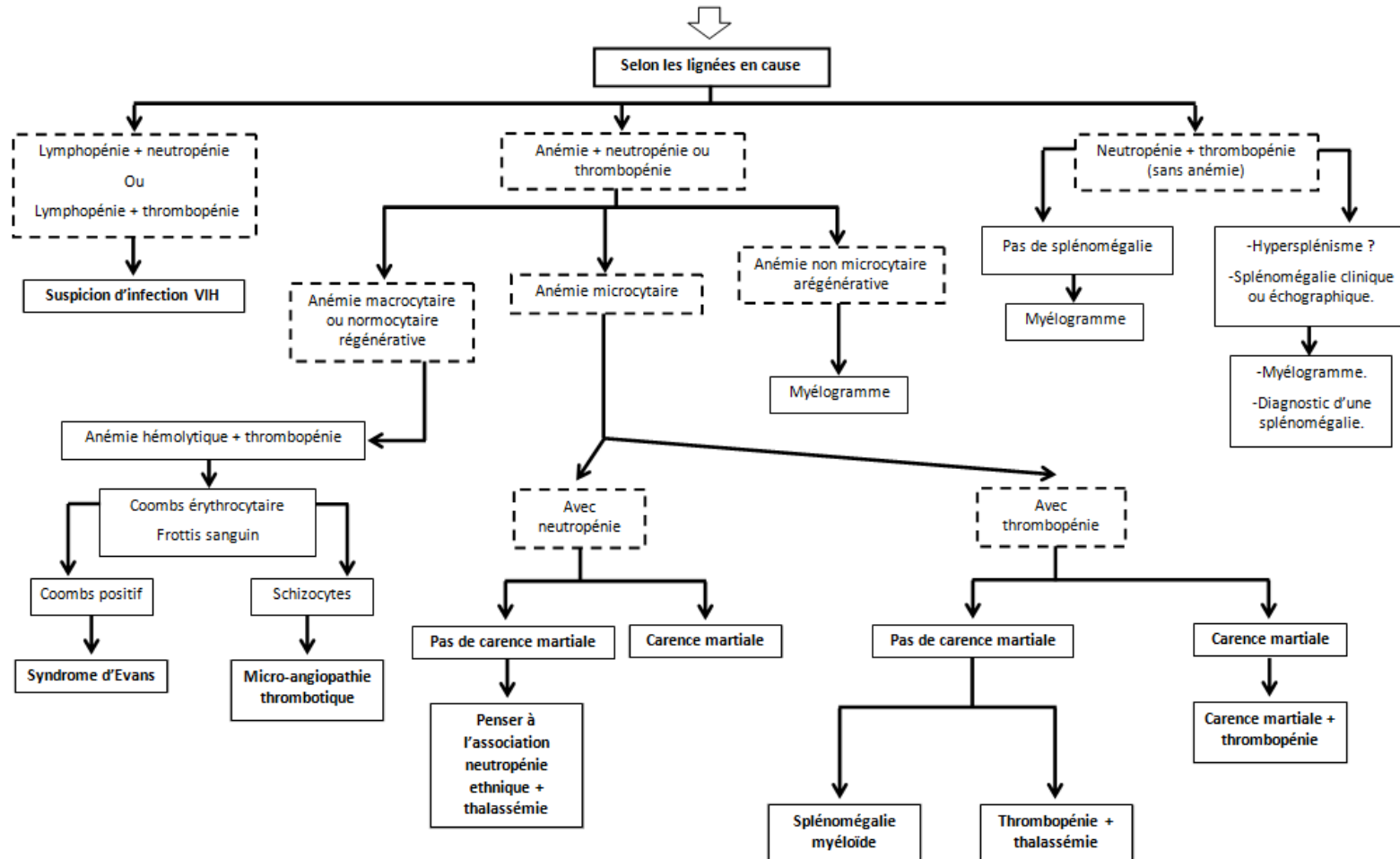


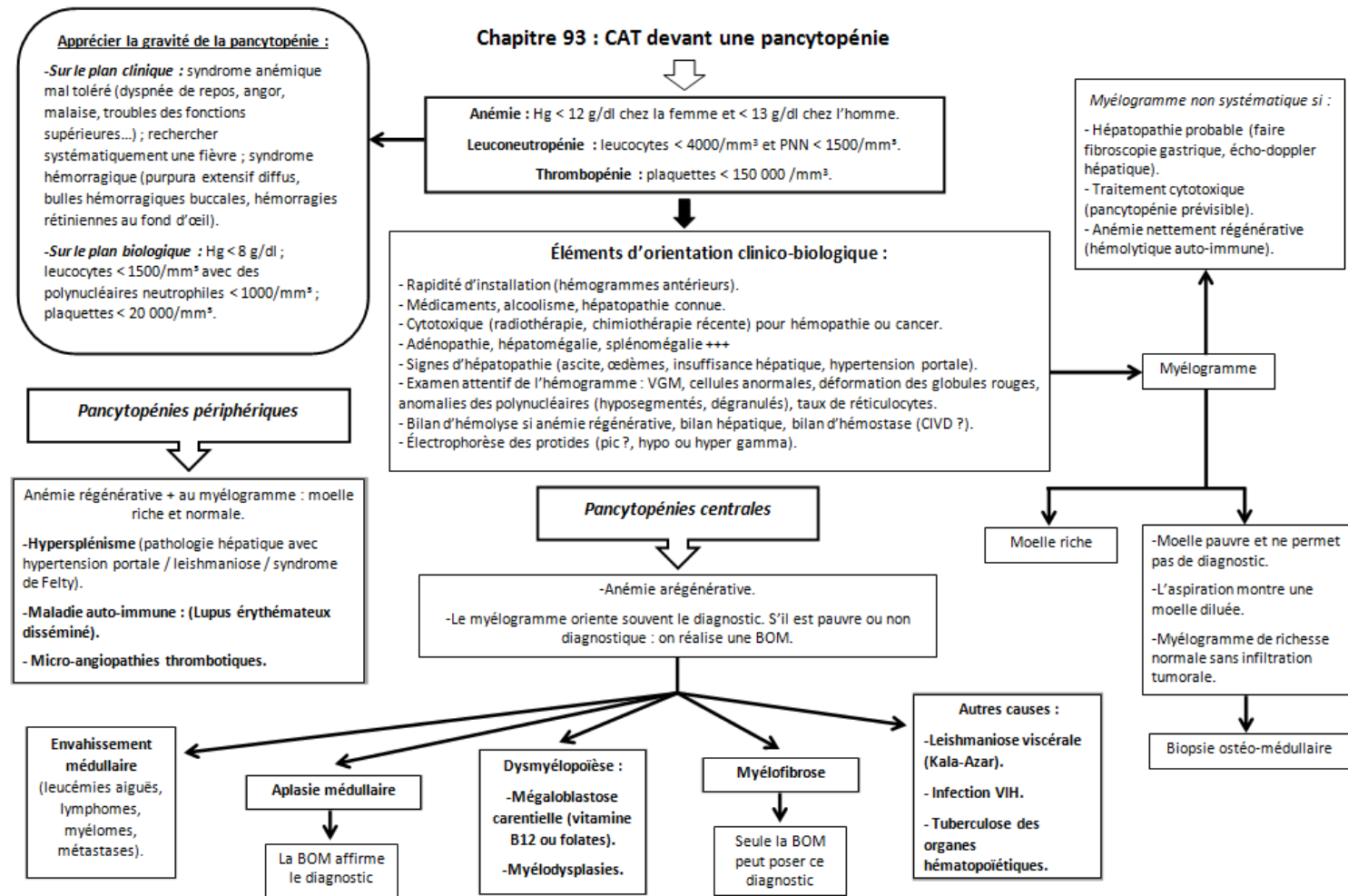


Chapitre 91 : CAT devant une hyperplaquettose

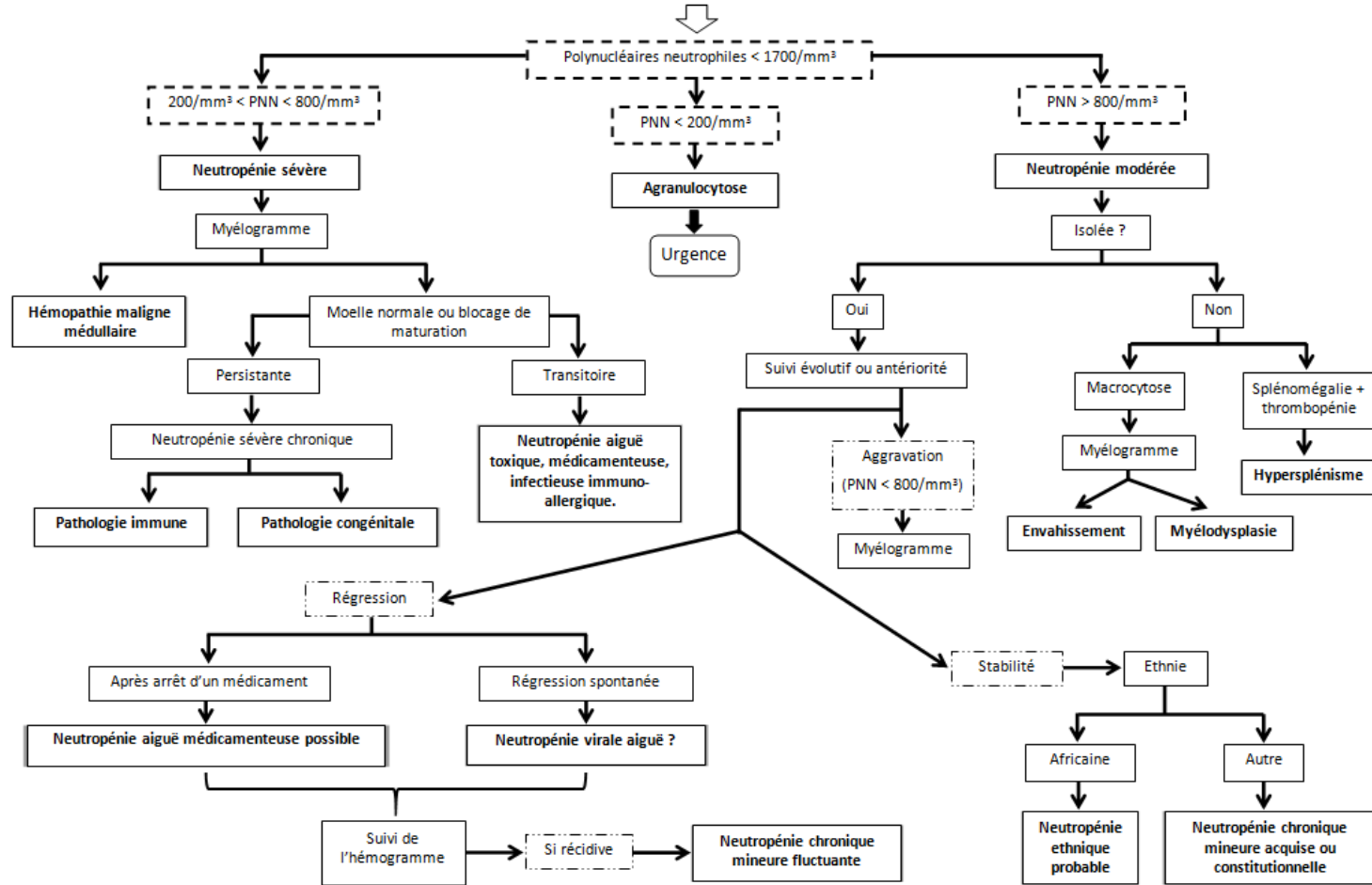


