

SCIENCES MÉDICALES
série *Claude Bernard*

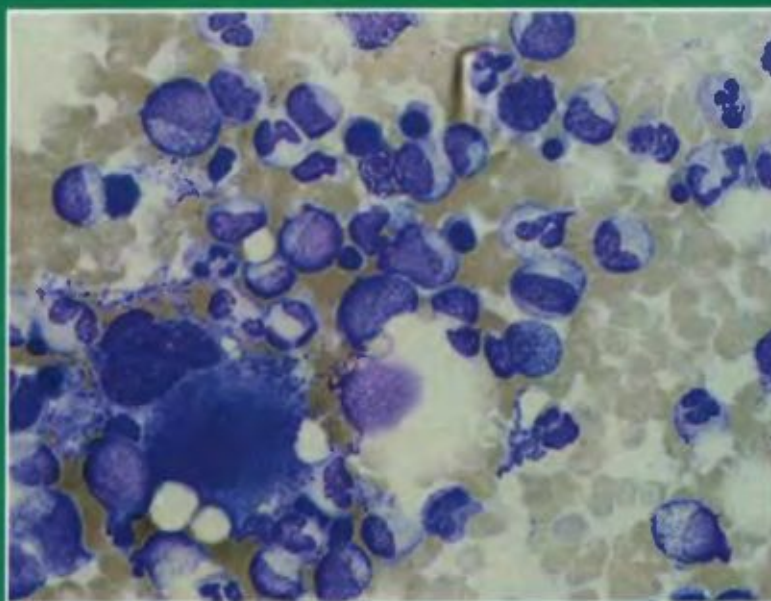
Atul B. Mehta
A. Victor Hoffbrand

HÉMATOLOGIE

Traduction de la 1^{re} édition anglaise
par Michel Rocour

Révision scientifique d'André Bosly et Augustin Ferrant

 de boeck



SCIENCES MÉDICALES

série *Claude Bernard*

Atul B. Mehta
A. Victor Hoffbrand

HÉMATOLOGIE

Traduction de la 1^{re} édition anglaise par Michel Rocour
(Docteur en médecine)

Révision scientifique par André Bosly
(Cliniques universitaires de Mont-Godinne,
Unité d'hématologie, Université catholique de Louvain)
et Augustin Ferrant
(Cliniques universitaires Saint-Luc,
Unité d'hématologie, Université catholique de Louvain)

Avant-propos

Il nous a paru nécessaire de proposer aux étudiants en médecine, confrontés à un programme de formation de plus en plus complexe, une brève introduction clinique et biologique à l'hématologie.

Nous avons tenté de souligner l'importance des mécanismes physiopathologiques et cliniques de base et d'opposer les affections courantes aux syndromes rares. Nous avons résumé et illustré les caractéristiques cliniques et biologiques et décrit sommairement le traitement de chaque maladie.

Le présent ouvrage s'adresse avant tout aux étudiants en médecine, mais il sera aussi utile à ceux qui ont besoin d'une introduction courte et récente à l'hématologie, comme, par exemple, les infirmiers et les infirmières, le personnel scientifique des laboratoires d'analyse et d'autres membres des professions paramédicales.

Nous désirons remercier plus particulièrement June Elliott pour la patience dont elle a fait preuve dans la prise en charge du traitement de texte informatique du manuscrit et de ses nombreuses révisions, et aussi Jonathan Rowley et ses collaborateurs de Blackwell Science.

Atul Mehta
Victor Hoffbrand

Hématopoïèse : physiologie et anatomie pathologique

Sommaire

Définitions et sites d'activité 8

Cellules souches et progéniteurs 8

Facteurs de croissance 8

Évaluation de l'hématopoïèse 9

1 Définitions et sites d'activité

L'hématopoïèse se définit comme la fabrication des cellules sanguines. Le sac vitellin, ensuite le foie et la rate, enfin la moelle osseuse jouent un rôle important pendant la vie intra-utérine. Après la naissance, l'hématopoïèse normale siège uniquement dans la moelle osseuse. Chez le nourrisson, tous les os contiennent du tissu hématopoïétique, mais, chez l'adulte, celui-ci se trouve uniquement dans le squelette axial et dans les extrémités proximales des os longs (le rapport graisse médullaire normale/tissu hématopoïétique est, à ce niveau, à peu près égal à 50:50) (Fig. 1.1). L'hématopoïèse peut gagner les extrémités distales des os longs, par exemple dans la leucémie ou l'anémie hémolytique chronique. Le foie et la rate peuvent rétablir une hématopoïèse extramédullaire en cas de syndrome myéloprolifératif, ou lors de besoin excessif, par exemple en cas d'anémie hémolytique grave.

2 Cellules souches et progéniteurs

Une cellule souche médullaire primitive est capable de se répliquer, de proliférer et de se différencier pour donner naissance à des cellules progénitrices de plus en plus spécialisées qui forment, après un grand nombre de divisions cellulaires au sein de la moelle, les cellules mûres (érythrocytes, granulocytes, monocytes, plaquettes et lymphocytes) présentes dans le sang périphérique (Fig. 1.2). Le premier précurseur érythrocytaire reconnaissable est le pronormoblaste et le premier précurseur granulocytaire ou monocytaire reconnaissable est le myéloblaste. Une des premières divisions des cellules oriente vers les progéniteurs des cellules lymphoïdes et des cellules myéloïdes. Il est impossible de distinguer morphologiquement les cellules souches et les cellules précurseurs ; elles ressemblent aux lymphocytes. Les cellules mères sont détectables *in vitro* par des tests spéciaux de formation de colonies (par ex. unités formant des colonies de granulocytes et de monocytes, CFU-GM, ou d'érythrocytes, BFU-E et CFU-E). Des cellules souches et des cellules précurseurs circulent également dans le sang périphérique. Les cellules du tissu médullaire (fibroblastes, cellules endothéliales, macrophages, adipocytes) possèdent des molécules d'adhésion réagissant avec les ligands correspondants des cellules souches et maintiennent celles-ci en vie. Des marqueurs de membrane (par ex. CD34) permettent de déceler et de quantifier les cellules souches dans le sang périphérique.

3 Facteurs de croissance

Des facteurs de croissance (GF) contrôlent l'hématopoïèse (Tableau 1.1) et agissent habituellement en synergie. Il s'agit de glycoprotéines produites par les cellules du stroma, les lymphocytes T, les hépatocytes, les macrophages et, pour l'érythropoïétine, les cellules rénales. Alors que certains GF agissent principalement sur les récepteurs de surface des cellules primitives, d'autres agissent sur des cellules plus évoluées

appartenant à une lignée particulière. Ils influencent aussi le fonctionnement des cellules mûres. Les facteurs de croissance inhibent l'apoptose (ou mort cellulaire programmée) de leurs cellules cibles. Les facteurs de croissance utilisés en clinique comprennent l'érythropoïétine (EPO), le facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes (G-CSF), le facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF). La thrombopoïétine est actuellement à l'essai.

3.1 Transduction du signal

La liaison d'un GF à son récepteur situé à la surface de la cellule hématopoïétique active une suite complexe de réactions biochimiques qui transmettent un message au noyau (Fig. 1.3). Les voies empruntées impliquent la phosphorylation séquentielle des substrats par les protéine-kinases. Le signal active des facteurs de transcription qui, à leur tour, activent ou inhibent la transcription génique. Le signal peut activer des voies provoquant l'entrée de la cellule dans le cycle cellulaire (réplication), la différenciation, son maintien en vie (inhibition de l'apoptose) ou qui la rendent fonctionnelle (par ex. renforcement de la destruction de cellules par les neutrophiles).

TABLEAU 1.1 Facteurs de croissance hématopoïétique

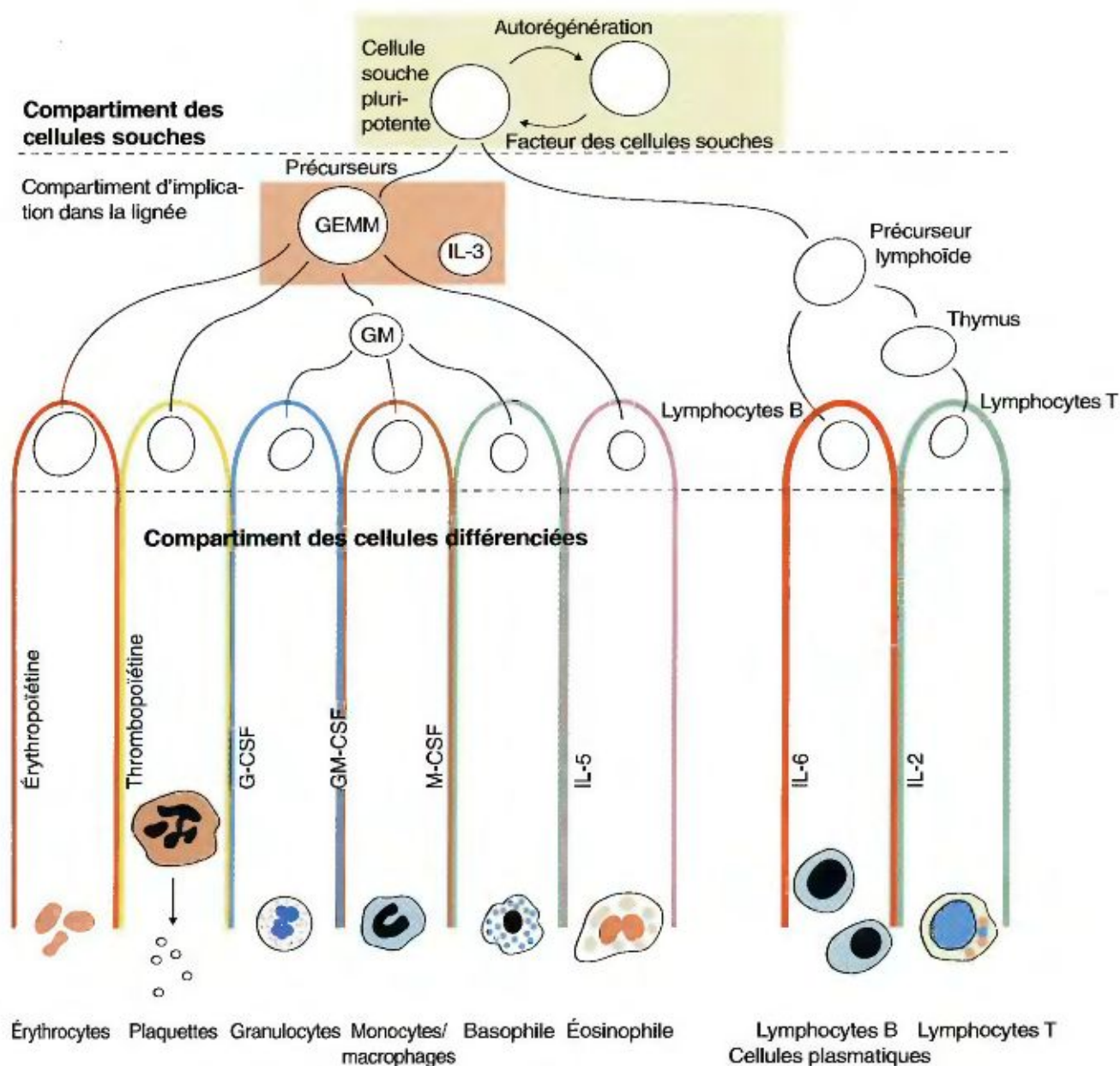
Action sur les cellules du stroma	
IL-1	} Stimulent la production de GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-6
TNF	
Action sur les cellules pluripotentes	
Facteur des cellules souches	
Action sur les cellules multipotentes précoces	
IL-3	
IL-4	
IL-6	
GM-CSF	
CSF	
Action sur les cellules mères impliquées*	
G-CSF	
M-CSF	
IL-5 (CSF éosinophile)	
Erythropoïétine	
Thrombopoïétine	

