

Hématologie Générale

*Connaissances indispensables
En Hématologie
À la fin des études médicales
Société Française d'Hématologie 2001*

1 - Urgences

- Connaître les anomalies cliniques qui justifient la prescription en urgence d'un hémogramme ou d'un bilan d'hémostase
- Connaître les anomalies de l'hémogramme et du bilan d'hémostase qui justifient l'appel d'urgence d'un spécialiste

2 - Anémies :

- **Connaître la durée de vie des globules rouges, des polynucléaires neutrophiles, des plaquettes.**
- Énoncer le critère biologique qui, en fonction de l'âge et du sexe, définit en pratique une anémie.
- Énoncer les signes cliniques du syndrome anémique et les éléments de tolérance d'une anémie.
- Énoncer les mécanismes physiopathologiques des anémies.
- Décrire l'hémogramme et les modifications biochimiques du sang permettant de définir une anémie par hémorragie aiguë, une anémie microcytaire, une anémie macrocytaire, une anémie arégénérative, une anémie hémolytique.
- Énumérer et savoir interpréter les examens nécessaires pour préciser les mécanismes des anémies microcytaires.
- Énumérer et savoir indiquer et interpréter les examens nécessaires pour préciser les mécanismes des anémies non microcytaires et leurs étiologies.
- Conduire les investigations étiologiques devant une anémie ferriprive chez l'adulte selon l'âge et le sexe.
- Être capable de prescrire un traitement martial per os : doses, durée, surveillance, critères d'arrêt.
- Énoncer les causes principales des anémies macrocytaires.
- Énoncer les principes du traitement de l'anémie de Biermer et d'une carence en folates.
- Connaître les indications des prescriptions des dosages de fer sérique, transferrine, ferritine.

3 - Autres cytopénies :

- Connaître les limites des valeurs absolues supérieures et éventuellement inférieures de l'hémogramme normal en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie.
- Énoncer les manifestations cliniques qui doivent faire suspecter une agranulocytose.

- Énoncer la conduite à tenir devant une fièvre avec agranulocytose.
- Connaître la principale étiologie des agranulocytoses.
- Définir une pancytopenie et énoncer la démarche diagnostique initiale.
- Définir une thrombopénie et préciser les facteurs de risque hémorragique.
- Connaître la fausse thrombopénie à l'EDTA.
- Énoncer les principaux mécanismes des thrombopénies.
- Énoncer l'intérêt du myélogramme dans l'exploration d'une thrombopénie.
- Énoncer les principales étiologies des thrombopénies périphériques.
- Connaître les gestes à éviter devant une thrombopénie.

4 - Hypercytoses et hémopathies malignes :

- Énoncer les principales causes d'une éosinophilie,.
- Énoncer les principales causes d'une hyperlymphocytose chez l'enfant et chez l'adulte.
- Conduite à tenir devant un syndrome mononucléosique.
- Connaître les différents synonymes du syndrome mononucléosique utilisés par les laboratoires.
- Donner les examens à pratiquer devant une augmentation de la vitesse de sédimentation.
- Définir une polyglobulie.
- Connaître les examens nécessaires pour déterminer la cause d'une polyglobulie.
- Énoncer les principales causes d'hyperleucocytoses avec polynucléose neutrophile.
- Énoncer les principales causes de myélémie.
- Savoir interpréter une électrophorèse des protéides : quand et comment rechercher une immunoglobuline monoclonale ?
- Donner les examens à pratiquer lors de la découverte d'une dysglobulinémie monoclonale.
- Énoncer la conduite diagnostique à tenir en présence d'une adénopathie isolée de découverte récente.
- Énoncer la conduite diagnostique devant une adénopathie persistante non expliquée et les conditions d'un prélèvement éventuel.
- Connaître la différence entre ponction et biopsie ganglionnaire, exérèse d'une adénopathie et curage, frottis et appositions ganglionnaires et la valeur d'une analyse extemporanée.
- Énumérer les principales causes des adénopathies locorégionales.
- Énumérer les principales causes de polyadénopathies.
- Savoir reconnaître une splénomégalie à l'examen clinique.
- Énumérer les principales étiologies des splénomégalies.
- Connaître les conséquences cliniques et biologiques d'une splénomégalie.
- Prévention et prise en charge des problèmes infectieux chez les splénectomisés.
- Énoncer les principales causes d'hyperplaquetose.
- Savoir interpréter la présence de cellules nucléées anormales sur l'hémogramme.

5 - Hémostase

- Savoir conduire l'interrogatoire d'un patient présentant un syndrome hémorragique.
- Énumérer les principaux mécanismes d'un allongement du temps de saignement (TS).
- Interpréter les résultats d'un bilan d'hémostase d'orientation fait à l'aide des tests suivants: numération des plaquettes, TS, temps de Quick (TQ) et temps de céphaline activée (TCA).
- Décrire les principales étiologies d'un allongement du TQ et les examens à faire pratiquer.
- Savoir établir le diagnostic différentiel entre hypovitaminose K et déficit hépatocellulaire sur un bilan d'hémostase.
- Décrire les principales étiologies d'un allongement du TCA et les examens à faire pratiquer.
- Connaître les gestes et les traitements à éviter chez un hémophile ou un patient porteur d'une maladie de Willebrand.
- Décrire schématiquement les mécanismes physiopathologiques des thromboses artérielles et veineuses.
- Définir les indications de l'enquête hématologique dans le diagnostic étiologique d'une thrombose.
- Savoir prescrire un traitement héparinique à visée prophylactique antithrombotique chez un sujet à risque (préciser les posologies en unités). Décrire le mode de surveillance d'un tel traitement.
- Savoir prescrire et surveiller un traitement héparinique d'une thrombose constituée incluant la conduite à tenir devant l'apparition d'une thrombopénie.
- Énoncer la conduite à tenir en cas de saignement au cours d'un traitement héparinique.
- Connaître le mécanisme d'action et les facteurs de résistance et de sensibilité aux antivitamines K.
- Décrire et surveiller un traitement par antivitamines K.
- Savoir prescrire le relais héparine - antivitamine K.
- Énoncer la conduite à tenir en cas de saignement au cours d'un traitement par AVK.
- Énoncer les indications et complications des anti-agrégants plaquettaires.
- Décrire les principes du traitement thrombolytique.

6 - Hématologie en Pathologie générale :

Décrire les anomalies de l'hémogramme et de l'hémostase au cours de la grossesse, des cirrhoses, de l'insuffisance rénale, des insuffisances endocriniennes, des syndromes inflammatoires.

7 - Transfusion sanguine.

- Connaître les indications des transfusions sanguines.
- Connaître les produits sanguins labiles et médicaments dérivés du sang utilisés en thérapeutique.
- Énoncer les gestes qui s'imposent avant la mise en œuvre de toute transfusion.

- Connaître les précautions médico-légales à respecter. Savoir faire et interpréter le contrôle au lit du malade. Savoir expliquer ce qu'est une RAI.
- Énoncer les gestes urgents qui s'imposent devant une transfusion mal tolérée.
- Énoncer les principaux accidents immunologiques de la transfusion sanguine.
- Énoncer les principaux accidents non immunologiques de la transfusion sanguine.
- Énoncer les principales maladies transmissibles par la transfusion.
- Énoncer les conditions d'un don du sang standard et les causes d'exclusion.
- Savoir mettre en œuvre une transfusion sanguine en respectant les règles de sécurité.

1. URGENCES

1.1. Connaître les anomalies cliniques qui justifient la prescription en urgence d'un hémogramme ou d'un bilan d'hémostase (module 10 item 162)(module 11 item 297)

hémogramme

- Etat de choc
- Pâleur intense
- Angine ulcéro-nécrotique ou résistante aux antibiotiques
- Fièvre élevée après prise de médicament, surtout après chimiothérapie anti-mitotique
- Fièvre résistante aux antibiotiques
- Purpura pétychial avec syndrome hémorragique

bilan d'hémostase

- Tout syndrome hémorragique pluri-focal d'apparition récente
- Hémarthrose spontanée
- Saignement en nappe, obstétrical ou chirurgical

1.2. Connaître les anomalies de l'hémogramme et du bilan d'hémostase qui justifient l'appel d'urgence d'un spécialiste (module 10 item 143, item 162)

- Hématocrite supérieur à 60 %
- Anémie inférieure à 6 g/dl ou mal tolérée
- Neutropénie inférieure à 200/mm³
- Hyperleucocytose faite de cellules immatures supérieure à 20 000/mm³
- Thrombopénie inférieure à 10 000/mm³, même sans syndrome hémorragique

2. ANEMIES

2.1. Connaître la durée de vie des globules rouges, des polynucléaires neutrophiles, des plaquettes (*module 11 item 297*)

Hématies : durée de vie : 120 jours

mesurable par technique isotopique : Cr⁵¹

Polynucléaires neutrophiles : durée de vie d'environ 1 jour

Plaquettes : durée de vie de 1 semaine

Ces informations sont utiles pour la transfusion sanguine et pour l'exploration de certains mécanismes de cytopénies. Pour les anémies, le comptage des réticulocytes est un élément de sémiologie biologique important :

Les anémies sont régénératives lorsque les réticulocytes sont > 150 G/L.

2.2. Énoncer le critère biologique qui, en fonction de l'âge et du sexe, définit en pratique une anémie (*module 11 item 297*)

La définition de l'anémie est biologique : c'est la **diminution de la masse d'hémoglobine circulante**.

En pratique c'est la diminution du taux d'**hémoglobine** au-dessous des valeurs de références à l'**hémogramme**.

| |
|---|
| ANEMIE = HEMOGLOBINE (à l'hémogramme) DIMINUEE |
|---|

Cette définition simplifiée n'est en fait valable qu'en présence d'un volume plasmatique total normal. S'il est augmenté, l'hémogramme dépiste de "**fausses anémies**" ou "anémies dilutionnelles" telles celles rencontrées physiologiquement à la fin de la grossesse ou en pathologie au cours des hypergammaglobulinémies importantes.

Le taux d'hémoglobine normal varie en fonction du sexe (chez l'adulte) et de l'âge. Le diagnostic positif d'anémie dépendra donc de ces critères :

| | | |
|-----------------------|--------------------|---------------|
| ANEMIE = Hb < 140 g/l | chez le NOUVEAU NE | |
| < | 130 g/l | chez l'HOMME |
| < | 120 g/l | chez la FEMME |

Le grand nombre d'informations apportées par les comptages automatiques d'hémogramme peuvent dérouter l'utilisateur non habitué. Il faut insister sur le fait que le nombre d'hématies à l'hémogramme et l'hématocrite n'entrent pas dans la définition d'une anémie (ni les autres renseignements de l'hémogramme qui seront utiles dans le bilan de cette anémie).

2.3. Énoncer les signes cliniques du syndrome anémique et les éléments de tolérance d'une anémie (*module 11 item 297*)

L'anémie étant liée à la quantité d'hémoglobine circulante, sa conséquence physiopathologique essentielle est la diminution d'oxygène transporté dans le sang et donc l'**hypoxie tissulaire**.

Deux types de signes cliniques : La pâleur
La symptomatologie fonctionnelle anoxique

La pâleur :

Elle est **généralisée**, cutanée et muqueuse.

Elle est surtout nette au niveau de la coloration unguéale et au niveau des conjonctives.

Elle est très **variable** d'un patient à l'autre et peu proportionnelle au taux d'hémoglobine. Elle a d'autant plus de valeur diagnostique que son caractère **acquis** peut être retrouvé.

Les manifestations fonctionnelles anoxiques :

Ce sont des signes **fonctionnels**, non pathognomoniques, variables d'un patient à l'autre, mais souvent révélateurs :

- Asthénie
- Dyspnée d'effort puis de repos
- Vertiges
- Céphalées
- Tachycardie
- Souffle cardiaque anorganique
- Décompensation ou aggravation d'une pathologie préexistante : angor, claudication intermittente, insuffisance cardiaque...

Devant toute anémie, doivent être recherchés des **signes de gravité** avant la prise de décision thérapeutique, en particulier transfusionnelle : plus que les signes biologiques (hémoglobine), ce sont certains signes fonctionnels (dyspnée au moindre effort, vertiges, tachycardie mal supportée, œdèmes, angor, signes déficitaires vasculaires,...) ; ils dépendent de l'intensité de l'anémie mais aussi de l'âge, de la rapidité d'installation de l'anémie, de l'existence de pathologies antérieures, en particulier cardio-vasculaires.

En cas d'anémie peu importante ou du fait de la grande variabilité individuelle dans la symptomatologie le syndrome anémique clinique peut être **latent** et uniquement découvert à l'hémogramme. Il nécessitera la même démarche diagnostique : l'anémie n'est en effet pas un diagnostic mais un symptôme imposant une recherche étiologique.

2.4. Énoncer les mécanismes physiopathologiques des anémies (module 11 item 222, 297)

On distingue deux grands types d'anémies : les anémies centrales et les anémies périphériques :

Les anémies centrales : ou anémies de production, ou anémies médullaires (puisque à l'état normal la production érythrocytaire ne s'effectue après la naissance que dans la moelle osseuse).

Elles peuvent être dues à :

- Une anomalie de la structure de la moelle osseuse (myélofibrose par exemple)
- Une disparition des cellules souches de la moelle osseuse (aplasie médullaire toxique par exemple)
- Un envahissement de la moelle osseuse (métastases d'un cancer par exemple)
- Une stimulation hormonale diminuée (déficit en érythropoïétine par exemple)
- Un manque de matière première : fer, vitamine B12, acide folique
- Un " dysfonctionnement des érythroblastes " : anémies réfractaires (myélodysplasies)
- Une production d'inhibiteur(s) de l'érythropoïèse (TNF par exemple dans les inflammations).

Toutes ces anémies ont un signe biologique en commun : un chiffre de réticulocytes bas, inférieur à $150 \cdot 10^9/l$. Elles sont dites arégénératives.

Les anémies périphériques : ici, la production médullaire est normale, voire augmentée. Il en existe trois types :

- Les pertes sanguines aiguës, par exemple les hémorragies digestives
- Les hémolyses pathologiques, destruction trop précoce des hématies dans l'organisme
- Les régénérations après anémie centrale (chimiothérapie par exemple)

Une hémolyse peut être due à :

- Une cause extra corpusculaire, c'est-à-dire extérieure à l'hématie, comme par exemple la présence d'anticorps anti-hématies
- Une cause corpusculaire, la destruction de l'hématie provenant de sa fragilité:
 - * Anomalies de la membrane de l'hématie
 - * Anomalie du système enzymatique de l'hématie
 - * Anomalie de l'hémoglobine.

Ces causes corpusculaires sont quasi exclusivement d'origine constitutionnelle ("anémies hémolytiques constitutionnelles")

Ces anémies périphériques ont en commun un signe biologique: le nombre élevé de réticulocytes, supérieur à $150 \cdot 10^9/l$, elles sont dites régénératives.

Il est important de noter que cette " réticulocytose " ne survient que quelques jours après le processus initial (par exemple une hémorragie aiguë), du fait du délai nécessaire à la production de réticulocytes par la moelle osseuse après une déglobulisation.

2.5. Enumérer et savoir indiquer et interpréter les examens nécessaires pour préciser les mécanismes des anémies non microcytaires et leurs étiologies (module 10 item 161, item 162)(module 11 item 297)

A) les anémies normocytaires non régénératives (réticulocytes < 150G/L)

Le comptage d'un nombre bas de réticulocytes traduit l'origine centrale de l'anémie.

- On élimine certaines causes évidentes avant de demander un myélogramme :
 - Inflammation : VS, électrophorèse des protides (hyper α_2), fer, CRP
 - Insuffisance rénale : créatininémie
 - Pathologie endocrinienne : dosages de cortisol, TSH et T4
 - Hémodilution : dans le cadre de la grossesse à partir du 3^e trimestre, mais aussi en cas d'insuffisance cardiaque, d'hypersplénisme, d'hypergammaglobulinémie (surtout les IgM)

En cas de doute, la mesure d'un volume sanguin sera fait pour écarter une simple augmentation du volume plasmatique par rapport a une valeur témoin de référence, sans anémie .

- En dehors de ses circonstances, il faut refaire un hémogramme avec comptage des réticulocytes pour éliminer une anémie normocytaire régénérative : l'augmentation des réticulocytes sanguins dans les causes périphériques est en effet retardée de quelques jours après le début de la pathologie (comme une hémorragie aiguë).

- Le myélogramme doit alors être réalisé. Il permet de caractériser différents tableaux :

1) Erythroblastopénie: rare, avec un taux d'érythroblastes < 5 %

2) Envahissement médullaire par :

- Des leucoblastes (leucémie aiguë),
- Des plasmocytes malins (myélome),
- Des lymphocytes matures (leucémie lymphoïde chronique),
- Des lymphoplasmocytes (maladie de Waldenström),
- Des tricholeucocytes (LAT),
- Des cellules lymphomateuses (LMNH),
- Des cellules métastatiques.

En cas de doute diagnostique sur la nature des cellules, parfois une biopsie médullaire s'impose permettant :

- Une analyse histologique sur un grand nombre de cellules
- Une utilisation de technique de marquages en histochimie

3) Myélodysplasie avec troubles morphologiques sanguins et médullaires.

4) Moelle pauvre

Dans ce cas, toute interprétation doit être prudente.

Le prélèvement pauvre peut traduire une réelle aplasie mais aussi une myélofibrose ou une dilution sanguine lors de la réalisation du myélogramme.

C'est l'indication principale d'une biopsie ostéo-médullaire : elle doit être discutée avec un hématologiste afin de prévoir, selon le contexte, une étude histochimique et la réalisation d'un second myélogramme dans le même temps en prévoyant d'éventuels prélèvements pour caryotype, biologie moléculaire ou immunophénotypage.

Elle permet d'affirmer la richesse exacte de la moelle et poser le diagnostic : aplasie, envahissement, myélofibrose ou myélodysplasie.

B) Anémies normocytaires ou macrocytaires régénératives (réticulocytes > 150G/L)

Le caractère régénératif traduit l'origine périphérique de l'anémie.

Il s'agit d'une hémorragie aiguë, d'une hémolyse pathologique ou d'une régénération médullaire (dans ce dernier cas, le contexte est le plus souvent évident telle une chimiothérapie)

• Anémie hémorragique aiguë :

L'anémie est normocytaire parfois, le plus souvent légèrement macrocytaire, proportionnelle à la perte sanguine. L'hyper réticulocytose n'apparaît qu'entre 3 et 4 jours pour être maximale qu'à 7 jours. Il ne faut donc pas éliminer un saignement si le chiffre des réticulocytes est inférieur à 150 000/mm³.

Etiologies : il faut rechercher une hémorragie extériorisée

• Anémies hémolytiques :

L'hémolyse induit une augmentation de la bilirubine libre traduisant le catabolisme de l'hémoglobine et une haptoglobine basse.

L'augmentation des LDH permet de quantifier le degré hémolyse intra-vasculaire.

Pour la recherche étiologique : un contexte évocateur doit être recherché en premier (hémolyse familiale, morsure de serpent ...). En cas de fièvre, la réalisation d'hémocultures et d'une goutte épaisse est systématique.

Trois examens doivent systématiquement être réalisés :

- Frottis sanguin (anomalies érythrocytaires, paludisme ...),
- Test de Coombs direct (AHAI),
- Groupage sanguin.

Si ces examens ne sont pas informatifs, une consultation spécialisée doit être effectuée.

C) Anémies macrocytaires non régénératives

• Il faut éliminer en premier lieu les causes évidentes :

Insuffisance thyroïdiennes: dosages de TSH et T 4

Alcoolisme : contexte clinique et biologie

Médicaments

- En dehors de ces circonstances on demandera :
 - Un myélogramme
 - Un dosage de vitaminémie B12 sanguine
 - Un dosage des folates sériques et érythrocytaires
- Ces examens permettront de séparer les anémies mégalo-blastiques et les myélodysplasies

LES CARENCES EN VITAMINE B12 (*module 7 item 110*) :

- Carences d'apport sont exceptionnelles (réserves de Vit B12 importantes dans l'organisme)
- Malabsorptions digestives et gastrectomie (totale)
- La cause la plus fréquente est l'anémie de BIERMER.

Outre la carence en vitamine B12, son diagnostic repose sur la mise en évidence du déficit en facteur intrinsèque par :

- La recherche d'anticorps anti-facteur intrinsèque
- Le tubage gastrique (achlorhydrie gastrique)

LES DEFICITS EN FOLATES (*module 7 item 110*)

- Carences d'apports : fréquentes (faibles réserves)
- Anomalie de l'absorption
- Anomalie de l'utilisation : prise médicamenteuse
- Augmentation de l'utilisation : grossesse, croissance

2.6. Conduire les investigations étiologiques devant une anémie ferriprive chez l'adulte selon l'âge et le sexe (*module 11 item 222*)

Un saignement chronique est responsable de la carence dans plus de 90 % des cas. La recherche de ce saignement est donc essentielle.

- Chez la femme, en période d'activité génitale, une cause gynécologique doit être systématiquement recherchée.
- Chez l'homme, la nature du saignement est digestif, de même chez la femme ménopausée.

2.7. Enumérer les modalités du traitement martial per os : durée, doses, surveillance, critères d'arrêt (*module 11 item 222*)

Le traitement curatif d'une anémie par carence martiale comporte la prescription d'un sel de fer per os à la posologie de 2 à 3 mg de fer métal/kg/jour, et ce pendant une durée minimale de 4 à 6 mois.

Le traitement parentéral doit être réservé aux rares cas où un traitement per os bien conduit s'avère impossible ou inefficace. Les présentations à usage parentéral ne doivent pas être prescrites par voie orale ou sublinguale.

Le traitement curatif doit être accompagné d'un traitement de la cause. Il est utile de vérifier la normalisation de l'hémogramme et des réserves martiales (ferritinémie) à la fin du traitement.