Chapitre 92 : CAT devant une bicytopénie

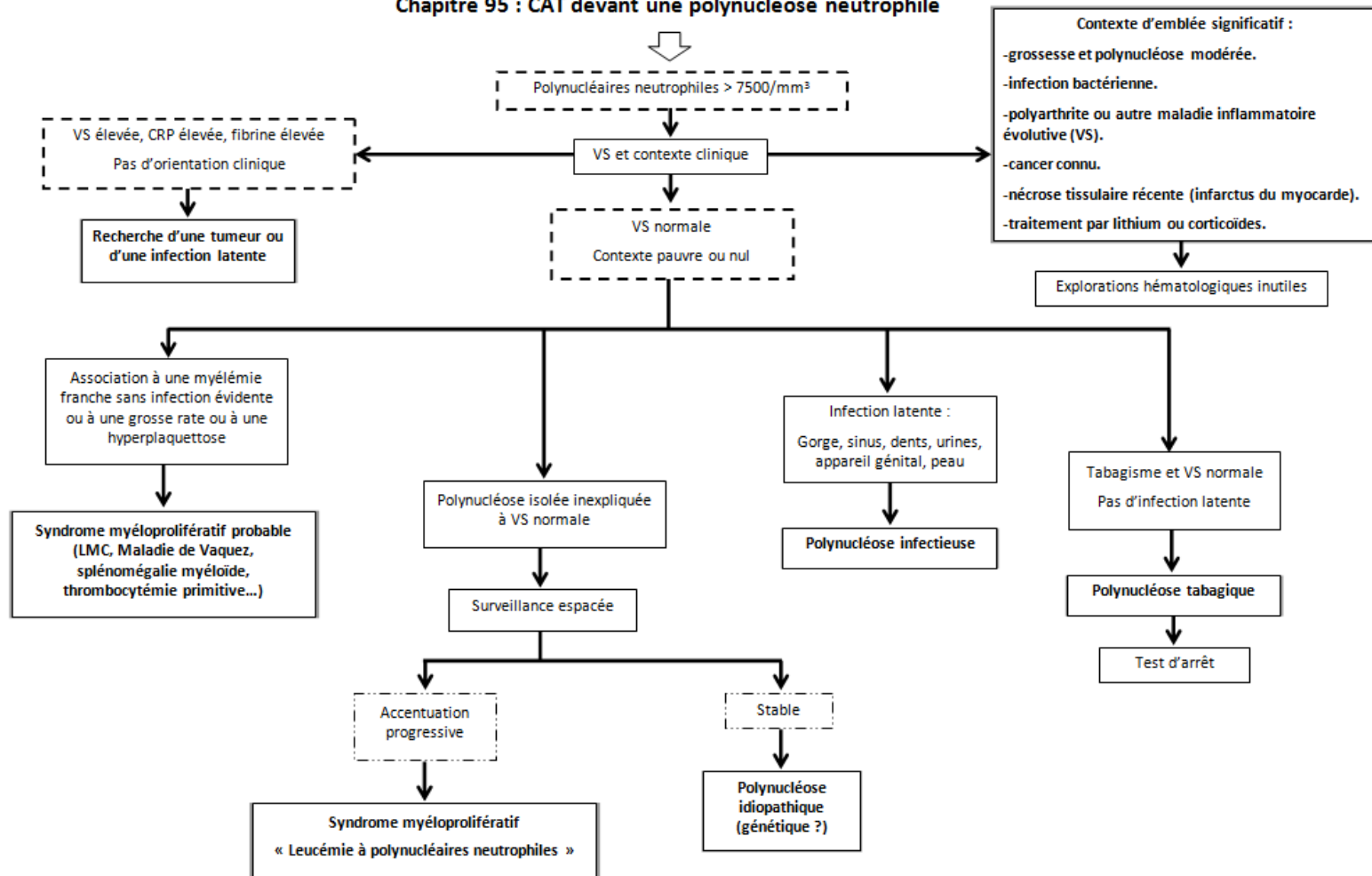




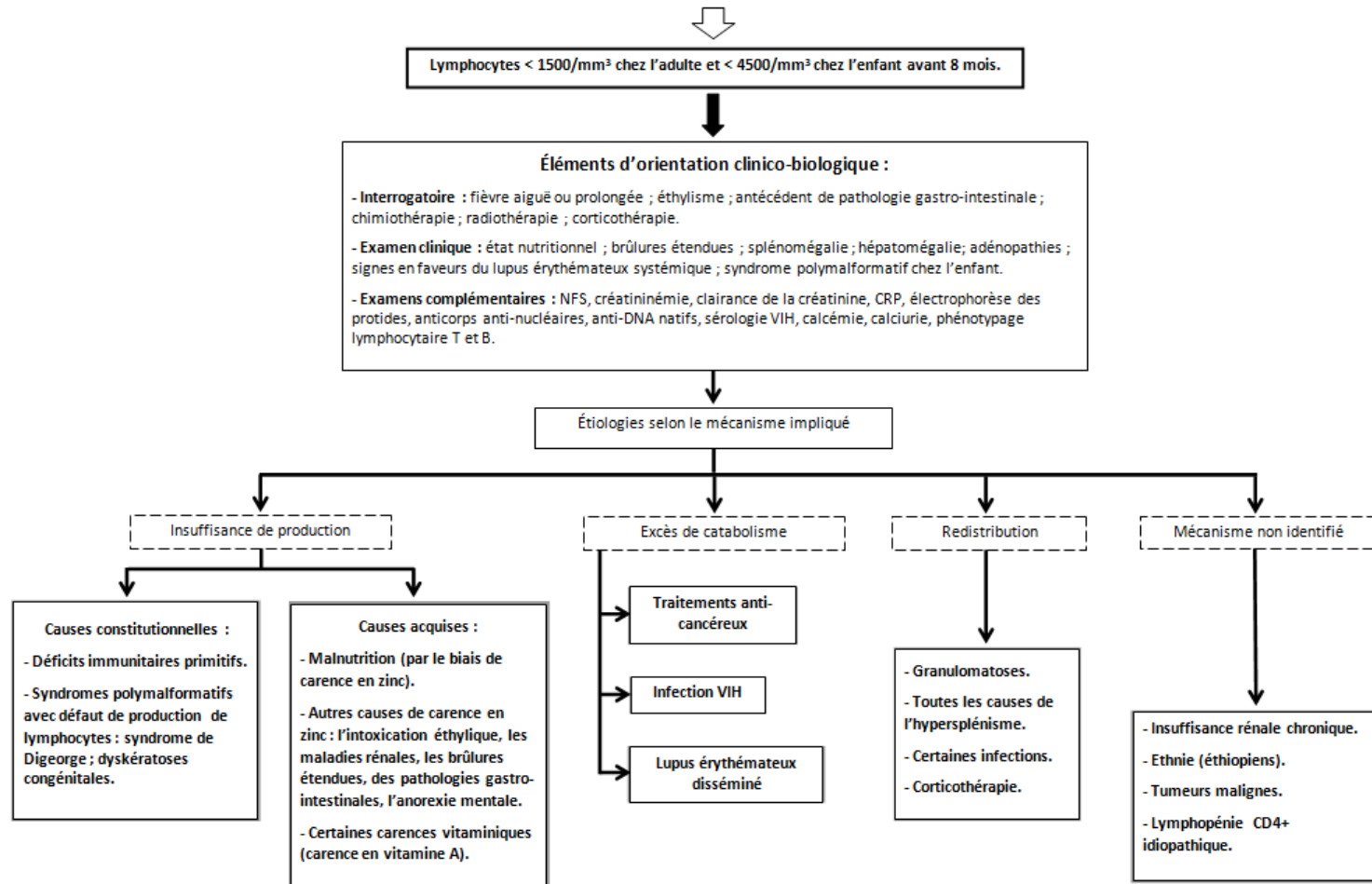
Chapitre 94 : CAT devant une neutropénie



