

Université Pierre et Marie Curie

Hématologie

Niveau DCEM3

2006

Polycopié National

Mise à jour : 22 juin 2006

Sommaire

3	Sommaire
11	Chapitre 1 : Agranulocytose médicamenteuse : conduite à tenir
11	1.1 Énoncer les manifestations cliniques qui doivent faire suspecter une agranulocytose
11	1.2 Conduite à tenir devant une fièvre avec agranulocytose
12	1.3 Connaître la principale étiologie des agranulocytoses
13	Chapitre 2 : Dysmyélopoïèse
13	2.1 Incidence
13	2.2 Étiologie
14	2.3 Diagnostic positif
14	2.4 Diagnostic différentiel
15	2.5 Classification des SMD
15	2.6 Facteurs pronostiques
17	Chapitre 3 : Leucémie aiguë
17	3.1 Facteurs étiologiques
17	3.2 Signes cliniques
18	3.2.1 Signes d'insuffisance médullaire
18	3.2.2 Syndrome tumoral
18	3.2.3 Signes cliniques de gravité
18	3.3 Diagnostic biologique
19	3.3.1 Hémogramme
19	3.3.2 Myélogramme
19	3.3.3 Diagnostic différentiel
19	3.4 Classifications et facteurs pronostiques
19	3.4.1 Classification
20	3.4.2 Facteurs pronostiques
20	3.5 Traitement
21	Chapitre 4 : Leucémies lymphoïdes chroniques
21	4.1 Diagnostic positif
21	4.1.1 Circonstances de découverte
22	4.1.2 Éléments du diagnostic
23	4.2 Diagnostic différentiel

23	4.2.1	Hyperlymphocytose réactionnelle
23	4.2.2	Les autres syndromes lymphoprolifératifs
23	4.3	Formes cliniques
23	4.4	Pronostic et évolution
24	4.5	Complications
24	4.6	Traitement
25		Chapitre 5 : Lymphomes malins
25	5.1	Quand suspecter une maladie lymphomateuse ?
25	5.1.1	Tableaux chroniques principaux
26	5.1.2	Trois tableaux d'urgence principaux
26	5.2	Conduite à tenir en présence d'une adénopathie suspecte d'être lymphomateuse
26	5.2.1	En présence d'une adénopathie superficielle
26	5.2.2	En présence d'une ou plusieurs adénopathies profondes
27	5.3	Sur quels critères se fonde l'établissement du pronostic initial ?
28	5.4	Examens
28	5.4.1	Imagerie
28	5.4.2	Biologie
28	5.5	Quels sont les moyens thérapeutiques spécifiques ?
29	5.6	Lymphomes non hodgkiniens : principes de la classification des lymphomes
31		Chapitre 6 : Maladie de Vaquez
31	6.1	Définir une polyglobulie
31	6.2	Connaître les examens nécessaires pour déterminer la cause d'une polyglobulie
32	6.3	Diagnostiquer une maladie de Vaquez
32	6.3.1	Découverte
32	6.3.2	L'hémogramme
33	6.3.3	La démarche diagnostique
34	6.3.4	Les complications dans la maladie de Vaquez
34	6.3.5	Les traitements de la maladie de Vaquez
37		Chapitre 7 : Myélome multiple des os
37	7.1	Savoir prescrire les examens à pratiquer devant une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS)
38	7.2	Savoir évoquer une immunoglobuline monoclonale sur une électrophorèse des protéines
38	7.3	Indiquer les examens à pratiquer lors de la découverte d'une dysglobulinémie monoclonale.
39	7.4	Citer les principaux types de myélomes

40	7.5	Décrire les principales circonstances cliniques, biologiques et radiologiques amenant à la découverte d'un myélome
40	7.5.1	Signes osseux
41	7.5.2	Manifestations neurologiques
41	7.5.3	Signes d'hyperviscosité
41	7.5.4	Manifestations hématologiques
41	7.5.5	Manifestations métaboliques
42	7.6	Classification de Durie-Salmon
42	7.7	Énumérer les principales complications évolutives du myélome multiple
43	7.8	Énoncer les principes du traitement

45 **Chapitre 8 : Anémie par carence martiale**

45	8.1	Indications du dosage du fer et de la sidérophiline ou de la ferritine
45	8.2	Énumérer et savoir interpréter les examens nécessaires pour préciser les mécanismes des anémies microcytaires et leurs étiologies
46	8.3	Conduire les investigations étiologiques devant une anémie ferriprive chez l'adulte selon l'âge et le sexe
46	8.4	Énumérer les modalités du traitement martial per os : durée, doses, surveillance, critères d'arrêt

47 **Chapitre 9 : Orientation diagnostique devant une adénopathie superficielle**

47	9.1	Énoncer la conduite diagnostique à tenir en présence d'une adénopathie persistante non expliquée et les conditions d'un prélèvement éventuel
48	9.2	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
48	9.2.1	La ponction ganglionnaire
48	9.2.2	La biopsie ganglionnaire
48	9.2.3	La biopsie à l'aiguille
49	9.3	Énumérez les principales causes des adénopathies (ADP) loco-régionales
49	9.3.1	ADP superficielles
49	9.3.2	ADP profondes
50	9.4	Énumérez les principales causes des polyadénopathies

51 **Chapitre 10 : Orientation diagnostique devant une anémie**

51	10.1	Énoncer le critère biologique qui, en fonction de l'âge et du sexe, définit en pratique une anémie
52	10.2	Énoncer les signes cliniques du syndrome anémique et les éléments de tolérance d'une anémie
54	10.3	Énumérer et savoir indiquer et interpréter les examens nécessaires pour préciser les mécanismes des anémies non microcytaires et leurs étiologies

54	10.3.1	Les anémies normocytaires non régénératives (réticulocytes < 150G/L)
55	10.3.2	Anémies normocytaires ou macrocytaires régénératives (réticulocytes > 150G/L)
56	10.3.3	Anémies macrocytaires non régénératives
56	10.4	Énoncer les causes principales des anémies macrocytaires
58	10.5	Principes du traitement de l'anémie de Biermer et des carences en folates
58	10.5.1	Traitement des carences en vitamine B12
58	10.5.2	Traitement des carences en folates

59 **Chapitre 11 : Orientation diagnostique devant une éosinophilie**

59	11.1	Définition
59	11.2	Causes des hypereosinophilies
59	11.2.1	Allergies
60	11.2.2	Parasitoses
60	11.2.3	Maladies systémiques
60	11.2.4	Cancers et hémopathies
60	11.2.5	Syndrome hyperéosinophilique idiopathique

61 **Chapitre 12 : Hémogramme : indications et interprétation**

61	12.1	Connaître les anomalies cliniques qui justifient la prescription en urgence d'un hémogramme ou d'un bilan d'hémostase
62	12.2	Connaître les limites des valeurs absolues de l'hémogramme normal en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie
62	12.2.1	La lignée rouge
62	12.2.2	Plaquettes
62	12.2.3	Globules blancs
63	12.3	Connaître les anomalies de l'hémogramme et du bilan d'hémostase qui justifient l'appel d'urgence d'un spécialiste
63	12.4	Définir une pancytopenie et énoncer la démarche diagnostique initiale
63	12.4.1	Définition
63	12.4.2	Démarche diagnostique initiale
64	12.5	Principales causes d'hyperlymphocytose de l'enfant et de l'adulte
64	12.6	Énoncer les principales causes d'hyperleucytoses avec polynucléose neutrophile
65	12.7	Énoncer les principales causes de myélémie
65	12.8	Énoncer les principales causes d'hyperplaquettose
66	12.9	Décrire les anomalies de l'hémogramme et de l'hémostase au cours de la grossesse
66	12.10	Décrire les anomalies de l'hémogramme et de l'hémostase au cours des cirrhoses
67	12.11	Décrire les anomalies de l'hémogramme et de l'hémostase au cours de l'insuffisance rénale chronique

- 68 12.12 Décrire les anomalies de l'hémogramme et de l'hémostase au cours des insuffisances endocriniennes
- 69 **Chapitre 13 : Orientation diagnostique devant un purpura chez l'enfant et l'adulte**
- 71 **Chapitre 14 : Orientation diagnostique devant une splénomégalie**
- 71 14.1 Savoir reconnaître une splénomégalie à l'examen clinique
- 71 14.2 Conséquences cliniques et biologiques d'une splénomégalie
- 72 14.3 Principales étiologies des splénomégalies
- 73 14.4 Prévention et prise en charge du problème infectieux des splénectomisés
- 75 **Chapitre 15 : Orientation diagnostique devant un syndrome mononucléosique**
- 75 15.1 Conduite à tenir devant un syndrome mononucléosique
- 76 15.2 Connaître les différents synonymes utilisés par les laboratoires pour nommer les cellules observées dans les syndromes mononucléosiques
- 77 **Chapitre 16 : Orientation diagnostique devant une thrombopénie**
- 77 16.1 Connaître la fausse thrombopénie à l'EDTA
- 77 16.2 Définir une thrombopénie et préciser les facteurs de risque hémorragique
- 78 16.3 Enoncer l'intérêt du myélogramme dans l'exploration d'une thrombopénie
- 78 16.4 Enoncer les principaux mécanismes des thrombopénies
- 79 16.5 Enoncer les principales étiologies des thrombopénies périphériques
- 79 16.6 Gestes à éviter devant une thrombopénie
- 81 **Chapitre 17 : Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique**
- 81 17.1 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
- 82 17.2 Prescrire et surveiller un traitement héparinique d'une thrombose constituée
- 83 17.3 Connaître le mécanisme d'action et les facteurs de résistance et de sensibilité aux antivitamines K
- 83 17.4 Prescrire et surveiller un traitement par antivitamines K
- 84 17.5 Savoir prescrire le relais héparine – antivitamine K