* Ces facteurs de croissance (le G-CSF et la thrombopoïétine en particulier) agissent aussi sur des cellules plus anciennes. G-CSF, facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes ; GM-CSF, facteur stimulant la formation de colonies de macrophages ; IL, interleukine ; M-CSF, facteur stimulant la formation de colonies de monocytes.

4 Évaluation de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse peut être évaluée cliniquement par un examen complet du sang périphérique (voir Tableau 3.1).

L'aspiration de moelle osseuse permet également d'évaluer les stades finaux de la maturation des cellules hématopoïétiques (Fig. 1.4a-f, voir Chapitre 7 pour les indications de cet examen). La biopsie par trépano-ponction médullaire fournit une carotte de moelle osseuse permettant d'observer l'architecture de celle-ci.



Légende

GEMM = Précurseur de granulocyte/cellule érythroïde/mégacaryocyte

GM = Précurseur de granulocyte/monocyte

GM-CSF = Facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes-macrophages

G-CSF = Facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes

IL-2 = Interleukine 2

IL-3 = Interleukine 3

IL-5 = Interleukine 5

IL-6 = Interleukine 6

Fig. 1.1 Hématopoïèse. Site d'action des facteurs de croissance

FIG. 1.2 L'hématopoïèse se produit dans le micro-environnement de la moelle osseuse où les cellules souches hématopoïétiques sont mises en contact avec une série d'autres types de cellules. La communication intercellulaire s'établit par liaison via les récepteurs de la surface cellulaire avec des molécules d'adhésion et avec des cytokines et des facteurs de croissance fixes ou sécrétés. Cette liaison déclenche la transduction du signal régulateur de la transcription génétique induisant la prolifération, la différenciation et l'apoptose.

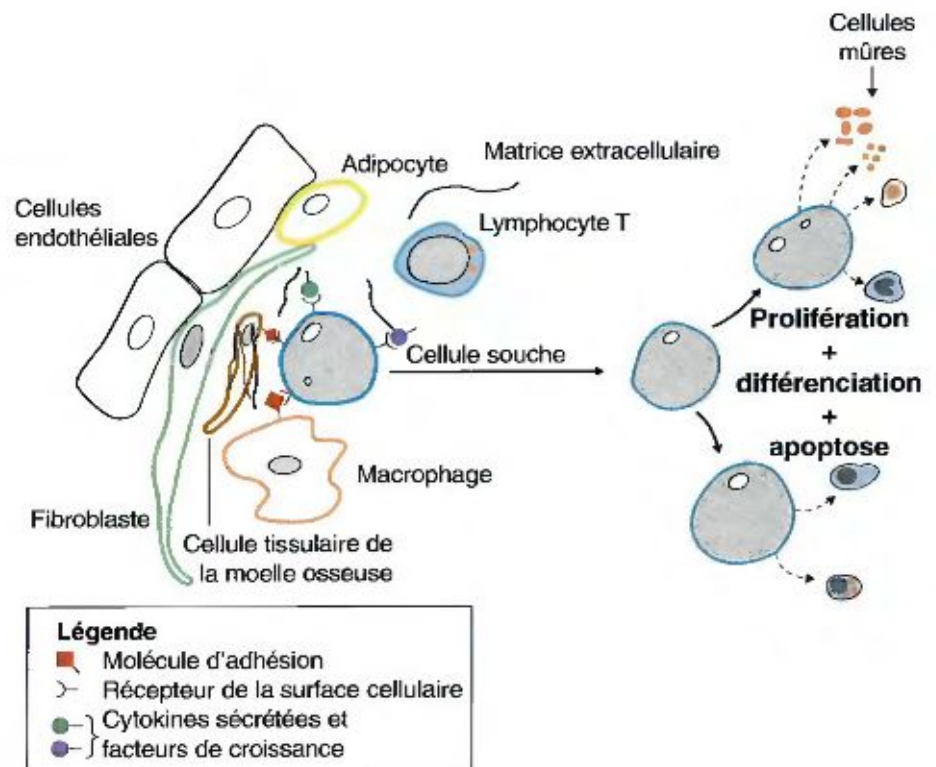
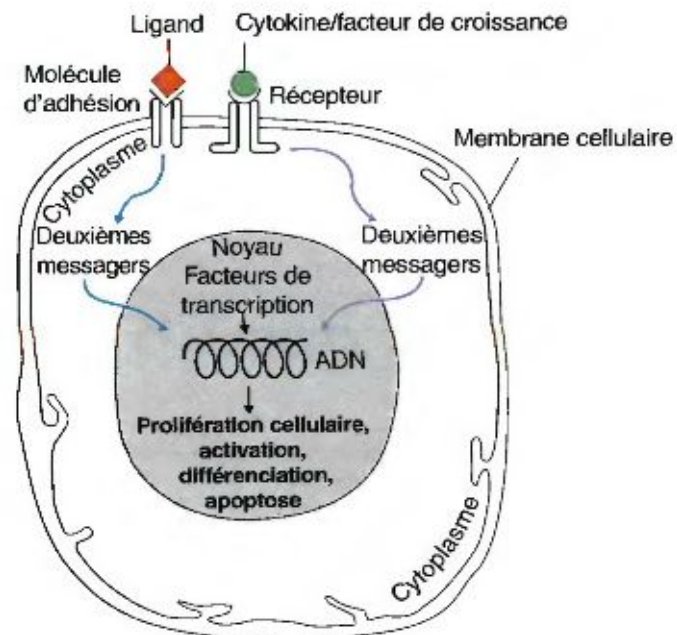


FIG. 1.3 Contrôle de l'hématopoïèse. La liaison de ligands appropriés aux molécules d'adhésion de surface ou des cytokines/facteurs de croissance aux récepteurs de la surface cellulaire induit des changements de conformation (transduction du signal) et la génération de deuxièmes messagers. Ceux-ci activent les facteurs de transcription qui agissent sur l'ADN pour réguler l'expression des gènes affectant la prolifération, la survie et le fonctionnement des cellules.