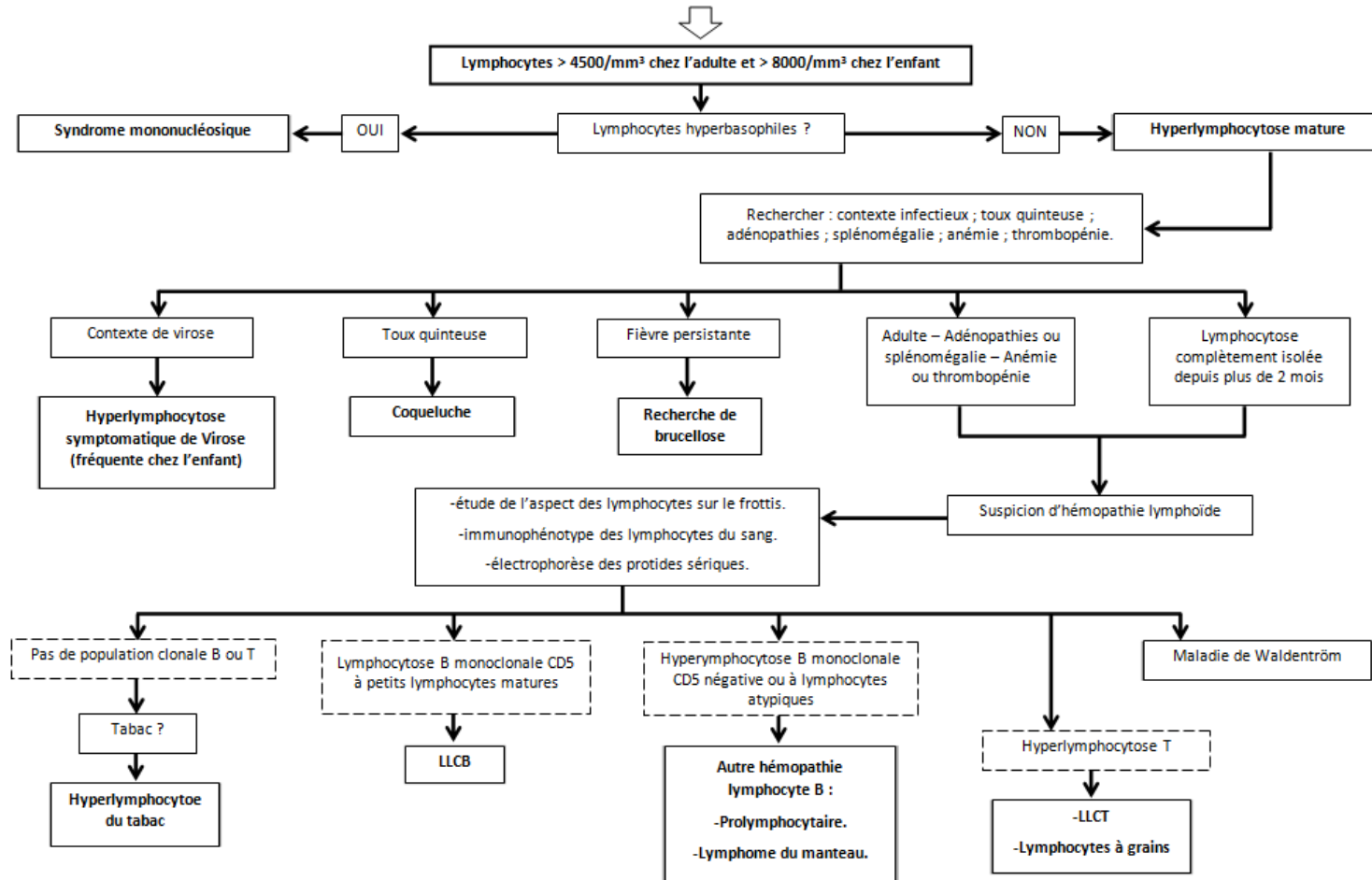
Chapitre 95 : CAT devant une polynucléose neutrophile



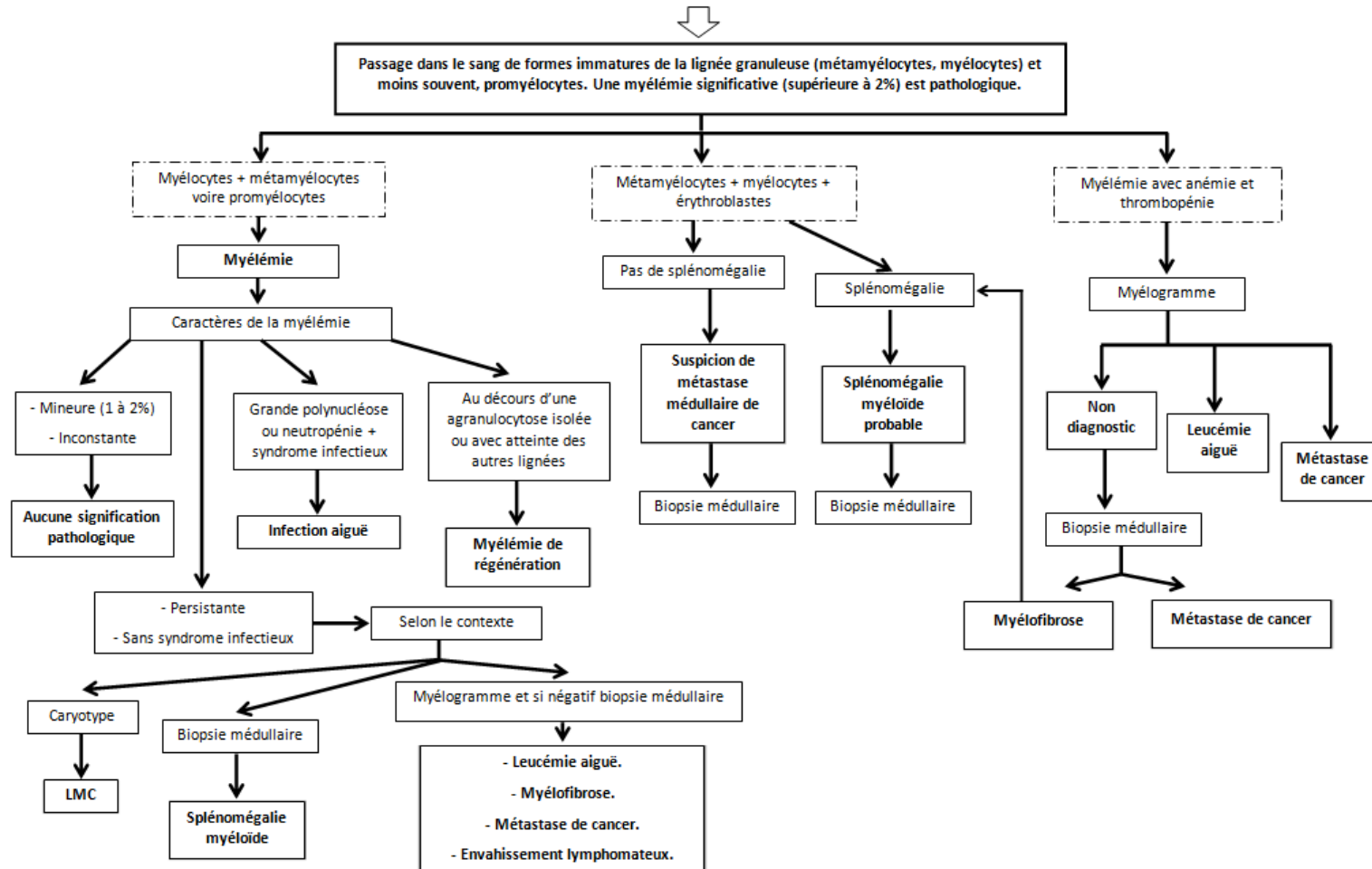
Chapitre 96 : CAT devant une lymphopénie