85 **Chapitre 18 : Accidents des anticoagulants**

- 85 18.1 Enoncer la conduite à tenir en cas de saignement au cours d'un traitement héparinique
- 86 18.2 Enoncer la conduite à tenir en cas de saignement au cours d'un traitement par AVK

87 **Chapitre 19 : Orientation diagnostique devant un trouble de l'hémostase et de la coagulation**

- 87 19.1 Savoir conduire l'interrogatoire d'un patient présentant un syndrome hémorragique
- 88 19.2 Connaître les limites du temps de saignement (TS) ; quand faut-il le faire ?
- 88 19.3 Enumérer les principales causes d'un allongement du temps de saignement (TS)
- 88 19.4 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)
- 89 19.5 Décrire les principales étiologies d'un allongement du TQ et les examens à faire pratiquer
- 90 19.6 Décrire les principales étiologies d'un allongement du TCA et les examens à faire pratiquer
- 90 19.7 Connaître les gestes et les traitements à éviter chez un hémophile ou un patient porteur d'une maladie de Willebrand
- 91 19.8 Décrire schématiquement les mécanismes physiopathologiques des thromboses artérielles et veineuses
- 91 19.9 Définir les indications de l'enquête hématologique dans le diagnostic étiologique d'une thrombose
- 92 19.10 Savoir évaluer le niveau de risque thrombogène pour un malade donné
- 94 19.11 Enoncer les indications et complications des anti-agrégants plaquettaires
- 94 19.12 Connaître le mécanisme d'action, les principales indications et les contre-indications d'un traitement thrombolytique

97 **Chapitre 20 : Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications. Hémovigilance**

- 97 20.1 Connaître les produits sanguins labiles et médicaments dérivés du sang utilisés en thérapeutique
- 97 20.1.1 Les produits sanguins labiles (PSL)
- 98 20.1.2 Les produits sanguins stables ou « Médicaments dérivés du Sang » (MDS)
- 99 20.2 Indications des transfusions de produits sanguins labiles
- 99 20.2.1 Transfusion de concentrés de globules rouges (CGR)
- 100 20.2.2 Transfusion plaquettaire
- 100 20.2.3 Transfusion plasmatique
- 101 20.3 Enoncer les gestes qui s'imposent avant la mise en œuvre de toute transfusion

101	20.3.1	Préparer la transfusion
101	20.3.2	Prescrire la transfusion
102	20.3.3	Délivrer les produits sanguins selon
102	20.3.4	Réaliser la transfusion
102	20.3.5	Cas particuliers : urgences vitales
103	20.4	Connaître les aspects médicaux légaux du donneur au receveur
103	20.4.1	Aspects médico-légaux concernant le donneur
103	20.4.2	Aspects médico-légaux concernant la production de produits sanguins labiles
103	20.4.3	Aspects médico-légaux concernant le receveur (détails précisés dans le 178-3)
104	20.5	Les analyses en immuno-hématologie érythrocytaires en vue d'une transfusion de produits sanguins labiles
104	20.5.1	Comment définir le statut immuno-hématologique du patient ?
105	20.5.2	Quand prescrire ces analyses ?
105	20.5.3	Prescrire les analyses en vue de détecter une allo-immunisation post-transfusionnelle
105	20.6	Enoncer les gestes qui s'imposent devant une transfusion mal tolérée
106	20.7	Enoncer les principaux accidents immunologiques de la transfusion sanguine
106	20.7.1	Les réactions immuno-hématologiques
107	20.7.2	L'incompatibilité protéique
107	20.7.3	L'œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel
107	20.7.4	L'allo-immunisation anti-leucoplaquettaire
107	20.7.5	La « réaction de greffon contre l'hôte » post-transfusionnelle
107	20.7.6	L'immunisation de l'hémophilie A au facteur VIII
108	20.7.7	Les réactions allergiques
108	20.8	Enoncer les principaux accidents non immunologiques de la transfusion sanguine
108	20.8.1	Accidents infectieux
108	20.8.2	Accidents de surcharge
109	20.9	Enoncer les principales maladies transmissibles par la transfusion
109	20.9.1	Maladies virales
109	20.9.2	Maladies bactériennes
109	20.9.3	Maladies parasitaires
110	20.9.4	Risques émergents
110	20.9.5	Agents non conventionnels
110	20.10	Enoncer les conditions d'un don du sang standard et les motifs d'exclusion
111	20.11	Connaître les gestes qui s'imposent après toute transfusion
111	20.11.1	Sortie du malade
111	20.11.2	Suivi post-transfusionnel
112	20.12	Connaître les groupes sanguins érythrocytaires utiles en transfusion sanguine et responsables d'alloimmunisation fœto-maternelle
112	20.12.1	Le système ABO
112	20.12.2	Le système RH (Rhésus)
113	20.12.3	Le système Kell
113	20.12.4	Le système Duffy
113	20.12.5	Le système Kidd

114	20.12.6	Le système MNSs
114	20.12.7	Le système P
114	20.12.8	Le système Lewis
114	20.12.9	Immunisation fœto-maternelle
115	Chapitre 21 : Exposition accidentelle au sang (conduite à tenir)	
115	21.1	Les expositions accidentelles au sang
116	21.1.1	Prise en charge des expositions au VIH
116	21.1.2	Prise en charge des expositions au VHB et au VHC
117	21.2	Glossaire transfusion

Chapitre 1

Agranulocytose médicamenteuse : conduite à tenir

- Module 10 item 143
- Objectifs :
 - Diagnostiquer une agranulocytose médicamenteuse
 - Identifier les situations d'urgence et planifier leurs prise en charge

1.1 Énoncer les manifestations cliniques qui doivent faire suspecter une agranulocytose

- 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.

1.2 Conduite à tenir devant une fièvre avec agranulocytose

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).

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.
 - Interrompte 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 Pharmacovigilance. Fourniture au malade de la liste des médicaments contre-indiqués.

1.3 Connaître la principale étiologie des agranulocytoses

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

Chapitre 2

Dysmyélopoïèse

- Module 10 item 161
- Objectif : Diagnostiquer une dysmyélopoïèse

Les syndromes myélodysplasiques (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).

2.1 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.

2.2 Étiologie

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.

2.3 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, dysgranulopoïèse, dysmégacaryopoïèse), associées à un pourcentage de blastes variable.

Il permet de classer cette myélodysplasie.

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

2.4 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

2.5 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 myélomonocytaire chronique (LMMC)

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

2.6 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.

Chapitre 3

Leucémie aiguë

- Module 10 item 162
- Objectif : Diagnostiquer une leucémie aiguë

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.

3.1 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

3.2 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.

3.2.1 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

3.2.2 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.

3.2.3 Signes cliniques de gravité

Ils constituent des urgences thérapeutiques.

- 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.
- Détresse respiratoire* par leucostase, conséquence d'une hyperleucocytose majeure ($>100\ 000/\text{mm}^3$)

3.3 Diagnostic biologique

Il est cytologique, complété par des analyses plus spécialisées.

3.3.1 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.

3.3.2 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).

3.3.3 Diagnostic différentiel

Il pose généralement peu de problèmes.

3.4 Classifications et facteurs pronostiques

3.4.1 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).

3.4.2 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.

3.5 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.

Chapitre 4

Leucémies lymphoïdes chroniques

- Module 10 item 163
- Objectif : Diagnostiquer une leucémie lymphoïde chronique

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.

4.1 Diagnostic positif

4.1.1 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.

4.1.2 Éléments du diagnostic

4.1.2.1 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 $4500/\text{mm}^3$, 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).

4.1.2.2 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.

4.1.2.3 Le myélogramme

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

4.1.2.4 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...)

4.1.2.5 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 anti-nucléaires).

4.2 Diagnostic différentiel

4.2.1 Hyperlymphocytose réactionnelle

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

4.2.2 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.

4.3 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.

4.4 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.

4.5 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 autoimmunes.
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.

4.6 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.

Chapitre 5

Lymphomes malins

- Module 10 item 164
- Objectif : Diagnostiquer un lymphome malin

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.

5.1 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 :

5.1.1 Tableaux chroniques principaux

- 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
- Syndrome cave supérieur* faisant découvrir (TDM) une masse du médiastin antérieur
- Fièvre au long cours* inexpliquée, révélatrice de lymphomes sous-diaphragmatiques surtout si elle s'accompagne de signes de compression, d'œdèmes asymétriques des membres inférieurs
- Prurit inexpliqué*

5.1.2 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

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

5.2.1 En présence d'une adénopathie superficielle

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

5.2.2 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 \pm 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.

5.3 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.