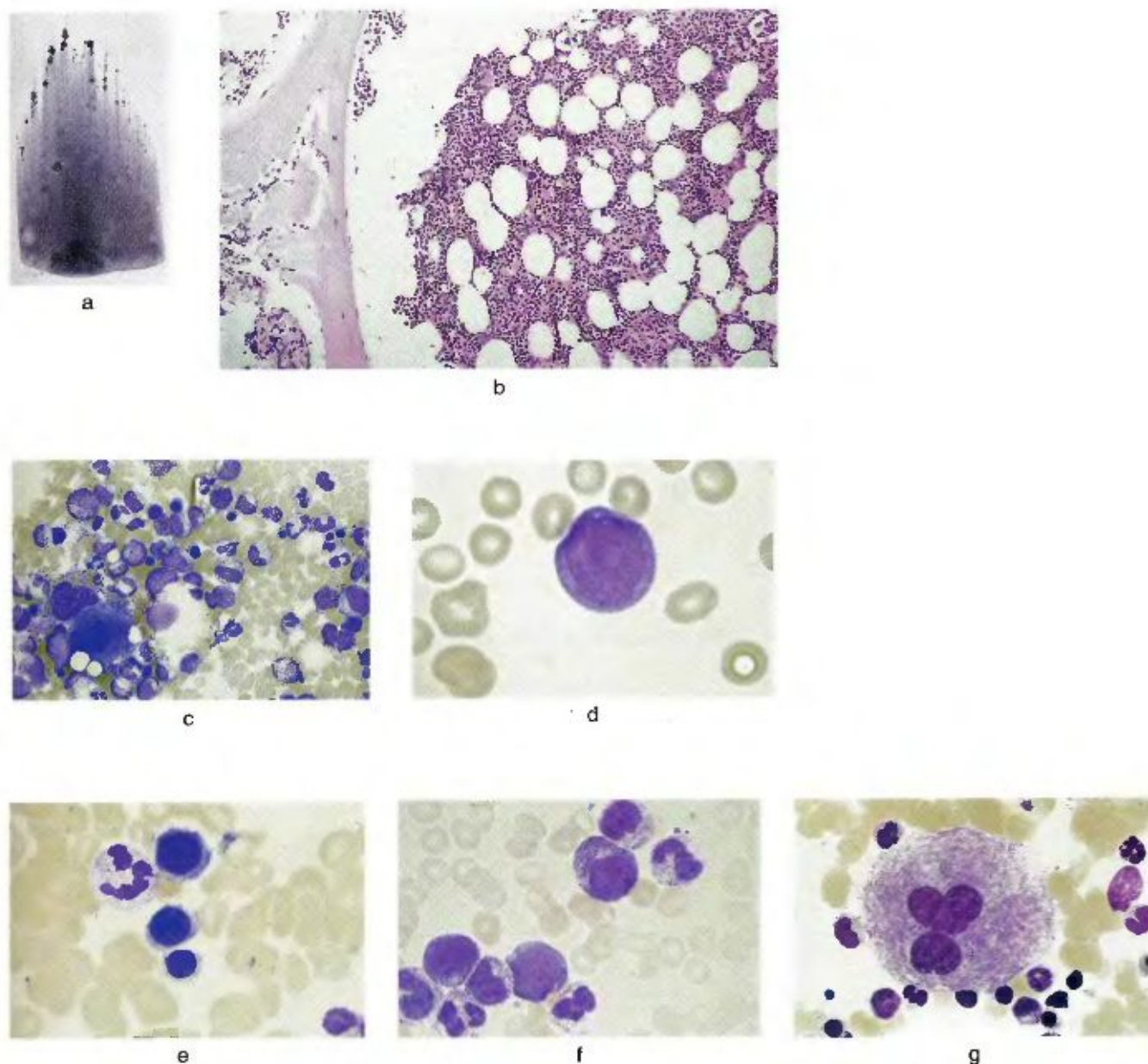


FIG. 1.4 La moelle osseuse normale (coloration MGG, May-Grünwald-Giemsa). (a) La moelle osseuse recueillie par aspiration est étendue sur une lame, colorée, puis examinée au microscope. (b) Image à faible grossissement de l'échantillon de moelle recueillie par trépano-ponction montrant les trabécules osseuses, les espaces gras et des agrégats de cellules hématopoïétiques. (c) Image à faible grossissement de l'échantillon de moelle recueillie par aspiration montrant deux cellules polynucléées (mégacaryocytes), des cellules myéloïdes à différents stades de leur maturation, des cellules mononucléées et des globules rouges à maturité. La moelle normale possède un rapport myéloïde/érythroïde égal à 2 : 1-11 : 1. (d) Myéloblastes (à fort grossissement) avec nucléole bien visible et granules primaires. Les cellules myéloïdes subissent au total 12-14 divisions jusqu'au stade de myélocyte, après quoi elles mûrissent mais ne se divisent plus. (e) Neutrophile avec trois normoblastes à un stade avancé (à fort grossissement). Les cellules érythroïdes subissent elles aussi 12-15 divisions jusqu'au stade de normoblastes avancés. (f) Pendant leur maturation, les cellules myéloïdes évoluent à partir du stade promyélocyte en perdant leur nucléole, en développant des granules secondaires jusqu'à devenir des myélocytes. La taille du noyau diminue (métamyélocyte) et il finit par se segmenter (neutrophile). (g) Mégacaryocyte (à fort grossissement). Le noyau se polyplacidise en 2, 4, 8, 16, 32 et finalement 64 segments. Des segments de cytoplasme se fragmentent pour donner naissance aux plaquettes.

Cellules sanguines normales I : globules rouges et plaquettes

Sommaire

Cellules du sang périphérique 14

Plaquettes 14

1 Cellules du sang périphérique

Normalement, le sang périphérique contient des cellules mûres qui ne se divisent plus à l'exception des lymphocytes.

1.1 Globules rouges (érythrocytes)

Les érythrocytes contiennent de l'hémoglobine (Hb) permettant le transport de l'oxygène (O_2) et du dioxyde de carbone (CO_2). L'hémoglobine est formée par quatre chaînes de globine polypeptidique possédant chacune une molécule d'hème contenant du fer (Fig. 2.1). Des hémoglobines embryonnaires (Portland, Gower I et II) sont présentes au début de la vie utérine, l'hémoglobine fœtale (Hb-F) domine à la fin de la vie utérine (Tableau 2.1). Le passage à l'hémoglobine adulte normale (Hb-A) s'effectue du troisième au sixième mois de la période néonatale (Fig. 2.2). La capacité de liaison de l'hémoglobine à l' O_2 est mesurée par la courbe de dissociation hémoglobine- O_2 . L'augmentation des concentrations de 2,3-DPG, d'ions H^+ ou du CO_2 réduisent son affinité pour l' O_2 , ce qui permet d'accroître la fourniture d' O_2 aux tissus (Fig. 2.3). L'Hb-F possède une affinité pour l' O_2 plus forte et l'hémoglobine de l'anémie falciforme (Hb-S) possède une affinité pour l' O_2 inférieure à celle de l'Hb-A. L'érythropoïétine contrôle la production des globules rouges. Elle est produite dans le complexe périrétilaire du rein (90 %), dans le foie et dans d'autres organes. L'érythropoïétine stimule la prolifération et la différenciation des précurseurs des lignées mixtes et des globules rouges ainsi que les pronormoblastes et la production de l'hémoglobine (Tableau 2.2). La sécrétion de l'érythropoïétine est stimulée par la diminution de la fourniture d' O_2 aux récepteurs rénaux (voir Chapitre 27, tableau 27.1).

La glycolyse (Fig. 2.4) est la source principale de l'énergie (ATP) nécessaire au maintien de la forme et de la déformabilité des globules rouges. Le « shunt » de la voie *hexose monophosphate* constitue la source principale de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduite (NADPH), qui entretient le glutathion réduit (GSH) et protège l'hémoglobine et les protéines

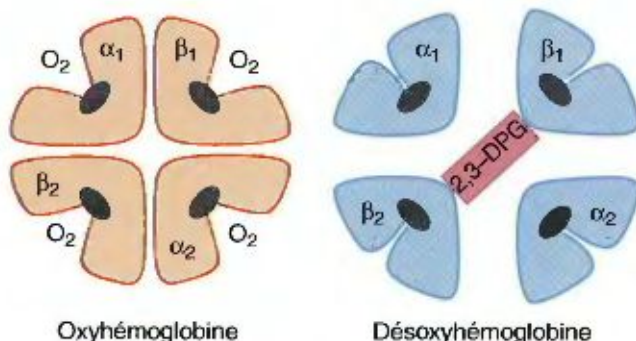


FIG. 2.1 L'hémoglobine adulte normale contient quatre chaînes de globines (polypeptidique) (α_1 , α_2 , β_1 , β_2) possédant chacune une molécule d'hème. Ces chaînes changent de conformation et se déplacent les unes par rapport aux autres quand elles se lient à l' O_2 et au CO_2 . Le diphospho-2,3-glycérate (2,3-DPG) forme des liaisons entre les chaînes pour réduire leur affinité pour l' O_2 et permettre sa libération dans les tissus.

de la membrane contre les dommages provoqués par les oxydants. Les érythrocytes mûrs sont dépourvus de noyau, de ribosomes et de mitochondries. Ils survivent pendant 120 jours environ et sont éliminés par les macrophages du système réticulo-endothélial (Chapitre 4).

La *membrane érythrocytaire* (Fig. 2.5) est une couche lipidique bipolaire ancrée à des antigènes de surface. Elle possède un squelette formé de protéines (spectrine, actine, protéine 4.1 et ankyrine) qui maintient la forme biconcave de la cellule et sa déformabilité.

Les érythrocytes en formation dans la moelle (érythroblastes) sont nucléés (voir Fig. 1.4) ; le noyau se condense pendant la maturation et est extrudé avant la libération du globule rouge dans la circulation. Les *réticulocytes* (Fig. 2.6) sont de jeunes érythrocytes sans noyau qui conservent l'ARN ribosome (colorable à l'aide de colorants supravitaux). Leur nombre augmente suite à une hémorragie aiguë, au traitement d'une carence en hématine et en cas d'anémie hémolytique. Dix à quinze pour cent des érythroblastes en formation meurent dans la moelle sans donner naissance à des érythrocytes mûrs. Cette « érythropoïèse inefficace » augmente, par exemple, en cas de thalassémie majeure, de myélofibrose et d'anémie mégalo-blastique.

2 Plaquettes

2.1 Thrombopoïèse

Les mégacaryocytes (voir Fig. 1.4) sont de grandes cellules polynucléées dérivées des cellules souches hématopoïé-

TABLEAU 2.1 Hémoglobines normales

	HbA	HbA ₂	HbF
Structure	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\delta_2$	$\alpha_2\gamma_2$
Normale (%)	96-98	1,5-3,5	0,5-0,8

Hémoglobines embryonnaires

Portland
Gower I
Gower II

TABLEAU 2.2 Valeurs hématologiques

Fer sérique	10-30 $\mu\text{mol/l}$
Capacité totale de fixation du fer	4-75 $\mu\text{mol/l}$ (2-4g/l sous forme de transferrine)
Ferritine sérique	40-340 $\mu\text{g/l}$ (sexe masculin) 15-150 $\mu\text{g/l}$ (sexe féminin)
Taux d'acide folique sérique	3,0-15,0 $\mu\text{g/l}$ (4-30 nmol/l)
Acide folique érythrocytaire	160-640 $\mu\text{g/l}$ (360-1460 nmol/l)
Vitamine B ₁₂ sérique	160-925 $\mu\text{g/l}$ (160-682 pmol/l)