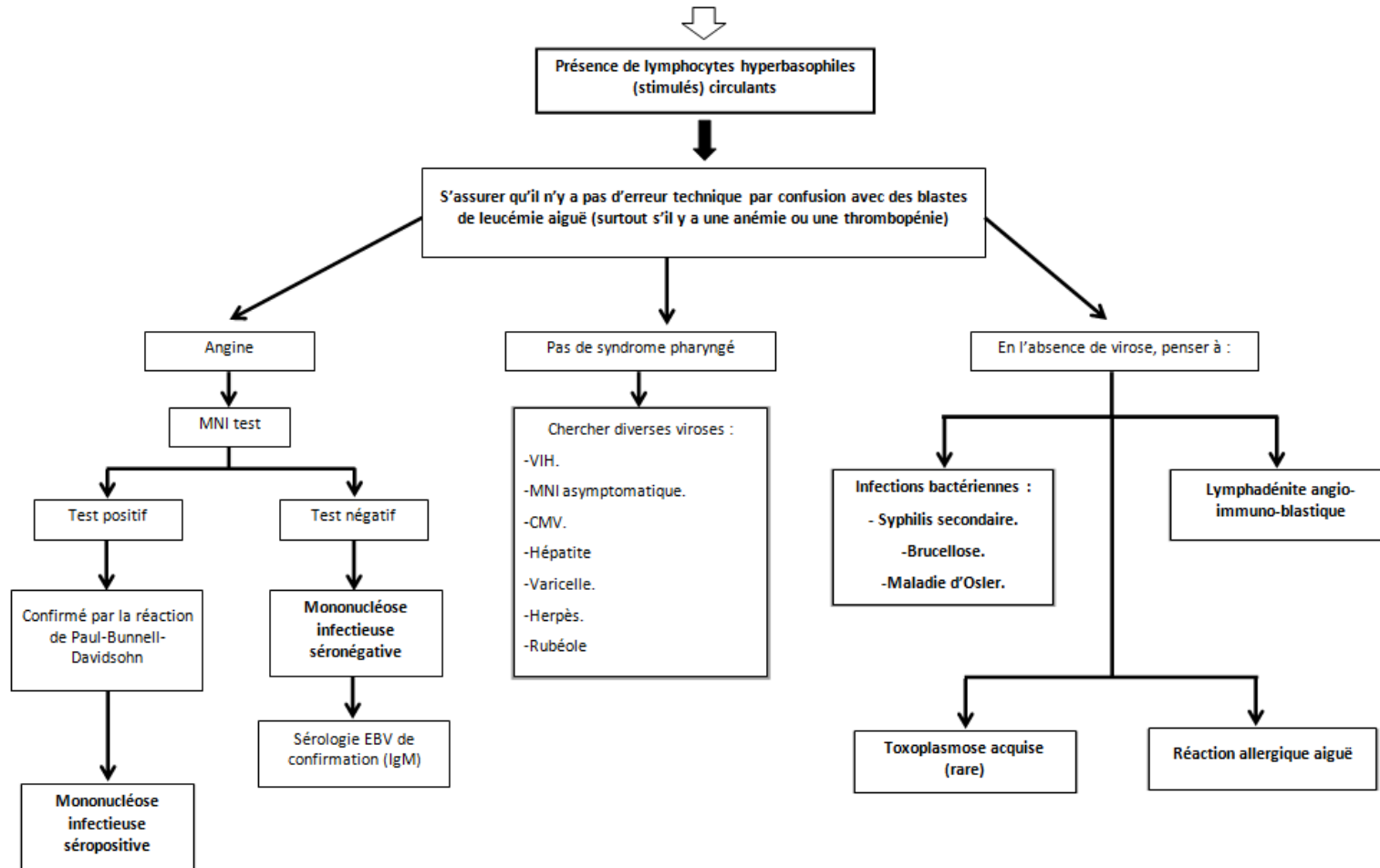
Chapitre 97 : CAT devant une hyperlymphocytose