**2.8. Enoncer les causes principales des anémies macrocytaires (module 7 item 110)
(module 10 item 161)(module 11 item 297)**

1) Non régénérative :

- Alcoolisme
- Insuffisance thyroïdienne
- Dysmyélopoïèse
- Carences en folates :

Carences d'apport

Régimes pauvres en légumes verts

Alcool

Anomalies de l'absorption

Maladie cœliaque, sprue tropicale

Anti-convulsivants

Anomalies de l'utilisation

Anti-foliques (méthotrexate, triméthoprine...)

Augmentation des besoins

Grossesse, croissance

Alcool

Anémie hémolytique chronique

Perte excessive

Hémodialyse

- Carences en B12 :

Insuffisance d'apport

Déficit en facteur intrinsèque

Maladie de Biermer

Gastrectomie totale

Infection bactérienne et parasitaire

Pullulation microbienne

Atteinte de la paroi

Maladie de Crohn

Maladie coeliaque

2) Régénérative :

- hémorragies aiguës

- hémolyses corpusculaires :
 - ⇒ Anomalies de membrane
 - ⇒ Déficits enzymatiques
 - ⇒ Hémoglobinopathies

- hémolyses extra corpusculaires :
 - ⇒ immunologiques
 - ⇒ infectieuses (bactériennes, paludisme)
 - ⇒ toxiques ; venin de serpents, toxique industriel, plomb
 - ⇒ mécaniques : purpura thrombopénique, thrombopathique, syndrome urémique et hémolytique, prothèse valvulaire, circulation extra corporelle (CEC).

2.10. Indications du dosage du fer et de la sidérophiline ou de la ferritine (*module 11 item 222, item 242*)

- a) Devant une anémie microcytaire
- b) Surveillance d'une carence martiale traitée
- c) En cas de suspicion d'une surcharge ferrique

2.11. Principes du traitement de l'anémie de Biermer et des carences en folates (*module 2 item 16*) (*module 7 item 110*)

A) Traitement des carences en vitamine B12

Il repose sur un traitement parentéral de vitamine B12 en 2 temps. Le premier pour reconstituer le stock et le deuxième pour empêcher la carence de se reproduire.

Traitement d'attaque : 1000 γ intra musculaire, 10 injections au total (cyanocobalamine)

Le traitement d'entretien repose sur l'injection par voie IM de Vitamine B12 4 fois par an, à vie.

En cas d'intolérance on utilise la Vitamine B12 en sub lingual

B) Traitement des carences en folates

Il repose sur la prise de 1 comprimé de foldine per os : SPECIAFOLDINE® à 5 mg pendant 2 à 3 mois, jusqu'à normalisation des réserves ou en prophylactique chez les femmes enceintes à risque pendant toute la durée de la grossesse. Il est inutile d'augmenter la dose, la foldine est absorbée à 100% par le tube digestif.

Les formes apportant de l'acide folinique : OSFOLATE® per os ou LERDERFOLINE® en ampoule ne doivent être prescrites que dans :

Les malabsorptions digestives

Les alimentations parentérales

Comme traitement après le METHOTREXATE ®

Ces 2 formes ne sont pas remboursées et sont réservées à la prescription hospitalière.

2.12. Enumérer et savoir interpréter les examens nécessaires pour préciser les mécanismes des anémies microcytaires et leurs étiologies (module 11 item 297)

Devant une anémie microcytaire on demande

- Fer sérique (diminué), dosage de transferrine (normale ou basse), VS (accélérée) électrophorèse des protéides (hyper alpha 2 globulinémie) et fibrinogène (élevé) pour affirmer un Syndrome inflammatoire
- Fer sérique (diminué) et un dosage de transferrine (augmentée) pour le diagnostic d'une carence martiale

En cas de normalité du dosage du fer et de la transferrine, on recontrôle les résultats.

- En cas de normalité du deuxième bilan ferrique, on réalise une électrophorèse de l'hémoglobine pour faire un diagnostic de thalassémie mineure.

3. AUTRES CYTOPENIES

3.1. Connaître les limites des valeurs absolues de l'hémogramme normal en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie. (module 10 item 161) (module 11 item 311, item 316)

a) La lignée rouge : notre objectif est de déterminer le seuil de déclenchement d'investigations complémentaires, il est possible de trouver dans la littérature des valeurs situées au-dessus et au-dessous de celles qui sont proposées ici, qui correspondent à 95% de la population générale supposée " normale "

- Homme : 13 à 18 g/dl
- Femme : 12 à 16 g/dl
- Femme enceinte (début 2^e trimestre) : 10,5 à 14 g/dl
- Enfant de plus de 2 ans : 11,5 à 17 g/dl
- Nouveau-né : 14 à 20 g/dl.

Hématocrite 47 % (femme) à 54% (homme)

Volume globulaire moyen : limites restreintes 82 à 98 fL

limites larges 80 à 100 fL

Microcytose, physiologique chez le petit enfant jusqu'à 75 fL

CCMH : $0,34 \pm 0,02$

Réticulocytes : < 100 giga/l chez un patient non anémique, > 150 giga/l chez un patient anémique.

b) Plaquettes : limites restreintes 150 à 450 giga/l, limites larges 140 à 500 giga/l.

c) Globules blancs :

- Chez l'adulte et le nouveau-né : polynucléaires \geq à 1,5 giga/l sauf ethnie africaine > à 0,8 giga/l, lymphocytes : 0,5 à 4 giga/l, monocytes : < 1 giga/l mais non nul, éosinophiles < 0,5 giga/l, basophiles \cong 0, formes jeunes \cong 0.
- Enfant avant 10 ans : lymphocytose absolue \cong 10 giga/l.

3.2. Enoncer les manifestations cliniques qui doivent faire suspecter une agranulocytose (module 10 item 143)

- Fièvre élevée,
- Et/ou angine ulcéro nécrotique ou ulcérations buccales,
- Et/ou toute infection sévère avec signes de mauvaise tolérance hémodynamique et/ou résistant à une antibiothérapie de première intention bien conduite.

3.3. Conduite à tenir devant une fièvre avec agranulocytose. (module 10 item 143)

En Ville

Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique. Prise en charge immédiate en milieu spécialisé.

A l'hôpital

Distinguer : l'agranulocytose attendue, survenant chez un malade ayant reçu une chimiothérapie (téléphoner au service qui a administré la chimiothérapie : QS Objectif N°141°)

L'examen clinique répété cherche des foyers infectieux, des signes de mauvaise tolérance hémodynamique. Souvent très pauvre (absence de polynucléaires), il risque d'être faussement rassurant.

Trois volets : diagnostique, infectieux, surveillance :

- Volet diagnostique :

- Enquête étiologique : prises médicamenteuses.
- Myélogramme.
- Interrompre tout traitement médicamenteux non indispensable.

- Volet infectieux :

- EN URGENCE antibiothérapie débutée dès les prélèvements réalisés et sans attendre leurs résultats : antibactérienne à large spectre, probabiliste et secondairement ajustée, en IV à doses adaptées.
- PRECEDEE PAR hémocultures 3 séries, prélèvements de gorge, coprocultures, ECBU.
- Pose d'une voie veineuse.
- Cliché thoracique.
- Mesures d'isolement du malade.

- Volet surveillance :

- Clinique et biologique. Déclaration au Centre de Pharmaco-vigilance. Fourniture au malade de la liste des médicaments contre-indiqués.

3.4. Connaître la principale étiologie des agranulocytoses (module 10 item 143)

- ✓ Médicamenteuse : immuno allergique ou toxique.
- ✓ Immuno allergique : type amidopyrine.
- ✓ Toxique : type chimiothérapie ou neuroleptiques .

3.5. Définir une pancytopénie et énoncer la démarche diagnostique initiale (module 10 item 161, item 162) (module 11 item 316)

a) Définition : diminution simultanée des trois lignées myéloïdes au-dessous des valeurs normales pour l'âge et le sexe : la gravité dépend de la profondeur de chaque cytopénie.

b) Démarche diagnostique initiale : repose sur l'analyse du mécanisme de l'anémie
Trois possibilités principales :

a- l'anémie est arégénérative normochrome macrocytaire: **myélogramme**

⇒ à la recherche de LA, myélodysplasie, mégaloblastose par carence vitaminique.

⇒ si myélogramme non diagnostique : biopsie ostéo-médullaire à la recherche d'une aplasie, d'une fibrose ou d'un autre envahissement médullaire (tumoral voire infectieux)

b- elle est régénérative : rechercher une origine périphérique : auto-immunité, cause mécanique.

c- elle est microcytaire : la pancytopenie est le plus souvent multifactorielle.

3.6. Connaître la fausse thrombopénie à l'EDTA (module 11 item 316, item 335))

Une thrombopénie (< 150 giga/l), même profonde, sans purpura, peut être un résultat faux lié à l'agglutination des plaquettes en présence de l'EDTA du tube à numération. En l'absence de signe clinique, il faut donc :

- ✓ Vérifier la cohérence du chiffre des plaquettes sur le frottis (en regardant notamment s'il y a des amas).
- ✓ Contrôler la numération sur citrate (voire au bout du doigt en micro méthode).

3.7. Définir une thrombopénie et préciser les facteurs de risque hémorragique (module 10 item 162)(module 11 item 316, item 335))

a) La thrombopénie est définie si les plaquettes sont < 150 giga/l.

b) Il n'y a pas de risque hémorragique spontané tant que les plaquettes sont > 50 giga/l sauf thrombopathie associée (type insuffisance rénale ou médicament). Le risque hémorragique spontané d'une thrombopénie périphérique existe et est grave (mortalité \cong à 5 %). Il est d'autant plus grand que :

- Le patient reçoit des anticoagulants ou des antiagrégants intentionnels (aspirine, ticlopidine) ou accessoires (AINS).
- Il existe un purpura extensif ou muqueux (bulles buccales), surtout s'il prend un aspect en carte de géographie (évocateur d'une CIVD), ou s'accompagne de saignements viscéraux.
- Il existe des hémorragies au fond d'œil (systématiques sous 20 giga/l).
- Les plaquettes sont < 20 giga/l.
- La thrombopénie a une origine centrale.
- Il y a une CIVD associée (même biologique).
- Il existe un facteur anatomique de saignement : pathologie sous-jacente potentiellement hémorragique.

Un geste vulnérant (chirurgie, biopsie) en dessous de 50 giga/l nécessite des précautions particulières.

3.8. Enoncer l'intérêt du myélogramme dans l'exploration d'une thrombopénie. (module 10 item 162)(module 11 item 335))

Le myélogramme, en présence d'une thrombopénie, permet d'orienter vers :

- ✓ L'origine centrale (mégacaryocytes absents ou dysmorphiques, voire présence de cellules anormales dans la moelle osseuse),
- ✓ Ou périphérique (moelle riche en mégacaryocytes normaux, pas de cellule anormale dans la moelle osseuse).

3.9. Enoncer les principaux mécanismes des thrombopénies (module 10 item 162)(module 11 item 335)

Les thrombopénies vraies peuvent être :

- ✓ Soit centrales par absence de production : insuffisance médullaire quantitative ou envahissement par des cellules anormales
- ✓ Soit périphériques
 - Soit par destruction (thrombopénies immunes)*
 - Soit par consommation (CIVD)*
 - Soit par séquestration (hypersplénisme).*

3.10. Enoncer les principales étiologies des thrombopénies périphériques)(module 11 item 335)

Les principales causes des thrombopénies périphériques sont la destruction, la consommation ou la séquestration.

a) Destruction : immune, virale ou médicamenteuse :

- immune : soit la thrombopénie participe à un mécanisme large (anticorps antinucléaires du lupus, facteur rhumatoïde, hépatite chronique active) soit elle est isolée (anticorps anti-glycoprotéine plaquettaire dont la prescription relève du spécialiste).
En situation néo-natale ou post-transfusionnelle, penser à une allo-immunisation.
- infectieuse : surtout virale HIV, EBV, CMV, hépatite B et C mais aussi si la clinique est compatible rubéole, rougeole.
- médicamenteuse : suspecter tout médicament nouvellement introduit et l'Héparine.

b) Par séquestration : hypersplénisme des rates congestives.

c) Consommation : CIVD, infection bactérienne, microangiopathie thrombotique.

3.11. Gestes à éviter devant une thrombopénie (module 11 item 335)

- Si la thrombopénie est inférieure à 50 giga/l
 - Injection intramusculaire*
 - Biopsies percutanées*
 - Toute intervention chirurgicale*
- Si la thrombopénie est inférieure à 20 giga/l
 - Ponction lombaire*
 - Ponction pleurale ou péricardique*
 - Sports traumatisants*

4. HYPERLYMPHOCYTOSE ET HEMOPATHIES MALIGNES

4.1 Enoncer les principales causes d'hyperéosinophilie (module 11 item 311)

I - Définition

L'hyperéosinophilie est définie par la présence de plus de 500/mm³ polynucléaires éosinophiles circulants, constatée sur plusieurs numérations successives. Les causes des éosinophilies sont nombreuses, mais les deux plus fréquentes sont les allergies et les parasitoses.

II - Causes des hypereosinophilies

1) Allergies

Elles sont les causes les plus fréquentes d'éosinophilie dans les pays industrialisés. Rentrent dans ce cadre d'affections : l'asthme atopique, l'eczéma constitutionnel, l'urticaire, les rhinites et sinusites allergiques, la trachéo-bronchite spasmodique. De nombreux médicaments sont responsables de manifestations allergiques, immédiates ou retardées. Certains médicaments entraînent régulièrement une éosinophilie, en dehors de toute réaction allergique : extrait de foie, allopurinol, hydantoïne, etc ...

2) Parasitoses

Helminthiases autochtones : Oxyurose, Ascariidose, Trichocéphalose, Teniase, Trichinose, Hydatidose, Distomatose, Syndrome de Larva migrans

Helminthiases exotiques et cosmopolites : Ankylostomiase, Bilharziose, Filariose, Anguillulose.

3) Maladies systémiques

Dans certaines maladies systémiques, l'hyperéosinophilie est un élément important du tableau clinique : fasciite à éosinophiles (syndrome de Shulmann), PAN...

4) Cancers et hémopathies

Maladie de Hodgkin et plus rarement : cancer du sein, bronches, syndromes myéloprolifératifs chroniques.

5) Syndrome hyperéosinophilique idiopathique

Il touche l'homme jeune, et comporte une hyperéosinophilie parfois considérable, d'évolution chronique (>6 mois) et sans cause identifiable. Les manifestations cliniques sont liées aux lésions tissulaires provoquées par les éosinophiles.

4.2 Principales causes d'Hyperlymphocytose de l'enfant et de l'adulte (module 10 item 163)

Définition

> 11 giga/l chez le nouveau-né

> 10 giga/l à un an

> 8 giga/l à 4 ans

> 6,5 1 giga/l à 10 ans

> 4 giga/l chez l'adulte

En fonction de la cytologie

Lymphocytes normaux

Lymphocytes atypiques et lymphocytes normaux : syndromes mononucléosiques

Lymphocytes anormaux

En fonction de la durée

Aiguë

Chronique

Aiguë

Syndromes mononucléosiques QS

Lymphocytoses aiguës à petits lymphocytes : coqueluche

Lymphocytoses aiguës infectieuses : (virus).

Chronique : hyperlymphocytose > à 3 mois

Petits lymphocytes : Leucémie Lymphoïde Chronique

L'immunophénotypage retrouve des lymphocytes B, CD5+, monotypiques avec peu d'immunoglobulines de surface

Si lymphocytes atypiques : nécessité d'une consultation en hématologie

4.3 Enoncer les principales causes d'hyperleucytoses avec polynucléose neutrophile (module 11 item 316)

Définition

Le chiffre des polynucléaires (PN) est supérieur à 7,5 giga/l. Il existe une fausse polynucléose en cas de cryoglobulinémie qui disparaît si le prélèvement est effectué à 37°

Les Etiologies

Non hématologiques : grossesse, infections bactériennes, syndrome inflammatoire chronique au cours des maladies systémiques (PAN, PR etc...), nécrose tissulaire aiguë (infarctus du myocarde, pancréatite aiguë, ...), médicamenteuse: traitement par corticoïde, lithium, facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF), après splénectomie, endocrinopathie (Cushing, thyroïdite aiguë, ...). Polynucléose liée au tabac : si plus de 15 cigarettes par jour, pour en avoir la certitude : test d'arrêt avec disparition de la polynucléose en plusieurs semaines.

Hématologiques : syndromes myéloprolifératifs sans myélémie (Vaquez, thrombocytémie primitive) ou avec myélémie (LMC, ostéomyélosclérose primitive). Leucémie myélomonocytaire chronique.

4.4. Enoncer les principales causes de myélémie (module 11 item 316)

Définition :

Présence à l'hémogramme de cellules normales de la moelle osseuse non présentes dans le sang (cellules de la lignée granuleuse : myélocytes, métamyélocytes, promyélocytes).

Une myélémie avec 2% de myélocytes ou métamyélocytes n'est pas pathologique si elle est transitoire . Si signalée à plusieurs reprises : bilan nécessaire

Causes :

- Myélémie modérée et transitoire
réparation d'une insuffisance médullaire avec agranulocytose
infection aiguë avec hyperleucocytose ou neutropénie

- Myélémie persistante : avis spécialisé
syndrome myéloprolifératif (LMC)
métastase médullaire d'un cancer, myélofibrose
myélodysplasie

4.5. Conduite à tenir devant un syndrome mononucléosique. (module 7 item 84)(module 11 item 334)

Le syndrome mononucléosique est caractérisé par la présence dans le sang de grands lymphocytes hyperbasophiles. Caractérisées par un cytoplasme bleu sur les frottis, ces cellules correspondent à des lymphocytes stimulés. Une fois le diagnostic établi (s'assurer en particulier qu'il n'y a pas eu confusion avec des blastes de leucémie aiguë, surtout s'il y a une anémie et une thrombopénie) il convient d'en déterminer la cause.

a/ Il existe un syndrome pharyngé : Mononucléose infectieuse.

→ Confirmer le diagnostic par MNI test. Si MNI test positif confirmer par réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn.

→ Si MNI test négatif (mononucléose infectieuse " séronégative ") : demander une sérologie EBV spécifique.

b/ Il n'existe pas de syndrome pharyngé : recherche systématique de diverses viroses :

→ VIH (renouveler la sérologie ultérieurement si premières analyses négatives)

→ Sérodiagnostic d'infection à cytomégalovirus

→ Sérologie anti-EBV (MNI asymptomatique)

→ Hépatite virale, rougeole, varicelle, rubéole, etc.

c/ En l'absence de virose rechercher :

→ Infections bactériennes : brucellose, rickettsiose, syphilis secondaire, typhoïde

→ Infections parasitaires : sérodiagnostic de toxoplasmose, paludisme

→ Allergie aiguë (en particulier médicamenteuse)

→ Lymphadénite angioimmunoblastique

4.6. Connaître les différents synonymes utilisés par les laboratoires pour nommer les cellules observées dans les syndromes mononucléosiques(*module 7 item 84*) (*module 10 item 162*)(*module 11 item 334*) :

Grands lymphocytes bleus, grands lymphocytes hyperbasophiles, grandes cellules mononucléaires bleutées, lymphocytes atypiques, lymphocytes activés.

4.7. Prévention et prise en charge du problème infectieux des splénectomisés (*module 11 item 332*)

La splénectomie expose à des infections sévères et parfois foudroyantes (septicémies), liées en particulier à pneumocoque, méningocoque et haemophilus influenzae.

La prophylaxie : vaccination antipneumococcique (ne couvre pas tous les sérotypes) avant la splénectomie si possible, et anti-haemophilus influenzae chez l'enfant ou le patient immunodéprimé.

Chimio prophylaxie par pénicilline orale discutée, éducation du patient en cas de fièvre (information sur une carte).

Traitement de la fièvre du patient splénectomisé : céphalosporine de 3^e génération à dose adaptée (risque de pneumocoque à sensibilité diminuée à la pénicilline). Adaptation de l'antibiotique dès le germe identifié.

4.8. Savoir reconnaître une splénomégalie à l'examen clinique (*module 10 item 163, item 164*)(*module 11 item 332*)

Toute rate palpable est pathologique sauf chez l'enfant car la rate est normalement non palpable. Quand elle augmente de volume, elle déborde du rebord inférieur costal gauche vers la ligne médiane et la fosse iliaque droite. Le patient est allongé en décubitus dorsal, la tête à l'horizontal. Elle est palpée avec la main droite posée à plat en oblique, le patient respirant profondément. Le bord inférieur, recherché de la fosse iliaque gauche en remontant vers le rebord costal, vient toucher la pulpe des doigts. Une matité splénique en percutant le 9^e espace intercostal en avant de la ligne axillaire antérieure justifie une palpation plus approfondie. La rate augmentée de volume est facilement distinguée d'une hypertrophie du rein gauche (contact lombaire). Une rate volumineuse peut " envahir " tout l'abdomen et la fosse iliaque droite.

4.9. Conséquences cliniques et biologiques d'une splénomégalie (*module 10 item 163, item 164*)(*module 11 item 332*)

Une splénomégalie est définie par une augmentation de volume de la rate cliniquement palpable. Le volume et la structure de la rate peuvent être précisés par l'imagerie abdominale : échographie (scanner).

Cliniquement la splénomégalie peut se traduire par des signes fonctionnels : gêne et pesanteur de l'hypocondre gauche, voire par une douleur brutale en cas d'infarctus splénique.

Une splénomégalie peut expliquer à elle seule une cytopénie par séquestration (neutropénie, thrombopénie).

L'anémie, lorsqu'elle survient, est liée à l'hémodilution.