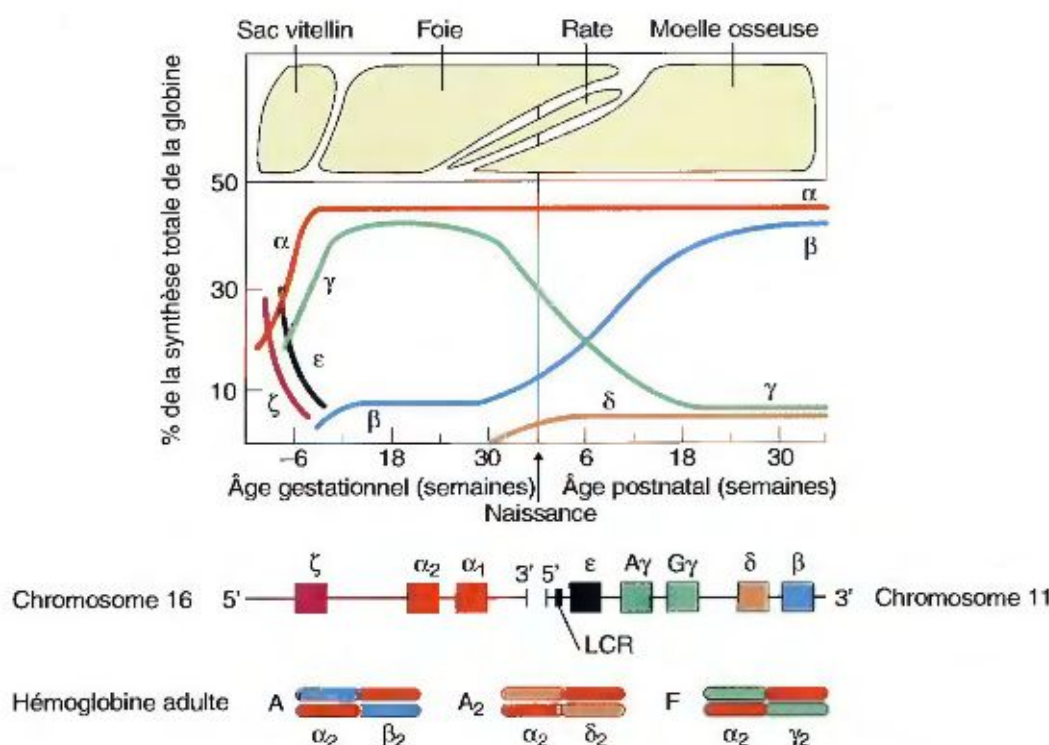


FIG. 2.2 Les gènes de la globine se trouvent sur les chromosomes 16 (ζ , α) et 11 (ϵ , $G\gamma$, $A\gamma$, δ , β). Une région de contrôle (LCR) au locus 5' joue un rôle important par son action régulatrice de l'expression du gène de la globine. Différents gènes sont transcrits pendant la période prénatale et la période postnatale. Les chaînes sont synthétisées indépendamment et se combinent ensuite pour produire les différentes hémoglobines. Les gènes γ diffèrent pour produire soit un acide glutamique ($G\gamma$) ou un résidu alanine ($A\gamma$) en position 136. Alors que, dans la période prénatale, l'hématopoïèse a lieu dans le sac vitellin, le foie et la rate, elle reste confinée dans la moelle après la naissance.

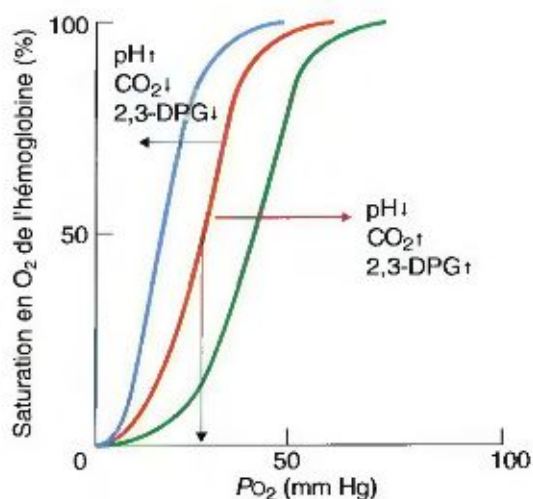


FIG. 2.3 La p50 est la pression partielle d'oxygène de saturation à 50% de l'hémoglobine (courbe rouge, valeur normale 27 mmHg). Une diminution de l'affinité pour l'oxygène avec augmentation de la p50 (courbe verte) se produit quand la concentration en dioxyde de carbone augmente ou quand le pH diminue (effet Bohr) ou quand le taux de 2,3-DPG augmente. L'affinité pour l'oxygène augmente dans les conditions inverses. Elle peut aussi caractériser une hémoglobine variante pouvant entraîner une polycythémie (voir Chapitre 27), par exemple Hb Chesapeake ou Hb F.

tiques de la moelle osseuse. Les plaquettes sont formées par la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes et gagnent le sang périphérique. La thrompoïétine est une hormone produite principalement dans le foie et qui stimule la production des mégacaryocytes et des plaquettes. La thrompoïétine et l'érythropoïétine agissent toutes deux dans une certaine mesure sur des précurseurs de lignées mixtes. La thrompoïétine augmente la production des plaquettes en augmentant la différenciation des cellules souches en mégacaryocytes, en augmentant le nombre des mégacaryocytes et aussi en augmentant le nombre des divisions des noyaux des mégacaryocytes (ploïdie). Les plaquettes (Fig. 2-7) sont des cellules non nucléées nécessaires à l'hémostase normale (voir Chapitre 28). Elles circulent pendant 6-8 jours et sont ensuite détruites dans la rate et dans le lit vasculaire pulmonaire. Leur durée de vie est réduite en cas d'augmentation de la consommation de plaquettes (thrombose, infections, splénomégalie). Sur les frottis de sang périphérique, les plaquettes apparaissent sous forme de granulations basophiles de 1-2 μ m de diamètre en moyenne. Le taux normal des plaquettes est égal à $140-400 \times 10^9/l$; ce taux est plus bas chez le nouveau-né ($100-300 \times 10^9/l$) et dans certaines races, par exemple dans le sud de l'Europe et au Moyen-Orient.

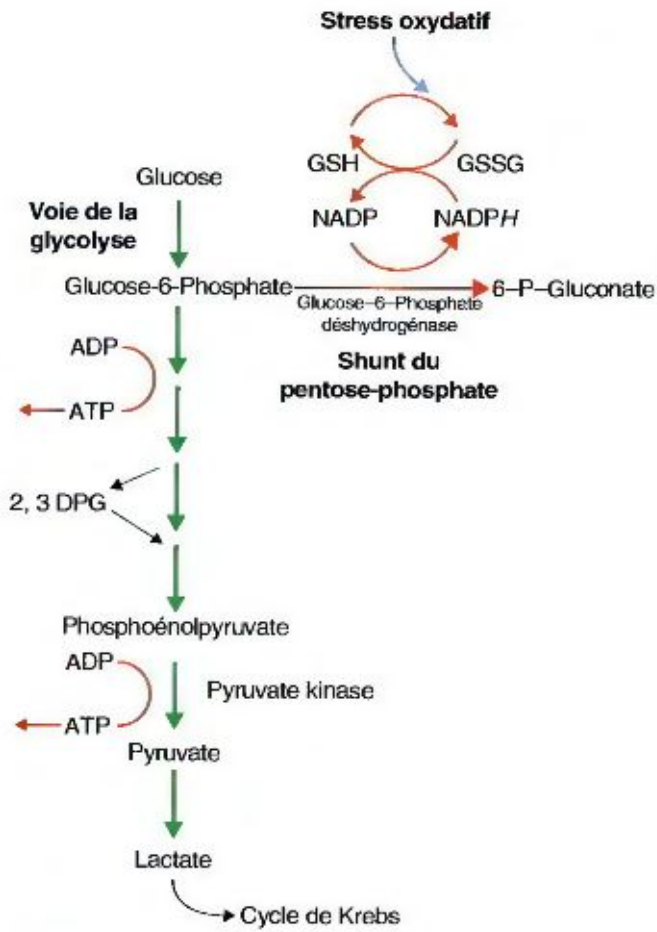


FIG. 2.4 Métabolisme érythrocytaire.

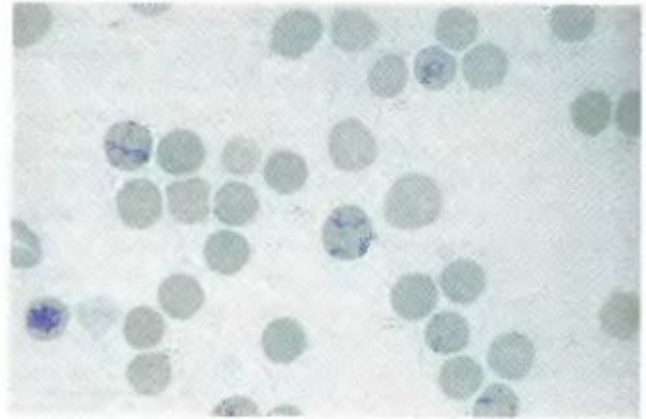
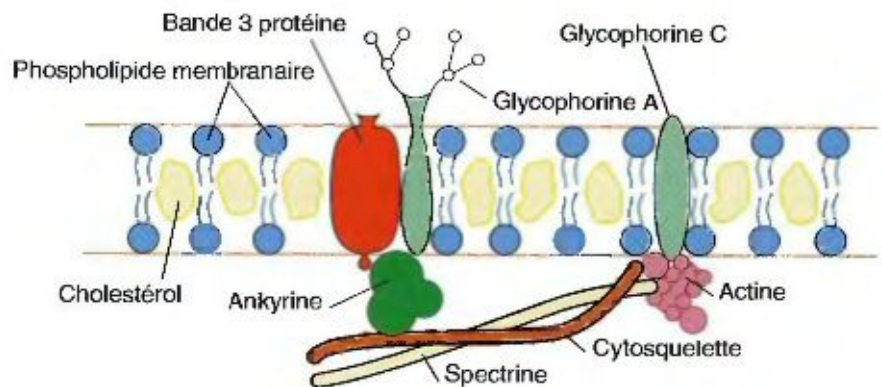


FIG. 2.6 Réticulocyte (coloration au bleu crésyl brillant) avec filaments d'ARN colorés en bleu.

FIG. 2.5 La membrane érythrocytaire est formée de graisse (une double couche de phospholipide et du cholestérol), d'hydrates de carbone et de protéines. Les protéines sont soit intégrales et transmembranaires (par ex. bande 3, glycophorine) ou extrinsèques et cytosquelettiques (par ex. spectrine, actine, ankyrine), maintiennent la forme de l'érythrocyte et servent d'ancrage aux antigènes érythrocytaires.