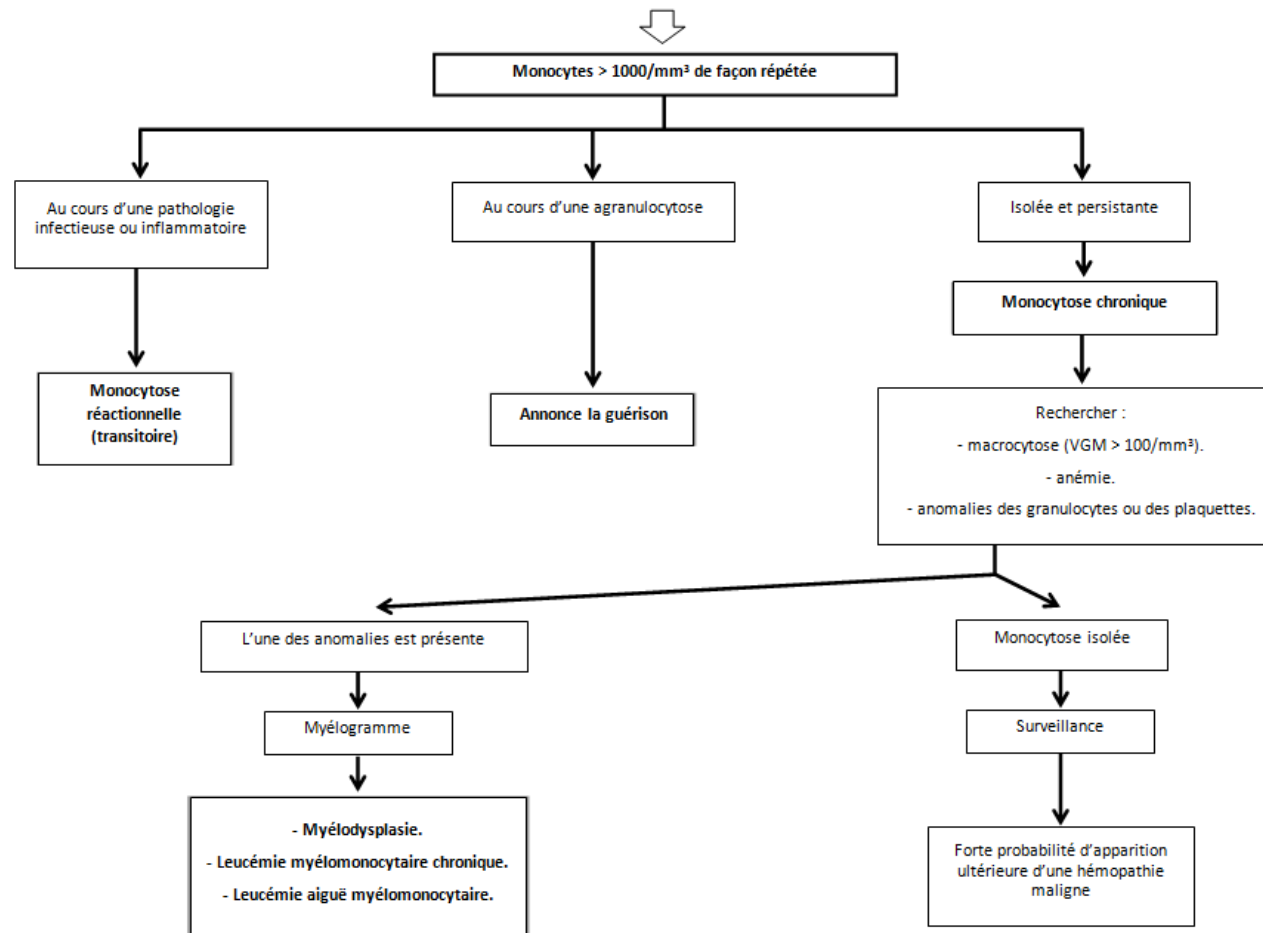
Chapitre 98 : CAT devant une myélémie



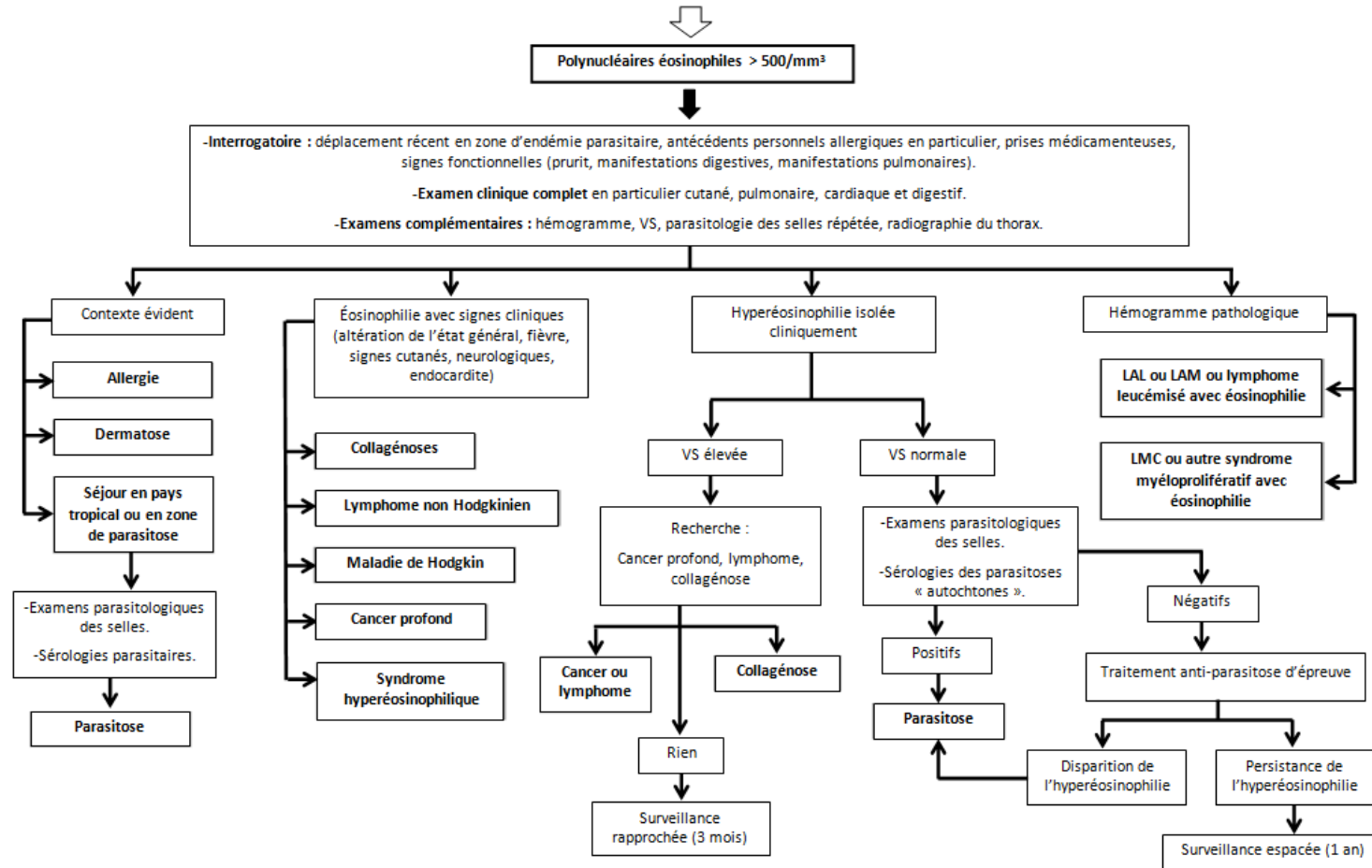
Chapitre 99 : CAT devant un syndrome mononucléosique



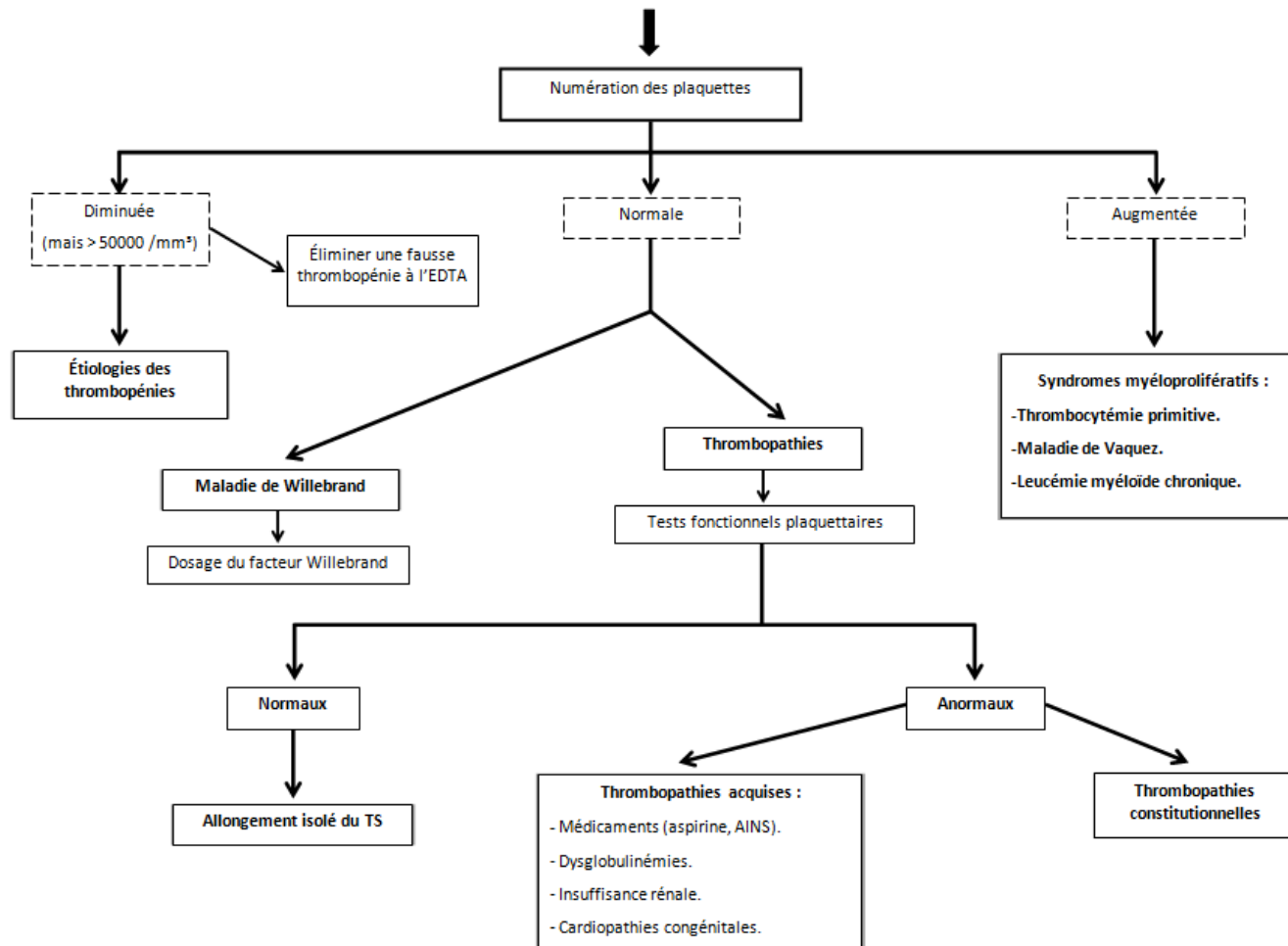
Chapitre 100 : CAT devant une monocytose