Les Critères sont liés au malade et à la maladie :

Mauvais pronostic si :

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

2. Maladie de Hodgkin

- Age \geq 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

5.4 Examens

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.

5.4.1 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.

5.4.2 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...

5.5 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.

5.6 Lymphomes non hodgkiniens : principes de la classification des lymphomes

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.

Chapitre 6

Maladie de Vaquez

- Module 10 item 165
- Objectif : Diagnostiquer une maladie de Vaquez

6.1 Définir une polyglobulie

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 %.

6.2 Connaître les examens nécessaires pour déterminer la cause d'une polyglobulie

- 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.
 - Étude 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**.

6.3 Diagnostiquer une maladie de Vaquez

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

6.3.1 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).

6.3.2 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.

6.3.3 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.

6.3.4 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'hypervolémie 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.

6.3.5 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).

Chapitre 7

Myélome multiple des os

- Module 10 item 166
- Objectif : Diagnostiquer un myélome multiple des os

7.1 Savoir prescrire les examens à pratiquer devant une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS)

Sont nécessaires pour le raisonnement :

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

L'*électrophorèse des protéines*, 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.

7.2 Savoir évoquer une immunoglobuline monoclonale sur une électrophorèse des protides

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.

7.3 Indiquer les examens à pratiquer lors de la découverte d'une dysglobulinémie monoclonale.

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 (ané-

- mie 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 *béta-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.

7.4 Citer les principaux types de myélomes

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 excréant (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 protides 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 :

1. Les formes ostéolytiques (multilacunaires ou à déminéralisation diffuse)
2. 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 hyperplaquettose.

7.5 Décrire les principales circonstances cliniques, biologiques et radiologiques amenant à la découverte d'un myélome

7.5.1 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 rachii-

diennes 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.

7.5.2 Manifestations neurologiques

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

7.5.3 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.

7.5.4 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.

7.5.5 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.

7.6 Classification de Durie-Salmon

Stade	critères nécessaires	Hb g/dl	Pic IgG (g/l)	Pic IgA (g/l)	PBJ (g/24h)	Ca (mg/l)	Lésion osseuses	Estimation de la masse tumorale (nb de cellules)
I	Tous	> 10	< 50	< 30	< 4	≤ 120	≤ 1	< 0,6.10 ¹²
II	Ni I ni III							≥ 6.10 ¹²
III	Un seul	< 8,5	> 70	> 50	> 12	> 120	Plusieurs	>1,2.10 ¹²

7.7 Énumérer les principales complications évolutives du myélome multiple

1. 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 auto-transfusion 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.

2. 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 périurales).
- 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.

7.8 Énoncer les principes du traitement

- 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 corpo-

relles 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).
 - Eventuellement 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).

Chapitre 8

Anémie par carence martiale

- Item 222
- Objectif :
 - Diagnostiquer une anémie par carence martiale
 - Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient

8.1 Indications du dosage du fer et de la sidérophiline ou de la ferritine

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

8.2 Énumérer et savoir interpréter les examens nécessaires pour préciser les mécanismes des anémies microcytaires et leurs étiologies

Devant une anémie microcytaire on demande :

- Fer sérique (diminué), dosage de transferrine (normale ou basse), VS (accélérée) électrophorèse des protides (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 re-contrôle les résultats.
- En cas de normalité du deuxième bilan ferrique, on réalise une électrophorèse de l'hémoglobine pour faire un diagnostic de **thalassémie mineure**.

8.3 Conduire les investigations étiologiques devant une anémie ferriprive chez l'adulte selon l'âge et le sexe

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 digestive, de même chez la femme ménopausée.

8.4 Énumérer les modalités du traitement martial per os : durée, doses, surveillance, critères d'arrêt

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.

Chapitre 9

Orientation diagnostique devant une adénopathie superficielle

- Item 291
- Objectif : Devant une adénopathie superficielle, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents

9.1 Énoncer la conduite diagnostique à tenir en présence d'une adénopathie persistante non expliquée et les conditions d'un prélèvement éventuel

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.

9.2 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

9.2.1 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.

9.2.2 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.

9.2.3 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.

9.3 Énumérez les principales causes des adénopathies (ADP) loco-régionales

9.3.1 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.

9.3.2 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).

9.4 Énumérez les principales causes des polyadénopathies

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)

Chapitre 10

Orientation diagnostique devant une anémie

- Item 297
- Objectif : Devant une anémie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires

10.1 Énoncer le critère biologique qui, en fonction de l'âge et du sexe, définit en pratique une anémie

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).

10.2 Énoncer les signes cliniques du syndrome anémique et les éléments de tolérance d'une anémie

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 symptoma-

tologie 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.

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 $150.10^9/l$.

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 $150.10^9/l$

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.

10.3 Énumérer et savoir indiquer et interpréter les examens nécessaires pour préciser les mécanismes des anémies non microcytaires et leurs étiologies

10.3.1 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 à 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 hématologue 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.

10.3.2 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.

10.3.3 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 mégaloblastiques et les myélodysplasies

Les carences en vitamines B12

- 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 déficits en folates

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

10.4 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 cœliaque

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).

10.5 Principes du traitement de l'anémie de Biermer et des carences en folates

10.5.1 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

10.5.2 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.

Chapitre 11

Orientation diagnostique devant une éosinophilie

- Item 311
- Objectif : Devant une éosinophilie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents

11.1 Définition

L'hyperéosinophilie est définie par la présence de plus de $500/\text{mm}^3$ 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.

11.2 Causes des hyperéosinophilies

11.2.1 Allergies

Elles sont les causes les plus fréquentes d'éosinophilie dans les pays industrialisés. Rentrant 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 ...

11.2.2 Parasitoses

- Helminthiases autochtones : Oxyurose, Ascariidiose, Trichocéphalose, Teniase, Trichinose, Hydatidose, Distomatose, Syndrome de Larva migrans
- Helminthiases exotiques et cosmopolites : Ankylostomiase, Bilharziose, Filariose, Anguillulose.

11.2.3 Maladies systémiques

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

11.2.4 Cancers et hémopathies

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

11.2.5 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.

Chapitre 12

Hémogramme : indications et interprétation

- Item 316
- Objectif : Argumenter les principales indications de l'hémogramme, discuter l'interprétation des résultats et justifier la démarche diagnostique si nécessaire

12.1 Connaître les anomalies cliniques qui justifient la prescription en urgence d'un hémogramme ou d'un bilan d'hémostase

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 pétéchial avec syndrome hémorragique

bilan d'hémostase

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

12.2 Connaître les limites des valeurs absolues de l'hémogramme normal en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie

12.2.1 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 2e 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.

12.2.2 Plaquettes

Limites restreintes 150 à 450 giga/l, limites larges 140 à 500 giga/l.

12.2.3 Globules blancs

- Chez l'adulte et le nouveau-né :
 - polynucléaires > 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 proches de 0, formes jeunes proches de 0.
- Enfant avant 10 ans : lymphocytose absolue proche de 10 giga/l.

12.3 Connaître les anomalies de l'hémogramme et du bilan d'hémostase qui justifient l'appel d'urgence d'un spécialiste

- Hématocrite supérieur à 60 %
- Anémie inférieure à 6 g/dl ou mal tolérée
- Neutropénie inférieure à $200/\text{mm}^3$
- Hyperleucocytose faite de cellules immatures supérieure à $20\,000/\text{mm}^3$
- Thrombopénie inférieure à $10\,000/\text{mm}^3$, même sans syndrome hémorragique

12.4 Définir une pancytopénie et énoncer la démarche diagnostique initiale

12.4.1 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.

12.4.2 Démarche diagnostique initiale

Elle repose sur l'analyse du mécanisme de l'anémie

Trois possibilités principales :

- l'anémie est *arégénérative normochrome macrocytaire* : myélogramme
A la recherche de LA, myélodysplasie, mégalo-blastose 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)
- elle est *régénérative* : rechercher une origine périphérique : auto-immunité, cause mécanique.
- elle est *microcytaire* : la pancytopénie est le plus souvent multifactorielle.

12.5 Principales causes d'hyperlymphocytose de l'enfant et de l'adulte

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

12.6 Énoncer les principales causes d'hyperleucytoses avec polynucléose neutrophile

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.

12.7 Énoncer les principales causes de myélémie

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*

12.8 Énoncer les principales causes d'hyperplaquettose

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

12.9 Décrire les anomalies de l'hémogramme et de l'hémostase au cours de la grossesse

- *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)

12.10 Décrire les anomalies de l'hémogramme et de l'hémostase au cours des cirrhoses

on y retrouve de nombreux mécanismes

- *Anémie* multifactorielle par :
 - **Hémodilution**
 - Carence vitaminique
 - Toxicité de l'alcool
 - **Déficit en érythropoïétine**
 - HyperhémolyseGénéralement 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

12.11 Décrire les anomalies de l'hémogramme et de l'hémostase au cours de l'insuffisance rénale chronique

- **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

- contreindiquée) 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.

12.12 Décrire les anomalies de l'hémogramme et de l'hémostase au cours des insuffisances endocriniennes

- *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.