4.10. Principales étiologies des splénomégalies (*module 10 item 163, item 164*)(*module 11 item 332*)

Les principales étiologies des splénomégalies renvoient vers les mécanismes de constitution d'une splénomégalie :

- Hyperfonction en rapport avec une pathologie infectieuse
- Septicémies bactériennes
- Infections virales :
 - Mononucléose infectieuse (virus d'Epstein-Barr)
 - VIH
 - Hépatite virale
- Parasitoses :
 - Paludisme
 - Leishmaniose viscérale
- “ Dysimmunité ”
- Maladies de système :
 - Polyarthrite rhumatoïde
 - Lupus
- Sarcôïdose
- Hyperdestruction des globules rouges, constitutionnelle ou acquis
 - Sphérocytose héréditaire (Minkowski-Chauffard)
 - Anémie Hémolytique auto-immune
 - Anomalie hémodynamique : hypertension portale
 - Lésion pré-hépatique (veine porte)
 - Lésion intra-hépatique : cirrhose quelle qu'en soit la cause
 - Lésion post-hépatique : thrombose sus hépatique
 - Maladies métaboliques de surcharge
 - Maladie de Gaucher
 - Infiltration tumorale liée à une hémopathie maligne
 - Syndromes myéloprolifératifs chroniques

 - Syndromes lymphoprolifératifs
 - Lymphomes non Hodgkiniens
 - Lymphome (Maladie) de Hodgkin
 - Leucémie lymphoïde chronique

 - Leucémies aiguës
- Etiologies rares : Kystes, hémangiomes.....

4.11. Enoncer la conduite diagnostique à tenir en présence d'une adénopathie persistante non expliquée et les conditions d'un prélèvement éventuel (*module 10 item 163, item 164*) (*module 11 item 291*)

Le caractère persistant et non expliqué d'une adénopathie impose un prélèvement ganglionnaire cytologique et biopsique. Si la ponction est purulente, un prélèvement bactériologique est nécessaire.

Conditions d'un prélèvement

Le prélèvement cytologique, d'une adénopathie superficielle obtenue après ponction à l'aiguille fine, souvent réalisé dans un premier temps permet une orientation diagnostique.

Le matériel prélevé par biopsie, dans la majorité des cas, est obtenu après biopsie chirurgicale d'un ganglion superficiel, ou par ponction biopsie d'une adénopathie profonde après repérage scanographique et/ou échographique

Le prélèvement doit être réalisé dans un centre de référence où celui-ci pourra être conditionné pour la réalisation de techniques complémentaires.

4.12. Connaître la différence entre ponction et biopsie ganglionnaire, exérèse d'une adénopathie et curage, frottis et appositions ganglionnaires et la valeur d'une analyse extemporanée. (module 10 item 164)(module 11 item 291)

La ponction ganglionnaire

La ponction ganglionnaire d'une adénopathie superficielle est pratiquée à l'aide d'une aiguille fine et courte, sans aspirer, permettant d'obtenir suffisamment de suc ganglionnaire pour réaliser des frottis sur lames qui seront séchés à l'air et colorés.

La ponction ganglionnaire permet une analyse cytologique et éventuellement bactériologique en cas de pus. Elle oriente les examens complémentaires en cas de biopsie.

La biopsie ganglionnaire

La biopsie ganglionnaire est un acte chirurgical pratiqué sous anesthésie générale prélevant l'ensemble du ganglion repéré. 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.

Au bloc opératoire, le prélèvement placé sur une compresse stérile non tissée, bien imprégnée de sérum physiologique doit parvenir le plus rapidement possible dans le laboratoire d'Anatomie Pathologique qui se chargera de répartir le prélèvement (cytogénétique, congélation et etc...)

Lorsqu'une pathologie lymphomateuse est suspectée, l'analyse extemporanée n'a pas de valeur diagnostique et n'est pas indiquée.

Des empreintes ou appositions ganglionnaires sont réalisées par le laboratoire à partir d'une section d'un fragment à l'état frais apposé sur des lames.

La biopsie à l'aiguille

Réalisée après repérage scanographique et/ou échographique, le matériel est recueilli sur une lame pour effectuer des empreintes cytologiques, puis placé dans un liquide fixateur. Chaque fois que possible, un des fragments sera posé sur une compresse non tissée humide pour congélation dans l'azote liquide.

4.13. Enumérez les principales causes des adénopathies (ADP) loco-régionales (module 10 item 164 (module 11 item 291))

A - ADP superficielles

Que les ADP loco-régionales superficielles soient récentes ou chroniques elles sont le reflet d'une atteinte de leur territoire physiologique de drainage lymphatique.

Principales causes :

1- Infections dans territoire de drainage, les ADP étant le plus souvent régressives après traitement :

- ADP maxillaires, ADP cervicales hautes : foyers ORL, infection dentaire.
- ADP axillaires, ADP inguinales : plaies, furoncles, panaris, abcès, dermatose chronique, acné surinfectée, lésions de grattage, phlébite, lésions de la verge, du canal anal

2- Infections sans point de départ évident dans le territoire de drainage

Toxoplasmose, tuberculose, maladie des griffes du chat.

3- Pathologie maligne

Les ADP peuvent être des métastases ganglionnaires locales de cancer. Selon les territoires de drainage:

Ganglion jugulo-carotidien (cancer ORL, cancer de la thyroïde, cancer de la langue)

Ganglion sus claviculaire, droit ou gauche (cancer abdominal ou pelvien, cancer du sein)

Ganglion axillaire : cancer du sein

Ganglion inguinal : cancer des organes génitaux externes, cancer du canal anal

Quel que soit le territoire de drainage : Mélanome

Les ADP peuvent être dues à une atteinte primitive maligne du tissu lymphoïde : maladie de Hodgkin, lymphomes non Hodgkiniens.

B - ADP profondes

1- ADP médiastinale

Découverte fortuite lors d'un examen radiologique standard. Il convient de rechercher avec le plus grand soin l'existence d'autres ADP car il s'agit, a priori, d'une maladie sérieuse. Rechercher une sarcoïdose, tuberculose, une pathologie maligne.

2- ADP intra-abdominale

L'origine la plus probable est tumorale (lymphome non Hodgkinien, maladie de Hodgkin ou métastase d'une tumeur solide).

4.14. Enumérez les principales causes des polyadénopathies (module 10 item 163, item 164)(module 11 item 291)

1/ Le plus souvent d'origine infectieuse :

- Virale : nombreuses infections virales en particulier MNI, rubéole, VIH
- Parasitaire : toxoplasmose
- Bactérienne : syphilis secondaire

2/ Ou d'une polyADP post-médicamenteuse : hydantoïnes

3/ Polyadénopathies d'origine tumorale

- Leucémie lymphoïde chronique (polyADP symétriques) et pathologies apparentées (Waldenström, etc)
- LA
- Autres maladies malignes (maladie de Hodgkin, LMNH, métastases de cancer)

4/ Maladies dysimmunitaires (LED, Polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose)

4.15. Définir une polyglobulie (module 10 item 165)

Une polyglobulie est suspectée sur l'hémogramme devant un taux d'hématocrite supérieur à 54 % chez l'homme et supérieur à 47 % chez la femme ou l'enfant. Le diagnostic de polyglobulie sera confirmé par la mesure des volumes sanguins (globulaire et plasmatique) isotopiques : on pourra affirmer un diagnostic de polyglobulie si le volume globulaire total chez un homme adulte est supérieur à 36 ml/kg et supérieur à 32 ml/kg chez la femme ou en fonction des valeurs théoriques. Cette vérification isotopique est inutile si ce taux est supérieur à 60 %.

4.16. Connaître les examens nécessaires pour déterminer la cause d'une polyglobulie (module 10 item 165)

A/ La première étape consiste à éliminer une cause de polyglobulie secondaire :

- Examen clinique à la recherche d'un syndrome cérébelleux (hémangioblastome du cervelet)
- Echographie abdominale et pelvienne à la recherche d'une tumeur rénale, hépatique, ou utérine.
- Etude des gaz du sang avec désaturation en oxygène de l'hémoglobine artérielle : élimination d'une cause respiratoire ou cardiaque.

B/ Dans un deuxième temps rechercher des arguments en faveur d'une polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) :

- Splénomégalie clinique ou échographique
- Hyperleucocytose et thrombocytémie

C/ En l'absence de cause secondaire évidente ou de preuve de maladie de Vaquez demander un avis spécialisé.

4.17. Énoncer les principales causes d'hyperplaquettose (module 10 item 165)(module 11 item 316)

1. Syndrome inflammatoire
2. Carence martiale
3. Splénectomie/asplénie
4. Hémorragie aiguë
5. Réparation de thrombopénie
6. Syndrome myéloprolifératif

4.18. Savoir prescrire les examens à pratiquer devant une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) (module 8 item 126)(module 10 item 166)

Sont nécessaires pour le raisonnement :

Une NFS, car la diminution des hématies accélère leur sédimentation ;

L'électrophorèse des protides, qui peut montrer :

- 1 - un syndrome inflammatoire, s'il existe une élévation des alpha-2 globulines, qui amène alors à pratiquer des dosages des protéines de l'inflammation : fibrinogène et CRP surtout, sont également élevés les taux de l'orosomucoïde, de l'haptoglobine et de la ferritine) ;
- 2 - une hypergammaglobulinémie polyclonale (faisant rechercher une maladie de système, une virose, une infection chronique) ;
- 3 - une gammopathie monoclonale (ou dysglobulinémie) (faisant rechercher un myélome ou une macroglobulinémie de Waldenström).

Savoir aussi qu'en dehors de ces trois groupes de causes, une VS élevée peut s'observer en cas de test de Coombs positif, est habituelle chez la femme enceinte, et peut n'avoir aucune cause précise chez le sujet très âgé.

4.19. Savoir évoquer une immunoglobuline monoclonale sur une électrophorèse des protides (module 8 item 126)(module 10 item 166)

Une immunoglobuline monoclonale se diagnostique sur l'électrophorèse des protides sous la forme d'une bande étroite (traduit par un " pic " sur le graphique - et non un dôme), en général au niveau des gammaglobulines (d'où le terme usuel de " gammopathie monoclonale "), parfois dans les β globulines (ce qui est plus souvent le cas des IgA ou d'IgM monoclonales).

La confirmation passe par une analyse qualitative de ces immunoglobulines, aujourd'hui réalisée par immunofixation, qui précise le type de chaîne lourde et de chaîne légère concernée par l'immunoglobuline monoclonale. Elle permet d'éliminer le faux aspect en pic d'une augmentation des alpha 2 - globulines. Elle doit être couplée à la recherche de la chaîne légère libre dans les urines.

4.20. Indiquer les examens à pratiquer lors de la découverte d'une dysglobulinémie monoclonale (module 8 item 126)(module 10 item 166)

a)- *En cas de pic monoclonal en dehors d'une IgM, et en cas de chaîne légère monotypique libre dans les urines*

1- les examens utiles au diagnostic de myélome :

- **le dosage de la protéinurie des 24 h avec recherche de chaînes légères libres** (ne pas se contenter de la bandelette urinaire qui ne se positive qu'en cas d'albuminurie) :
il a aussi une valeur pronostique comme un des indicateurs de l'importance de la masse tumorale.

- **le myélogramme** :
 - qui montre une infiltration plasmocytaire de la moelle, à un taux variable, plus évocatrice de malignité si sont observées des cellules nucléolées, à chromatine fine, ou franchement dysmorphiques ;
 - il est indispensable au diagnostic en cas de myélome non sécrétant ;
- **les signes osseux** : zones d'ostéolyse microlacunaires, tassements vertébraux, parfois déminéralisation diffuse, visibles sur les radiographies osseuses du crâne, du rachis, du bassin, du gril costal et des os longs (complétées le cas échéant par la recherche d'une épидurite par IRM du rachis);
- la **NFS**, évaluant le retentissement médullaire de l'infiltration plasmocytaire (anémie surtout).
- la **calcémie**, signe indirect de l'ostéolyse induite (de valeur diagnostique et pronostique)
- la **créatininémie** : évocateur d'une insuffisance rénale par tubulopathie due aux chaînes légères.

2- les examens biologiques surtout utiles pour évaluer le pronostic d'un myélome :

- **la bêta-2 microglobulinémie** : c'est le plus puissant indicateur pronostique.
- **le dosage des immunoglobulines** : la baisse des immunoglobulines polyclonales est évocatrice d'évolution maligne ;
- **le taux du pic monoclonal** (évalué sur l'**électrophorèse** sérique) est un bon indicateur de la masse tumorale au diagnostic, de même que celui de la protéinurie en cas de " myélome à chaîne légère " ;
- **le taux de LDH**, qui traduit le caractère prolifératif de l'hémopathie.
- **le taux de CRP** est le reflet de la sécrétion d'interleukine 6, un des principaux facteurs de prolifération du myélome.
- **une étude cytogénétique**, recherchant des anomalies qualitatives portant sur le chromosome 13, de sombre pronostic.

b)- *En cas d' IgM, monoclonale* :

les examens utiles à la recherche d'une macroglobulinémie de Waldenström:

- **un dosage des immunoglobulines** : évaluant le taux de l'IgM monoclonale et la baisse éventuelle des immunoglobulines polyclonales :
- **une NFS**
- **la recherche d'une propriété particulière de l'IgM** : cryoglobulinémie, recherche d'agglutinines froides en cas d'anémie, facteur rhumatoïde
- **l'imagerie** pouvant compléter l'examen clinique à la recherche d'un syndrome tumoral ganglionnaire ou hépato-splénique.

Hémostase

5. HEMOSTASE

5.1. Connaître les anomalies cliniques qui justifient la prescription en urgence d'un hémogramme ou d'un bilan d'hémostase (Chapitre 1)

5.2. Connaître les anomalies de l'hémogramme et du bilan d'hémostase qui justifient l'appel d'urgence d'un spécialiste (Chapitre 1)

5.3. Savoir conduire l'interrogatoire d'un patient présentant un syndrome hémorragique (module 11 item 182, item 339))

1. Rechercher l'existence d'incidents hémorragiques secondaires à un acte chirurgical, en particulier après amygdalectomie, et adénoïdectomie, extraction dentaire. Notions d'hématomes de paroi ou de ré-intervention pour évacuer un hématome.
2. Rechercher l'existence d'incidents hémorragiques spontanés : ecchymoses et hématomes plus ou moins spontanés, épistaxis, gingivorragies, ménorragies, hémarthroses.
3. Rechercher l'existence d'un syndrome hémorragique familial.
4. Les signes hémorragiques sont-ils augmentés par l'aspirine.
5. Chez le jeune enfant, qui le plus souvent n'a jamais été opéré, cet interrogatoire a des limites évidentes : ne pas hésiter à demander un bilan d'hémostase en cas de doutes.

5.4. Connaître les limites du temps de saignement (TS) ; quand faut-il le faire ? (module 11 item 339)

1. Le TS est un examen peu sensible, peu reproductible, soumis à de très nombreuses causes d'erreurs.
2. Le TS devrait toujours être pratiqué par la méthode de IVY, à l'avant-bras : temps normal < 10 min.
3. Le TS n'est pas ou peu prédictif du risque hémorragique spontané ou provoqué.
4. Le TS n'est pas un examen de première intention. Il faut le réserver à l'exploration d'un syndrome hémorragique non expliqué par une anomalie de la coagulation (TP et T C A normaux) ou une thrombocytopénie. Un allongement du TS oriente alors vers une anomalie de l'hémostase primaire dont la caractérisation nécessite des examens spécialisés.

5.5 . Enumérer les principales causes d'un allongement du temps de saignement (TS) (module 11 item 339)

1. Thrombocytopénie : ne pas faire de temps de saignement si la numération des plaquettes est inférieure à 80 G/L : il sera très allongé et l'hémorragie sera importante.
2. Prise d'un médicament inhibant les fonctions plaquettaires, en particulier l'aspirine qui a un effet anti-agrégant prolongé après prise unique (au moins 4 jours).
3. Toute baisse importante de l'hématocrite (<35 %), en particulier au cours de l'insuffisance rénale chronique non traitée par l'érythropoïétine.
4. La maladie de Willebrand typique.

5. Les thrombopathies acquises au cours des hémopathies ou les thrombopathies constitutionnelles, diagnostic exceptionnel.

5.6. Interpréter les résultats d'un bilan d'hémostase d'orientation fait à l'aide des tests suivants : numération des plaquettes, TS, temps de Quick (TQ) et temps de céphaline activée (TCA) (module 11 item 182, item 339)

1. Les valeurs normales d'un bilan d'hémostase sont :
 - Plaquettes : 150 à 450 G/L
 - T. Quick (Tx Prothrombine): $> 65 \pm 5 \%$
 - T. Céphaline activée jusqu'à 1.2 fois (adulte) à 1.3 (enfant) le temps du témoin.
2. Les modifications du bilan d'hémostase, même si elles restent dans les limites de normalité indiquées ci-dessus, doivent toujours s'interpréter en fonction du contexte clinique et des données de l'interrogatoire mentionnées ci-dessus. Elles peuvent en effet, être le reflet d'une authentique maladie hémorragique constitutionnelle qui peut s'exprimer à l'occasion d'un acte vulnérant.
3. Un temps de Quick normal et un allongement du temps de céphaline activée oriente vers un déficit en l'un des facteurs de la voie endogène de la coagulation ou un anticoagulant circulant de type lupique.
4. Un allongement du temps de Quick (abaissement du taux de prothrombine) s'accompagne souvent d'un allongement du TCA ; voir question suivante.

5.7. Décrire les principales étiologies d'un allongement du TQ et les examens à faire pratiquer (module 11 item 182, item 339)

1. Le temps de Quick explore les facteurs VII, X, V, II et I, c'est-à-dire la voie exogène de la coagulation.
2. Pour faire le diagnostic d'un allongement du temps de Quick, il faut doser spécifiquement les facteurs qu'il explore et connaître le contexte clinique dans lequel l'examen est demandé.
3. Les causes les plus fréquentes d'allongement sont acquises :
4. L'insuffisance hépato-cellulaire : déficit de tous les facteurs, en particulier les facteurs V et I (fibrinogène)
5. Le déficit en vitamine K (ou traitement anti-vitamine K) : déficit en VII, X, II ; les facteurs V et I restent normaux.
6. Un déficit isolé en facteur de coagulation évoque une origine congénitale.

5.8. Savoir établir le diagnostic différentiel entre hypovitaminose K et déficit hépatocellulaire sur un bilan d'hémostase (module 11, item 339)

Voir question n°7

5.9. Décrire les principales étiologies d'un allongement du TCA et les examens à faire pratiquer (module 11 item 182, item 339)

1. Le TCA explore les facteurs XII, XI, IX, VIII, X, V, II et I c'est-à-dire la voie endogène de la coagulation.
2. Pour faire le diagnostic d'un allongement du TCA, il faut faire un temps de Quick et dans certains cas doser les facteurs de coagulation qu'il explore.

3. De nombreuses causes sont susceptibles d'allonger le TCA. Cet allongement peut être la conséquence :

Des mêmes causes qui allongent le temps de Quick (voir question n°7)

- ✓ D'un traitement anticoagulant par de l'héparine, essentiellement l'héparine standard mais aussi à un moindre degré les HBPM. Dans ce cas, le temps de thrombine est allongé
- ✓ D'un anti-coagulant circulant : dans ce cas, il n'est pas corrigé par l'adjonction de plasma témoin
- ✓ D'un déficit isolé et constitutionnel en l'un des facteurs qu'il explore : dans ce cas, il est corrigé par l'adjonction de plasma témoin
- ✓ D'une contamination involontaire du prélèvement par de l'héparine : cause d'erreur fréquente.

5.10. Connaître les gestes et les traitements à éviter chez un hémophile ou un patient porteur d'une maladie de Willebrand (*module 11, item 339*)

1. Tout acte vulnérant peut nécessiter une correction de l'anomalie : demander l'avis d'un spécialiste
2. Proscrire toute injection IM ; les sous-cutanées (vaccinations) sont possibles.
3. Ne pas prescrire d'anticoagulant ou d'antiagrégant plaquettaire, notamment de l'aspirine.
4. Demander l'avis d'un spécialiste en cas de doute.

5.11. Décrire schématiquement les mécanismes physiopathologiques des thromboses artérielles et veineuses (*module 9 item 135*)

1. Une thrombose artérielle est typiquement riche en plaquettes et pauvre en fibrine : elle se développe essentiellement au niveau d'une plaque d'athérome.
2. Une thrombose veineuse est typiquement riche en fibrine et pauvre en plaquettes : elle se développe principalement dans le système veineux du membre inférieur. La stase sanguine (post-partum, post-opératoire, alitement prolongé, etc...) joue ici un rôle important. La thrombose est dite distale lorsqu'elle est sous poplitée et alors elle est peu emboligène. Elle est dite proximale lorsqu'elle est sus poplitée et alors le risque d'embolie pulmonaire est plus important. Toutes les veines de l'organisme peuvent être le siège d'une thrombose. Il existe de nombreuses anomalies biologiques qui augmentent le risque de thrombose veineuse (voir question n°12).

5.12. Définir les indications de l'enquête hématologique dans le diagnostic étiologique d'une thrombose (*module 9 item 135*)

1. L'enquête hématologique (bilan de thrombophilie) pour le diagnostic étiologique d'une thrombose veineuse est complexe et coûteux. C'est un sujet en constante

évolution. L'héparine et les antivitamines K peuvent rendre impossible l'interprétation de certains éléments du bilan de thrombophilie. Prendre l'avis d'un spécialiste.

2. Le bilan de thrombophilie comprend le dosage de certains inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine III, Protéine C, protéine S) la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique, d'auto-anticorps anti-phospholipide, recherche de mutations thrombogènes fréquentes dans la population (1 à 4 % des sujets) tel que le facteur V Leiden (résistance à la protéine C activée) ou mutation au niveau du facteur II (prothrombine), présence d'un syndrome myéloprolifératif, hyperhomocystéïnémie. Cette liste n'est pas exhaustive.
3. Certains sujets doivent prioritairement bénéficier de cette enquête :
 - ✓ Sujet jeune, pas de cause évidente à la thrombose veineuse
 - ✓ Thromboses récidivantes survenues en l'absence de situations favorisantes (chirurgie, grossesse, post-partum, alitement, plâtre, cancer)
 - ✓ Localisation insolite de la thrombose, par exemple dans la sphère abdominale
 - ✓ Survenue d'une thrombose dans les premiers mois suivant l'installation d'une contraception par oestroprogestatifs ou d'une hormonothérapie substitutive de la ménopause
 - ✓ Existence d'un contexte familial de thrombose

5.13. Savoir évaluer le niveau de risque thrombogène pour un malade donné (module 9 item 135)

La quantification du niveau de risque tient compte de la nature de l'acte chirurgical ou de l'affection médicale et des facteurs de risque propres au malade. La chirurgie viscérale non néoplasique est peu thrombogène tandis que la chirurgie néoplasique du petit bassin ou la chirurgie de la hanche et du genou sont très thrombogènes. L'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral avec paralysie sont également très thrombogènes. Un acte chirurgical peu thrombogène peut le devenir s'il est réalisé chez un malade âgé, qui a des antécédents de maladie thromboembolique ou une hypercoagulabilité acquise ou constitutionnelle. Le tableau 1 donne un exemple de définition de niveau de risque.