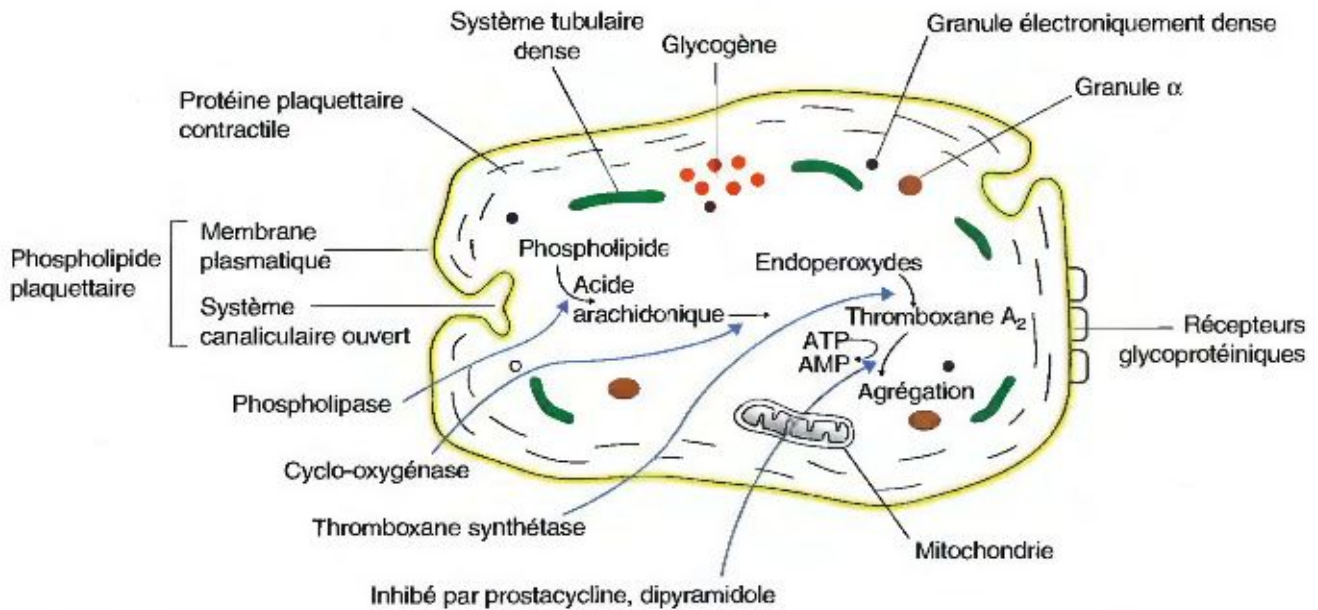


FIG. 2.7 Schéma d'une plaquette. Les plaquettes sont dépourvues de noyau. Des granules électroniquement denses contiennent les nucléotides plaquettaire (ADP), du Ca^{2+} et de la sérotonine. Les granules α contiennent un antagoniste de l'héparine (facteur 4 plaquettaire), un facteur de croissance dérivé des plaquettes, de la β -thromboglobuline, du fibrinogène et d'autres facteurs de coagulation. Des glycoprotéines de surface, par ex. I a (adhésion au collagène), I b (manquante dans le syndrome de Bernard-Soulier) et II b/III a (manquante dans la thrombasthénie) jouent un rôle important dans l'adhésion et l'agrégation. La membrane plasmatique et le système canaliculaire fournissent une vaste surface réactive sur laquelle les facteurs de coagulation plasmatiques sont absorbés et activés. L'aspirine et la sulfapyrazone inhibent la fonction plaquettaire en inhibant la cyclo-oxygénase. Les prostacyclines produites par les cellules endothéliales et le dipyridamole inhibent l'action du thromboxane A_2 .

Cellules sanguines normales II : granulocytes

Sommaire

Fonction des granulocytes 20

Neutrophiles 20

Éosinophiles 20

Basophiles 21

Les granulocytes sont produits dans la moelle osseuse sous le contrôle de facteurs de croissance (voir Tableau 1.1). Des stimuli externes (par ex. infection, fièvre, inflammation, allergie, traumatisme) agissent sur les réseaux des cytokines pour augmenter la production de ces facteurs de croissance. Les cytokines interleukine-1 et cachectine (TNF) forment une partie de ce réseau complexe. Les myéloblastes sont les premiers précurseurs des granulocytes reconnaissables dans la moelle. Ils subissent ensuite des divisions et une maturation en myélocytes, en métamyélocytes et, finalement, en granulocytes (neutrophiles, éosinophiles et basophiles). Les granules primaires, présents dans les promyélocytes, contiennent des enzymes lysosomiales (par ex. peroxydase, hydrolases). Des granules secondaires contenant des enzymes (peroxydase, lysozyme, phosphatase alcaline et lactoferrine) apparaissent plus tard. Les granules basophiles contiennent également de l'histamine et de l'héparine.

TABLEAU 3.1 Numérotation normale du sang périphérique

Cellule	Concentration normale
Hémoglobine	11,5-15,5 g/dl (sexe féminin) 13,5-17,5 g/dl (sexe masculin)
Érythrocytes	$3,9-5,6 \times 10^{12}/l$ (sexe féminin) $4,5-6,5 \times 10^{12}/l$ (sexe masculin)
Réticulocytes	0,5-3,5% environ $25-95 \times 10^9/l$
Leucocytes	$4,0-11,0 \times 10^9/l$
Neutrophiles	$2,5-7,5 \times 10^9/l$ ($1,5-7,5 \times 10^9/l$ chez les personnes de race noire)
Éosinophiles	$0,04-0,4 \times 10^9/l$
Basophiles	$0,01-0,1 \times 10^9/l$
Monocytes	$0,2-0,8 \times 10^9/l$
Lymphocytes	$1,5-3,0 \times 10^9/l$
Hématocrite	0,38-0,54
Volume globulaire moyen	$80-100 \mu^3$
Teneur moyenne en hémoglobine	27-33

1 Fonction des granulocytes

La protection contre l'infection est la fonction principale des granulocytes. Ils agissent étroitement avec les protéines de la réaction immunitaire, les immunoglobulines et le complément. Ils produisent également des cytokines qui renforcent l'action ou stimulent la prolifération d'autres cellules.

Les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles et les monocytes sont des phagocytes : ils ingèrent et détruisent les agents pathogènes et les débris cellulaires. Les phagocytes sont attirés par les bactéries présentes sur les sites de l'inflammation par des substances chimiotactiques libérées par les tissus endommagés ou par des composants du complément. L'opsonisation est le phénomène d'enrobage par l'immunoglobuline ou le complément de cellules ou de particules étrangères. Ce mécanisme assiste la phagocytose (engloutissement) parce que les phagocytes possèdent des récepteurs pour Fc et C3b (voir plus loin). La destruction du matériel phagocyté implique un abaissement du pH dans la vacuole phagocytaire, la libération du contenu des granules et la production d'oxydants antimicrobiens et de superoxydes (- stimulation du métabolisme oxydatif -).

2 Neutrophiles

Les neutrophiles (polymorphes) (Fig. 3.1a) forment habituellement la majorité des leucocytes mûrs présents dans le sang périphérique. Leur durée de vie dans la circulation est courte et approximativement égale à 10 h (pool circulatoire). Environ 50 % des neutrophiles du sang périphérique sont fixés aux parois des vaisseaux sanguins (pool marginal). Ils migrent dans les tissus par chimiotaxie. Ils doivent leur mobilité à l'interaction de leurs molécules d'adhésion superficielles avec l'endothélium vasculaire. La migration, la phagocytose et la destruction consomment de l'énergie. Les tests fonctionnels des neutrophiles évaluent séparément la chimiotaxie/la migration, la phagocytose, la dégranulation et le processus métabolique de la destruction.

3 Éosinophiles

La cinétique de la production des éosinophiles est similaire à la production, la différenciation et la circulation des neutrophiles. Le facteur de croissance IL-5 joue un rôle important dans la régulation de leur production. Les éosinophiles possèdent un noyau bilobé caractéristique (Fig. 3.1b) et des granules colorables en rouge orangé. Ils jouent un rôle particu-

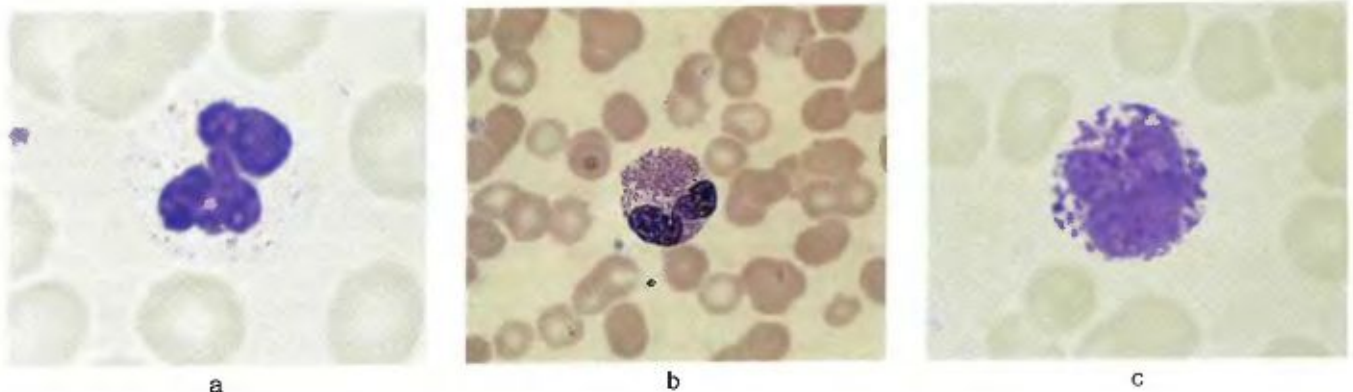


FIG. 3.1 Cellules sanguines périphériques normales : a neutrophile ; b éosinophile ; c basophile.

lièrement important dans la réaction aux maladies parasitaires et allergiques. La libération du contenu de leurs granules sur des pathogènes de grande taille (par ex. les helminths) permet de les détruire puis de les phagocyter. L'histamine est une des composantes importantes de leurs granules.

4 Basophiles

Les basophiles sont en relation avec de petites cellules de couleur foncée situées dans la moelle osseuse et les tissus

(mastocytes) et dérivent des précurseurs des granulocytes de la moelle osseuse. Ces leucocytes sont les moins nombreux dans le sang périphérique et ils possèdent des granules de grande taille de couleur pourpre foncé pouvant occulter leur noyau (Fig. 3.1c). Le contenu des granules comporte de l'histamine et de l'héparine et est libéré notamment suite à la liaison des IgE avec des récepteurs superficiels. Ils jouent un rôle important dans les réactions d'hypersensibilité immédiate. Les mastocytes jouent également un rôle important dans la défense contre les allergènes et les parasites.