Chapitre 13

Orientation diagnostique devant un purpura chez l'enfant et l'adulte

- Item 330
- Objectif : Devant un purpura chez l'enfant ou chez l'adulte, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires

Chapitre 14

Orientation diagnostique devant une splénomégalie

- Item 332
- Objectif : Devant une splénomégalie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents

14.1 Savoir reconnaître une splénomégalie à l'examen clinique

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.

14.2 Conséquences cliniques et biologiques d'une splénomégalie

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.

14.3 Principales étiologies des splénomégalies

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

Sarcoïdose

Hyperdestruction des globules rouges

constitutionnelle ou acquise :

- 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...

14.4 Prévention et prise en charge du problème infectieux des splénectomisés

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

La prophylaxie : vaccination antipneumococcique (ne couvre pas tous les sérotypes) avant la splénectomie si possible, et anti-hémophilus 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.

Chapitre 15

Orientation diagnostique devant un syndrome mononucléosique

- Item 334
- Objectif : Devant un syndrome mononucléosique, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents

15.1 Conduite à tenir devant un syndrome mononucléosique

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 aigüe, surtout s'il y a une anémie et une thrombopénie) il convient d'en déterminer la cause.

- 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.
- 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 cytomegalovirus
 - 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 aigüe (en particulier médicamenteuse)
- Lymphadénite angioimmunoblastique

15.2 Connaître les différents synonymes utilisés par les laboratoires pour nommer les cellules observées dans les syndromes mononucléosiques

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

Chapitre 16

Orientation diagnostique devant une thrombopénie

- Module 11 item 175
- Objectif : Devant une thrombopénie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents

16.1 Connaître la fausse thrombopénie à l'EDTA

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).

16.2 Définir une thrombopénie et préciser les facteurs de risque hémorragique

- 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 d'environ 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.

16.3 Enoncer l'intérêt du myélogramme dans l'exploration d'une thrombopénie

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).

16.4 Enoncer les principaux mécanismes des thrombopénies

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*).

16.5 Enoncer les principales étiologies des thrombopénies périphériques

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 antiglycoprotéine 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.

16.6 Gestes à éviter devant une thrombopénie

- 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

Chapitre 17

Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique

- Module 11 item 175
- Objectif : Prescrire et surveiller un traitement anti-thrombotique à titre préventif et curatif, à court et à long terme (connaître les posologies)

17.1 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

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 u (0.2 ml) 2 fois par jour par voie sous cutanée. Une seule HBPM dispose d'une AMM : LOVENOX® ; 40 mg ou 4000 u 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 3000 u 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 thrombotique

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 5000 u 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 préthérapeutique.

17.2 Prescrire et surveiller un traitement héparinique d'une thrombose constituée

1. Pas de traitement sans confirmation du diagnostic par une méthode objective (écho-doppler).
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 héparinoinduites).

17.3 Connaître le mécanisme d'action et les facteurs de résistance et de sensibilité aux antivitamines K

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.

17.4 Prescrire et surveiller un traitement par antivitamines K

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 bénéfice/risque.
2. Le traitement AVK est tératogène : 4 à 5 % de malformation fœtale 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 1/4 ou 1/2 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 1/4 de PREVISCAN un jour et 1 cp 1/2 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.

17.5 Savoir prescrire le relais héparine – antivitamine K

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 1/4 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.

Chapitre 18

Accidents des anticoagulants

- Module 11 item 182
- Objectif :
 - Diagnostiquer un accident des anticoagulants
 - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge

18.1 Enoncer la conduite à tenir en cas de saignement au cours d'un traitement héparinique

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, hématokrite, prise de la tension. 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.

18.2 Enoncer la conduite à tenir en cas de saignement au cours d'un traitement par AVK

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.

Chapitre 19

Orientation diagnostique devant un trouble de l'hémostase et de la coagulation

- Item 339
- Objectif : Devant un trouble de l'hémostase et de la coagulation, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires

19.1 Savoir conduire l'interrogatoire d'un patient présentant un syndrome hémorragique

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.

19.2 Connaître les limites du temps de saignement (TS) ; quand faut-il le faire ?

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.

19.3 Enumérer les principales causes d'un allongement du temps de saignement (TS)

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 (< 5 %), 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.

19.4 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)

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.

19.5 Décrire les principales étiologies d'un allongement du TQ et les examens à faire pratiquer

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.

19.6 Décrire les principales étiologies d'un allongement du TCA et les examens à faire pratiquer

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.

19.7 Connaître les gestes et les traitements à éviter chez un hémophile ou un patient porteur d'une maladie de Willebrand

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.

19.8 Décrire schématiquement les mécanismes physiopathologiques des thromboses artérielles et veineuses

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).

19.9 Définir les indications de l'enquête hématologique dans le diagnostic étiologique d'une thrombose

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, hyperhomocystéinémie. 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 œstroprogestatifs ou d'une hormonothérapie substitutive de la ménopause

- Existence d'un contexte familial de thrombose

19.10 Savoir évaluer le niveau de risque thrombogène pour un malade donné

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.

Tableau 1 Exemple de définition d'un niveau de risque en chirurgie générale : le niveau de risque de METV 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	2	<ul style="list-style-type: none"> Age > 40 Oestroprogestatifs Cardiopathie décompensée 	2	1	Modéré
		<ul style="list-style-type: none"> Alitement opératoire > 4 jours Varices 		2	
		<ul style="list-style-type: none"> Infection périopératoire Post-partum (1 mois) Obésité 		3	
Chirurgie néoplasique	3	<ul style="list-style-type: none"> Cancer actuel ou évolutif Antécédents de MTEV 	3	1	Elevé
		<ul style="list-style-type: none"> Paralysie des mb inférieurs Hypercoagulabilité acquise 		2	
		(ACC) ou constitutionnelle		3	

ACC = anticoagulant circulant MTEV = maladie thrombo-embolique veineuse

19.11 Enoncer les indications et complications des anti-agrégants plaquettaires

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.

19.12 Connaître le mécanisme d'action, les principales indications et les contre-indications d'un traitement thrombolytique

1. Les médicaments thrombolytiques convertissent le plasminogène en plasmine. La plasmine générée lyse le thrombus fibrineux et repermeabilise 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 rapilyse 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 3e-4e 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.

Chapitre 20

Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications. Hémovigilance

- Module 11 item 178
- Objectif :
 - Expliquer les risques transfusionnels, les règles de prévention, les principes de traçabilité et d'hémovigilance
 - Prescrire une transfusion des dérivés du sang
 - Appliquer les mesures immédiates en cas de transfusion mal tolérée

20.1 Connaître les produits sanguins labiles et médicaments dérivés du sang utilisés en thérapeutique

20.1.1 Les produits sanguins labiles (PSL)

Ils sont obtenus par séparation primaire des éléments du sang. Leurs caractéristiques communes sont les suivantes : chaque unité thérapeutique est issue d'un don de sang ; risque résiduel faible de transmission de maladies infectieuses ; durée de conservation limitée (de quelques jours à un an) ; règles strictes de conservation, de transport et d'utilisation (règles de compatibilité immunologique).

La nouvelle nomenclature (arrêté du 26 avril 2002 relatif à la bonne exécution des analyses de

biologie médicale) **est indiquée en caractères gras**.

Concentrés de globules rouges (CGR)

Le CGR déleucocyté contient au moins 40 g d'hémoglobine, sous un volume d'environ 250 mL avec anticoagulant et solution de conservation. Les CGR se conservent généralement 42 jours ($5 \pm 3^\circ\text{C}$).

1. Il existe différentes qualifications de ce produit :
 - Les CGR phénotypés : groupage déterminé pour cinq antigènes en plus des groupes **ABO** et **RH1 (RH2,3,4,5 et KEL1)** [ABO et Rh D (Rh C, c, E, e et Kell)].
 - Les CGR compatibilisés : test de compatibilité au laboratoire entre le sérum du receveur et les hématies de (la poche) l'unité à transfuser.
 - Les concentrés *CMV négatifs* : le donneur est séronégatif pour le cytomégalovirus.
2. Les CGR transformés incluent : les CGR déplasmatisés ; les CGR irradiés ; les CGR congelés, qui sont conservés à une température inférieure à moins 80°C (sangs de phénotype rare).

Concentrés de plaquettes (CP)

Le MCP ou Mélange de Concentrés Plaquettaires Standard (CPS) systématiquement déleucocyté est le mélange de 5 à 6 CPS issus d'un don de sang total. Il se conserve ($20 \pm 4^\circ\text{C}$) cinq jours sous agitation.

Le CPA ou Concentré de Plaquettes d'Aphérèse déleucocyté provient d'un donneur unique se conserve aussi cinq jours à $20 \pm 4^\circ\text{C}$ sous agitation.

Les CP peuvent avoir des qualifications ou être transformés.

Plasmas thérapeutiques

- Le plasma viro-atténué par procédé physico-chimique.
- Le plasma sécurisé par quarantaine de 120 jours, le donneur ayant à ce terme des contrôles virologiques négatifs.
- Les plasmas se conservent 1 an congelés et maintenus au-dessous de -25°C .

20.1.2 Les produits sanguins stables ou « Médicaments dérivés du Sang » (MDS)

Ils sont dérivés de pools de plasma subissant un fractionnement physico-chimique. Leurs caractéristiques communes sont : conservation longue (un à trois ans) ; inactivation virale pendant le processus de fabrication.