5.14. Prescrire un traitement héparinique à visée prophylactique antithrombotique chez un sujet à risque (préciser les posologies en unités). Décrire le mode surveillance d'un tel traitement (module 11 item 175)

1. Il est recommandé de lire attentivement le dictionnaire VIDAL : chaque héparine est un produit original et il existe aujourd'hui 5 HBPM disponibles dans cette indication.
2. Tenir compte du niveau de risque : faible (pas de prophylaxie), modéré ou élevé.
3. En pathologie médicale, on peut utiliser l'héparine standard, Calciparine® à raison de 5000 µ (0.2 ml) 2 fois par jour par voie sous cutanée. Une seule une HBPM dispose d'une AMM : LOVENOX® 40mg ou 4000u anti-Xa, une injection SC par jour, pendant 10 à 15 jours.
4. En pathologie chirurgicale, l'héparine standard (Calciparine®) qui nécessite 2 injections SC par jour est abandonnée au profit des HBPM qui sont d'une utilisation plus commode.
5. En pathologie chirurgicale et en cas de risque modéré, on doit prescrire une fois par jour par voie SC, une HBPM à une dose comprise entre 1500 et 3000u anti-Xa selon les

préparations, une fois par jour pour une durée totale de 8 à 10 jours, c'est-à-dire tant que dure le risque thrombogène.

6. En pathologie chirurgicale et en cas de risque élevé, on doit prescrire une fois par jour, par voie SC, une HBPM à une dose comprise entre 4000 et 5000u anti-Xa selon les préparations, une fois par jour, pour une durée totale de 8 à 10 jours, c'est-à-dire tant que dure le risque thrombogène. Dans certains cas (chirurgie orthopédique de la hanche et du genou) on est autorisé à prolonger le traitement jusqu'à 30-40 jours.
7. Il n'y a pas d'autre surveillance biologique que la surveillance des plaquettes 2 fois par semaine, jusqu'au 21^e jour, puis une fois par semaine pour dépister une éventuelle thrombopénie induite par l'héparine, accident grave potentiellement mortel, survenant dans 0,5 à 1 % des cas et imposant l'arrêt immédiat du traitement. Ne pas oublier la numération pré-thérapeutique.

5.15. Prescrire et surveiller un traitement héparinique d'une thrombose constituée (module 11 item 175)

1. Pas de traitement sans confirmation du diagnostic par une méthode objective (échodoppler).
2. On a le choix entre une héparine standard ou une HBPM.
3. En cas d'héparine standard, celle-ci peut être administrée en perfusion continue ou par voie sous cutanée. Dans les deux cas, la dose administrée est de 400 à 800u/kg/24h. On commence généralement à la dose de 500u/kg/24h, dose qui est ajustée selon les résultats du TCA pratiqué 4 à 6h après le début de la perfusion ou à mi-chemin entre 2 injections sous cutanées (Calciparine®). Le TCA doit être maintenu entre 2 et 3 fois la valeur du témoin. Si l'héparine est administrée en perfusion, il est recommandé de donner un bolus IV de 50u/kg avant de brancher la perfusion pour atteindre plus rapidement le niveau d'anticoagulation souhaité. Il faut surveiller le TCA tous les jours.
4. En cas d'HBPM, celle-ci peut être administrée en une ou deux injections SC par jour. Si le médicament est administré en 2 injections par jours, la dose est comprise entre 80 et 100u/kg par injection (Voir VIDAL, la dose dépend de l'HBPM). Si le médicament est administré en 1 injection par jour, la dose est de 160 à 175u/kg par injection (voir VIDAL pour les recommandations spécifiques). Il n'y a pas de surveillance biologique spécifique sauf si sujet âgé, insuffisant rénal, risque hémorragique particulier. L'héparinémie (activité antiXa) générée 3 à 5h après l'injection varie selon chaque HBPM et type de traitement (une ou deux fois par jour). Consulter le VIDAL pour connaître les héparinémies cibles générées par chaque HBPM.
5. Sauf en cas de contre-indication, les AVK sont introduites entre le 1^{er} et le 3^e jour après le début du traitement par l'héparine dont la durée totale n'excède pas 8 à 10 jours.
6. Les HBPM sont formellement contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30mL/min). Utiliser de l'héparine standard dans ce cas.
7. Numération des plaquettes 2 fois par semaine (dépistage des thrombopénies héparino-induites).

5.16. Enoncer la conduite à tenir en cas de saignement au cours d'un traitement héparinique (module 11 item 175, item 182)

1. L'héparine est un médicament anticoagulant susceptible d'entraîner des incidents hémorragiques dans 1 à 4 % des cas, au cours des traitements curatifs.
2. Evaluer la gravité de l'accident : examen clinique, hématocrite, prise de la tension.
3. Vérifier s'il y a eu erreur de dose, contrôler le TCA (héparine standard), ou l'activité anti-Xa (HBPM).
3. Savoir que la demi-vie de l'héparine standard est d'environ 1h (voie IV) ou 2h (voie SC) et que celle des HBPM (voie SC) est d'environ 4h.
4. En fonction de toutes ces données, évaluer l'intérêt d'administrer par voie IV du sulfate de protamine (antidote). La dose est de 1mg pour 100u d'héparine injectée. Compte tenu de la demi-vie de l'héparine et du moment où le diagnostic du syndrome hémorragique est fait, la dose de sulfate de protamine à injecter par voie IV est inférieure à la dose d'héparine administrée. Le sulfate de protamine peut entraîner une réaction anaphylactique.
5. La dose de sulfate de protamine peut être administrée en deux injections sc lorsque l'héparine à neutraliser a été délivrée par voie sc, afin de tenir compte de la résorption retardée de l'héparine.
6. Le sulfate de protamine neutralise complètement l'héparine standard et incomplètement les HBPM. Toutefois, les règles d'utilisation sont identiques dans les deux cas.

5.17. Connaître le mécanisme d'action et les facteurs de résistance et de sensibilité aux antivitamines K (*module 11 item 175*)

1. Les anti-vitamines K (AVK) empêchent la synthèse par le foie des formes actives de 4 facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, X et IX) et de 2 inhibiteurs physiologiques, les protéines C et S par le foie. Ils prolongent le temps de coagulation et retardent la formation de la fibrine.
2. Pour une même dose l'AVK, l'effet anti-coagulant augmente si l'apport en VK diminue: diète, trouble du transit intestinal, ictère par rétention, trouble de l'absorption de la VK, traitement antibiotique oral (modification de la flore intestinale source de synthèse de VK endogène). Inversement, certains médicaments (barbituriques) diminuent l'effet des AVK.
3. De nombreux médicaments augmentent l'effet anti-coagulant des AVK. En cas de doute, consulter impérativement le VIDAL. En pratique, chez un malade traité par AVK, toute introduction d'un nouveau médicament doit conduire à un contrôle de l'INR 48 À 72h après. Le Daktarin® (Miconazole) est formellement contre-indiqué car il potentialise gravement l'effet anti-coagulant des AVK.
4. Les légumes verts sont riches en VK (salade, épinards, choux fleur et brocolis). Informer le malade pour qu'il ait un régime alimentaire équilibré et régulier.
5. Il existe des facteurs génétiques de résistance ou de sensibilité aux AVK.

5.18. Prescrire et surveiller un traitement par antivitamines K (*module 11 item 175*)

1. Le traitement AVK est utile mais dangereux : environ 0,5 % de mort par hémorragie et 3 % d'hémorragie grave pour 100 patients/années. Toujours peser le rapport bénéfique/risque.

2. Le traitement AVK est tératogène : 4 à 5% de malformation foétale entre la 6^e et 12^e semaine d'aménorrhée plus 1 à 2% d'anomalies cérébrales par micro hémorragies au cours des 2^e et 3^e trimestres. Sauf cas exceptionnel (consulter spécialiste) le traitement AVK est contre indiqué pendant la grossesse.
3. La prescription d'un traitement AVK nécessite une information et une éducation du patient. L'indiscipline, le manque de compréhension, certains handicaps mentaux sont des contre indications au traitement.
4. La dose moyenne d'équilibre varie selon les patients. Il est recommandé de commencer le traitement avec une dose de 20 mg pour le PREVISCAN® (1 cp), de 4 mg pour le SINTROM (cp à 4 mg et à 1 mg) et de 5 mg pour la COUMADINE (cp à 2 mg et à 5 mg). Cette dose s'administre en une prise, le soir de préférence. Premier contrôle de l'INR 2 à 3 jours après la première prise. Augmenter ou diminuer la dose par ½ ou ¼ de cp selon le médicament et vérifier l'INR 2 à 3 jours après chaque modification de dose. Trouver la dose moyenne d'équilibre demande au minimum une semaine et parfois beaucoup plus. Pendant cette période les contrôles d'INR ont lieu tous les 2 à 3 jours. Quand la dose d'équilibre est trouvée, les contrôles sont espacés, tous les 15 jours puis au moins une fois par mois. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'alterner deux doses différentes un jour sur deux, par exemple 1 cp ¼ de PREVISCAN un jour et 1 cp ½ de PREVISCAN le jour suivant.
5. Dans la majorité des indications, l'INR doit être compris entre 2 et 3. Certaines indications de cardiologie (prothèse valvulaire mécanique requiert un INR compris entre 3 et 4.5).
6. Le risque hémorragique augmente de façon exponentielle avec l'augmentation de l'INR qui ne doit en aucun cas dépasser 5.

5.19. Savoir prescrire le relais héparine - antivitamine K (module 11 item 175)

1. Au cours du traitement d'une maladie thromboembolique, les AVK sont prescrits en relais d'une héparinothérapie initiale. En l'absence de contre-indication, ils sont introduits 1 à 3 jours après le début de l'héparinothérapie.
2. Commencer le traitement par 1 cp par jour sans modifier la dose d'héparine administrée. Premier contrôle de l'INR 48h à 72h après l'introduction de l'AVK pour détecter une éventuelle hypersensibilité aux AVK.
3. Modifier la dose d'AVK par ¼ de cp et contrôler l'INR 48h après.
4. L'INR doit être dans la fourchette désirée (2 à 3 ou 3 à 4.5) sur deux contrôles consécutifs à 24h d'intervalle avant d'arrêter le traitement héparinique qui doit être poursuivi à dose inchangée.
5. Equilibrer un traitement AVK demande 8 jours au minimum. Après cette phase d'équilibration où les contrôles d'INR ont lieu tous les jours ou tous les 2 jours, les contrôles seront espacés toutes les semaines puis tous les 15 jours puis tous les mois.

5.20. Enoncer la conduite à tenir en cas de saignement au cours d'un traitement par AVK (module 11 item 175, item 182)

1. Lors d'un traitement par AVK, la prise en charge d'un surdosage devra tenir compte de la demi-vie de la spécialité, de l'indication (en particulier en cas de valve mécanique pour laquelle une correction trop rapide est redoutée) et des caractéristiques propres au malade (âge, risque hémorragique,...). Les mesures de correction proposées sont

progressives pour ne pas provoquer un risque de thrombose. La conduite à tenir est fonction de l'INR et des signes hémorragiques éventuels .

2. Si l'INR est au dessus de la zone thérapeutique mais inférieur à 5 et si le patient n'a pas de manifestation hémorragique ou ne nécessite pas une correction rapide de la coagulation avant chirurgie : supprimer la prochaine prise, reprendre le traitement à dose plus faible dès que l'INR souhaité est obtenu. Si l'INR est très voisin de l'INR souhaité, réduire directement la dose quotidienne sans suppression de dose.
3. Si l'INR est supérieur à 5 mais inférieur à 9 et que le patient n'a pas de manifestation hémorragique autre que mineure (gingivorragie ou épistaxis provoqué) :
 - en l'absence de facteur de risque hémorragique, supprimer une ou 2 prises d'AVK, mesurer l'INR plus fréquemment et reprendre l'AVK à dose plus faible dès que l'INR souhaité est obtenu
 - lorsque le patient présente d'autres risques hémorragiques, supprimer une prise et donner de la vitamine K : soit 1 à 2,5 mg par voie orale, soit 0,5 à 1 mg en perfusion lente sur une heure.
4. Si l'INR est supérieur à 9, en l'absence de saignement, supprimer une prise et donner de la vitamine K : soit 3 à 5 mg par voie orale, soit 1 à 1,5 mg en perfusion lente sur une heure, ce qui permet une réduction de l'INR en 24 à 48 heures, puis reprendre l'AVK à dose plus faible. Surveiller l'INR fréquemment et répéter si nécessaire le traitement par vitamine K.
5. Si une correction rapide de l'effet anticoagulant est nécessaire en cas de manifestation hémorragique grave ou de surdosage majeur en AVK (par exemple INR supérieur à 20), utiliser une dose de 10 mg de vitamine K par voie intra-veineuse lente, associée selon l'urgence à un concentré de facteur vitamino-K dépendant (kaskadil ou ex PPSB). L'administration de vitamine K peut être répétée toutes les 12 heures.
Après un traitement par de fortes doses de vitamine K, un délai peut être observé avant le retour de l'efficacité des anti-vitamines K. Si le traitement par AVK doit être repris, il faudra envisager une période transitoire de traitement par héparine.
6. En cas d'intoxication accidentelle en dehors d'un traitement par AVK, le niveau de l'intoxication doit être évalué par le niveau de l'INR et par l'existence éventuelle de complications hémorragiques. L'INR doit être effectué plusieurs jours de suite (2 à 5 jours) en tenant compte de demi-vie prolongée de l'AVK absorbé. Dès que l'INR est modifié, la vitamine K permet de corriger l'effet anti-coagulant.

5.21. Enoncer les indications et complications des anti-agrégants plaquettaires (module 11 item 175, item 182)

1. Les anti-agrégants plaquettaires sont l'aspirine sous ses diverses formes, le Ticlid et le Plavix (molécules voisines), l'Asasantine (association d'aspirine et dipyridamole ou persantine). D'autres anti-agrégants plaquettaires (anti-IIb.IIIa ou anti-récepteur du fibrinogène) ne sont utilisés qu'en milieu hospitalier dans les syndromes coronaires aigus.
2. En traitement d'entretien au long cours, la dose quotidienne d'aspirine recommandée est comprise entre 75 et 150 mg. En traitement d'attaque, la dose recommandée est plus élevée de 300 à 500 mg.
3. Les principales indications d'un traitement anti-agrégant sont :
 - ✓ traitement adjuvant au cours des syndromes coronariens aigus (infarctus, angor instable) et des manœuvres endocoronariennes (angioplastie, stent)

- ✓ prévention des récurrences après un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral
 - ✓ prévention des accidents vasculaires cérébraux et de l'infarctus au cours de l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs
 - ✓ prévention des thromboses chez les patients atteints d'un syndrome myéloprolifératif avec hyperplaquettose.
4. L'aspirine, le Ticlid et le Plavix exercent un effet anti-agrégant remanant pendant théoriquement 8 à 10 jours (durée de vie des plaquettes), et augmentent modérément le risque hémorragique pendant environ 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement avant une intervention chirurgicale. Ces médicaments ne nécessitent pas de surveillance particulière excepté pour le Ticlid et à un moindre degré le Plavix qui peuvent entraîner des neutropénies réversibles à l'arrêt du traitement. Pour ces 2 médicaments, surveiller l'hémogramme tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois du traitement.

5.22. Connaître le mécanisme d'action, les principales indications et les contre-indications d'un traitement thrombolytique. (module 11 item 175)

1. Les médicaments thrombolytiques convertissent le plasminogène en plasmine. La plasmine générée lyse le thrombus fibrineux et reperméabilise le vaisseau thrombosé plus rapidement. La plasmine générée protéolyse également fibrinogène circulant ce qui entraîne en quelques minutes une hypofibrinogénémie importante. L'importance de l'hypofibrinogénémie varie selon le médicament utilisé. Le streptokinase et l'urokinase entraînent une hypofibrinogénémie majeure (< 0.50 g/L) parce qu'elles agissent indifféremment sur le plasminogène lié au thrombus et sur le plasminogène circulant. L'actilyse, la rafilysine et la métalyse qui ont une grande affinité pour la fibrine, épargnent relativement le plasminogène circulant et entraînent donc une hypofibrinogénémie moindre (1 g à 1.50 g/L).
2. Les contre-indications au traitement thrombolytique sont nombreuses : le risque essentiel est celui d'un accident hémorragique. En effet, le médicament thrombolytique est incapable de distinguer un thrombus pathologique et un thrombus hémostatique. La fréquence des hémorragies cérébrales mortelles est comprise entre 0.5 % et 1 %. Les contre-indications au traitement thrombolytique sont toute chirurgie et biopsie profonde datant de moins de 10 jours, la grossesse et le post-partum, le massage cardiaque, les polytraumatismes, les hémorragies internes digestives et cérébrales, le grand âge, l'hypertension artérielle non contrôlée.
3. Malgré ces dangers potentiels réels, le traitement thrombolytique est principalement indiqué dans deux situations : le traitement en urgence de l'infarctus du myocarde et celui de l'embolie pulmonaire grave hémodynamiquement instable. Dans l'infarctus du myocarde, le bénéfice clinique est d'autant plus important que l'initiation du traitement est précoce, avant la 3^e-4^e heure afin de préserver l'intégrité myocardique. Dans ces deux indications, le traitement thrombolytique est suivi par un traitement anti-coagulant par l'héparine à dose curative. En raison du risque hémorragique, le traitement thrombolytique n'est pas utilisé dans le traitement des thromboses veineuses, sauf dans quelques cas exceptionnels relevant du spécialiste.

Tableau 1 : Exemples de définition d'un niveau de risque en chirurgie générale :
le niveau de risque de MTEV tient compte du risque lié à la chirurgie et au risque lié au malade

| Risque lié à la chirurgie | Niveau de risque | Risque lié au malade | Risque lié à la chirurgie | + risque lié au malade | = Risque MTEV |
|---|------------------|---|---------------------------|--|---------------|
| Chirurgie non néoplasique ex.appendicectomie | 1 | Absence de facteur de risque | 1 | 1 | Faible |
| | | | | 2 | |
| | | | | 3 | |
| Chirurgie Non néoplasique Ex. appendicectomie compliquée | | <ul style="list-style-type: none"> • Age > 40 • Oestroprogestatifs • Cardiopathie décompensée | 2 | 1 | Modéré |
| | | 2 | | <ul style="list-style-type: none"> • Alitement opératoire > 4 jours • Varices | |
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Infection péri-opératoire • Post-partum (1 mois) • Obésité | | 3 | Elevé |
| Chirurgie néoplasique | 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Cancer actuel ou évolutif • Antécédents de MTEV | 3 | 1 | |
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Paralysie des membres inférieurs • Hypercoagulabilité acquise | | 2 | |
| | | (ACC) ou constitutionnelle | | 3 | |

ACC = anticoagulant circulant

MTEV = maladie thromboembolique veineuse

6. HEMATOLOGIE EN PATHOLOGIE GENERALE

6.1. Décrire les anomalies de l'hémogramme et de l'hémostase au cours de...

5.23. A- La grossesse : (module 2 item 16)(module 11 item 316, item 339)

- Globules rouges :

- Baisse du taux de l'hémoglobine au dernier trimestre (au plus bas à 10,5 g/dl), correspondant à une augmentation de la masse érythrocytaire avec dilution par un volume plasmatique encore plus élevé
- Risque d'anémie vraie par carence en fer et/ou d'acide folique (surtout si grossesses rapprochées et niveau socio-économique faible)

- Leucocytes :

- Augmentation progressive des polynucléaires neutrophiles

- Plaquettes :

- Thrombopénie physiologique de la grossesse (inconstante)

- Hémostase :

- La grossesse n'entraîne pas d'anomalie significative du bilan d'hémostase. Elle effondre le taux de protéine S au-dessous de 50 % et augmente les taux de facteur VIII et facteur Willebrand jusqu'à 300 %.

- Vitesse de sédimentation :

- Habituellement augmentée (jamais au-dessus de 50 : sinon rechercher une autre explication)

B- Les cirrhoses (module 11 item 316, item 339) : on y retrouve de nombreux mécanismes :

- Anémie multifactorielle par :

- Hémodilution
- Carence vitaminique
- Toxicité de l'alcool
- Déficit en érythropoïétine
- Hyperhémolyse

Généralement macrocytaire et arégénérative

- Thrombopénie par:

- Trapping splénique (hypersplénisme)
- CIVD
- Déficit en thrombopoïétine
- Carence vitaminique

- Neutropénie par :

- Hypersplénisme
- Carence vitaminique

- L'insuffisance hépato-cellulaire :

- Déficits en facteurs du complexe prothrombique, notamment la baisse du taux du facteur V (diagnostic différentiel avec le déficit en vitamine K isolé). Le taux de fibrinogène et de facteur V sont des indicateurs de la gravité de l'insuffisance hépatique.
- Métabolisme de l'acide folique altéré

- L'alcoolisme aigu :

Cytopénies régressant à l'arrêt :

- Anémies sidéroblastiques
- Anémies hémolytiques
- Neutropénies centrales
- Thrombopénies centrales

C- L'insuffisance rénale chronique (IRC) (module 11 item 316, item 339):

- Anémie, normochrome, normocytaire ou légèrement macrocytaire, non régénérative, habituellement bien tolérée, même à des chiffres de l'ordre de 6 g/dl ; toutefois, elle peut justifier un traitement par l'érythropoïétine.
- Principal mécanisme :
 - ✓ L'effondrement de la sécrétion d'érythropoïétine, et s'il en circule encore (notamment l'érythropoïétine d'origine extra rénale), elle réagit peu aux stimuli physiologiques normaux
 - ✓ Il existe aussi un raccourcissement de la durée de vie des hématies ;
- Une anémie chronique est constante dans l'IRC au-dessous de 40 ml/mn de clairance de la créatinine environ ;
- Diminution de l'agrégation plaquettaire liée à l'élévation du taux d'urée (l'aspirine est contre-indiquée) donc tendance hémorragique liée à l'anomalie de l'hémostase primaire. Allongement fréquent du temps de saignement d'autant plus important que l'hématocrite est bas
- VS souvent élevée, en l'absence de tout processus inflammatoire.