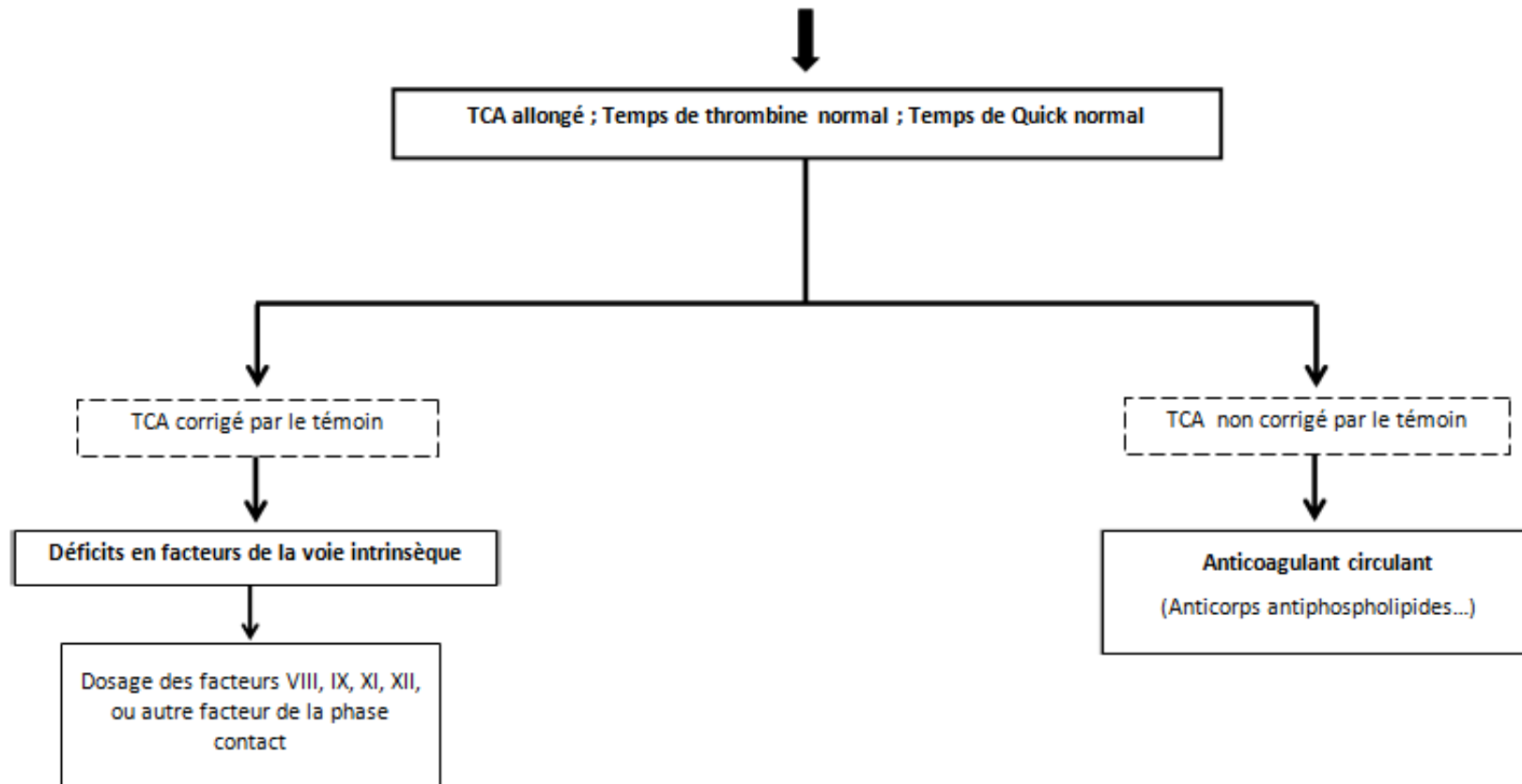
Chapitre 101 : CAT devant une hyperéosinophilie



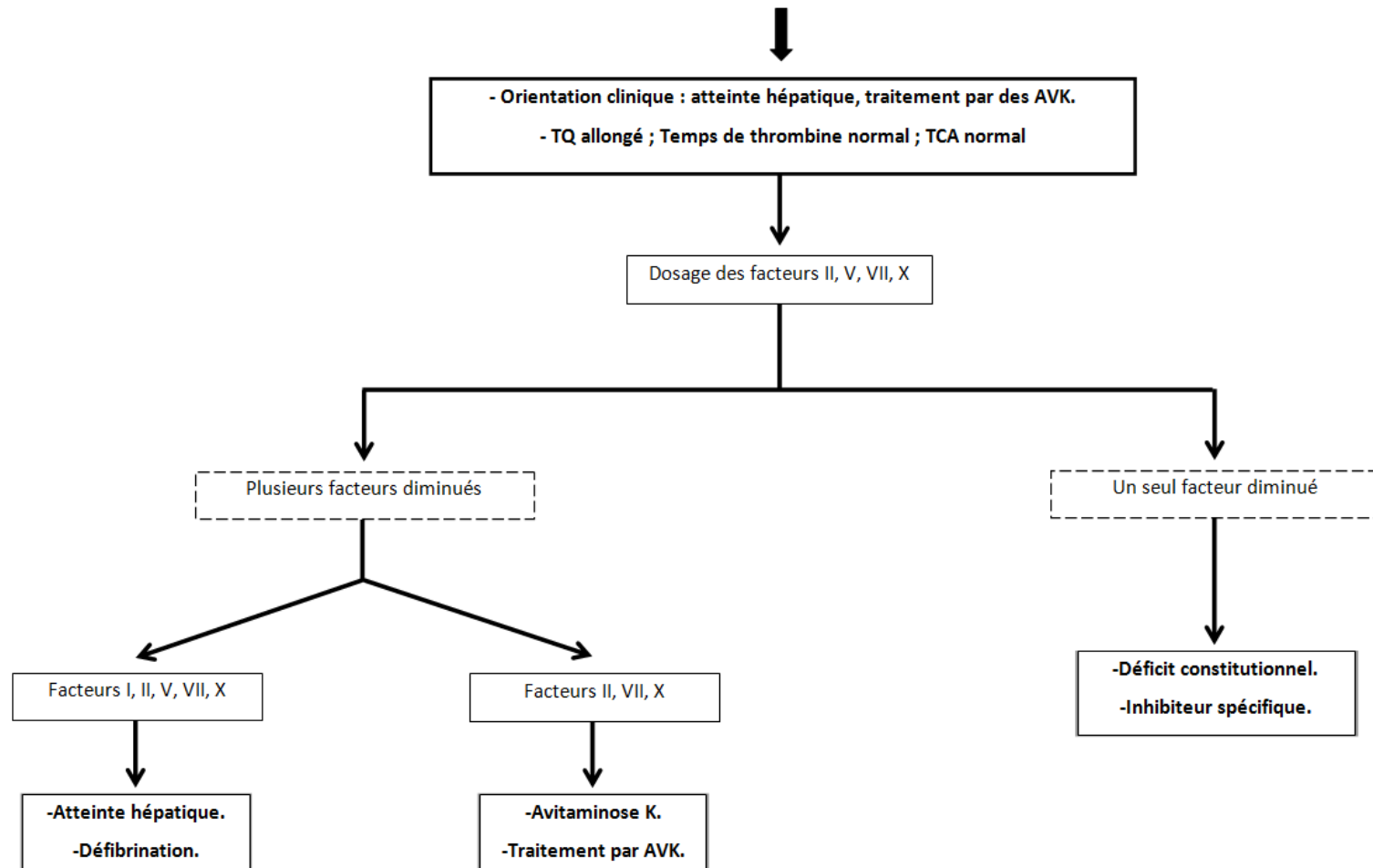
Chapitre 102 : CAT devant un temps de saignement allongé



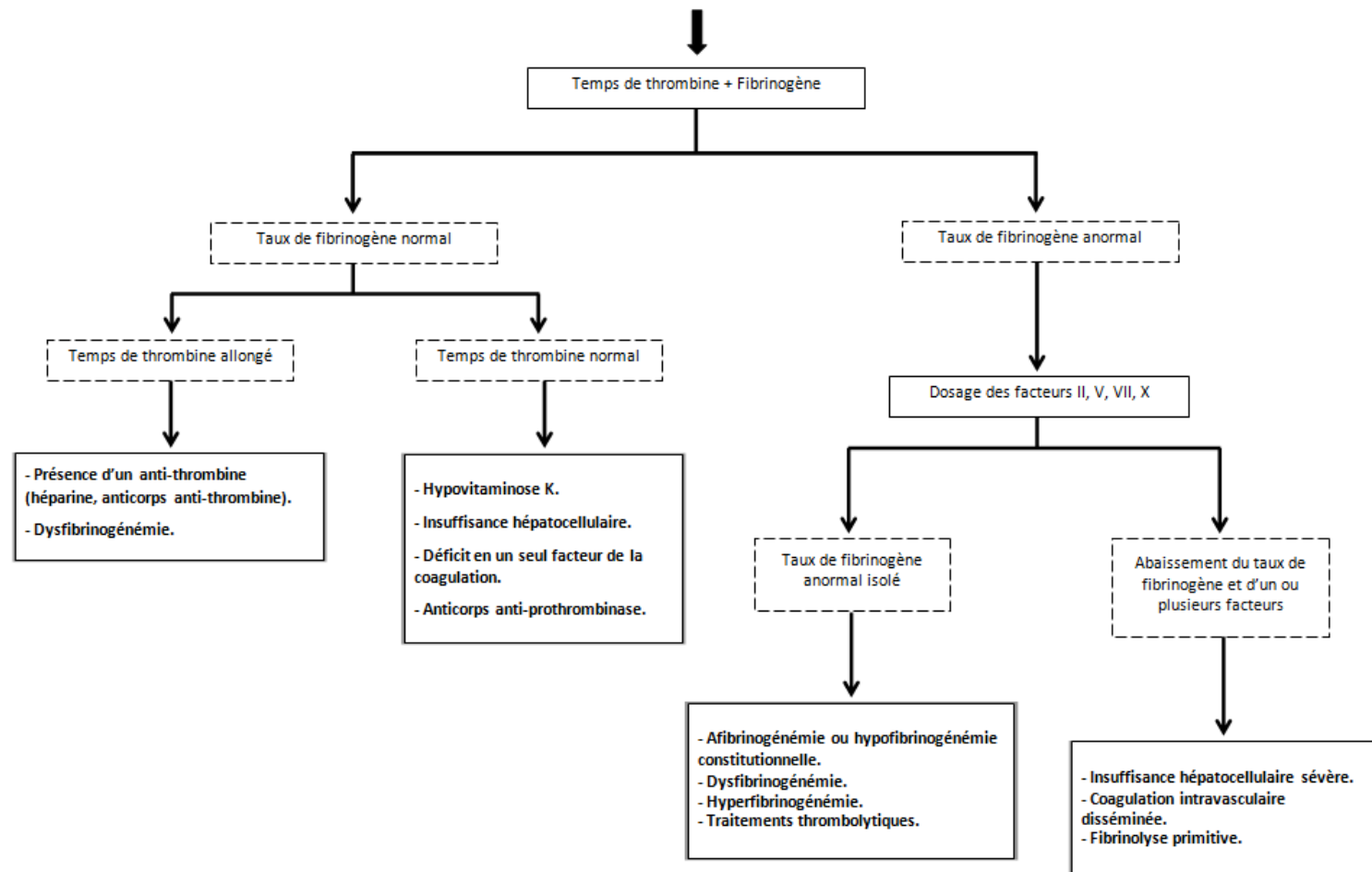
Chapitre 103 : CAT devant un allongement isolé de TCA