Fractions coagulantes

- Facteur VIII anti-hémophilique A
- Facteur IX anti-hémophilique B

- Facteur Willebrand
- Fibrinogène
- Complexe prothrombinique (PPSB)
- Facteur XIII
- Facteur VII

Facteurs produits par génie génétique

- Facteur VII
- Facteur VIII
- Facteur IX
- Facteur Willebrand

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 %.

Colle biologique à base de fibrinogène

20.2 Indications des transfusions de produits sanguins labiles

20.2.1 Transfusion de concentrés de globules rouges (CGR)

L'indication repose sur la nature de l'anémie

- Isolée ou associée à un déficit volémique (hémorragie aiguë).
- Selon la rapidité de son installation et son évolution immédiate.
- Prise en compte d'un taux d'hémoglobine (7 g/dL) pour les sujets sans antécédents mais à moduler selon la tolérance cardio-neurologique, la possibilité d'un traitement étiologique et le rapport risque/efficacité de la transfusion.
- En cas de transfusion prévisible et programmable (chirurgie à risque hémorragique important), il faut déterminer la date et la quantité nécessaire compatibles avec une éventuelle transfusion autologue programmée (TAP) sur la base d'un maximum de trois unités.

20.2.2 Transfusion plaquettaire

Indications

- Traitement préventif des hémorragies :
 - Au cours des thrombopénies centrales : seuil de 10×10^9 plaquettes/L (à moduler en fonction de l'existence de facteurs de risque).
 - A l'occasion d'un geste invasif si le taux de plaquettes est inférieur à 50×10^9 /L (une recommandation à 100×10^9 /L pour les interventions en ophtalmologie et en neurochirurgie.)
- Traitement curatif des hémorragies : au cours d'une thrombopénie centrale (mais l'efficacité est moindre en cas de thrombopénie périphérique).
- Au cours d'une thrombopathie lors d'actes invasifs.
- Indiquer sur l'ordonnance la dernière numération plaquettaire et le poids du patient.

20.2.3 Transfusion plasmatique

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 thrombocytopénique et la microangiopathie thrombotique ou le syndrome hémolytique et urémique.

La transfusion de plasma frais congelé (PFC) n'est recommandée qu'en cas d'association :

- Soit d'une hémorragie, soit d'un geste à risque hémorragique
- Et d'une anomalie profonde de l'hémostase

20.3 Enoncer les gestes qui s'imposent avant la mise en œuvre de toute transfusion

20.3.1 Préparer la transfusion

20.3.1.1 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), transfusion autologue programmée en cas de besoin transfusionnel pour chirurgie à fort risque hémorragique.
- Rechercher des antécédents, notamment allo-immuns (grossesse, transfusion, greffe) et réactions transfusionnelles.
- Informer, le patient ou son représentant légal sur l'éventualité et la nature de la transfusion, sur les risques transfusionnels (avec remise d'un document d'information), sur les possibilités de la transfusion autologue.
- Recueillir l'avis et le consentement écrit du patient ou de son représentant légal n'est pas obligatoire mais l'information est obligatoire.

20.3.1.2 Prescrire et vérifier les examens biologiques pré-transfusionnels

- Examens immuno-hématologiques : documents de groupage sanguin valides (arrêté du 26 avril 2002), avec double détermination sur deux prélèvements distincts ; groupe **ABO-RH1** et phénotypes Rhésus, Kell (**RH-KEL1**), et si nécessaire (transfusions itératives, protocole de greffe, femme avec un avenir obstétrical), détermination des antigènes Kidd, Duffy, MNSs ; recherche d'anticorps irrégulier (RAI) moins de 72 heures avant la transfusion.
- Examens sérologiques (avec le consentement du malade) : VIH, VHC, taux d'ALAT.

20.3.2 Prescrire la transfusion

- Prescription de la transfusion par un médecin identifié comme le médecin prescripteur.
- S'assurer de l'information éclairée du malade.
- Vérifier l'exécution et les résultats du bilan pré-transfusionnel.
- Rédiger une ordonnance nominative comportant l'identification du malade, du service demandeur, le nom et la signature du médecin prescripteur ; la nature et le nombre de produits demandés ; la date et l'heure de la prescription, la date et l'heure prévue de la transfusion, ainsi que, si nécessaire, l'indication de la transfusion, le poids du patient et la numération pla-

quettaire

- Joindre le document de groupage sanguin valide aux résultats de la RAI de moins de 72 heures ou un échantillon de sang pour effectuer ces examens.

20.3.3 Délivrer les produits sanguins selon

- L'ordonnance signée du médecin.
- Les résultats des examens immuno-hématologiques : RAI, test de compatibilité si nécessaire.
- Le protocole transfusionnel (en fonction des antécédents et du contexte clinique : irradié CMV...)
- Joindre la fiche de distribution nominative (FDN).
- Indiquer l'heure de distribution.

20.3.4 Réaliser la transfusion

- Vérification à réception des produits sanguins : conformité des conditions de transport et concordance des produits délivrés.
- Conservation et utilisation des produits selon des règles impératives : conservation des CGR entre 2 et 8°C si existence d'un dépôt de sang, sinon utilisation dans les six heures qui suivent l'arrivée dans le service utilisateur.
- Vérifications pré-transfusionnelles au lit du malade (unité de lieu, de temps et d'action) : Contrôle ultime au lit du malade : identification précise du patient, concordance de l'identité du patient sur l'ordonnance, la FDN et le document de groupage sanguin, concordance du groupe sanguin mentionné sur la carte du malade avec celui mentionné sur le produit, Contrôle ultime de la compatibilité ABO : prélèvement capillaire du patient ; première d'une goutte de la poche à transfuser ; 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.
- Pose de la transfusion sous la responsabilité d'un médecin identifié comme médecin transfuseur de proximité qui doit pouvoir se rendre immédiatement sur place
- Ouvrir un dossier transfusionnel

20.3.5 Cas particuliers : urgences vitales

- Urgence vitale immédiate : pas de groupe ni de RAI si non disponibles, O négatif (ou positif) sans hémolysine, distribution sans délai.
- Urgence vitale : pas de RAI si non disponible, nécessité de groupe conforme, délai de distribution inférieur à 30 minutes.
- Urgence « relative » : nécessité de groupe et RAI conformes, délai de distribution de 2-3 heures.

En cas d'urgence, la prescription doit en mentionner le degré en utilisant l'un de ces termes.

20.4 Connaître les aspects médicaux légaux du donneur au receveur

20.4.1 Aspects médico-légaux concernant le donneur

Exigences réglementaires relatives au don : âge, délais entre les dons, fréquence annuelle des dons, poids, autonomie du malade.

20.4.2 Aspects médico-légaux concernant la production de produits sanguins labiles

(arrêté du 10 septembre 2003 portant homologation du règlement de l'AFSSAPS définissant les principes des bonnes pratiques dont doivent se doter les ETS)

- Respect de la conformité aux caractéristiques des produits sanguins labiles.
- Bonnes pratiques de prélèvement : anonymat, bénévolat, consentement, critères de sélection des donneurs, conditions de prélèvement.
- Bonnes pratiques de préparation.
- Bonnes pratiques de qualification biologique du don : sont effectués systématiquement le groupage sanguin ABO Rh(D), la RAI, le contrôle de l'hémoglobine ou de l'hématocrite, les marqueurs virologiques (antigène HBs, anti-VIH1 et 2, anti-HBc, anti-VHC, anti-HTLV-I/II, dépistage de la syphilis et dépistage génomique viral du VIH et du VHC).
- Recherche des anticorps antipaludéens lors d'un séjour en pays d'endémique.
- Bonnes pratiques de distribution : conditions de distribution et de traçabilité des PSL.

20.4.3 Aspects médico-légaux concernant le receveur (détails précisés dans le 178-3)

- Information éclairée du patient sur les risques de la transfusion et sur les examens pré- et post-transfusionnels.
- Réalisation d'examens pré-transfusionnels obligatoires : groupage **ABO-RH1** [ABO Rh(D)], phénotypage et RAI.
- 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 l'intermédiaire du correspondant d'hémovigi-

lance.

20.5 Les analyses en immuno-hématologie érythrocytaires en vue d'une transfusion de produits sanguins labiles

Le caractère immunogène du polymorphisme érythrocytaire est un obstacle à la transfusion et nécessite le respect des compatibilités immunologiques. La prévention du risque immunologique repose sur :

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

20.5.1 Comment définir le statut immuno-hématologique du patient ?

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

La détermination du groupe sanguin ABO repose sur deux épreuves complémentaires. Une épreuve globulaire consistant à rechercher les antigènes A et B sur la membrane érythrocytaire. Une épreuve plasmatique consistant à rechercher les anticorps anti-A et anti-B correspondant aux antigènes globulaires absents. Cette analyse est indissociable de la détermination de l'antigène **RH1 (D)**. Deux déterminations sur deux prélèvements différents sont nécessaires pour la validité du groupage. La détermination du phénotype RH-KEL1 et des antigènes **RH2(C), RH3(E), RH4(c), RH5(e)** est obligatoirement faite sur chaque prélèvement.