Cellules sanguines normales III : monocytes et système réticulo-endothélial

Sommaire

Monocytes 24

Système réticulo-endothélial 24

1 Monocytes

Les monocytes (Fig. 4.1) circulent pendant 20-40 h et pénètrent ensuite dans les tissus sous forme de macrophages tissulaires où ils mûrissent et exercent leur fonction principale. Ils survivent dans les tissus pendant plusieurs jours, et peut-être des mois. Ils présentent une morphologie variable dans le sang périphérique, mais ce sont des mononucléaires, ils possèdent un cytoplasme grisâtre contenant des vacuoles et de



FIG. 4.1 Monocyte normal.

petits granules. Dans les tissus, ils sont souvent pourvus de longues projections cytoplasmiques leur permettant de communiquer largement avec d'autres cellules.

2 Système réticulo-endothélial

Ce terme désigne des cellules dérivées des monocytes (Fig. 4.2) réparties dans l'ensemble de l'organisme dans de nombreux organes et tissus. Le système inclut les cellules de Kupffer du foie, les macrophages alvéolaires des poumons, les cellules mésangiales des reins, les cellules microgliales du cerveau et les macrophages de la moelle osseuse, la rate, les nœuds lymphatiques, la peau et les surfaces séreuses. Les fonctions principales du système réticulo-endothélial sont les suivantes :

- phagocytose et destruction des organismes pathogènes et des débris cellulaires ;
- traitement et présentation des antigènes aux cellules lymphoïdes (les cellules présentant l'antigène réagissent principalement avec les lymphocytes T avec lesquels elles

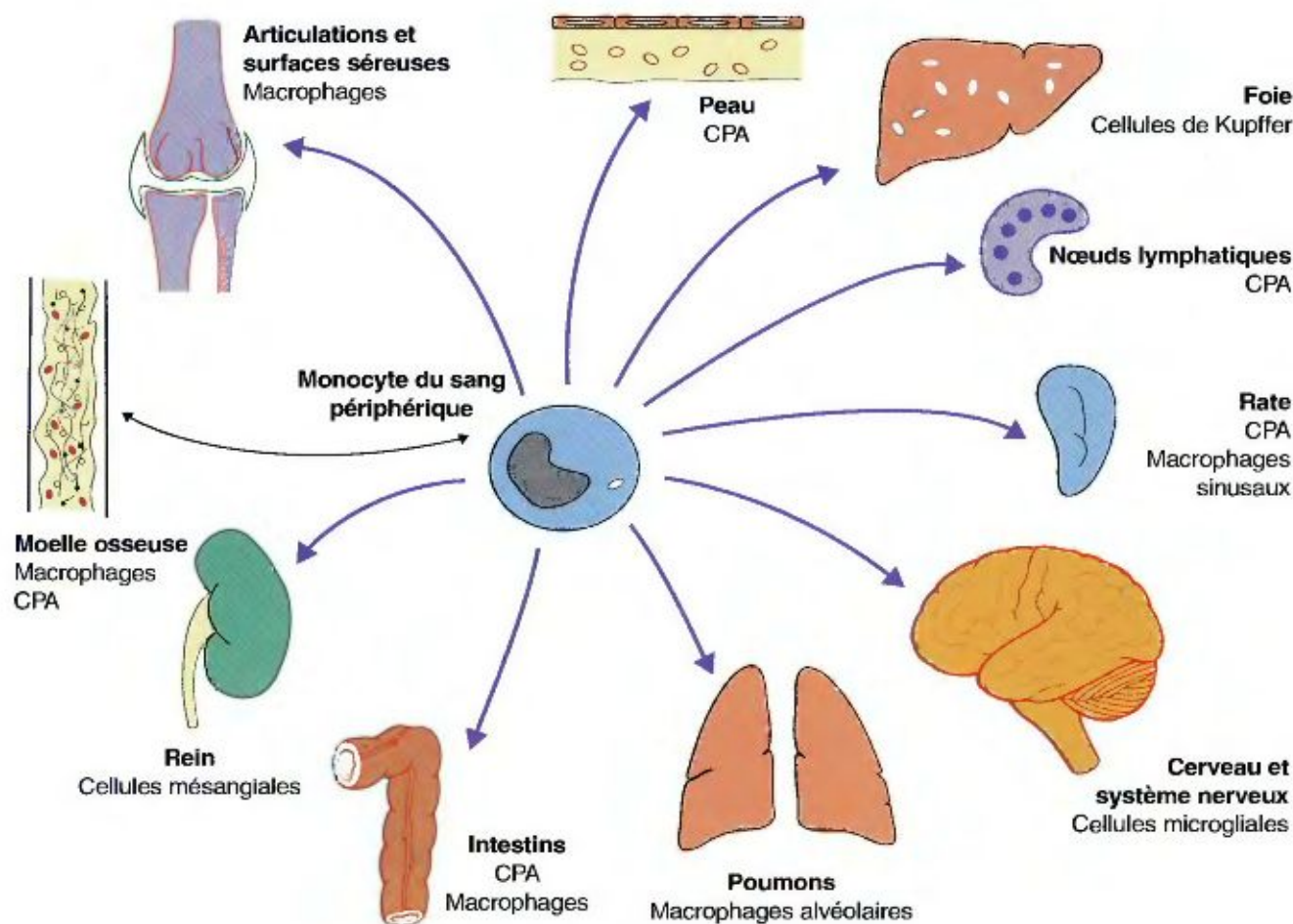


FIG. 4.2 Le système réticulo-endothélial. CPA, cellule présentant l'antigène.

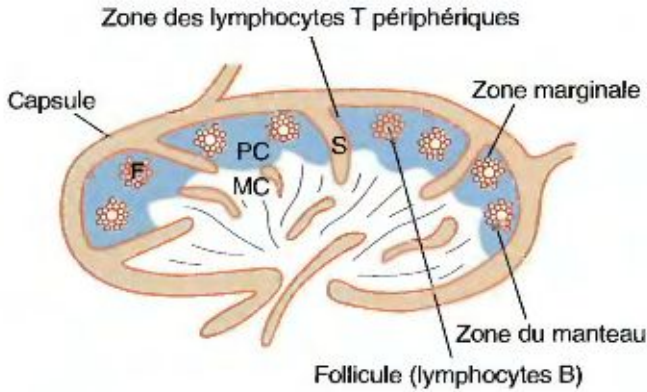


FIG. 4.3 Schéma d'une tranche de section dans un nœud lymphatique. La zone marginale est un cercle mince entourant le manteau. F, follicule et centre germinatif ; MC, cordons médullaires ; PC, paracortex (région interfolliculaire) ; S, sinus.

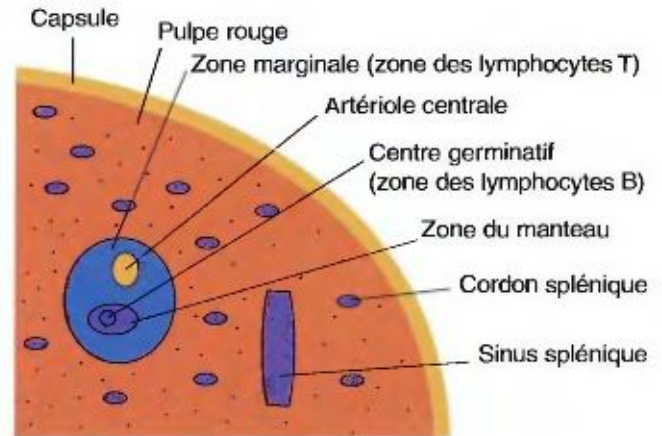


FIG. 4.4 Les artérioles spléniques sont entourées par une gaine lymphatique périartériolaire, la « pulpe blanche ». Celle-ci est formée de lymphocytes T, de cellules présentant l'antigène engrenées. Le sang circule dans les mailles du réseau de la pulpe rouge pour atteindre les sinus par lesquels s'écoule le sang veineux. Une partie du sang splénique évite ce processus de filtration et passe directement dans les veines.

s'engrènent dans les nœuds lymphatiques, la rate, le thymus, la moelle osseuse et les tissus) ;

- production des cytokines (par ex. IL-1) qui régularisent et participent au réseau des cytokines et des facteurs de croissance gouvernant l'hématopoïèse, l'inflammation et les réactions cellulaires.

Les cellules du système réticulo-endothélial (SRE) se trouvent spécialement dans les tissus susceptibles d'être en contact avec des allergènes externes ou des agents pathogènes. Les organes principaux du SRE permettent à ses cellules de communiquer avec les cellules lymphoïdes et incluent le foie, la rate, les nœuds lymphatiques, la moelle osseuse, le thymus et le tissu lymphoïde associé au tractus intestinal.

L'anatomie des nœuds lymphatiques et de la rate est illustrée par les Fig. 4.3 et 4.4. La rate a aussi pour rôle de filtrer le sang provenant de la circulation artériolaire — la pulpe blanche — à travers les mailles du réseau endothélial de la pulpe rouge vers les sinus de la circulation veineuse. Le processus de filtration permet d'éliminer les particules de matière indésirable (par ex. les bactéries opsonisées) ainsi que d'éliminer les cellules sénescentes ou des matériaux indésirables contenus dans les érythrocytes déformables (par ex. les résidus nucléaires, les granules d'hémossidérine).

Cellules sanguines normales IV : lymphocytes

Sommaire

Réponse immunitaire 28

Cellules tueuses naturelles 29

Immunoglobulines 29

Complément 29

Les lymphocytes sont des composants essentiels de la réaction immunitaire et dérivent des cellules souches hématopoïétiques. Une cellule lymphoïde souche commune se différencie et prolifère pour donner naissance aux lymphocytes B médiateurs de l'immunité immédiate humorale ou contrôlée par les anticorps, et les lymphocytes T (traités dans le thymus) médiateurs de l'immunité contrôlée par les cellules (voir Fig. 1.1). Les lymphocytes mûrs apparaissent comme des cellules mononucléées à cytoplasme bleu réduit (Fig. 5.1). La majorité des lymphocytes du sang périphérique (70 %) est formée de lymphocytes T dont le cytoplasme est habituellement plus abondant que celui des lymphocytes B et peuvent contenir des granules.