D- Les insuffisances endocriniennes (module 11 item 316, item 339):

- *l'hypothyroïdie*

- est la principale cause endocrinienne d'anémie : normochrome, normocytaire souvent, parfois macrocytaire (sans déficit vitaminique), toujours non régénérative
- elle reste modérée et réagit à la correction du déficit hormonal.

- *l'hyperthyroïdie*

- souvent anémie discrètement microcytaire sans déficit en fer
- neutropénie modérée fréquente

- *l'insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison)*

- discrète anémie, normochrome, normocytaire, non régénérative
- corrigeable par l'opothérapie substitutive

- *l'insuffisance hypophysaire*

- donne une anémie centrale, normochrome, normocytaire, non régénérative.

E- Les syndromes inflammatoires (module 11 item 316, item 339) :

- Dus à des maladies inflammatoires chroniques (polyarthrites, collagénoses, angéites, abcès profonds, nécroses cutanées, cancers, phases chroniques de viroses...) ou plus aiguës mais intenses (infection bactérienne aiguë).
- *Anémie* :
 - Fréquente,
 - Non régénérative,
 - Normochrome, normocytaire, puis de plus en plus hypochromes et microcytaire après plusieurs semaines,
 - Hyposidérémique,
 - Avec baisse de la capacité de fixation de la sidérophiline,
 - Tendance à l'élévation de la ferritinémie,
 - Le traitement par le fer est inutile : nécessité du traitement de la cause.
- *Hyperleucocytose* :
 - Prédominant sur les PN,
 - Parfois associée à une myélémie,
- *Hyperplaquettose*
- *Hyperfibrinogénémié*

Transfusion

7. TRANSFUSION SANGUINE

7.1. Connaître les produits sanguins labiles et médicaments dérivés du sang utilisés en thérapeutique (*module 11 item 178*)

I - LES PRODUITS SANGUINS LABILES (PSL)

Ils sont obtenus par séparation primaire des éléments du sang.

Caractéristiques communes :

Chaque unité thérapeutique est issue d'un don.

Risque résiduel faible de transmission de maladies infectieuses.

Conservation limitée de quelques jours à un an.

Règles strictes de conservation, de transport et d'utilisation.

Règles de compatibilité immunologique.

CONCENTRES DE GLOBULES ROUGES (CGR)

Concentré de globules rouges " adulte " déleucocytés:

Il contient au moins 40 g d'hémoglobine, sous un volume d'environ 250 ml avec anticoagulant et solution de conservation.

Concentré de globules rouges " adulte " déleucocytés avec qualifications :

Les concentrés globulaires phénotypés :

Groupage déterminé pour 5 antigènes en plus des groupes ABO et Rh D : en général Rh C, c, E, e et Kell.

Les concentrés globulaires compatibilisés :

Réaction de compatibilité effectuée entre le sérum du receveur et les hématies de la poche.

Les concentrés " CMV négatifs " : le donneur est séronégatif pour le cytomégalovirus (CMV)

Concentré de globules rouges " adulte " déleucocytés transformés

Concentrés globulaires déplasmatisés.

Concentrés globulaires irradiés.

Concentrés globulaires congelés : conservation à une température inférieure à -80°C (sangs rares en particulier).

CONCENTRES DE PLAQUETTES (CP)

Concentré de plaquettes standards déleucocyté

Mélange d'au maximum 12 unités de plaquettes issues d'un don de sang total. Il se conserve cinq jours à 22° C après le prélèvement si le circuit est clos, et six heures s'il a été ouvert.

Concentré de plaquettes d'aphérèse déleucocyté

Provenant d'un donneur unique.

Les CP peuvent avoir des qualifications ou être transformés.

PLASMAS THERAPEUTIQUES

Plasma viro-atténué par procédés physicochimiques

Plasma sécurisé par quarantaine de 120 jours, le donneur ayant à ce terme des tests sérologiques négatifs.

II - LES PRODUITS SANGUINS STABLES (Médicaments Dérivés du Sang - MDS)

Il sont dérivés de pools de plasma, à la suite d'un fractionnement physico-chimique.

Caractéristiques communes :

Conservation longue de 1 à 3 ans dans des conditions standard,
Absence de compatibilité immunologique,
Chaque unité est issue d'un pool de plasmas,
Inactivation virale en cours de fabrication,
Risque viral résiduel quasiment nul.

FRACTIONS COAGULANTES

Facteur VIII antihémophilique A
Facteur IX antihémophilique B
Facteur Willebrand
Fibrinogène
Concentré de complexe prothrombinique (PPSB)

IMMUNOGLOBULINES HUMAINES

Immunoglobulines intraveineuses polyvalentes

Immunoglobulines intraveineuses spécifiques

Anti-D

Anti-HBs

Immunoglobulines intramusculaires spécifiques

Anti-HBs

Anti-tétaniques

Anti-rabiques

ALBUMINE

Albumine humaine à 4 % iso-oncotique

Albumine humaine à 20 %

ANTIPROTEASES

Colle de fibrine

Les facteurs VIII et IX sont également produits par recombinaison génétique.

7.2. Indications des transfusions de produits sanguins labiles (module 11 item 178)

TRANSFUSION GLOBULAIRE

L'indication repose sur la nature de l'anémie :

Isolée ou associée à un déficit volémique (hémorragie).

Rapidité d'installation et l'évolution.

La prise en compte d'un taux d'hémoglobine " limite " (8 g/dl) est à moduler selon :

* La tolérance cardio-neurologique.

- * La possibilité d'un traitement étiologique
- * Le rapport risque/efficacité de la transfusion

Préparation de la transfusion

Information* et accord du malade.

Groupe et RAI

Sérologies pré-transfusionnelles VIH, VHC et ALAT (avec accord du malade*).

Prescription

Nom du prescripteur*.

Produit de base : concentré de globules rouges (CGR) déleucocyté,

Phénotypé s'il s'agit d'une femme avant la ménopause, de transfusions itératives, de greffe.

Quantité (1 CGR \cong 40g d'hémoglobine, majorant le taux d'hémoglobine par poche d'environ 1 g/dl pour 70 Kg)

Pose et surveillance

Nom du transfuseur*

Délai de moins de six heures après la cession*

Identification poche/receveur, groupe

Epreuve ultime au lit du malade*

Surveillance du pouls, de la tension artérielle, de la température, des urines.

Rythme : 1h par unité selon tolérance, plus rapide si hémorragie > 20 % de la volémie.

Arrêt de la transfusion au moindre signe d'alerte : pouls accéléré, hypertension, frissons, température, douleurs lombaires, urines colorées \Rightarrow examens immuno-hématologiques et bactériologiques.

Suivi post-transfusionnel

Court terme : hémolyse retardée.

À la sortie du malade :

Information et remise d'un document précisant la date, le type, le nombre d'unités reçues et les circonstances*.

Prescription d'un bilan post-transfusionnel : au troisième mois, RAI, sérologies du VIH, VHC, anti-Hbc **, Antigène HBs**, ALAT.

S'assurer de la traçabilité.

TRANSFUSION PLAQUETTAIRE

Indications :

Traitement préventif des hémorragies :

Au cours des thrombopénies centrales : seuil 15×10^9 plaquettes/L à moduler en fonction des facteurs de risque.

A l'occasion d'un geste invasif si le taux de plaquettes est inférieur à 40×10^9 /L.

Traitement curatif des hémorragies :

Au cours d'une thrombopénie centrale (efficacité moindre en cas de thrombopénie périphérique).

Au cours d'une thrombopathie.

Préparation de la transfusion

Information et accord du malade*.
Examens et sérologies pré-transfusionnels.

Prescription

Nom du prescripteur*.

Produit de base : concentré plaquettaire standard ou d'aphérèse.

CMV négatif irradié : idem CGR.

Quantité :

A titre curatif : 50 x 10⁹ Plaquettes /10 kg de poids à renouveler si besoin selon résultats.

A titre préventif : même dose 2 à 3 fois par semaines selon l'évolution.

Pose et surveillance

Nom du transfuseur*.

Délai de moins de six heures après la cession *

Identification poche/receveur.

Surveillance : pouls, tension artérielle, température.

En cas de mauvais rendement : rechercher une alloimmunisation ou d'autres causes d'état réfractaire ; envisager, selon les résultats, des plaquettes compatibles HLA ou HPA.

Suivi post-transfusionnel

A la sortie :

- Information et remise d'un document précisant la date, le type, le nombre d'unités reçues et les circonstances*.
- Prescription* d'un bilan post-transfusionnel : au troisième mois, sérologies VIH, VHC, HBc**, antigène HBs**, ALAT (et RAI en cas de transfusion associée de concentrés globulaires).

TRANSFUSION DE PLASMA

Indications selon l'arrêté ministériel du 3 décembre 1991 :

Coagulopathies de consommation grave avec effondrement du taux de tous les facteurs de coagulation.

Hémorragie aiguë avec déficit global des facteurs de la coagulation.

Déficit complexe rare en facteur de la coagulation, lorsque les fractions coagulantes correspondantes ne sont pas disponibles.

On y ajoute : l'échange plasmatique dans le purpura thrombotique thrombopénique.

Préparation de la transfusion

Information* et accord du malade.

Examens et sérologies pré-transfusionnels

Prescription

Nom du prescripteur*.

Indication précisée sur l'ordonnance*.

Produit de base : Plasma frais congelé (PFC) issu de don standard ou d'aphérèse, viro-inactivé ou sécurisé. Unité de 200 à 600 ml.

Quantité : selon indication.

Pose et surveillance

Nom du transfuseur*.

Délai de moins de six heures après la décongélation*.

Identification poche/receveur.

Suivi post transfusionnel

à la sortie :

1) Information et remise d'un document précisant la date, le type, le nombre d'unités reçues et les circonstances*.

Prescription* d'un bilan post-transfusionnel : au troisième mois, sérologies VIH, VHC, HBc**, antigène HBs**, ALAT (et RAI en cas de transfusion associée de concentrés globulaires).

* Recommandations par circulaire.

** Facultatif, mais recommandé.

7.3. Enoncer les gestes qui s'imposent avant la mise en œuvre de toute transfusion (module 11 item 178)

PREPARER LA TRANSFUSION

Transfusion prévisible, programmable.

Connaissance de la date et du volume suffisants pour être compatible avec une Transfusion Autologue Programmée (TAP) sur la base de 3 unités.

- Examen clinique médical précédant un geste invasif *pouvant nécessiter* une transfusion.

- Définir l'indication et les modalités de la transfusion : probabilité, volume (nombre d'unités).
- Rechercher antécédents notamment alloimmuns : grossesse, transfusion, greffe.

- Informer* quand c'est possible le patient ou son représentant légal sur :
 - ✓ L'éventualité et la nature de la transfusion
 - ✓ Les risques transfusionnels avec remise d'un document d'information.
 - ✓ Les possibilités de la transfusion autologue.

- Recueillir l'avis et l'accord écrit du patient ou de son représentant légal

- Prescrire et vérifier les examens biologiques prétransfusionnels :

Examens Immunohématologiques :

- Documents de groupage sanguin valides double détermination sur deux prélèvements distincts.
- Phénotypes Rhésus, Kell, Kidd, Duffy si nécessaire (transfusions itératives, greffe personne de sexe féminin avant ménopause).
- Recherche d'Anticorps Irrégulier* (RAI) qui devra être faite moins de 72 heures avant la transfusion.

*Sérologiques (accord du malade requis**)VIH, VHC et ALAT.*

III - PRESCRIRE LA TRANSFUSION

Prescription de la transfusion par un médecin identifié comme le *médecin prescripteur**.

- Vérifier l'exécution et les résultats du bilan pré-transfusionnel.

- Rédiger une ordonnance nominative* comportant :
 - Identification du malade.
 - Identification du service demandeur.
 - Identification du médecin prescripteur.

Niveau de compatibilité requis selon le diagnostic, le terrain, les antécédents et résultats de RAI

Nature et nombre des produits demandés

Date et heure de la prescription

Date et heure prévue de la transfusion

Joindre document de groupage sanguin valide avec résultats de RAI de moins de 72h*.

IV - DELIVRER LES PRODUITS SANGUINS (par l'ETS ou le dépôt)

Selon :

- Ordonnances.
- Résultats des examens immuno-hématologiques.
- RAI, test de compatibilité si nécessaire.
- Joindre fiche de distribution nominative.
- Indiquer heure de distribution.
- Maîtriser le transport.

V - REALISER LA TRANSFUSION

1. Vérifications à réception des produits sanguins :

Conformité : des conditions de transport et concordance des produits délivrés

2. Conservation et utilisation des produits délivrés selon des règles impératives : conservation CGR entre 2 et 8°C, utilisation dans les 6 heures suivant l'arrivée dans le service utilisateur*

3. Pose de la transfusion

Par une IDE ou un médecin, de toutes façons sous la responsabilité d'un médecin identifié comme *médecin transfuseur qui doit pouvoir être immédiatement sur place**

- Contrôle ultime au lit du malade, identification précise du patient.
- Concordance du groupe sanguin du malade avec le groupe sanguin du produit.
- *Contrôle ultime de la compatibilité (ABO)*.*
- Prélèvement capillaire du patient.
- 1^e goutte de la poche de sang en place sur la potence de perfusion.
- Vérification des concordances de réactivité : les globules rouges à transfuser ne doivent pas être agglutinés par un antisérum n'agglutinant pas les globules rouges du receveur.

4. Ouvrir un Dossier Transfusionnel

VI - CAS PARTICULIERS

Urgences et Urgences vitales :

Selon le degré d'urgence, on pourra être conduit à transfuser sans l'ensemble des mesures préparatoires, sans résultat de RAI ou de groupage, dans ce dernier cas on

utilisera du sang O Rhésus négatif. Ces attitudes non exemptes de risques immunologiques doivent être réservées aux cas extrêmes.

* Obligation réglementaire

** Recommandations par circulaire

7.4. Connaître les aspects médicaux légaux du donneur au receveur (*module 11 item 187*)

ASPECTS MEDICO-LEGAUX CONCERNANT LE DONNEUR

Exigences réglementaires relatives au don : âge, délais interdons, fréquence annuelle des dons, poids, autonomie.

ASPECTS MEDICO-LEGAUX CONCERNANT LA PRODUCTION DE PRODUITS SANGUINS LABILES

Respect de la conformité aux caractéristiques des produits sanguins labiles (PSL).

- Bonnes pratiques de prélèvement : anonymat, bénévolat, consentement, sélection des donneurs, conditions de prélèvement.
- Bonnes pratiques de préparation.
- Bonnes pratiques de qualification biologique du don : systématiquement sont effectués groupage sanguin ABO Rh(D), recherche d'anticorps antiérythrocytaires, dosage de l'hémoglobine ou hématocrite, recherche de l'antigène HBs, anticorps anti VIH1 - VIH2, anti HBc, anti VHC, anti HTLV1 - HTLV2, dosage des ALAT, dépistage de la syphilis et de diagnostic génomique viral (DGV VIH et VHC).
- Bonnes pratiques de distribution : conditions de distribution et de traçabilité des PSL.

ASPECTS MEDICO-LEGAUX CONCERNANT LE RECEVEUR

(Les détails sont précisés dans le 7-3).

- Information du patient relative aux risques de la transfusion sanguine et aux examens post-transfusionnels.
- Réalisation d'examens pré-transfusionnels : groupage ABO Rh(D), phénotypage et recherche d'agglutinines irrégulières.
- Respect des indications et des contre-indications de la transfusion de produits sanguins labiles.
- Ouverture d'un dossier transfusionnel.
- Réalisation du contrôle ultime pré-transfusionnel.
- Traçabilité des produits sanguins et hémovigilance.
- Déclaration des incidents transfusionnels par le biais du correspondant d'hémovigilance.

Tous éléments liés au code de santé publique et aux textes d'applications

7.5. Les analyses en immuno-hématologie érythrocytaires en vue d'une transfusion de produits sanguins labiles (*module 11 item 178*)

Le caractère immunogène du polymorphisme érythrocytaire est un obstacle à la transfusion incompatible et nécessite de respecter les compatibilités immunologiques.

La prévention du risque immunologique repose sur :

- La connaissance des caractéristiques immunologiques des produits sanguins labiles (PSL) et du statut immuno-hématologique des patients au moment de la transfusion.
- L'adéquation des caractéristiques immunologiques des PSL avec celles du receveur.
- Le maintien de cette adéquation à chaque étape du processus transfusionnel.

I - COMMENT DEFINIR LE STATUT IMMUNO-HEMATOLOGIQUE DU PATIENT ?

Par la prescription des analyses visant à détecter les anticorps présents chez le patient afin d'éviter le conflit

Le groupe sanguin ABO et Rhésus (D) :

La détermination du groupe sanguin ABO repose sur deux épreuves complémentaires. Une épreuve globulaire qui consiste à rechercher les antigènes A (ABO1) et B (ABO2) sur la membrane érythrocytaire. Une épreuve plasmatique qui consiste à rechercher les anticorps anti-A et anti-B correspondant aux antigènes globulaires absents. Cette analyse est indissociable de la détermination de l'antigène D (RH1). Deux déterminations sur deux prélèvements différents sont nécessaires pour la validité du groupage.

La recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI) :

A l'aide de gammes d'hématies tests d'origine humaine, réglementairement définies, on dépiste puis identifie, sur du sérum ou du plasma, les anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires autres que A et B. La recherche d'anticorps anti-érythrocytaires comporte deux étapes :

- Une étape de dépistage au terme de laquelle le laboratoire pourra répondre "dépistage positif" ou "dépistage négatif" d'anticorps anti-érythrocytaires. En cas de dépistage positif, l'identification de l'anticorps est obligatoire.
- Une étape d'identification qui consiste à déterminer la spécificité du ou des anticorps présents.

L'épreuve directe de compatibilité au laboratoire

C'est une analyse complémentaire de la RAI qui consiste à tester l'échantillon du receveur vis-à-vis des hématies de la tubulure du produit sanguin à transfuser. En absence de réactivité dans la technique considérée, l'unité est déclarée compatible et sa libération est autorisée.

Par la prescription des analyses visant à définir les antigènes présents afin d'éviter chez certains patients l'allo immunisation.

- Le phénotypage Rh.K (Rhesus - Kell)
Cette analyse comprend l'étude des antigènes C (RH2), E (RH3), c (RH4), e (RH5) et K (KEL1).

- Le phénotypage étendu.

Cette analyse consiste à rechercher un ou plusieurs antigènes érythrocytaires autres que ceux qui sont définis par le groupage ABO.RhD et par le phénotypage Rh.K. Les principaux systèmes concernés sont les systèmes Duffy, Kidd, MNSs.

II - COMMENT PRESCRIRE CES ANALYSES

- Groupage ABO et Rhésus (D) : avant toute transfusion potentielle en l'absence d'un document déjà validé.
- Recherche d'anticorps anti-érythrocytes : dans les 72h qui précèdent une transfusion.
- Epreuve directe de compatibilité : dès l'apparition d'un anticorps anti-érythrocytaire.
- Phénotypage Rh.K : jeune fille ou femme jusqu'à la ménopause, patients devant recevoir des transfusions itératives, patients à transplanter.
- Phénotypage élargi : patients devant recevoir des transfusions itératives, patients à transplanter.

III - PRESCRIRE LES ANALYSES EN VUE DE DETECTER UNE ALLO-IMMUNISATION POST-TRANSFUSIONNELLE

Ce point repose sur la prescription d'une RAI 3 mois après le dernier épisode transfusionnel (2 fois par an pour les transfusions itératives) conformément aux dispositions réglementaires.

7.6. Enoncer les gestes qui s'imposent devant une transfusion mal tolérée (*module 11 item 178*)

Les signes de mauvaise tolérance d'une transfusion sont :

- ✓ Hyperthermie avec ou sans frissons, agitation, sensation de chaleur
- ✓ Douleurs osseuses, surtout thoraciques
- ✓ Hypotension, voire collapsus, et plus rarement hypertension
- ✓ Nausées et/ou vomissements, bouffées de chaleur
- ✓ Dyspnée, pâleur, sensation de prurit ou d'urticaire
- ✓ Saignements, en particulier aux points d'injection
- ✓ Hémoglobinurie
- ✓ Tachycardie, nausées et vomissements.
- ✓ Au bloc opératoire : choc hémodynamique, syndrome hémorragique

L'observation d'un signe anormal ou d'intolérance impose :

- ✓ L'arrêt de la transfusion
- ✓ Le maintien d'une voie d'abord pour une perfusion d'un soluté
- ✓ Un examen clinique incluant la prise de la pression artérielle, la fréquence cardiaque, l'examen des urines... et étude clinique complète
- ✓ La saisie de l'unité en cours de transfusion, des tubes de sang disponibles et des contrôles effectués

- ✓ La transmission des unités de sang (1) au laboratoire de bactériologie en cas de suspicion d'accident infectieux, ou (2) au laboratoire d'immunohématologie en cas de suspicion d'accident immuno-hématologique... (accompagnées de prélèvements avec et sans anticoagulant), en informant l'Etablissement Français du Sang qui pourra coordonner ces actions et en diligenter d'autres en fonction des "OBSERVATIONS CLINIQUES". De toute manière, le produit sanguin devra au mieux être conservé.

Un programme de surveillance, voire de réanimation, devra être établi.