La recherche d'anticorps anti-érythrocytaires : à 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. Cette recherche d'anticorps anti-érythrocytaires comporte deux étapes :

- Un dépistage au terme duquel 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 identification consistant à déterminer la spécificité du ou des anticorps présents.

L'épreuve directe de compatibilité au laboratoire (dont l'indication est restreinte) est une analyse complémentaire de la RAI qui consiste à tester l'échantillon du receveur vis-à-vis des hé-

maties de la tubulure du produit sanguin à transfuser. En absence de réactivité, l'unité est déclarée compatible.

2. Par la prescription des analyses visant à définir les antigènes présents, afin d'éviter l'allo-immunisation chez certains patients :
 - Le phénotypage **RH-KEL1** comprend l'étude des antigènes **RH2, 3, 4 et 5 et KEL1**.
 - Le phénotypage étendu consiste à rechercher un ou plusieurs antigènes érythrocytaires autres que ceux qui sont définis par le groupage ABO-RhD et par le phénotypage RH-KEL1. Les principaux systèmes concernés sont les systèmes Duffy, Kidd, MNSs.

20.5.2 Quand prescrire ces analyses ?

- Groupage **ABO-RH1** (Rhésus D) : avant toute transfusion potentielle en l'absence d'un document déjà validé.
- Recherche d'anticorps anti-érythrocytes : dans les 72 heures qui précèdent une transfusion.
- Epreuve directe de compatibilité : dès l'apparition d'un anticorps anti-érythrocytaire

- Phénotypage **RH-KEL1** : jeune fille ou femme avant la ménopause, patients devant recevoir des transfusions itératives, patients à greffer, patients présentant un anticorps irrégulier.
- Phénotypage élargi : patients devant recevoir des transfusions itératives, patients à transplanter, patients présentant un anticorps irrégulier dans un des systèmes concernés.

20.5.3 Prescrire les analyses en vue de détecter une allo-immunisation post-transfusionnelle

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

20.6 Enoncer les gestes qui s'imposent devant une transfusion mal tolérée

Les signes possibles traduisant la mauvaise tolérance d'une transfusion sont : hyperthermie avec ou sans frissons, agitation, sensation de chaleur, douleurs lombaires ou surtout thoraciques, hypotension voire collapsus, plus rarement hypertension, nausées ou vomissements, diarrhée, bouffées de chaleur, dyspnée, pâleur, sensation de prurit ou d'urticaire, saignements (en particulier aux points d'injection), tachycardie.

L'observation d'un ou plusieurs de ces signes impose :

- L'arrêt immédiat de la transfusion, l'appel du médecin de proximité,

- Le maintien d'une voie d'abord pour la perfusion d'un soluté ;
- Un examen clinique incluant la prise de la température, de la pression artérielle, la mesure de la fréquence cardiaque, l'examen des urines ;
- La saisie de l'unité en cours de transfusion, des tubes de sang disponibles et des contrôles effectués ;
- La mise en place des mesures thérapeutiques immédiates (réanimation) ;
- La transmission des unités de sang au laboratoire de bactériologie en cas de suspicion d'accident par contamination bactérienne, au laboratoire d'immuno-hématologie en cas de suspicion d'accident immuno-hémolytique (accompagnées de prélèvements du malade), en informant les correspondants de l'établissement de soins et de l'établissement de transfusion qui pourront coordonner ces actions et en diligenter d'autres en fonction des observations cliniques.
- L'ensemble des observations fera l'objet d'une déclaration dans les 48 heures au réseau d'hémovigilance (Fiche d'incident transfusionnel : FIT).

20.7 Enoncer les principaux accidents immunologiques de la transfusion sanguine

20.7.1 Les réactions immuno-hématologiques

Rares, bien que de fréquence sans doute sous-estimée (de l'ordre de 1/30 000 unités de sang), mais graves.

Presque exclusivement dues à un conflit immunologique entre les antigènes présents sur les membranes des hématies transfusées et les anticorps présents dans le plasma du patient.

Les anticorps concernés sont : les anticorps naturels du système ABO ; les anticorps immuns irréguliers des systèmes Rhésus, Kell, Duffy, Kidd, MNS, et les anticorps 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 et/ou mauvaise réalisation du contrôle ultime au lit du malade, qui est obligatoire pour la prévention d'une incompatibilité ABO.

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

- Le risque majeur est un choc avec collapsus, apparaissant dans les minutes ou les heures qui suivent la transfusion, souvent compliqué de CIVD, d'insuffisance rénale ou respiratoire aiguë.
Un ictère hémolytique peut survenir de manière précoce (le lendemain), avec quelquefois retentissement rénal, ou retardé, au cinquième ou au sixième jour (ce qui signe dans ce cas la

- réactivation d'un anticorps).
- D'autres cas sont moins dramatiques : simple inefficacité de la transfusion, qui doit faire demander une enquête immunologique.

20.7.2 L'incompatibilité protéique

Rare, mais pouvant donner aussi un choc grave, de type anaphylactique, lié à des anticorps anti-IgA chez un receveur déficitaire congénital en IgA.

20.7.3 L'œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel

Appelé TRALI (*transfusion related lung injury*) très rare, lié à des anticorps anti-leucocytes dans le produit sanguin transfusé, il met en jeu le pronostic vital.

20.7.4 L'allo-immunisation anti-leucoplaquettaire

Elle est devenue peu fréquente et moins grave (du fait de la déleucocytation systématique des produits sanguins labiles). Elle se manifeste par de violents frissons et une hyperthermie, et survient 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.

20.7.5 La « réaction de greffon contre l'hôte » post-transfusionnelle

Elle est devenue exceptionnelle, mais la forme aiguë peut être mortelle. Elle est due à la transfusion de cellules immunologiquement compétentes apportées par le sang du donneur à un receveur en immunodépression profonde.

20.7.6 L'immunisation de l'hémophilie A au facteur VIII

C'est un problème fréquent qui complique le traitement des hémophiles A. Il justifie la recherche régulière des anticorps anti-VIII acquis. En cas d'immunisation faible, il est possible d'obtenir un niveau de facteur suffisant en augmentant notablement les doses de facteur VIII administrées.

20.7.7 Les réactions allergiques

En dehors des chocs anaphylactiques mentionnés, on peut observer des réactions allergiques bénignes (érythème, prurit, urticaire, frissons, hypothermie passagère), qui cèdent aux antihistaminiques ; quelquefois ce sont des réactions plus inquiétantes : œdème de Quincke, crise d'asthme.

20.8 Enoncer les principaux accidents non immunologiques de la transfusion sanguine

20.8.1 Accidents infectieux

- Transmission de maladies virales :
 - virus connus (virus d'hépatite B et C, VIH) :
risque résiduel devenu infime en raison du dépistage spécifique ;
 - virus encore inconnus et agents transmissibles non conventionnels (prions) : risque difficile à apprécier.
- Infection bactérienne par contamination bactérienne du produit sanguin transfusé : devenue aujourd'hui la principale contamination infectieuse transfusionnelle (et la plus mortifère), elle peut entraîner un choc septique ou endotoxinique immédiat et grave.
- Transmission de parasitoses : paludisme (rare en raison d'une prévention spécifique).

20.8.2 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 cardiaque.
- Risque hémorragique par dilution des plaquettes et des facteurs de coagulation.

Hémochromatose post-transfusionnelle chez les malades polytransfusés chroniques en concentrés érythrocytaires.

20.9 Enoncer les principales maladies transmissibles par la transfusion

20.9.1 Maladies virales

- Hépatites virales B et C et infection par le VIH : **risque extrêmement réduit** avec les produits sanguins labiles, en raison des moyens de prévention (sélection des donneurs de sang et dépistages biologiques) ; **risque théoriquement nul** avec les produits stables en raison de la viro-atténuation par les solvants-détergents.

Sans DGV*

Avec DGV

VIH (Sida)

1 don sur 1 700 000

1 don sur 3 150 000

HBs (Hépatite B)

1 don sur 640 000

VHC (Hépatite C)

1 don sur 1 560 000

1 don sur 10 000 000

- Infection par le HTLV-I et par le cytomégalovirus : risque de **1 à 2/10 000 000 dons**.
- Infection par le parvovirus B19 : risque faible avec les produits sanguins labiles et préoccupant uniquement chez certains receveurs (malades immunodéprimés, femmes enceintes, malades atteints d'hémolyse chronique)

20.9.2 Maladies bactériennes

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

20.9.3 Maladies parasitaires

- Paludisme : risque **1 cas en 4 ans** 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...

20.9.4 Risques émergents

- Le West Nile Virus (WNV) peut être transmis par transfusion. Des cas d'encéphalopathies ont été documentés aux Etats-Unis d'Amérique.

20.9.5 Agents non conventionnels

- Les prions responsables de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ou variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) sont transmissibles par transfusion sanguine comme le démontre les expérimentations animales et des cas ont été rapportés en Grande-Bretagne.

20.10 Enoncer les conditions d'un don du sang standard et les motifs d'exclusion

Le don du sang standard est autorisé dans le cadre d'un entretien avec un médecin de l'Etablissement de transfusion sanguine ayant reçu une formation spécifique validée, cet entretien a deux objectifs : s'assurer de la bonne tolérance, par le donneur, d'un prélèvement de 400 à 500 mL ; s'assurer auprès du donneur que le sang offert peut servir à la préparation de produits sanguins sans risque pour le malade receveur.