La maturation des lymphocytes se déroule principalement dans la moelle osseuse pour les lymphocytes B et dans le thymus pour les lymphocytes T, mais elle fait aussi intervenir les nœuds lymphatiques, le foie, la rate et d'autres parties du système réticulo-endothélial. Les antigènes exprimés à la surface d'une cellule peuvent être identifiés au laboratoire par des réactions avec des anticorps monoclonaux. Le système de nomenclature par classes de différenciation (CD) a donné naissance à une méthode de classification de ces antigènes. Bien qu'il soit utilisé le plus souvent pour les lymphocytes, il peut s'appliquer à toutes les cellules hématopoïétiques (voir Appendice D). La durée de vie des lymphocytes dépasse celle des autres leucocytes et certains d'entre eux (par ex. les lymphocytes B ou T « mémoire ») peuvent vivre pendant de nombreuses années.

1 Réponse immunitaire

La spécificité de la réaction immunitaire résulte de la reconnaissance et de l'amplification des lymphocytes T et B sélectionnés pour l'antigène. Le récepteur des lymphocytes T (TCR) sur les lymphocytes T et l'immunoglobuline de surface de la membrane (sIg) sur les lymphocytes B sont des molécules pourvues d'une portion variable et d'une portion constante. La diversité garantit qu'un antigène spécifique est reconnu par un lymphocyte ayant une région variable correspondante. Les mécanismes génétiques nécessaires à la diversité requise sont semblables aux lymphocytes T et B (Fig. 5.2). Ils impliquent un réarrangement des régions des gènes variables, de jonction, de diversité et constantes pour générer des gènes codant pour les récepteurs de surface (IG ou TCR) capables de réagir de manière spécifique avec une énorme gamme d'antigènes.

La réaction immunitaire (Fig. 5.3) implique une interaction entre lymphocytes T, lymphocytes B et cellules présentant l'antigène (CPA). Les lymphocytes T mûrs se répartissent en trois types principaux. Les lymphocytes amplificateurs exprimant l'antigène CD4, les cellules suppressives exprimant le CD8 et les cellules cytotoxiques exprimant le CD8. Les lymphocytes T en développement sont « éduqués » dans le thymus pour réagir uniquement aux antigènes étrangers et pour développer une tolérance envers les auto-antigènes leucocytaires humains (HLA). Si l'antigène est présenté par une CPA au côté du HLA (complexe majeur d'histocompatibilité MHC classe II) à un lymphocyte CD4⁺T, cela entraîne une activation et une prolifération cellulaire. Les cellules cytotoxiques CD8⁺ exigent

que l'antigène leur soit présenté au côté de molécules MHC classe I. Les lymphocytes B peuvent également interagir directement avec l'antigène. Les molécules d'adhésion sont les médiateurs de ces interactions cellulaires. La réaction entre l'antigène et le récepteur approprié (sIg ou TCR) induit la prolifération et la différenciation cellulaire. Ce processus est augmenté par les cytokines libérées par les CPA (par ex. IL-6, IL-7) et par l'interaction des lymphocytes T (par ex. IL-2) stimulant la prolifération des lymphocytes B et T. Les lymphocytes T suppresseurs CD8⁺ jouent un rôle important dans la régulation de la prolifération des lymphocytes B. Les lymphocytes cytotoxiques CD8⁺ sont capables de lyser directement les CPA qui présentent l'antigène approprié en association avec des molécules MHC de classe I.

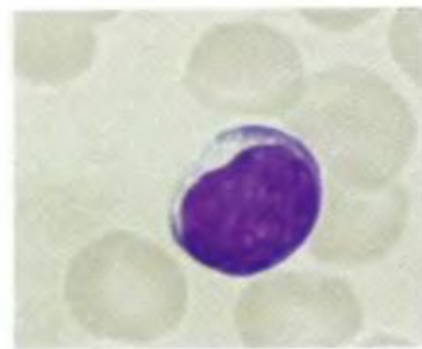


FIG. 5.1 Lymphocyte.

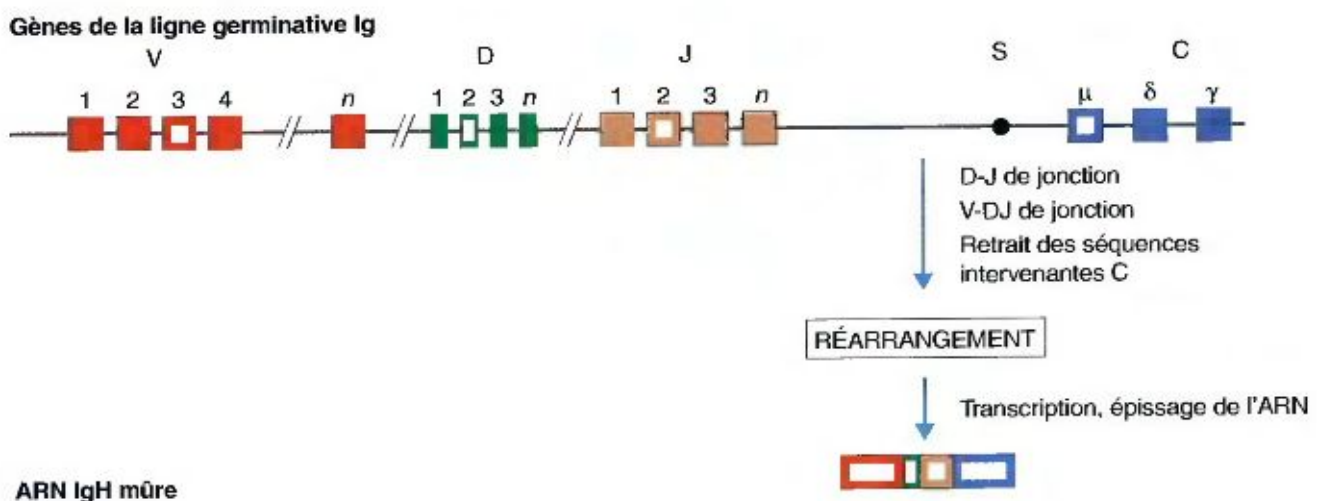


FIG. 5.2 Réarrangement des gènes des immunoglobulines et transcription. Les gènes des chaînes lourdes d'immunoglobuline apparaissent comme des segments pour des régions variables (V), de diversité (D), de jonction (J) et constantes (C). La classe de l'immunoglobuline dépend des gènes ($\mu, \delta, \gamma, \alpha, \epsilon$) de région constante qui sont transcrits. La région de commutation (S) permet la commutation entre classes. La diversité provient de la variabilité de la nature du segment V joint à tel D et tel J. La déoxynucléotidyl transférase (TdT) insère au hasard de nouvelles bases dans la région D de l'ADN pour générer une diversité supplémentaire. Les recombinaisons s'assemblent aux segments d'ADN réarrangés et les séquences intervenantes sont supprimées. Des réarrangements similaires se produisent au niveau de la chaîne légère d'immunoglobuline (κ et λ) et aux loci des récepteurs ($\alpha/\beta, \gamma/\delta$) des lymphocytes T.

2 Cellules tueuses naturelles

Les cellules tueuses naturelles ne sont pas des lymphocytes T ou B, bien qu'elles soient souvent des CD8⁺. Elles se caractérisent par des granules très apparents et il s'agit souvent de grand lymphocytes granulaires. Ces cellules ne sont pas gouvernées par la restriction MHC et sont capables de tuer des cellules cibles sans adhésion directe. Elles peuvent aussi se fixer sur une cellule cible à laquelle sont liés des anticorps (cytotoxicité contrôlée par l'anticorps, ADCC).

3 Immunoglobulines

Ce sont des gammaglobulines produites par des plasmocytes. Il en existe cinq groupes principaux : IgG, IgM, IgA,

IgD et IgE. Chacune est formée par des chaînes légères et des chaînes lourdes et chaque chaîne est constituée de régions variables, jointives et constantes (Fig. 5.4).

4 Complément

Il s'agit d'un groupe de protéines plasmatiques et de récepteurs cellulaires de surface qui, en cas d'activation, interagissent avec des éléments cellulaires et humoraux dans la réaction inflammatoire (Fig. 5.5). La molécule complète est capable de lyser directement les membranes cellulaires et des agents pathogènes sensibilisés par un anticorps. Le composant C3b enrobe les cellules et les rend sensibles à la phagocytose par les macrophages. C3a et C5a peuvent aussi activer le chimiotactisme par les phagocytes et activer les mastocytes et les basophiles pour libérer les médiateurs de l'inflammation.