L'ensemble des observations devra faire l'objet d'une déclaration au réseau d'hémovigilance.

7.7. Enoncer les principaux accidents immunologiques de la transfusion sanguine (module 11 item 178)

I - LES REACTIONS IMMUNO-HEMOLYTIQUES

- ✓ Rares, bien que de fréquence sans doute sous-estimée (de l'ordre de 1/30 000 Unités de sang).
- ✓ Mais elles sont GRAVES.
- ✓ Presque exclusivement dues à un conflit immunologique entre les antigènes présents sur les membranes des hématies transfusées et les anticorps (AC) présents dans le plasma du patient.
- ✓ Les AC concernés sont : les AC naturels du système ABO ; les AC immuns irréguliers des systèmes RH, Kell, Duffy, Kidd, MNS et les AC naturels ou immuns dirigés contre des antigènes fréquents.
- ✓ Elles sont dues le plus souvent au non-respect par les établissements de soins des procédures transfusionnelles standardisées, notamment :
Erreur d'identification des prélèvements sanguins.
Non respect des examens biologiques pré-transfusionnels.
Erreur d'attribution des unités de sang ou mauvaise réalisation de la vérification ultime du groupe au lit du malade, obligatoire pour éviter une incompatibilité ABO.

Ainsi, ces accidents sont provoqués soit par un non respect du groupe ABO (toujours par erreur grossière de procédure), soit par la méconnaissance d'une allo-immunisation, mal ou non recherchée.

- Le tableau clinique est celui d'un ictère hémolytique, précoce (le lendemain), avec quelquefois retentissement rénal, parfois retardé au 5^e ou 6^e jour (ce qui signe dans ce cas la réactivation d'un AC).
- Le risque majeur est un choc avec collapsus, s'installant sans les minutes ou heures suivant la transfusion, souvent compliqué de CIVD, d'insuffisance rénale ou respiratoire aiguë.
- Au contraire d'autres cas sont moins dramatiques : simple inefficacité de la transfusion, qui doit faire demander une enquête immunologique.

II - L'INCOMPATIBILITÉ PROTÉIQUE

Rare, mais pouvant donner aussi un choc grave, de type anaphylactique, lié à des AC anti-IgA chez le receveur.

III - L'OEDEME PULMONAIRE LESIONNEL POST-TRANSFUSIONNEL

Très rare, lié à des AC anti-leucocytes dans le produit sanguin transfusé, il met en jeu le pronostic vital.

IV - L'ALLO-IMMUNISATION ANTI-LEUCOPLAQUETTAIRE

Elle est plus fréquente et moins grave, (du fait de la déleucocytation systématique), se manifestant par de violents frissons et une forte hyperthermie, survenant souvent dès le début de la transfusion, et surtout après transfusion de concentrés plaquettaires chez des sujets immunisés par des transfusions antérieures ou des grossesses.

V - LA REACTION DE "GREFFON CONTRE L'HÔTE" POST-TRANSFUSIONNELLE

- ✓ Elle est très exceptionnelle, mais habituellement mortelle.
- ✓ Elle est due à la transfusion de cellules immunologiquement compétentes, apportées par le sang du donneur, chez un receveur en immunodépression profonde.

VI - L'IMMUNISATION DE L'HEMOPHILE A AU FACTEUR VIII

C'est un problème fréquent qui complique le traitement des hémophiles.

Il justifie la recherche régulière des AC anti-VIII acquis.

En cas d'immunisation faible, il est possible d'obtenir un niveau de facteur suffisant en augmentant considérablement les doses de facteur VIII administrées.

VII - LES REACTIONS ALLERGIQUES

En dehors des chocs anaphylactiques déjà mentionnés, on peut observer des "réactions allergiques" bénignes (érythème, prurit, urticaire, frissons, fièvre passagère), cédant aux anti-histaminiques ; quelquefois des réactions plus inquiétantes : œdème de Quincke, crise d'asthme.

7.8. Enoncer les principaux accidents non immunologiques de la transfusion sanguine (module 11 item 178)

I - ACCIDENTS INFECTIEUX

- Choc septique ou endotoxinique : immédiat et grave.
- Transmission de maladies virales :
 - Virus connus (virus d'hépatite B et C, VIH-1 et -2) : risque résiduel infime en raison du dépistage spécifique systématique.
 - Virus encore inconnus et agents transmissibles non conventionnels (prions) : risque difficile à apprécier.
- Transmission de parasitoses : paludisme (très rare en raison d'une prévention spécifique).

II - ACCIDENTS DE SURCHARGE

- Surcharge circulatoire par transfusion trop rapide et massive (surtout chez un receveur insuffisant cardiaque)
- Complications des transfusions massives :
 - Intoxication citratée par les solutions anticoagulantes contenues dans les poches de sang, avec manifestations à type de paresthésies, de tremblements, de troubles du rythme
 - Risque hémorragique par dilution des plaquettes et des facteurs de coagulation.
- Hémochromatose post-transfusionnelle chez les malades receveurs polytransfusés chroniques en concentrés érythrocytaires.

7.9 Enoncer les principales maladies transmissibles par la transfusion (module 11 item 178)

I - MALADIES VIRALES

- Hépatites virales B et C et infection par le VIH : risque devenu infime avec les produits sanguins labiles, en raison des moyens de prévention (sélection des donateurs de sang et dépistages biologiques systématiques) : risque théoriquement nul avec les produits stables en raison de la viro-atténuation par les solvants-détergents.
- Infection par le HTLV-1 et par cytomégalovirus : risque devenu théoriquement nul en raison de la déleucocytation systématique.

- Infection par le parvovirus B19 : risque faible avec les produits sanguins labiles et préoccupant uniquement chez les receveurs immunodéprimés.

II - MALADIES BACTERIENNES

Risque de choc endotoxinique en cas de contamination accidentelle de la poche de sang.

III - MALADIES PARASITAIRES

Paludisme : risque infime en raison d'une prévention spécifique.

Toxoplasmose : risque exceptionnel, préoccupant uniquement chez les receveurs immunodéprimés.

Risques beaucoup plus importants en pays d'endémie : leishmaniose, trypanosomiase.

7.10. Enoncer les conditions d'un don du sang standard et des causes d'exclusion (module 11 item 178)

Le don du sang standard est autorisé dans le cadre d'un entretien avec un médecin de l' Etablissement de Transfusion Sanguine, entretien ayant deux objectifs :

- ✓ S'assurer de la bonne tolérance par le donneur d'un prélèvement de 450 ml de sang,
- ✓ S'assurer avec le donneur que le sang offert peut servir à la préparation de produits sanguins sans risque pour le malade.

Les conditions réglementaires suivantes doivent être remplies par le donneur :

- ✓ Etre âgé de 18 à 65 ans
- ✓ Etre en bonne santé
- ✓ Peser au moins 50 kg
- ✓ Ne pas avoir reçu l'un des traitements suivants : transfusion sanguine, greffe de tissu ou d'organe, hormone de croissance, intervention chirurgicale
- ✓ Ne pas avoir dans sa famille une personne ayant souffert de la maladie de creutzfeld-jakob
- ✓ Ne pas avoir subi dans les 6 derniers mois un examen endoscopique (coloscopie, coelioscopie...)
- ✓ Ne pas avoir séjourné, depuis moins de 4 mois, dans un pays où sévit le paludisme
- ✓ Ne pas avoir séjourné plus d'un an en Grande-Bretagne, entre 1980 et 1996 (tous séjours cumulés)
- ✓ Ne pas présenter de signe d'infection au moment du don ou dans les 6 jours précédant le don.

En outre, le délai après une intervention chirurgicale, une anesthésie générale, peut varier entre 1 et 6 mois, mais en fonction de la nature de l'intervention.

Les médicaments sont rarement un contre-indication au don : c'est le plus souvent la pathologie pour laquelle ils sont prescrits qui n'autorise pas le don.

C'est au cours de l'entretien médical que le médecin diplômé (diplôme de médecine du don) assure la sélection des donneurs.

De plus, certaines situations peuvent augmenter le risque d'exposition aux maladies virales : la notion de façon constante de plusieurs partenaires sexuel(le)s, de relations homosexuelles masculines, de relation sexuelle en échange d'argent ou de drogue, la consommation - même une seule fois - de drogue par injection intraveineuse, la notion d'activité sexuelle en zone d'endémie, la notion d'un partenaire concerné par les situations précédentes.

Enfin, toute relation sexuelle avec un nouveau partenaire ou un partenaire occasionnel justifie un délai minimum de 4 mois avant de pouvoir donner du sang.

Toute séroposivité (VIH, VHB, VHC) du donneur ou du partenaire sexuel est cause d'exclusion.

7.11 Connaître les gestes qui s'imposent après toute transfusion (module 11 item 178)

SORTIE DU MALADE

- Information orale et écrite du malade
- Document écrit sur les produits sanguins reçus*
- Prescription post-transfusionnelle.*

EXAMENS POST TRANSFUSIONNELS

Immuno hématologie et Sérologies**, 4 mois après transfusion : RAI , Anti VIH, Anti VHC, Ag HBs***, Ac anti HBc***, Transaminases.

MISE A JOUR DES DOSSIERS TRANSFUSIONNEL ET D'HEMOVIGILANCE en fonction des résultats .

SUIVI POST TRANSFUSIONNEL

- Surveillance accident différé hémolytique, ou infectieux : fièvre, ictère, urines foncées.
- Recherche alloimmunisation (RAI, anti HLA)
- Surveillance iatrogénie à long terme surcharge ferrique, maladie infectieuse transmissible.

Pour chaque accident ou incident remplir une FIT (fiche d'incident transfusionnel) même si l'imputabilité est incertaine

* Obligation réglementaire

** Recommandé par circulaire

*** Facultatif

7.12 Connaître les groupes sanguins erythrocytaires utiles en transfusion sanguine et responsables d'alloimmunisation foeto-maternelle (module 11 item 178)

Les groupes sanguins jouent un rôle fondamental à cause des anticorps dont ils peuvent induire la production et qui peuvent être à l'origine d'accidents transfusionnels ou d'accidents d'alloimmunisation foeto-maternelle.

I. LE SYSTEME ABO

Il est le plus important de tous, car tout sujet possède, constamment et de manière naturelle, dans son sérum des anticorps dirigés contre les antigènes A ou B qu'il n'a pas. Ce sont des anticorps naturels et réguliers.

- Les 4 phénotypes possibles sont A, B, O, AB. La fréquence de ces phénotypes en Europe est la suivante :

| | |
|------|------|
| A = | 45 % |
| O = | 43 % |
| B = | 9 % |
| AB = | 3 % |

- Les génotypes sont les suivants :

LE PHENOTYPE A CORRESPOND AU GENOTYPE AA OU AO

Le phénotype B correspond au génotype BB ou BO

Le phénotype O correspond au génotype OO

Le phénotype AB correspond au génotype AB

- La nature des anticorps du sujet dépend de son phénotype. Ainsi :
Les sujets A ont un anti B
Les sujets B ont un anti A
Les sujets O ont un anti A et un anti B
Les sujets AB n'ont pas d'anticorps naturels ABO.

En pratique courante, on a substitué la notion de "groupe" à celle de phénotype.

II. LE SYSTEME RHESUS

Il est le plus important après le système ABO car ses antigènes sont immunogènes. Les cinq antigènes classiques sont, dans l'ordre d'immunogénicité : D, E, c, C, e. Ces antigènes dépendent de deux locus étroitement liés qui codent respectivement l'un pour l'antigène D, l'autre pour les deux systèmes alléliques Cc, Ee.

- Le groupe "rhésus standard" comporte 2 phénotypes définis par la présence ou l'absence de l'antigène D :
 - La présence de D correspond à Rh positif (Rh+)
 - Son absence correspond à Rh négatif (Rh-)

Les sujets Rh négatifs sont dits *d* bien que cet antigène n'existe pas puisque l'absence de D correspond à une délétion du gène Rh (D).

- Les gènes C c d'une part et E e d'autre part sont des allèles.

- Les gènes du système rhésus sont en déséquilibre de liaison, les 3 haplotypes les plus fréquents étant DCe (41 %), dce (39 %), DcE (13 %).
- Sur une carte de groupe sanguin, le phénotype rhésus est indiqué de la façon suivante (à titre d'exemples) :

Groupe Rh : Rh+ ou RH 1 (sujet dit Rh positif)

Phénotype Rh : D + C + E - c - e +
RH : 1, 2, -3, -4, 5 (sujet dit R₁ R₁)

D + C - E + c + e -
RH : 1, -2, 3, 4, -5 (sujet dit R₂ R₂)

D - C - E - c + e +
RH : -1, -2, -3, 4, 5 (sujet dit rr)

D + C + E + c + e +
RH : 1, 2, 3, 4, 5 (sujet dit R₁ R₂)

□ Les anticorps

Il n'y a pas d'anticorps anti-rhésus naturels ; tous sont des anticorps irréguliers, secondaires à une grossesse ou à une transfusion incompatible.

L'antigène D est très immunogène et doit toujours être respecté lors d'une transfusion d'érythrocytes. Lorsqu'on transfuse du sang phénotypé compatible, on respecte l'ensemble des antigènes du système rhésus.

III. LE SYSTEME KELL

Il ne comporte que deux antigènes : K, k. Seul K est très immunogène (les anticorps anti-K sont immuns et irréguliers) ; 90 % des individus sont kk, 10 % sont K positif (KK ou Kk). On évite l'immunisation anti-K en transfusant du sang phénotypé compatible.

IV - LE SYSTEME DUFFY

Deux antigènes : Fya et Fyb. Les phénotypes sont Fya+ (15 %) et Fyb+ (37 %) ou Fya+b+ (48 %). Les anticorps anti Fy sont des anticorps irréguliers que l'on doit dépister ou prévenir chez les polytransfusés. 65 % des sujets noirs sont Fya-b-.

V - LE SYSTEME KIDD

Deux antigènes : Jka et Jkb. Les phénotypes sont Jka+ (28 %), Jkb+ (22 %) ou Jka+b+ (50 %). Les anticorps anti Jk sont des anticorps irréguliers que l'on doit dépister ou prévenir chez les polytransfusés.

VI - LE SYSTEME MNSs

Quatre antigènes alléliques 2 à 2 : MN et Ss. Les haplotypes sont MS, Ms, NS, Ns. Rares anticorps irréguliers alloimmuns anti-S dangereux ; rares anticorps naturels anti-N ou anti-M peu dangereux.

VII - LE SYSTEME P

Les antigènes sont P, P1, Pk. Les deux phénotypes les plus courants sont P1 et P2. Il existe de rares sujets de phénotype Pk ou p qui peuvent avoir des anticorps dangereux naturels, respectivement anti-P, et anti-Tja (P, P1, Pk).

VIII - LE SYSTEME LEWIS

Aux 2 antigènes classiques Lea et Leb correspondent deux anticorps anti Lea et anti Leb, naturels irréguliers et sans incidence majeure. Il faut préciser que contrairement aux systèmes Duffy et Kidd, il ne s'agit pas ici de 2 allèles.

Il y a, en 2002, 29 systèmes de groupes sanguins.

Questions d'Internat

Accidents d'exposition au sang

Myélome multiple

Diagnostic de leucémies aiguës

Maladie de Vaquez

Lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens

Leucémie lymphoïde chronique

Syndromes myélodysplasiques

| | |
|----------------|---|
| 202 | ACCIDENTS D'EXPOSITION AU SANG (AES) |
| | |
| 202 - 1 | PRINCIPES GENERAUX DE PREVENTION DES ACCIDENTS D'EXPOSITION AU SANG (AES) |
| 202- 2 | EVALUATION DU RISQUE D'ACCIDENT D'EXPOSITION AU SANG (AES) DANS L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH) |
| 202 - 3 | EVALUATION DU RISQUE D'ACCIDENT D'EXPOSITION AU SANG (AES) DANS L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE B (VHB) |
| 202 - 4 | EVALUATION DU RISQUE D'ACCIDENT D'EXPOSITION AU SANG (AES) DANS L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C (VHC) |
| 202 - 5 | CONDUITE A TENIR LORS D'UN RISQUE DE TRANSMISSION POSSIBLE DANS UN ACCIDENT D'EXPOSITION AU SANG (AES) |

Un AES est défini comme une exposition accidentelle à du sang ou à un liquide contaminé par le sang, à l'occasion d'une effraction cutanée lors d'une piqûre ou d'une coupure, ou d'une projection sur une muqueuse ou une peau blessée. Le personnel médical et infirmier constitue la population exposée.

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite C (VHC) sont les deux agents qui font courir le risque actuellement le plus important, sans omettre le virus de l'hépatite B (VHB) chez les personnes non immunisées, en particulier par vaccination.

La prévention des AES passe par le respect des principes suivants :

- Précautions standards et recours à des matériels spécifiques de sécurité : ports de gants, conteneurs pour le matériel (afin d'éviter de recapuchonner l'aiguille après utilisation), lavage des mains après tout soin ; port d'un masque et de lunettes en cas de risque de projection ; décontaminer les surfaces souillées par du sang avec de l'eau de javel diluée à 10 % ou avec un autre désinfectant approprié.
- Formation du personnel soignant sur la prévention des AES et sur la conduite à tenir en cas d'accident.
- Nettoyage de la plaie avec un désinfectant ; en cas de projection sur les muqueuses (notamment la conjonctive), rincer abondamment.
- Déclaration de l'accident et consultation du référent médical de l'établissement.
- Détermination du statut sérologique du sujet-source et détermination immédiate du statut sérologique du sujet exposé.
- Surveillance biologique du sujet exposé pour le diagnostic précoce d'une contamination, et prophylaxie thérapeutique spécifique en cas de contamination avérée ou à craindre.
- Vaccination de la population exposée contre le VHB.

Le risque de contamination par le VIH lors d'un AES est faible, de l'ordre de 0,3 %.

Un élément déterminant du risque de contamination du sujet exposé est le statut virologique du sujet-source et la charge virale circulante de ce dernier.

Le risque de contamination est faible en cas d'exposition superficielle à une petite quantité de sang peu virémique.

En cas d'exposition importante à un sang fortement virémique (inoculation profonde, par une aiguille creuse, d'une quantité notable de sang à charge virale élevée), la prescription d'une chimioprophylaxie antirétrovirale réduit de 80 % le risque de contamination du sujet exposé.

Des médecins référents, dans les établissements publics ou privés de santé, aident à la décision de la prescription d'une chimioprophylaxie antirétrovirale en fonction du contexte.

Le risque de contamination par le VHB lors d'un AES est de l'ordre de 30 % si le sujet exposé n'est pas vacciné. Cependant, en milieu de soins, la gestion d'un risque d'AES lié au VHB devrait être une situation exceptionnelle en raison de l'obligation vaccinale du personnel de santé.

L'élément déterminant du risque de contamination par le VHB est le statut virologique du sujet-source si le sujet exposé est non vacciné, ou vacciné non répondeur, ou ayant des antécédents de vaccination mal documentée.

Si l'antigène HBs est négatif chez le sujet-source, le risque d'infection du sujet exposé peut être considéré comme nul. Le suivi biologique du sujet exposé n'est pas indispensable.

Tout sujet-source porteur de l'antigène HBs doit être considéré comme potentiellement contagieux.

Le statut sérologique du sujet exposé est déterminant :

- S'il est porteur d'anticorps anti-HBs (> 10 UI/L) et anti-HBc, il a été infecté par le VHB et est guéri de l'infection : il est protégé et ne court pas de risque de réinfection.
- S'il a été vacciné et qu'une recherche, même ancienne, d'anticorps anti-HBs post-vaccinaux a été positive, il est considéré comme immunisé
- Si le sujet exposé n'a pas été vacciné, le risque d'infection dépend du statut virologique du sujet-source.

Le risque de contamination par le VHC lors d'un AES est de l'ordre de 3 %.

Les éléments déterminants du risque de contamination du sujet exposé sont le statut virologique et la charge virale circulante du sujet-source, et le statut virologique du sujet exposé.

Si le sujet-source n'est pas porteur d'anticorps anti-VHC, le risque d'infection du sujet exposé peut être considéré comme nul ; cependant, si le sujet-source présente un facteur de risque (toxicomanie par voie veineuse), il pourrait se trouver en phase pré-sérologique (après une contamination toute récente) ; par ailleurs, si le sujet-source est immuno-déprimé (dialysé ou greffé), il peut être séronégatif et virémique. Dans ces deux situations, une recherche de l'ARN viral circulant est requise chez le sujet-source pour préciser son statut virologique.

Si le sujet-source est porteur d'anticorps anti-VHC, il faut envisager la situation selon le résultat de la recherche de l'ARN viral : si le sujet-source est virémique, le risque moyen est estimé à 1,8 % et le sujet exposé doit être mis sous surveillance et adressé à un médecin référent. Lorsque le sujet-source n'est pas virémique, le risque de contamination du sujet exposé est extrêmement faible, voire nul.

Il faut obligatoirement déterminer le statut virologique du patient-source, s'il n'est pas déjà établi : sérologies du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et du virus de l'hépatite C (VHC), antigène HBs et anticorps anti-HBs pour le virus de l'hépatite B (VHB) ; s'il s'agit d'une infection à VIH ou VHC, il faut en outre déterminer la charge virale plasmatique du sujet-source et rechercher la notion d'un traitement antiviral chez ce dernier.

En cas de positivité du patient-source, la conduite à tenir vis-à-vis du sujet exposé est la suivante :

1. Suivi biologique :

Dans les heures qui suivent l'accident : anticorps anti-VHC, anticorps anti-VIH, antigène HBs et anticorps anti-HBs, taux de transaminases.

Dans le contexte d'une infection à VIH : anticorps anti-VIH à J21 et aux troisième et sixième mois.

Dans le contexte d'une infection à VHC : taux de transaminases tous les 15 jours pendant six mois, puis tous les mois pendant deux mois : recherche mensuelle du génome viral jusqu'au troisième mois ; anticorps anti-VHC aux troisième et sixième mois.