C'est au cours de l'entretien médical que le médecin qualifié assure la sélection des donneurs.

Les conditions réglementaires suivantes doivent être remplies par le donneur :

- être âgé de 18 à 65 ans,
- être 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 (le délai après une intervention chirurgicale, une anesthésie générale peut varier entre un et six mois en fonction de la nature de l'intervention),
- ne pas avoir dans sa famille une personne atteinte de la maladie de Creutzfeldt-Jakob,
- ne pas avoir subi dans les six derniers mois un examen endoscopique (coloscopie, cœlioscopie, etc), ne pas avoir séjourné, depuis moins de quatre 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 six jours qui le précèdent.

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

De plus, certaines situations peuvent augmenter le risque d'exposition aux maladies virales : la no-

tion de multipartenariat sexuel, de relations homosexuelles masculines, de consommation (même restée unique) de drogue, la notion d'activité sexuelle en zone d'endémie, la notion d'un partenaire concerné par une ou plusieurs des situations précédentes. Enfin, toute relation sexuelle avec un nouveau partenaire ou un partenaire occasionnel justifie un délai minimum de quatre mois avant de pouvoir donner du sang.

Toute séropositivité (VIH, VHB, VHC) du donneur ou du partenaire sexuel est naturellement une cause d'exclusion du don de sang.

20.11 Connaître les gestes qui s'imposent après toute transfusion

20.11.1 Sortie du malade

- Information orale et écrite du malade.
- Document écrit spécifiant les produits sanguins reçus.
- Prescription post-transfusionnelle : tests immuno-hématologie et sérologiques quatre mois après la transfusion : RAI, anticorps anti-VIH, anti-VHC, taux d'ALAT et éventuellement anticorps anti-HBc et antigène HBs. En cas de séroconversion, le médecin ayant en charge le patient doit alerter sans délai le correspondant d'hémovigilance de l'établissement de soins afin que soit établie une FIT et initié l'enquête transfusionnelle.

Mise à jour des dossiers transfusionnels et d'hémovigilance en fonction des résultats biologiques pré et post-transfusionnels (immuno-hématologiques, sérologies, examens réalisés en cas d'incident transfusionnel).

20.11.2 Suivi post-transfusionnel

- Faire un contrôle de la NFS après transfusion de CGR ou de Plaquettes pour vérifier l'efficacité transfusionnelle
- Surveillance d'un accident différé (hémolytique ou infectieux).
- Recherche d'une allo-immunisation (RAI).
- Surveillance d'une iatrogénie à long terme : hémochromatose, maladie infectieuse transmissible.

Pour chaque accident ou incident, signaler l'événement au correspondant d'hémovigilance de l'établissement de soins, qui remplira une FIT, même si l'imputabilité est incertaine.

20.12 Connaître les groupes sanguins erythrocytaires utiles en transfusion sanguine et responsables d'alloimmunisation fœto-maternelle

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

20.12.1 Le système ABO

Les antigènes ABO sont les antigènes majeurs pour la compatibilité immunologique transfusionnelle car il existe de façon naturelle des anticorps dirigés contre les antigènes A ou B non exprimés sur les globules rouges. Les gènes codant pour ABO selon leur appariement génétique conduisent à 4 phénotypes A, B, O, AB.

Les génotypes sont les suivants :

- Le phénotype A correspond au génotype 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 réguliers

La fréquence de ces phénotypes en Europe est la suivante :

A = 45 %, **O = 43 %**, **B = 9 %**, **AB = 3 %**

20.12.2 Le système RH (Rhésus)

Il est le plus important après ABO, car ses antigènes sont immunogènes. Les cinq antigènes classiques sont, dans l'ordre d'immunogénicité : RH1(D), RH2(C), RH3(E), RH4(c), RH5(e).

Ces antigènes dépendent de deux locus étroitement liés qui codent respectivement, l'un pour l'antigène RH1, l'autre pour les deux systèmes alléliques RH2,4 (Cc), RH3,5 (Ee).

Le groupe RH standard comporte deux phénotypes définis par la présence ou l'absence de RH1 :

la présence de RH1 correspond à Rh positif (Rh+), 85 % des individus ; son absence correspond à Rh négatif (Rh-), 15 % des individus.

Les sujets Rh négatifs (RH-1) autrefois d.

Les antigènes RH2,4 (Cc) d'une part et RH3,5 (Ee) d'autre part sont alléliques.

Les gènes du système rhésus sont en déséquilibre de liaison, les trois haplotypes les plus fréquents chez les caucasiens étant DCe (41 %), dce (39 %), DcE (13 %).

Sur une carte de groupe sanguin, le phénotype rhésus est indiqué de la façon suivante :

- Groupe standard : Rh + ou -
- Phénotype : RH1 ou RH-1 (D+/-), RH2 ou RH-2 (C+/-), RH3 ou RH-3 (E+/-), RH4 ou RH-4 (c+/-), RH5 ou RH-5 (e+/-)

Ainsi, les phénotypes suivants peuvent s'interpréter de cette manière :

- D-, C-, c+, E-, e+ : RH -1, -2, -3, 4, 5 → Rh- dce/dce homozygote
- D+, C+, c+, E-, e+ : RH 1, 2, -3, 4, 5 → Rh+ DCe/dce (le + probable)
- D+, C+, c-, E-, e+ : RH 1, 2, -3, -4, 5 → Rh+DCe/DCe (id.)
- D+, C+, c+, E+, e+ : RH 1, 2, 3, 4, 5 → Rh+ DCe/DcE (id.)
- etc.

Il n'y a pas d'anticorps anti-RH naturels ; tous sont des anticorps irréguliers, secondaires à une grossesse ou à une transfusion incompatible. L'antigène RH1 est très immunogène et doit toujours être respecté lors d'une transfusion de CGR. Lorsqu'on transfuse du sang phénotypé compatible, on respecte l'ensemble des antigènes du système RH.

20.12.3 Le système Kell

Il comporte deux antigènes majeurs : KEL1 (K), KEL2 (k). Seul KEL1 est très immunogène (les anticorps anti- KEL1, sont immuns et irréguliers) ; 90 % des individus sont KEL : -1,2 (kk), 9,8 % sont KEL1 : 1,2 (Kk). Le phénotype KEL : 1,-2 (KK) est exceptionnel. On évite l'immunisation anti- KEL1 en transfusant du sang phénotypé KEL-1.

20.12.4 Le système Duffy

Il comporte deux antigènes majeurs : FY1 (Fya) et FY2 (Fyb). Les phénotypes sont : FY1 (Fya+) (15 %), FY2 (Fyb+) (37 %), FY : 1,2 (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 FY : -1,-2 (Fya-b-), mais ils ne s'immunisent que très rarement.

20.12.5 Le système Kidd

Il comporte deux antigènes majeurs : JK1 (Jka) et JK2 (Jkb). Les phénotypes sont : JK1 (Jka+)

(28 %), JK2 (Jkb+) (22 %), JK : 1,2 (Jka+b+) (50 %). Les anticorps anti-JK sont des anticorps irréguliers que l'on doit dépister ou prévenir chez les polytransfusés.

20.12.6 Le système MNSs

Quatre antigènes alléliques deux à deux : MNS1 (M), MNS2 (N) et MNS3 (S), MNS4 (s). Les haplotypes sont MS, Ms, NS, Ns.

Anticorps : rares anticorps irréguliers allo-immuns anti- MNS3 (S) (dangereux) ; rares anticorps naturels anti-MNS2 ou anti- MNS1 (peu dangereux).

20.12.7 Le système P

Trois antigènes sont P, P1, Pk définissent 5 phénotypes P1, P2, Pk1, Pk2 et p. Les sujets P2 ont souvent un anti-P1 naturel et peu dangereux ; les sujets Pk ou p peuvent avoir des anticorps dangereux naturels, respectivement anti-P, et anti-Tja (P, P1, Pk).

20.12.8 Le système Lewis

Système complexe : des anticorps anti-Le naturels irréguliers peuvent exister ; ils sont le plus souvent sans danger.

20.12.9 Immunisation fœto-maternelle

L'immunisation d'une mère RH-1 contre les hématies du fœtus RH1 peut induire une maladie hémolytique du nouveau-né par passage des anticorps naturels chez le fœtus. Ceux-ci détruisent les hématies fœtales, une anémie et une souffrance fœtale.

D'autres allo-immunisations materno-fœtales peuvent être responsables de MHNN, maladie hémolytique du nouveau-né (Kell, Kid, MNS).

Chapitre 21

Exposition accidentelle au sang (conduite à tenir)

- Module 11 item 202
- Objectif : Décrire la prise en charge immédiate d'une personne victime d'une exposition accidentelle au sang

*Fiche établie à partir de l'article « Exposition accidentelle au sang ».
Goujard C, Delfraissy JF. Rev Prat 2004, 54 :1007-12.*

21.1 Les expositions accidentelles au sang

Elles peuvent survenir dans un cadre professionnel chez un soignant, cas le plus fréquent, dans un cadre professionnel hors soins (personnel de ménage et de voirie) ou dans un cadre non professionnel (blessure avec un matériel souillé abandonné).