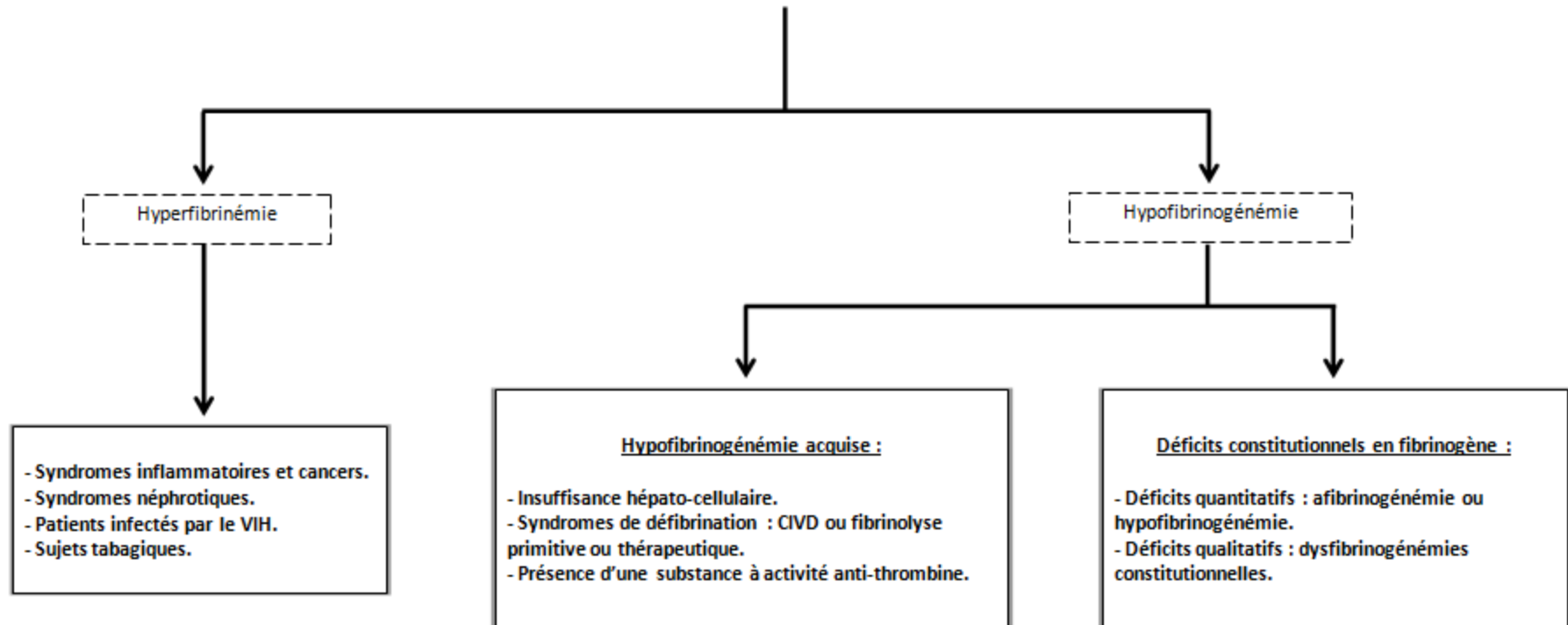
Chapitre 104 : CAT devant un allongement isolé du TQ




Chapitre 105 : CAT devant un allongement du TCA et du TQ




Chapitre 106 : Hyperfibrinémie / Hypofibrinogénémie





CONCLUSION



Ce guide est élaboré dans la perspective d'octroyer à l'étudiant en médecine un document qui va lui faciliter la familiarisation avec l'hématologie, et le subvenir avec des renseignements d'ordre pratique en la matière.

Nous espérons que les étudiants puissent y trouver une source de données leur permettant d'enrichir davantage leur stage hospitalier et d'accroître le bénéfice et le profit récoltés pendant leur passage par le service d'hématologie.



RÉSUMÉS



Résumé

Notre travail a consisté en l'élaboration d'un guide en hématologie destiné à l'étudiant en médecine durant son stage hospitalier.

À travers ce guide, nous essayons d'apporter à l'étudiant stagiaire l'information essentielle en hématologie, qui lui sera utile et bénéfique au cours de sa formation médicale.

Le guide aborde de manière simplifiée les chapitres suivants : les bases physiologiques de l'hématologie fondamentale, un rappel de la sémiologie hématologique, un passage en revue des examens complémentaires demandés en hématologie. En outre, le guide met l'accent sur les principales hémopathies aussi bien bénignes que malignes ; il expose également les modalités thérapeutiques en hématologie ainsi que les principales situations d'urgence en hématologie. Le dernier chapitre est consacré à des orientations diagnostiques.

Le tout est illustré par un ensemble de schémas, tableaux, clichés d'imagerie médicale et arbres décisionnels.

Summary

Our work consisted in the elaboration of a hematology guide intended for medical students during their clinical training.

Through this guide, we try to bring to the trainee student the essential information in hematology, which will be useful and beneficial for him during his medical training.

The guide approaches in a simplified way the following chapters : the physiological basis of the fundamental hematology, a reminder of the hematological semiology, a review of the several complementary examinations and tests requested in hematology. In addition, the guide focuses on the main malignant and benign blood diseases. It also exposes the therapeutic modalities as well as the main emergency situations in hematology. The last chapter is devoted to guidelines for diagnosis.

All is illustrated by a set of diagrams, tables, medical imaging photos and decision trees.

ملخص

الهدف من عملنا هذا هو إنجاز كتاب دليل لأمراض الدم موجه لفائدة طلبة الطب أثناء تدريبهم الإستشفائي. من خلال هذا الدليل, حاولنا أن نقدم للطالب المتدرب المعلومات الأساسية المتعلقة بعلم أمراض الدم و التي ستفيده في مساره التكويني.

الدليل يتطرق بطريقة مبسطة للفصول التالية :

تذكير بأسس علم أمراض الدم, تذكير بسميولوجيا علم أمراض الدم, واستعراض مختلف التحاليل الطبية و المقاطع الإشعاعية المتداولة في طب أمراض الدم, علاوة على ذلك, فإن الدليل يركز على أبرز أمراض الدم الحميدة و الخبيثة, كما يعرض الطرق المعتمدة في علاجها, إضافة إلى أهم حالات الطوارئ المتعلقة بأمراض الدم.

أما الفصل الأخير من الكتاب فقد خصص لبعض التوجيهات التشخيصية.

لقد تم تقديم محتوى هذا الدليل اعتمادا على جملة من الصور و الجداول و المقاطع الإشعاعية بالإضافة إلى

مخططات توضيحية على شكل أشجار قرار.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Hématologie clinique et biologique**
Gérard Sébahoun
Édition Arnette ; 2003.
2. **Hématologie tome 1**
Albert Najman / E. Verdy / G. Potron / F. Isnard
Édition Ellipse ; 1998.
3. **Abrégés hématologie et transfusion**
J. P. Lévy / B. Varet / J. P. Clauvel / F. Lefrère / A. Bezeaud / M. C. Guillin
Édition Masson ; 2001.
4. **Livre de l'interne : hématologie**
Brunot Varet
Édition Médecine–Sciences Flammarion ; 2007.
5. **Atlas de poche d'hématologie**
H. Thöml / H. Diem / T. Haferlach
Édition Médecine–Sciences Flammarion ; 2006.
6. **Aide-mémoire d'hémostase**
Michèle Gouault–Heilmann
Édition Médecine–Sciences Flammarion ; 1999.
7. **Biologie médicale : hématologie**
R. Fauchet ; N. Ifrah
Éditions médicales internationales ; 1995.
8. **Cahiers des ECN : hématologie**
L. Karlin / T. Coman
Édition Masson ; 2009.
9. **L'ECN en fiches : hématologie**
Emmanuel Bachy / Rach Houot
Édition Ellipse ; 2015.
10. **Sciences médicales : hématologie**
Atul B. Mehta / A. Victor Hoffbrand
Édition De Boeck ; 2003.