2. Prophylaxie thérapeutique :

Des médecins référents, dans les établissements publics ou privés de santé, aident à la décision de la prescription d'une chimioprophylaxie antirétrovirale en fonction du contexte.

- Dans le contexte d'une infection à VIH : trithérapie ou absence, selon la gravité de l'AES.
- Dans le contexte d'une infection à VHB : si le sujet exposé n'est pas vacciné, injection, dans les 12 heures, de gamma-globulines anti-HBs, avec vaccination au décours de l'épisode.

- Dans le contexte d'une infection à VHC : bithérapie par interféron et ribavirine en cas de positivité de la virémie.

MYELOME MULTIPLE

CITER LES PRINCIPAUX TYPES DE MYELOMES

(module 8 item 126, module 10 item 166, questions 4.18, 4.19, 4.20)

A- Sur le plan évolutif :

- a) *Les MGUS* (ou gammopathies monoclonales de signification indéterminée) :
- Elles correspondent à 75% des gammopathies monoclonales, fréquentes chez le sujet âgé.
 - Si elles sont "potentiellement malignes", elles ont cliniquement une présentation "bénigne", notamment sans signe osseux, rénal ou hématologique, et peuvent rester stables sans traitement pendant de nombreuses années.
- b) *Les plasmocytomes* solitaires tumeur isolée, parfois de gros volume, sans signe de dissémination, mais dont l'évolution vers un myélome "multiple" est très fréquente dans les 10 ans qui suivent).
- c) *Les myélomes multiples*
- **Sécrétant une immunoglobuline (Ig) complète** (dans l'ordre de fréquence : IgG, IgA, IgD, très rarement IgM).
 - **Sécrétant une chaîne légère libre** (kappa ou lambda) : la recherche d'une protéinurie de Bence-Jones (qui correspond aux chaînes légères libres) a alors une valeur diagnostique essentielle.
 - **Non excréteur** (l'Ig est retrouvée dans le cytoplasme par immunofluorescence).
 - **Non sécrétant** (très rares cas de prolifération indifférenciée sans Ig détectable).

Dans les trois derniers cas, il n'y a pas de pic notable dans le sérum. L'électrophorèse des protéides doit faire envisager le diagnostic en montrant une **hypogammaglobulinémie**.

d) *La leucémie à plasmocytes*

Elle associe des signes de leucémie (cytopénies, présence d'un fort contingent de plasmocytes circulant dans le sang) et de myélome (signes métaboliques et osseux).

B- Sur le plan symptomatique osseux :

- a) Les formes ostéolytiques (multilacunaires ou à déminéralisation diffuse)
- b) Les formes condensantes, très rares, entrant souvent dans le cadre du syndrome POEMS, associant en outre une neuropathie périphérique, une organomégalie - avec souvent une splénomégalie-, des signes cutanés, endocriniens, parfois une hyperplaquetose.

DECRIRE LES PRINCIPALES CIRCONSTANCES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES AMENANT A LA DECOUVERTE D'UN MYELOME (module 10 item 166)

I- Signes osseux

- a) Cliniquement : lésions souvent très douloureuses, parfois accompagnées de tuméfaction (sternale, costale, claviculaire).
- b) Radiologiquement : l'aspect le plus typique est visible sur le crâne où s'observent souvent de multiples micro lacunes disséminées, à limite nette, sans condensation périphérique, à bien distinguer toutefois des lacunes physiologiques de Pacchioni, quelquefois trompeuses.
Ces lacunes constituent des zones de fragilité qui peuvent, à l'occasion de fortes tensions musculaires, aboutir à des "*micro tassements*" (douleurs des vertèbres) ou des *fractures spontanées* (côtes, fémurs, humérus).
Le scanner permet de mieux visualiser certaines lésions vertébrales ou costales et l'extension tumorale péri osseuse. L'IRM montre souvent des lésions méconnues par les radiographies standards, permet de dépister des signes d'infiltration péri durale dans les localisations rachidiennes et aide au diagnostic différentiel entre tassement ostéoporotique banal et lésion myélomateuse.
- c) Les lésions ostéolytiques ne fixent pas le pyrophosphate marqué au Technetium, en dehors des zones de tassement ou de fracture : *la scintigraphie osseuse classique n'est donc pas un bon examen du myélome.*

II- Manifestations neurologiques

Elles peuvent compliquer ces atteintes osseuses : *compressions* médullaires ou tronculaires (sciatique, cruralgie) par une vertèbre fracturée ; plus souvent *infiltration* péri-durale ou de la gaine nerveuse directement par la prolifération plasmocytaire par contiguïté avec l'atteinte osseuse.

III- Signes d'hyperviscosité

Elle est provoquée par les fortes élévations du taux d'immunoglobulines, avec des conséquences sensorielles (bourdonnements d'oreille, diminution de l'acuité visuelle, diplopie,...) et un risque de coma qui peut être rapidement réversible par échange plasmatique ; s'y ajoute parfois le risque de thrombopathie acquise.

IV- Manifestations hématologiques

Conséquences de l'infiltration médullaire :

- L'anémie est le signe le plus habituel.
- Mais dans les formes évoluées une pancytopenie sévère peut s'installer.

Artéfacts possibles : fausse macrocytose, due au phénomène des rouleaux d'hématies ; une hémodilution liée à l'hypergammaglobulinémie (qui peut artificiellement majorer l'intensité de l'anémie) ; une fausse neutropénie par augmentation de la marginalisation des PN.

V- Manifestations métaboliques

- Une hypercalcémie, pas toujours proportionnelle à l'importance des plages d'ostéolyse.
- Une hyperuricémie, avec son risque de majorer la tubulopathie par hyperuraturie.

ENUMERER LES PRINCIPALES COMPLICATIONS EVOLUTIVES DU MYELOME MULTIPLE (module 10 item 166)

a) L'évolution générale :

Le myélome reste une maladie incurable. L'espérance moyenne de vie, avec les chimiothérapies classiques est de l'ordre de 3 ans à 3 ans 1/2. Seuls, les traitements intensifs avec autotransfusion de cellules souches ont permis aujourd'hui d'améliorer notablement la survie et la qualité de la réponse tumorale.

L'évolution se fait en général par poussées successives, avec des phases de réponses plus ou moins longues, de moins en moins sensibles au traitement.

b) Plusieurs complications redoutables peuvent grever cette évolution :

- Le risque majeur est infectieux, favorisé par l'hypogammaglobulinémie fonctionnelle (notamment pneumopathies), aggravée éventuellement par une neutropénie.
- L'anurie : favorisée par l'hypercalcémie, l'hyperuricémie, mais surtout l'élimination urinaire de chaînes légères libres qui peuvent précipiter dans les tubules en cas de déshydratation ou d'injection de produit de contraste iodé.
- Les paraplégies, voire les tétraplégies (par compressions ou infiltrations péridurales).
- L'amylose AL : responsable de complications rénales (syndrome néphrotique) et cardiaques (les plus graves), parfois d'une macroglossie et d'un syndrome du canal carpien (1/3 des malades), plus rarement digestives, hépatiques, cutanées, rhumatologiques ou neurologiques, voire hématologiques (déficit acquis en facteur X) : elle est de très sombre pronostic.
- Une leucémie aiguë chimio-induite par l'usage des alkylants peut aussi s'observer si le malade survit 4 ou 5 ans ou plus, avec son aspect habituel : précession par un état de myélodysplasie, faible sensibilité au traitement.

ENONCER LES PRINCIPES DU TRAITEMENT (module 10, item 166)

a) Il importe de ne traiter que des malades atteints de myélome évolutif, et non de MGUS.

Le consensus est aujourd'hui de ne traiter que les stades II et III de la classification pronostique de Durie et Salmon, et -pour beaucoup d'auteurs- les stades I avec une lésion osseuse.

b) Les bases du traitement spécifique

L'attitude classique est celle qui a toujours cours chez le sujet âgé : elle vise à obtenir une régression tumorale la plus forte possible puis une stabilisation prolongée ("phase de plateau").

- Traitement par une chimiothérapie prolongée dans le temps, en général par cures mensuelles ou toutes les six semaines, à doses modérées.
- Utilisant toujours au moins un alkylant et un corticoïde (l'association melphalan et prednisone est la plus utilisée).
- Associés parfois aux alcaloïdes de la pervenche, parfois à des drogues plus agressives (anthracyclines) en cas de stades III, de résistance ou d'échappement secondaire au traitement.

Un traitement intensif est aujourd'hui la règle chez les sujets moins âgés (< 60 ans), où l'on cherche à obtenir des réductions tumorales encore plus fortes, voire des rémissions complètes, en utilisant des chimiothérapies "lourdes" (melphalan à haute dose) ou une irradiation corporelle totale, avec l'aide d'autotransfusions de cellules souches. Cette attitude a significativement prolongé la durée de réponse et de survie.

En cas de plasmocytome solitaire :

- Ablation chirurgicale ou irradiation de la tumeur, et chimiothérapie complémentaire seulement si des signes de dissémination persistent ou apparaissent.

c) **Le traitement des symptômes**

• *Préventif*

- Eviter l'insuffisance rénale :
 - En conseillant une bonne hydratation au malade, plutôt alcalinisante (pour le risque d'hyperuraturie) ;
 - En prévenant le risque de précipitation de cristaux d'urates en début de traitement (perfusions de solutés alcalinisants, urate-oxydase) ;
 - En évitant les examens radiologiques avec usage de produits de contraste.
- Traitement chirurgical d'une lésion osseuse menaçante (en particulier vertébrale).

• *Curatif*

- Douleurs osseuses :
 - Utilisation des antalgiques opiacés sans parcimonie ;
 - Radiothérapie à but antalgique sur une lésion vertébrale ou costale douloureuse ;
 - Dans les formes rebelles et étendues : irradiations hémicorporelles ou corporelles totales à basses doses.
- Insuffisance rénale : hémodialyse puis chimiothérapie.
- Hyperviscosité : Séances d'échanges plasmatiques répétées, suivies du début du traitement.
- Anémie
 - Transfusion à la demande, éventuellement après avoir vérifié le degré réel de l'anémie par une étude de la masse globulaire (pour faire la part d'une possible hémodilution).
 - Évventuellement érythropoïétine.

- Hypercalcémie : bisphosphonates : pamidronate, relayé par des perfusions mensuelles ou la prise quotidienne de clodronate per os (ce traitement est aujourd'hui donné systématiquement en prévention de l'activité ostéoclastique de la maladie).

Classification de Durie-Salmon

| Stade | (critères nécessaires) | Pic | | | | | | Estimation de la masse tumorale (nombre de cellules) |
|-------|------------------------|------------|--------------|--------------|-----------------|--------------|------------------|--|
| | | Hb g/dl | IgG (g/l) | IgA (g/l) | PBJ (g/24 h) | Ca (mg/l) | Lésions osseuses | |
| I | Tous | > 10 | < 50 | < 30 | < 4 | <= 120 | ≤ 1 | $< 0,6 \cdot 10^{12}$ |
| II | Ni I ni III | | | | | | | $\geq 6 \cdot 10^{12}$ |
| III | Un seul | < 8,5 | > 70 | > 50 | > 12 | > 120 | Plusieurs | $> 1,2 \cdot 10^{12}$ |

DIAGNOSTIC DES LEUCEMIES AIGUËS

(module 10 item 162, item 138 questions 1.1, 1.2, 3.5, 3.8,)

Les leucémies aiguës (LA) sont des proliférations malignes dans le sang, la moelle et éventuellement d'autres organes, de précurseurs des cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur maturation (blastes). Leur incidence annuelle est de 3 pour 100 000 habitants. On distingue les LA lymphoblastiques (LAL) qui prédominent chez l'enfant et les LA myéloïdes (LAM) qui prédominent chez l'adulte. Le traitement des LA repose avant tout sur la chimiothérapie, éventuellement complétée par l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, et dans certains cas par des thérapeutiques plus spécifiques. Si environ 3/4 des LA de l'enfant peuvent être guéries, ce n'est le cas que pour un tiers des LA de l'adulte environ.

I- Facteurs étiologiques

Ils sont inconnus dans la majorité des cas (dans la quasi totalité des LAL). Dans 10 à 20 % des LAM, on retrouve :

- Une prédisposition génétique : par exemple trisomie 21
- Un traitement antérieur par chimiothérapie antimitotique et/ou radiothérapie
- Une exposition professionnelle au benzène ou ses dérivés

II- Signes cliniques

Ils associent des signes d'insuffisance médullaire à un syndrome tumoral, et parfois à certains signes de gravité, ces derniers constituant une urgence thérapeutique.

1) Signes d'insuffisance médullaire

Ils sont le résultat de l'insuffisance de production par la moelle des éléments sanguins normaux du fait de son envahissement par des cellules blastiques.

- Syndrome anémique
- Signes hémorragiques par thrombopénie
- Infections favorisées par la neutropénie

2) Syndrome tumoral

Il est inconstant, lié aux localisations extra médullaires de la maladie. Il est surtout présent dans les LAL.

- Adénopathies superficielles ou profondes (médiastinales), splénomégalie, hépatomégalie.
- Douleurs osseuses
- Hyperplasie gingivale
- Localisations cutanées
- Localisations neurologiques : signes méningés, déficit moteur
- Localisations testiculaires (essentiellement lors des rechutes)
- Les autres localisations sont beaucoup plus rares.

3) Signes cliniques de gravité

Ils constituent des urgences thérapeutiques.

- a) *Syndrome hémorragique diffus et grave par coagulopathie de consommation*
Résultant de la libération par les blastes de substances entraînant CIVD et/ou fibrinolyse.
Se voit principalement dans les LAM de type M3 (promyélocytaire), ou dans les LAM très hyperleucocytaires. La CIVD aggrave le risque hémorragique déjà présent du fait de la thrombopénie.
- b) *Détresse respiratoire par leucostase, conséquence d'une hyperleucocytose majeure (>100 000/mm³)*

III- Diagnostic biologique

Il est cytologique, complété par des analyses plus spécialisées.

1) Hémogramme

Il traduit les conséquences de l'insuffisance médullaire et de la prolifération blastique.

a) *Insuffisance médullaire*

Il existe, de façon à peu près constante, mais d'importance variable :

- Anémie normocytaire arégénérative
- Thrombopénie
- Neutropénie

b) *Prolifération blastique*

Elle se traduit par une blastose sanguine d'importance variable, parfois absente.

2) Myélogramme

Il montre un pourcentage de blastes malins par définition supérieur à 20 %, en fait souvent 90 voire 100 %. Les lignées normales (granuleuses, érythroïdes, mégacaryocytaires, lymphocytaires) sont diminuées quantitativement.

Le myélogramme est complété par l'immunophénotypage et le caryotype des cellules leucémiques. Les translocations peuvent également être mises en évidence par des techniques de biologie moléculaire (PCR).

3) Diagnostic différentiel

Il pose généralement peu de problèmes.

IV- Classifications et facteurs pronostiques

1) Classification

Les LA sont principalement classées en fonction de leur lignée d'origine et du niveau de blocage de la maturation des blastes, en se basant sur leur morphologie, leurs marqueurs de surface (immunophénotype) et parfois des anomalies de leurs chromosomes.

- Dans les LAL, on distingue les LAL de la lignée B et celles de la lignée T.

- Dans les LAM, on distingue les formes granulocytaires, bloquées au stade myéloblastique (M0, M1, M2) ou promyélocytaires (M3), les formes monocytaires (M4 et M5), érythroblastiques (M6), mégacaryocytaires (M7).

2) Facteurs pronostiques

Ils sont très importants à considérer car ils vont conditionner l'attitude thérapeutique.

Sont de plus mauvais pronostic : un âge élevé, une hyperleucocytose importante et certaines anomalies des chromosomes des cellules leucémiques.

V- Traitement

Il repose avant tout sur une chimiothérapie intensive parfois complétée par une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Dans quelques cas, des médicaments "ciblés" sur les cellules leucémiques peuvent être proposés.

Déroulement général du traitement :

Il comporte une phase de réduction tumorale ou traitement d'induction puis une phase de consolidation et parfois de traitement d'entretien. L'ensemble dure généralement entre 2 et 3 ans.

MALADIE DE VAQUEZ

DIAGNOSTIQUER UNE MALADIE DE VAQUEZ

(Module 10, item 165)

Voir questions 4.13, 4.14,

La maladie de Vaquez est un **syndrome myéloprolifératif**. Elle entraîne une **polyglobulie** dont le risque majeur à court terme est la **thrombose**.

Découverte

Survenant généralement après 50 ans, plus fréquente chez l'homme, l'incidence de la maladie est d'environ 10 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants.

La maladie de Vaquez à la phase d'état est caractérisée par une polyglobulie qui sera découverte :

- Souvent par l'anomalie d'un **hémogramme** pratiqué lors d'un bilan (hématocrite > 54% chez l'homme, > 47 % chez la femme)
- Par une **érythrose** apparue progressivement, cutanéomuqueuse, plus visible au niveau du visage et des mains
- Ou par un signe clinique lié à l'hypervolémie et l'**hyperviscosité** : signes vasculaires ou neuro-sensoriels: céphalées, vertiges, troubles visuels, paresthésies, thrombose veineuse ou thrombose artérielle
- Quelques fois par un signe lié au syndrome myéloprolifératif en dehors de l'atteinte de la lignée des hématies : **prurit** à l'eau, **splénomégalie**, crise de goutte (hyperuricémie).

L'hémogramme

- Une augmentation proportionnelle de l'hématocrite, des hématies et de l'hémoglobine.

| | Homme | Femme |
|---------------|-----------|-----------|
| Hématocrite □ | > 54 % | > 47 % |
| Hémoglobine □ | > 180 g/L | > 160 g/L |

⇒ Une hyperleucocytose modérée avec polynucléose neutrophile (2/3 des cas).

⇒ Une hyperplaquettose (2/3 des cas).

La VS est nulle ou très basse.

La démarche diagnostique

Elle impose les étapes suivantes, cliniques et biologiques, souvent intriquées dans le temps :

1. Affirmer la polyglobulie vraie par une détermination isotopique du volume globulaire.
2. Éliminer une polyglobulie secondaire.
3. Regrouper les éléments en faveur d'une maladie de Vaquez.
4. Pratiquer des examens spécialisés pour confirmer le diagnostic.

1. La détermination isotopique du volume globulaire:

Elle est réalisée par une technique de dilution. L'examen est réalisé après rendez-vous, dans un service de médecine nucléaire, et dure une demi-journée.

Une polyglobulie vraie est définie par un volume globulaire :

> 36 ml/Kg chez l'homme,

> 32 ml/Kg chez la femme,

ou > 120 % du volume théorique (selon poids, taille et sexe).

Il n'est pas nécessaire de pratiquer cet examen en cas d'hématocrite > 60 %.

2. Éliminer une polyglobulie secondaire est indispensable car il n'existe pas de signe formel de diagnostic de maladie de Vaquez.

Les tumeurs :

- Le rein : cancer surtout, avec peu de signes cliniques.
- Le foie : surtout le cancer secondaire du foie sur cirrhose.
- Le fibrome utérin et les autres tumeurs utérines ou ovariennes.
- L'hémangioblastome du cervelet: rare, avec signes cliniques d'hypertension intracrânienne et syndrome cérébelleux.

Les hypoxies :

Il s'agit de toutes les hypoxies prolongées et importantes quelle que soit leur cause. Elles sont dominées par les insuffisances respiratoires chroniques mais on peut citer aussi : les polyglobulies d'altitude, les shunts artério-veineux, les cardiopathies cyanogènes, les hémoglobines hyper-affines pour l'oxygène.

Les 2 examens majeurs à pratiquer pour rechercher une polyglobulie secondaire sont

L'échographie abdominale

Les gaz du sang artériels

3. Regrouper les éléments cliniques et de l'hémogramme en faveur d'une maladie de Vaquez :

- Pas de signe de polyglobulie secondaire
- Prurit à l'eau
- Splénomégalie (2/3 des cas)
- Hyperleucocytose
- Thrombocytose

4. Pratiquer d'autres examens pour confirmer le diagnostic ou participer au bilan après avis spécialisé :

- Le dosage de l'érythropoïétine sanguine : en principe bas mais il existe des zones de recouvrement avec les valeurs normales et quelques polyglobulies secondaires.
- La biopsie ostéo médullaire qui permet de faire le diagnostic et le bilan de syndrome myéloprolifératif.
- Les cultures de progéniteurs hématopoïétiques: examen coûteux et ne pouvant être réalisé que dans un centre spécialisé. Il s'agit cependant d'un examen très utile dans les cas difficiles de distinction entre une maladie de Vaquez

(polyglobulie primitive) et une polyglobulie secondaire. La présence d'une "pousse spontanée" (sans adjonction d'EPO) des progéniteurs (érythroïdes et/ou mégacaryocytaires) est retrouvée dans la maladie de Vaquez, jamais dans les polyglobulies secondaires ou chez les sujets normaux. Ces cultures peuvent être réalisées sur le sang et sur la moelle lors d'un myélogramme.

- Le dosage de l'uricémie : le risque d'hyperuricémie est un signe commun à tous les syndromes myéloprolifératifs.
- Certains examens ne sont plus demandés systématiquement comme la recherche d'augmentation des PAL (phosphatases alcalines leucocytaires) ou l'hypervitaminémie B12 sanguine.

Les complications dans la maladie de Vaquez

1. Les thromboses : ce sont les principales à redouter tout le long de cette maladie chronique. Artérielles ou veineuses, elles sont liées à l'hyperviscosité (++) , à l'hypermolémie et à l'hyperplaquettose. Leur prévention est l'objectif majeur du traitement. Elle sera au mieux assurée en **maintenant l'hématocrite au-dessous de 45 %**.
2. Les complications à long terme : elles sont communes à tous les syndromes myéloprolifératifs: transformation en splénomégalie myéloïde (myélofibrose) ou en leucémies aiguës. Elles surviennent en règle après une ou deux décennies d'évolution de la maladie.

Les traitements de la maladie de Vaquez

Les saignées :

Elles ont une action immédiate sur le risque vasculaire en diminuant le volume sanguin total.