Le risque de transmission concerne majoritairement le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC), avec des risques de contamination respectifs après exposition percutanée de 0,32 % pour le VIH (0,18 % à 0,46 %), de 20 à 30 % pour le VHB et de 5 % pour le VHC. D'autres agents infectieux peuvent être transmis par voie sanguine, mais de façon exceptionnelle (autres virus, plasmodium, mycobactérie...).

La prise en charge des expositions accidentelles au sang a fait l'objet d'une circulaire ministérielle destinée au risque de transmission du VIH en 1998 (circulaire DGS/DH/DRT/DSS n°98-228 du 9 avril 1998), actualisée en 2003 (circulaire DGS/DHOS/DSS/SD6 n° 2003-165 du 2 avril 2003), et complétée par une circulaire relative au risque de transmission du VHB et du VHC en 1999 (circulaire DGS/VS2/DH/DRT n° 99-680 du 8 décembre 1999).

La prise en charge des expositions accidentelles au sang est organisée au sein des établissements de santé publics et privés, avec généralement une prise en charge immédiate par les urgences, relayée par les services référents de prise en charge des patients infectés par le VIH en partenariat avec la médecine du travail.

21.1.1 Prise en charge des expositions au VIH

- Désinfection de la plaie
- Statut sérologique du sujet source
- Lorsque l'on dispose d'une sérologie VIH négative récente du sujet source, aucun traitement prophylactique post-exposition n'est indiqué et aucun suivi n'est effectué. Un traitement est discuté quand la sérologie VIH du sujet source est positive.
- Le traitement doit être débuté le plus tôt possible, au mieux dans les 6 premières heures.
- Si le sujet source a une sérologie VIH positive et n'est pas traité, ou si le sujet source n'est pas identifié ou que son statut demeure inconnu : un traitement standardisé doit être proposé. Ce traitement standardisé est accessible dans les urgences et les services prenant en charge les expositions au VIH, le plus souvent sous forme de « kit », permettant une prise rapide, la pharmacie hospitalière assurant la délivrance de la suite du traitement.
- Si le sujet source a une sérologie VIH positive et est traité avec une charge indétectable, le traitement de la personne exposée est adapté au traitement du patient.
- En dehors des situations particulières où le recours à un médecin référent est immédiat, il est recommandé que toute personne recevant un traitement post-exposition soit revue par un médecin référent dans les jours suivant l'accident.

Mesures préventives :

- Le risque de transmission du VIH, que la personne exposée soit traitée ou non, justifie des conseils de prévention : rapports sexuels protégés, éviction du don du sang, retard à la mise en route d'une possible grossesse, jusqu'aux résultats sérologiques définitifs.

21.1.2 Prise en charge des expositions au VHB et au VHC

Le risque de transmission du VHB et du VHC doit être pris en considération en cas d'exposition au sang, compte tenu des virémies élevées de ces virus, y compris chez des sujets asymptomatiques et du risque élevé de transmission après une exposition percutanée. Les facteurs de risque de transmission sont les mêmes que pour le VIH.

21.1.2.1 Risque de transmission du VHB

Il devrait être exceptionnel en milieu de soins, compte tenu de l'obligation vaccinale. La présence d'anticorps anti-HBs à un taux supérieur à 10 UI/L chez la personne exposée est la garantie d'une immunisation efficace, et le risque de transmission est nul. Aucun suivi n'est préconisé. Si la personne exposée est vaccinée mais non répondeuse (anti-HBs < 10 UI/L) ou en l'absence de vaccination documentée, elle est considérée comme non protégée. Il existe un risque de transmission si le sujet source est porteur de l'antigène HBs.

L'évaluation du risque repose sur :

- La recherche de l'antigène chez le sujet source,
- Un bilan initial en urgence chez la personne exposée, comportant la recherche des anticorps

anti-HBs et leur titre, des anti-HBc (pour différencier une immunité vaccinale d'une infection guérie), de l'antigène HBs et un dosage des transaminases (ALAT).

Après un accident exposant au VHB chez une personne non immunisée (vaccinée non répondeuse ou non vaccinée), il faut réaliser une sérovaccination précoce dans les 48 h suivant l'exposition, associant une injection d'immunoglobulines anti-HBs spécifiques (500 UI) et une première injection vaccinale. La sérovaccination est complétée 1 mois après par une deuxième injection d'immunoglobulines anti-HBs et un rappel vaccinal.

21.1.2.2 Risque de transmission du VHC

Il dépend du statut du sujet source et la sérologie VHC doit être obtenue dans des délais rapides si elle n'est pas connue. Si la sérologie est négative et qu'il n'existe pas de facteur de risque (sujet non immunisé et non usager de drogues par voie intraveineuse), le risque de transmission est nul. Si le sujet source a une sérologie positive ou dont la sérologie reste inconnue, ou si la sérologie est négative mais qu'il existe un facteur de risque (virémie VHC positive avec une sérologie négative), la transmission est possible. Aucun traitement prophylactique n'est disponible.

Toute séroconversion professionnelle par le VHC, comme pour le VIH, doit être déclarée à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).

21.2 Glossaire transfusion

Rédigé par le Collège des enseignants en transfusion sanguine (CETS)

AFSSAPS

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ALAT

Alanine AminoTransférase

Analyses biologiques de qualification biologique du don (QBD)

En transfusion, les analyses biologiques comportent, d'une part, le dépistage des maladies transmissibles, les analyses complémentaires concourant au diagnostic et, d'autre part, les analyses immunohématologiques réalisées en vue d'assurer la compatibilité vis-à-vis du receveur.

Candidat au don

Toute personne se présentant pour donner son sang.

Caractéristiques des Produits Sanguins Labiles

Chaque produit cité dans la liste des PSL fait l'objet de caractéristiques spécifiques. Celles-ci sont fixées par arrêté signé du ministre chargé de la santé sur proposition de l'Afssaps, après avis de l'EFS.

Cession de PSL

Transfert de responsabilité et de propriété d'un PSL, qu'il soit attribué nominativement ou non.

CGR

Concentré de Globules Rouges

CIVD

Coagulation intra-vasculaire disséminée

Conseil transfusionnel

Aide apportée au choix de la thérapeutique transfusionnelle, à la prescription de PSL, à la réalisation de l'acte transfusionnel, au suivi des receveurs et à l'application des conditions de conservation et de transport des PSL.

Contrôle de concordance ultime

Contrôle réalisé au lit du malade. Il comporte deux étapes :

- le contrôle de l'identifiant du patient, de l'identifiant du produit et des documents afférents à la délivrance.
- le contrôle biologique de compatibilité ABO pour les concentrés de globules rouges (CGR).

CPA

Concentré de Plaquettes d'Aphérèse

CPS

Concentré de Plaquettes Standard

CMV

Cytomégalovirus

Délivrance

Remise de produits sanguins labiles attribués nominativement.

Dépôt de sang

Toute zone organisée et autorisée au sein d'un établissement de santé et sous sa responsabilité en vue de la conservation et de la délivrance de produits sanguins labiles à usage thérapeutique

Distribution

Ensemble des dispositions et des circuits (cession, approvisionnement, conservation, éventuellement attribution) aboutissant à la remise de produit sanguin labile à usage thérapeutique.

EFS

Etablissement Français du Sang, établissement public de l'Etat placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé.

ESB

Encéphalopathie spongiforme bovine

ETS

Etablissement de Transfusion Sanguine, établissement local de l'EFS, sans personnalité morale.

FDN

Fiche de distribution nominative

FIT

Fiche d'incident transfusionnel

HTLV

Human T lymphocyte virus

IHR

Immuno-hématologie receveurs

IHE

Immuno-hématologie érythrocytaire

INTS

Institut National de la Transfusion Sanguine

InVS

Institut de Veille Sanitaire

LFB

Laboratoire de Fractionnement et des Biotechnologies

MCJ

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

MCP

Mélange de Concentré de Plaquettes

MDS

Médicaments dérivés du sang

NFS

Numération formule sanguine

PFC

Plasma frais congelé

Produit sanguin

Produit issu du sang.

Produit sanguin labile (PSL)

Produit issu du sang humain destiné à l'usage thérapeutique dont la liste et les caractéristiques sont fixées par le ministre de la santé sur proposition de l'Afssaps après avis de l'Établissement français du sang et publiées au journal officiel.

Qualification

Opération destinée à démontrer l'aptitude d'un matériel, d'un système, d'un dispositif, d'une installation à satisfaire les exigences spécifiées.

RAI

Recherche agglutinines irrégulières

TAP

Transfusion autologue programmée

Traçabilité

Aptitude à retrouver l'historique, la mise en œuvre ou l'emplacement de ce qui est examiné. La traçabilité d'un produit sanguin labile désigne : l'établissement, le lien entre le donneur, le don, les produits et leur devenir, qu'ils aient été ou non utilisés.

TRALI

Insuffisance respiratoire aiguë post-transfusionnelle

Urgence transfusionnelle

Trois niveaux sont définis :

- Urgence vitale immédiate
- Urgence vitale
- Urgence relative

VHB

Virus de l'Hépatite B

VHC

Virus de l'Hépatite C

VIH

Virus de l'Immunodéficience Humaine

vMCJ

Variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

WNV

West Nile Virus