11. **Hématologie en pratique clinique : guide de diagnostic et de traitement**
Robert S. Hilman / Kenneth A. Ault / Henry M. Rinder
Édition Médecine-Sciences Flammarion ; 2007.
12. **Hémostase : de la physiologie à la pathologie**
Mhamed Harif
2006.
13. **Hémorragies et thromboses : du diagnostic aux traitements**
MM. Samama et collaborateurs
Édition Masson ; 2011.
14. **Pratique nouvelle de la transfusion sanguine**
Jean-Jacque lefrère
Édition Masson ; 2003.
15. **Hématologie et transfusion**
François lefrère
Édition De Boeck ; 2011.
16. **Prépa Pharma : hématologie**
Nicolas Duployez
Édition De Boeck ; 2017.
17. **Précis d'hématologie et d'oncologie**
R. Mertelsmann / M. Engelhardt / D.P. Berger
Édition Springer ; 2011.
18. **Campus illustré : hématologie**
Martin R. Howard / Peter J. Hamilton
Édition Masson ; 2004.
19. **Hématologie pratique**
Christian Binet
Édition Doin ; 1998.
20. **Les groupes sanguins érythrocytaires**
Pascal Baily / Jacques Chiaroni / Francis Roubinet
Édition John Libbey Eurotext ; 2015.

21. **Sémiologie hématologique**
J. L. Lejonc / M. Kuentz.
2012.
22. **Manuel d'hématologie, physiologie, tome 1**
Doudou Thiam
Édition L'Harmattan ; 2017.
23. **Manuel de sémiologie médicale**
J.Moline
Édition Masson ; 1992.
24. **Sémiologie clinique**
Jean Bariéty / Loïc Capron / Gilles Gâteau
Édition Masson ; 2009.
25. **Cancérologie / Hématologie**
Jérôme Alexandre
Édition Masson ; 2011.
26. **Hematology in clinical practice**
Robert Hillman / Kenneth Ault / Michel Leporrier / Henry Rinder
2010.
27. **Hematology: Basic principles and practice**
Hoffman Ronald / Edward J. Benz. Jr / Sanford J. Shattil / Bruce Furie...
2008.
28. **Hematology in practice**
Betty Ciesla
2011.
29. **Manual of clinical hematology**
Joseph J. Mazza
2001.
30. **Hematology: Clinical principles and applications**
Bernadette F. Rodak / George A. Fritsma / Elaine M. Keohane
2011.

- 31. Aspects morphologiques des cellules sanguines normales**
X. Troussard, E. Cornet
EMC, 2015.
- 32. Cytologie et histologie médullaire**
G. Sébahoun, X. Troussard
EMC, 2010.
- 33. Cytoponction ganglionnaire. Technique, analyse des frottis, valeur diagnostique**
K. Maloum, C. Settegrana
EMC, 2016.
- 34. Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie en flux**
M. Costopoulos, M. Le Garff-Tavernier
EMC, 2016.
- 35. Système HLA**
A. Cesbron Gautier, K. Gagne, C. Retière, A. Devys, J.-D. Bignon
EMC, 2007.
- 36. Niches hématopoïétiques et cellules souches**
B. Quesnel
EMC, 2012.
- 37. Hématopoïèse normale et sa régulation**
F. Delhommeau, A. Najman
EMC, 2016.
- 38. Métabolisme du fer : physiologie et pathologie**
C. Beaumont, R. Girot
EMC, 2010.
- 39. Groupes sanguins de nature glucidique**
J. Chiaroni, F. Roubinet, P. Bailly
EMC, 2014.
- 40. Groupes sanguins de nature protéique**
J. Chiaroni, F. Roubinet, P. Bailly
EMC, 2015.

41. **Hémoglobine : structure et fonction**
H. Wajcman
EMC, 2013.
42. **Introduction à la démarche diagnostique de l'hémostase**
P.-E. Morange, H. Chambost, M.-C. Alessi
EMC, 2014.
43. **Exploration de l'hémostase primaire**
M.-G. Huisse, D. Faille, N. Ajzenberg
EMC, 2015.
44. **Exploration de la coagulation**
A Bezeaud, MC Guillin
EMC, 2001.
45. **Physiologie et exploration de la fibrinolyse**
P. Gaussem, E. Anglés-Cano
EMC, 2014.
46. **Purpura thrombopénique immunologique**
B. Godeau
EMC, 2015.
47. **Thrombopénies**
B. Godeau, P. Bierling
EMC, 2012.
48. **Hyperéosinophilies et syndromes hyperéosinophiliques**
J.-E. Kahn, F. Legrand, M. Capron, L. Prin
EMC, 2011.
49. **Neutropénies constitutionnelles et acquises**
J. Donadieu, O. Fenneteau
EMC, 2005.
50. **Anémies par trouble du métabolisme du fer**
F. Bauduer
EMC, 2009.

- 51. Diagnostic des anémies macrocytares**
P. Casassus
EMC, 2015.
- 52. Anémies macrocytares carencielles de l'adulte et du sujet âgé**
E. Andrès, K. Serraj
EMC, 2011.
- 53. Anémies hémolytiques d'origine membranaire**
J. Delaunay, L. Garçon
EMC, 2009.
- 54. Déficits en glucose-6-phosphate déshydrogénase**
H. Wajcman
EMC, 2013.
- 55. Anémies hémolytiques dues à des déficits en enzymes érythrocytaires autres que la G6PD**
H. Wajcman
EMC, 2014.
- 56. Hémoglobines anormales**
H. Wajcman
EMC, 2014.
- 57. Drépanocytose de l'adulte**
F. Lionnet, K. Stankovic, R. Girot
EMC, 2009.
- 58. Syndromes thalassémiques**
M. de Montalembert
EMC, 2008.
- 59. Anémies hémolytiques auto-immunes**
M. Michel
EMC, 2016.
- 60. Leucémie myéloïde chronique**
D. Rea, J.-M. Cayuela
EMC, 2014.

- 61. Leucémie lymphoïde chronique**
B. Cazin, A. Delmer, F. Cymbalista, V. Leblond, R. Letestu, V. Levy, O. Tournillac, X. Troussard
EMC, 2013.
- 62. Myélome multiple**
T Facon, I Yakoub-Agha, X Leleu
EMC, 2003.
- 63. Lymphome de Hodgkin de l'adulte**
C. Fermé, O. Reman
EMC, 2011.
- 64. Classification et facteurs pronostiques des leucémies aiguës**
C. Preudhomme, L. Llopis, N. Boissel
EMC, 2012.
- 65. Microangiopathies thrombotiques**
J. Gay, A. Stépanian, L. Gilardin, L. Galicier, A. Veyradier, P. Coppo
EMC, 2013.
- 66. Maladie de Willebrand**
E. Fressinaud, D. Meyer
EMC, 2008.
- 67. Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires**
J.-F. Schved
EMC, 2008.
- 68. Traitements de l'hémophilie**
J.-F. Schved
EMC, 2009.
- 69. Transfusion sanguine (I). Organisation, bases immunologiques et produits sanguins labiles**
J.-J. Lefrère, G. Andreu, C. Barisien, P. Bierling, B. Danic, P. Morel, T. Peyrard, T. Schneider, J.-Y. Muller
EMC, 2012.

- 70. Transfusion sanguine (II). Sécurité, pratique clinique et événements indésirables**
J.-J. Lefrère, G. Andreu, F. Arnaud, C. Barisien, F. Bijou, J.-M. Boiron, S. Laperche, M. de Montalembert, P. Morel, Y. Ozier, T. Peyrard, T. Schneider, J.-Y. Muller
EMC, 2012.
- 71. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques**
R. Costello, G. Venton, J. Colle, Y. Labiad, P. Poullin
EMC, 2016.
- 72. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications**
N. Dhédin, J.-P. Vernant
EMC, 2010.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون اختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

دليل أمراض الدم موجه لفائدة طالب الطب أثناء التدريب الإستشفائي

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/02/20

من طرف

السيدة فاطمة الزهراء رحالي

المزودة في 07 فبراير في سلا

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

أمراض الدم السريرية - دليل - طالب - تدريب - تدريب إستشفائي خارجي.

اللجنة

الرئيس

ل. مهمال

السيد

المشرف

أستاذ في أمراض الدم السريرية

إ. تازي

السيد

أستاذ مبرز في أمراض الدم السريرية

م. آيت عامر

السيد

أستاذ مبرز في أمراض الدم الحيوية

س. زاوي

السيدة

الحكام

أستاذة مبرزة في علم العقاقير