A court terme, elles induisent une carence martiale (à respecter) et freinent alors l'érythropoïèse.

Elles favorisent cependant l'hyperplaquettose et sont difficilement effectuées durant de longues années avec efficacité.

Elles doivent être de 300 ml/saignée, 2 à 3 fois par semaine au début puis tous les 1 à 3 mois en fonction de l'hématocrite.

L' Hydroxyurée (Hydréa®) :

Gélules à 500 mg. 2 à 4 gélules par jour en traitement d'attaque avec 1 contrôle par semaine puis selon les résultats de l'hémogramme avec 1 contrôle mensuel. Ce médicament entraîne une macrocytose des hématies.

Le Pipobroman (Vercyte®) :

Comprimés à 25 mg. Même type de traitement et de surveillance qu'avec l'Hydréa.

Le Phosphore ³² :

Médicament utilisé en injection IV, il a l'avantage d'entraîner une rémission de plusieurs années. Mais il est le plus leucémogène des agents myélosuppresseurs dans cette maladie. Son utilisation devient plus rare (sujet très âgés par exemple).

LYMPHOMES HODGKINIENS (MDH) ET NON HODGKINIENS (LNH)

(Module 10, item 164)

Voir questions 4.8, 4.9, 4.10, 4.16)

Leur fréquence est en en augmentation constante dans les pays développés, sans explication connue à ce jour. MDH et LNH peuvent survenir à tout âge. Les LNH chez l'enfant constituent souvent des urgences thérapeutiques.

1 - Quand suspecter une maladie lymphomateuse ?

Un LNH peut avoir n'importe quelle localisation et donc se manifester par des symptômes cliniques et biologiques très variés ; cependant certains tableaux sont plus importants ou fréquents :

1.1. Tableaux chroniques principaux :

a) Adénopathie périphérique unique ou non (mais le plus souvent asymétrique) d'autant plus suspecte que :

- Taille > 2 cm
- Non douloureuse
- Non satellite d'une porte d'entrée infectieuse
- Non contemporaine d'un épisode fébrile transitoire
- Ancienneté > 1 mois
- Accompagnée d'une splénomégalie

b) Syndrome cave supérieur faisant découvrir (TDM) une masse du médiastin antérieur

c) Fièvre au long cours inexplicée, révélatrice de lymphomes sous-diaphragmatiques surtout si elle s'accompagne de signes de compression, d'œdèmes asymétriques des membres inférieurs

d) Prurit inexplicé

1.2. Trois tableaux d'urgence principaux

- a) Syndrome cave supérieur rapidement progressif
- b) Masse mésentérique rapidement progressive chez l'enfant ou l'adulte jeune
- c) Compression médullaire

2- Conduite à tenir en présence d'une adénopathie suspecte d'être lymphomateuse

2.1. En présence d'une adénopathie superficielle

2.1.1. Ne pas perdre de temps à multiplier les sérologies virales et/ou infectieuses

2.1.2. Ponctionner l'adénopathie à l'aiguille fine : pour orienter rapidement le diagnostic par exemple la cellule de Sternberg est très évocatrice d'une maladie de Hodgkin

2.1.3. Sauf lorsque la ponction ramène du pus franc, une *biopsie-exérèse* s'impose (cf. Q.S.) : indispensable au diagnostic, au pronostic et à la décision thérapeutique.

➤ Quel ganglion prélever ?

- Le plus suspect, surtout si la ponction a confirmé qu'il était envahi par la tumeur.
- Le plus facile d'accès parmi les suspects.
- En évitant autant que possible l'exérèse d'un ganglion inguinal (lymphoedème).

2.2. En présence d'une ou plusieurs adénopathies profondes

- Des adénopathies peuvent être abordées selon les cas par ponction guidée sous scanner ou abord chirurgical: décision multidisciplinaire incluant le radiologue, le spécialiste d'organe, le chirurgien et l'hématologiste.

Quels examens demander sur ce ganglion : (Q.S.)

- Anatomopathologie classique : architecture de la tumeur, aspect de la cellule tumorale : suffit le plus souvent en présence d'une maladie de Hodgkin qu'elle permet de classer en types, doit être complété pour les LNH par les examens suivants :
- Immunophénotype : B ou T ± mature (CD, IgS).
- Cytogénétique : anomalies acquises, clonales, non aléatoires.
- Voire moléculaires : FISH, southern blot, PCR.
- CONGELATION.

Le diagnostic différentiel est réglé par l'examen anatomopathologique.

3- Sur quels critères se fonde l'établissement du pronostic initial ?

Evolutifs, ces critères sont appelés à être modifiés. 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. Celles-ci sont obtenues dans 50 % des LNH agressifs au prix de traitements lourds. Pour la MDH, l'espérance de guérison est de 90 % dans les formes précoces, d'un peu plus de 50 % seulement dans les formes étendues.

3.1. Les Critères sont liés au malade et à la maladie : mauvais pronostic si :

3.2.1. LNH

- Age > 60 ans
- Haut grade de malignité histologique
- Dissémination à plus de 2 viscères
- LDH élevées
- Masse tumorale volumineuse
- Score OMS > 2

LE SCORE OMS

| | |
|---|--|
| 0 | Absence de symptôme |
| 1 | Sujet symptomatique mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale |
| 2 | Sujet alité moins de 50 % de la journée |
| 3 | Sujet alité plus de 50 % de la journée |
| 4 | Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens |

3.2.2. Maladie de Hodgkin

- Age ≥ 45 ans
- Stade IV de la classification de Ann Arbor

| | |
|----------|---|
| Stade I | Un seul territoire ganglionnaire atteint |
| Stade II | Au moins 2 territoires ganglionnaires atteints du même côté du diaphragme |

| | |
|-----------|--|
| Stade III | Atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique |
| Stade IV | Atteinte viscérale (foie, poumon) ou médullaire |

- Anémie, lymphopénie, hypoalbuminémie

4- Par conséquent les examens suivants sont nécessaires pour évaluer l'extension, l'évolutivité mais aussi le terrain (finalité pronostique et pré thérapeutique) voire l'étiologie

4.1. Imagerie

- Cliché thoracique de face.
- TDM thorax + abdomen + pelvis.
- La lymphographie n'est plus réalisée en pratique (sauf dans la maladie de Hodgkin) que dans des situations exceptionnelles.

4.2. Biologie

- Hémogramme + plaquettes.
- LDH.
- Biopsie ostéo médullaire.
- PL si atteinte de la base du crâne ou signes neurologiques.
- Fonction rénale, hépatique, ionogramme, Ca⁺⁺, phosphore.
- VS, fibrine, électrophorèse des protéines.
- Exploration immunologique parce que la pathologie est lymphoïde :
- ± Immunoélectrophorèse (ou immunofixation) S + U.
- Recherche de stigmates d'auto immunité : AcAN, F. rhumatoïde, Coombs érythrocytaires, cryoglobuline.
- Sérologies virales pour l'étiologie et le terrain.
- EBV, HIV 1 + 2 (accord patient), hépatite C, HTLV1.

Certains examens explorent la tolérance prévisible du patient au traitement : écho cœur, EFR...

5- Quels sont les moyens thérapeutiques spécifiques ?

Les décisions thérapeutiques -essentiellement des chimiothérapies - doivent être prises par un spécialiste car les stratégies sont en évolution permanente. Ces tumeurs sont très chimiosensibles et il n'y a pas de place pour la chirurgie d'exérèse.

L'association-Chimio-Radiothérapie est souvent utilisée dans la maladie de Hodgkin parce que son mode d'extension est longtemps loco-régional : ceci justifie une surveillance particulière à très long terme des complications suivantes ("rançon de la guérison"):

- Pathologie thyroïdienne notamment hypothyroïdie.
- Sténose des artères coronaires.
- Leucémies aiguës et cancers du sein secondaires.

LYMPHOMES NON HODGKINIENS :
PRINCIPES DE LA CLASSIFICATION DES LYMPHOMES
(Module 10 item 138)

Les proliférations lymphomateuses recouvrent l'ensemble de la pathologie tumorale développée aux dépens des cellules du tissu lymphoïde ganglionnaire mais parfois aussi extra ganglionnaire.

Trois notions sous tendent la physiopathologie et les classifications des proliférations lymphomateuses

- 1 - Un lymphome est développé à partir d'un équivalent normal d'une cellule du tissu lymphoïde : ainsi, la catégorie de la prolifération lymphomateuse répondra aux critères de différenciation et d'activation du type de cellule lymphoïde impliquée.
- 2 - Des anomalies génétiques sous tendent la transformation maligne et dérèglent l'homéostasie cellulaire (par exemple : balance prolifération et apoptose)
- 3 - Des entités sont définies identifiant des proliférations lymphomateuses répondant à des aspects histopathologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires spécifiques et à une évolution clinique caractéristique.

1- Le développement et la maturation du système lymphoïde sont maintenant bien connu

- Différenciation B. La maturation du système des lymphocytes B est associée à des modifications génomiques, phénotypiques et morphologiques, réarrangement des gènes des immunoglobulines, apparition d'antigènes de différenciation, modification de la taille et de la forme des cellules. Les cellules lymphoïdes B migrent du site précurseur, la moelle osseuse, vers les organes lymphoïdes périphériques, siège de la réponse immune dépendante de l'antigène où sont identifiées plusieurs populations lymphocytaires B en fonction de la rencontre avec l'antigène et de la maturation.

Schématiquement les lymphocytes B périphériques peuvent être divisés en 3 catégories principales :

- ✓ Les lymphocytes pré-centre germinatif ou vierges.
 - ✓ Les lymphocytes du centre germinatif.
 - ✓ Les lymphocytes post-centre germinatif (lymphocytes B mémoires et les plasmocytes).
- Différenciation T/Natural Killer.
Les lymphocytes T acquièrent dans les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus) des modifications impliquant aussi les aspects génomiques, immunophénotypiques et morphologiques avec des remaniements séquentiels des chaînes du récepteur T (TCR), de l'expression des antigènes de différenciation permettant l'identification des différents stades de maturation. Après la maturation intra thymique, les cellules T migrent vers les organes

lymphoïdes secondaires et vers certains sites préférentiels comme le territoire cutané.

2- La transformation maligne des cellules lymphoïdes résultera d'une série de modifications cellulaires aboutissant à une dérégulation du contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose. Des translocations chromosomiques récurrentes impliquant le plus souvent un oncogène et un gène codant pour les chaînes immunoglobulines ou le récepteur T sont directement impliquées dans les modifications cellulaires et sont spécifiquement observées dans certains lymphomes. La présence de virus à pouvoir oncogénique est aussi un des mécanismes de la dérégulation de l'équilibre cellulaire.

3- Les classifications

De nombreuses classifications de ces proliférations tumorales ont été proposées, récemment, la classification de l'OMS intègre les 3 notions définies plus haut et distingue :

- Les lymphomes développés aux dépens des cellules lymphoïdes précurseurs B ou T : les lymphomes/leucémie lymphoblastiques B ou T.
- Les lymphomes B périphériques
 - Pré-centre germinatifs ou développés aux dépens de lymphocytes B vierges : lymphomes à cellules du manteau, leucémie lymphoïde chronique.
 - D'origine centro folliculaire : lymphome folliculaire à petites ou grandes cellules.
 - Post-centre germinatif ou à cellules B mémoire.
 - Lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (lymphome du MALT gastrique par exemple).
- Les lymphomes T périphériques
 - Développées aux dépens de différentes sous populations lymphocytaires de nature T : CD4, CD8, CD8 cytotoxique, Natural Killer.

LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

(Module 10, item 163)

Voir questions 4.1, 4.9, 4.10, 4.16)

La LLC est une prolifération lymphoïde monoclonale, responsable d'une infiltration médullaire, sanguine, parfois ganglionnaire, constituée de lymphocytes matures de morphologie normale et de phénotype B dans 95 % des cas ou T dans 5 %. La monoclonalité de cette population lymphocytaire est affirmée, pour les proliférations de type B, par la présence d'une Ig monoclonale de faible intensité à la surface des lymphocytes, de nature IgM le plus souvent. D'évolution chronique, la LLC reste une maladie incurable pour une large majorité des patients.

Diagnostic positif

Circonstances de découverte

Survenant généralement après 50 ans, le début est souvent insidieux. Sa fréquence est légèrement supérieure à 1/100 000 dans les pays occidentaux.

1/ *Numération formule sanguine systématique* : découverte d'une hyperlymphocytose pouvant au début résumer la maladie.

2/ *Syndrome tumoral*

a/ Polyadénopathies.

b/ Splénomégalie, rarement isolée.

3/ *Complication infectieuse révélatrice* : pneumopathie récidivante, tuberculose, zona.

4/ *Insuffisance médullaire* : anémie ou thrombopénie.

Éléments du diagnostic

1/ *La Numération formule sanguine*

Suffisante pour faire le diagnostic dans la majorité des cas, elle montre une hyperlymphocytose le plus souvent isolée, d'importance variable (parfois très élevée), toujours supérieure à 4500/mm³, persistante sur plusieurs examens. Les lymphocytes sont monomorphes et morphologiquement normaux sur le frottis de sang.

L'existence d'une thrombopénie et/ou anémie au moment du diagnostic est considérée comme facteur de mauvais pronostic. Elles peuvent être d'origine centrale (exemple : insuffisance médullaire par envahissement) ou périphérique (thrombopénie auto-immune).

2/ *Immunophénotypage des lymphocytes sanguins*

Il affirme la monoclonalité des lymphocytes B qui expriment une même chaîne lourde (le plus souvent de nature IgM et de faible intensité), un seul type de chaînes légères (kappa ou lambda), des marqueurs de différenciation B (CD 19, CD 20) et les marqueurs CD5 et CD23.

3/ Le myélogramme

Il n'est pas indispensable. Il montrerait une infiltration médullaire (> 30 %) par des petits lymphocytes de morphologie normale.

4/ Syndrome tumoral

Souvent absent au début de la maladie, il est la conséquence d'une infiltration lymphocytaire diffuse pouvant toucher tous les organes. Il se manifeste principalement par des polyadénopathies superficielles, symétriques, touchant toutes les aires ganglionnaires avec ou sans splénomégalie, plus rarement par une hépatomégalie, des tumeurs cutanées, pulmonaires, digestives. Il sera apprécié si nécessaire par les examens morphologiques habituels (radiographie du thorax, échographie ou scanner abdominal...)

5/ Autres examens

- a/ L'électrophorèse des protéines recherchera :
Une hypogammaglobulinémie responsable du déficit immunitaire et des infections à répétition observées chez ces patients.
Un pic monoclonal (10 % des cas) de nature IgM principalement.
- b/ Recherche de signes d'auto-immunité : anémie hémolytique auto-immune (test de Coombs), thrombopénie périphérique, recherche d'auto-anticorps (facteurs rhumatoïdes, anticorps antinucléaires).

Diagnostic différentiel

1/ Hyperlymphocytose réactionnelle :

D'origine infectieuse (bactérienne ou virale), l'hyperlymphocytose est transitoire et se situe dans un contexte évocateur.

2/ Les autres syndromes lymphoprolifératifs

- a/ *Lymphome lymphocytaire* : absence d'hyperlymphocytose sanguine, pronostic similaire.
- b/ *Maladie de Waldenström* qui se discute quand il existe une IgM monoclonale sérique, caractérisée par une infiltration lymphocytaire polymorphe et non monomorphe comme dans la LLC.
- c/ *Leucémie à tricholeucocytes* avec hyperlymphocytose (mise en évidence au myélogramme de lymphocytes "chevelus" ou tricholeucocytes et d'une myélofibrose).
- d/ *Lymphome du manteau* de pronostic défavorable qui se différencie par l'aspect morphologique des cellules du sang et de la moelle, la biopsie ganglionnaire, l'immunophénotypage de la prolifération tumorale.

Formes cliniques

1/ La LLC à lymphocytes T (5 % des LLC)

Les lymphocytes du sang expriment des marqueurs de la lignée T et ne montrent pas d'immunoglobulines de surface. L'expression clinique est la même que celle de la LLC à lymphocytes B. Elle peut présenter une neutropénie qui est fortement évocatrice d'un processus T.

2/ La LLC prolymphocytaire

Hyperlymphocytose majeure, avec splénomégalie importante, de très mauvais pronostic.

Pronostic et évolution

Le pronostic tient compte de la lymphocytose sanguine, l'existence ou non d'une insuffisance médullaire, la masse tumorale. Deux classifications bio-cliniques sont actuellement utilisées permettant de codifier les indications thérapeutiques :

Selon Rai

Stade 0 : formes médullaires et sanguines pures.

Stade I : stade 0 + adénopathies.

Stade II : stade 0 et I avec splénomégalie et/ou hépatomégalie.

Stade III : stade 0 et anémie <10g/dl).

Stade IV : Stade 0 et thrombopénie (<100x10⁹/l).

Selon Binet

Stade A : moins de trois aires ganglionnaires atteintes.

Stade B : plus de trois aires ganglionnaires atteintes.

Stade C : anémie et/ou thrombopénie.

Les stades 0 et I sont d'évolution lente compatible avec une vie normale, les stades III et IV sont de mauvais pronostic.

Complications

1/ *Les infections* sont les complications majeures. La présence d'une hypogammaglobulinémie et certains traitements (immunosuppresseurs, corticoïdes) favorisent leur apparition. Souvent sévères elles peuvent être responsables du décès du patient.

2/ *Une aggravation de l'insuffisance médullaire* exposera également le patient aux complications infectieuses.

3/ *La survenue d'une complication auto-immune* type anémie hémolytique ou thrombopénie aggrave le pronostic car impose souvent une prise en charge thérapeutique (corticoïdes, splénectomie) majorant le risque infectieux. Il existe également des érythroblastopénies auto-immunes.

4/ *Une transformation aiguë* de la maladie sous la forme d'un lymphome de haut grade (syndrome de Richter), accompagnée d'une augmentation rapide du syndrome tumoral et d'une aggravation des signes généraux, se voit dans 2 à 3% des LLC.

Traitement

Il convient d'insister sur le fait qu'il est inutile de traiter les formes stables (stades 0, I et certains stades II). Le traitement est indiqué dans les formes évolutives. Celui-ci sera discuté au cas par cas par un médecin spécialiste.

SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

(Module 10, item 161, questions 2.2, 2.4, 2.5, 2.8, 3.1, 3.5, 3.7, 3.8, 3.9)

Les syndromes myéloydysplasiques (SMD) représentent un groupe de syndromes hétérogènes caractérisés par une ou plusieurs cytopénies diversement associées. Les cellules sont porteuses d'anomalies morphologiques (la dysmyélopoïèse) qui vont permettre de faire le diagnostic. L'évolution se fait soit vers un tableau d'insuffisance médullaire, soit vers l'émergence d'un clone de cellules plus immatures : les blastes, ce qui signe l'évolution des SMD vers un tableau de leucémie aiguë secondaire (LAS).

1) Incidence

La fréquence des SMD est de 70 cas par an pour 100 000 habitants de 70 à 80 ans. L'incidence est de 1 pour 100 000 habitants chez le sujet jeune de moins de 50 ans.

2) Etiologie

Dans la grande majorité des cas, ces maladies apparaissent comme primitives : 10 % des cas de SMD sont secondaires.

- ✓ La chimiothérapie
Il s'agit surtout des Alkylants et des inhibiteurs de Topoisomérase II : plus exceptionnellement l'Hydroxyurée et le Pipobroman, l'Azathioprine et les analogues des purines.
- ✓ Les toxiques : le Benzène, les pesticides, le tabagisme.
- ✓ Les irradiations.
- ✓ Les maladies hématologiques acquises : aplasie médullaire, maladies constitutionnelles Syndrome de Down, Syndrome de Fanconi.

3) Diagnostic positif

Circonstances de découverte

- ✓ Les signes révélateurs sont ceux d'une anémie dans 90 %.
- ✓ Dans 10 % des cas, il peut s'agir soit d'une thrombopénie ou d'une neutropénie.

Examen clinique

Il est généralement normal et les signes sont en rapport avec l'insuffisance médullaire : une splénomégalie peut être observée.

La numération sanguine

Anémie normocytaire ou macrocytaire, non régénérative, parfois associée à une thrombopénie, une neutropénie et une monocytose.

Le myélogramme

Suffit à affirmer le diagnostic. Le diagnostic est morphologique montrant :

- Une moelle de cellularité normale ou augmentée, parfois basse.
- Des anomalies morphologiques qui atteignent une ou plusieurs lignées (dysérythroïèse, dysgranuloïèse, dysmégacaryoïèse), associées à un pourcentage de blastes variable.

Il permet de classer cette myéloydysplasie.

Le caryotype : il est anormal dans 80 % des cas, il objective surtout des délétions du chromosome 5 et 7, certaines anomalies génétiques ont une valeur pronostique péjorative.

Autres anomalies biologiques :

- ✓ signes biologiques d'hémolyse intramédullaire ou exceptionnellement périphérique
- ✓ augmentation de l'hémoglobine F
- ✓ pertes d'antigènes de groupes sanguins pouvant être à l'origine de difficultés de groupage
- ✓ thrombopathie

4) Diagnostic différentiel

- ✓ importance de la qualité du cytologiste qui doit différencier une MDS d'autres anomalies qualitatives
- ✓ une carence en B12 ou en folates
- ✓ médicaments et toxiques

5) Classification des SMD

Différentes classifications sont utilisées et la plus ancienne est la FAB :

- 1) anémie réfractaire ou cytopénie réfractaire
- 2) anémie sidéroblastique
- 3) anémie réfractaire ou cytopénie avec excès de blastes
- 4) anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-T) - moelle : blastes entre 20 et 30
- 5) leucémie myéomonocytaire chronique (LMMC)

D'autres considèrent que les AREBt sont des leucémies aiguës et que les LMMC sont des syndromes myéloprolifératifs

6) Facteurs pronostiques

Les classifications pronostiques utilisent 3 facteurs : le pourcentage de blastes, le nombre de cytopénie et les anomalies cytogénétiques. La survie varie de plusieurs années dans les ASIA à quelques mois dans les AREBt.