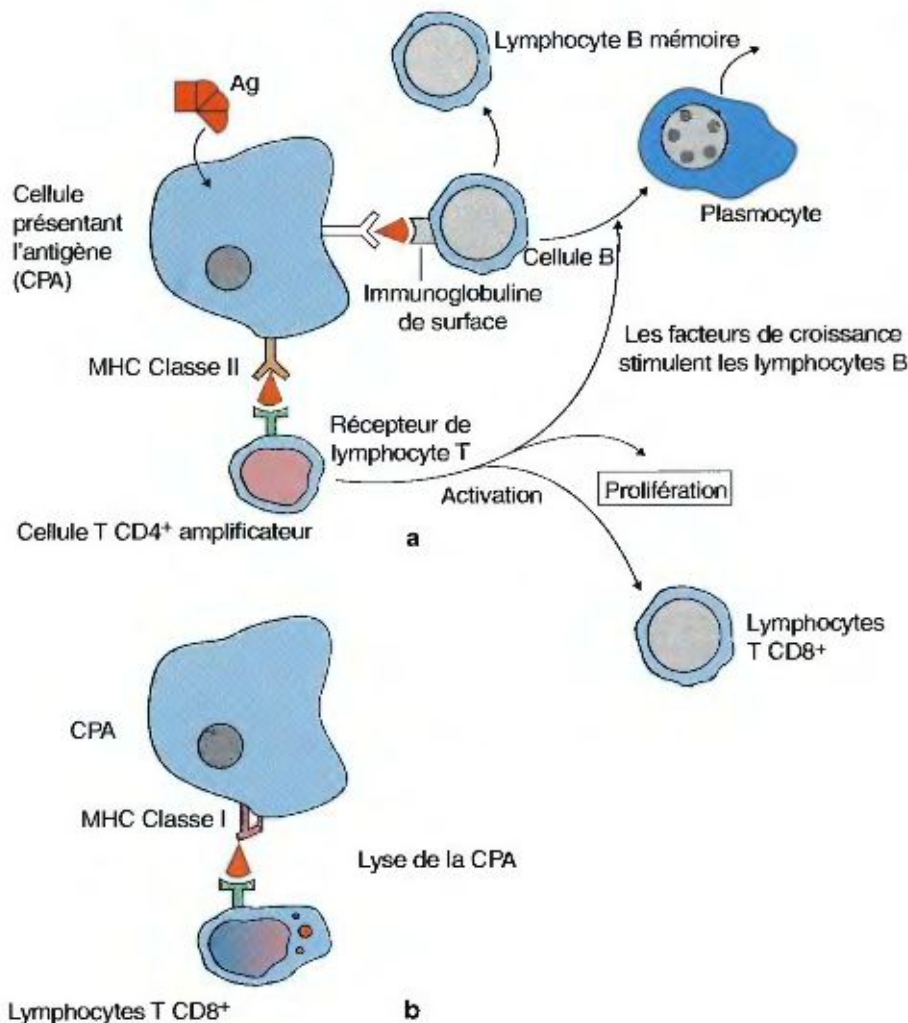


FIG. 5.3 (a) L'antigène est phagocyté et traité par la cellule présentant l'antigène (CPA) qui est un macrophage ou une cellule dendritique. Si l'antigène est présenté avec la molécule classe II du complexe d'histocompatibilité majeur (MCH) à un lymphocyte T CD4⁺ (amplificateur) dont le récepteur est dans la configuration appropriée, le lymphocyte T est activé, prolifère, sécrète des cytokines et facilite la prolifération des lymphocytes B appropriés et des lymphocytes cytotoxiques. Les lymphocytes B interagissent aussi avec l'antigène présenté par la CPA, mais à un épitope différent. (b) Si un antigène traité lié aux molécules de classe I MCH est présenté à un lymphocyte T (CD8⁺) cytotoxique, il déclenche la prolifération d'un clone de lymphocytes cytotoxiques qui lyseront la CPA.

FIG. 5.4 La structure de base de l'IgG comporte deux chaînes lourdes et deux chaînes légères possédant chacune une région variable (N terminal, zone de liaison avec l'antigène) et une région relativement constante (C terminal). La portion constante de la chaîne lourde est encore divisée en trois régions structurellement discrètes (CH1, CH2, CH3). L'ensemble de la structure est stabilisée par des ponts disulfures entre les chaînes et dans les chaînes.

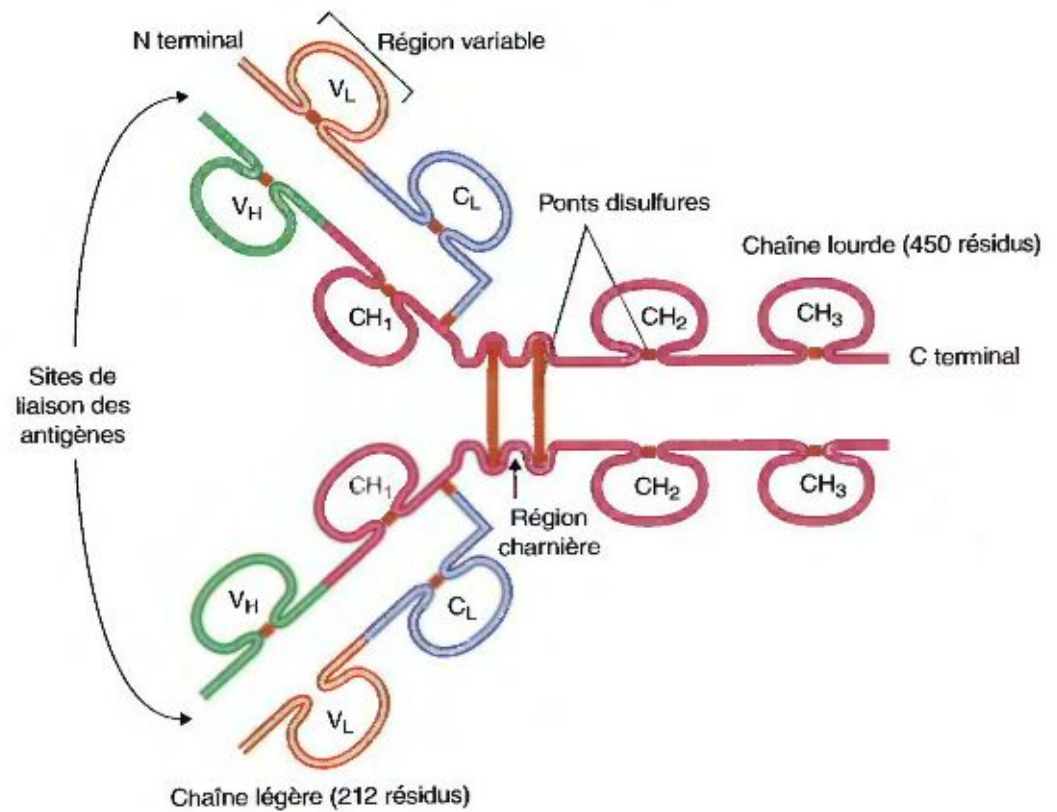
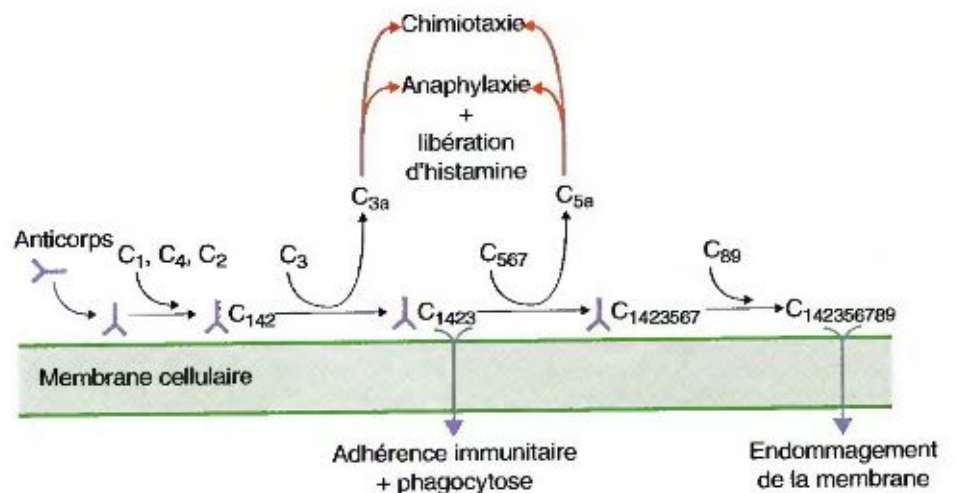


FIG. 5.5 La liaison de l'anticorps peut entraîner l'activation de la voie classique du complément et la génération de médiateurs de l'inflammation, la phagocytose et l'endommagement de la membrane. La voie alternative du complément implique l'activation directe et l'amplification du C3 par l'endotoxine ou l'agrégat d'immunoglobuline.



CHAPITRE

6

Évaluation clinique

Sommaire

Anamnèse 32

Examen clinique 32

Examens spéciaux 33

1 Anamnèse

1.1 Anémie

- Symptômes : essoufflement à l'effort, fatigue, céphalées ou angor, plus marqués en cas d'anémie grave, d'apparition rapide et chez les sujets âgés.
- Causes : par ex. hémorragie, carence alimentaire, malabsorption, maladie systémique, hémolyse, insuffisance médullaire, affections héréditaires.

1.2 Leucopénie

- Neutropénie, surtout si le taux des neutrophiles est $< 0,5 \times 10^9/l$, provoque souvent une infection bactérienne ou mycosique de la peau, de la bouche, du pharynx, du poumon, ou généralisée.
- Absence de pus.
- La lymphopénie prédispose à l'infection virale (par ex. herpes zoster), à la tuberculose.
- L'infection est souvent atypique, provoquée par des organismes non pathogènes chez l'individu normal. Elle progresse rapidement et est souvent difficile à traiter.
- Les carences fonctionnelles des neutrophiles et des lymphocytes prédisposent aussi à l'infection.

1.3 Thrombocytopénie

- Hématomes spontanés (ecchymoses) ou pétéchies, hémorragies des muqueuses, par ex. épistaxis, ménorragie. L'hémorragie post-traumatique est plus abondante si le taux des plaquettes est $< 50 \times 10^9/l$. Une hémorragie spontanée se produit quand le taux des plaquettes est $< 10 \times 10^9/l$.
- Les carences fonctionnelles plaquettaires prédisposent aussi aux hémorragies.

1.4 Carence en facteurs de coagulation

- Des hémorragies se produisent facilement après un traumatisme (par ex. circoncision, traitement dentaire) ; hémorragie spontanée des tissus profonds (par ex. muscles, articulations) ; antécédents familiaux.
- Les déficits acquis de la coagulation s'accompagnent souvent d'une thrombocytopénie ; hémorragies cutanées spontanées et hémorragies post-traumatiques excessives.

NB : L'association d'une anémie, d'hémorragies excessives et/ou d'une infection évoque une pancytopenie provoquée par une insuffisance médullaire (voir Chapitre 18) ou une hémopathie maligne (leucémie) (voir Chapitre 19).

1.5 Autres symptômes (Fig. 6.1)

- Perte de poids, fièvre, prurit et éruption cutanée — lymphome ou affection myéloproliférative.
- Douleur osseuse, symptômes d'hypercalcémie (soif, polyurie, constipation) — myélome.

- Douleur dans l'hypochondre gauche — splénomégalie.
- Adénopathies indolores — lymphome.
- Arthralgies — goutte secondaire provoquée par une hyperuricémie.

1.6 Antécédents familiaux

Anémie héréditaire (par ex. anomalies génétiques de l'hémoglobine), troubles de la coagulation (par ex. hémophilie) et certaines affections leucocytaires.

1.7 Antécédents de prise de médicaments

Anémie hémolytique dans la carence en G6PD ; troubles de la fonction plaquettaire provoqués par l'aspirine ; agranulocytose d'origine médicamenteuse ; macrocytose érythrocytaire provoquée par l'alcool.

1.8 Interventions chirurgicales

Gastrectomie, résection intestinale.

2 Examen clinique

Inclut la recherche des protéines et du sucre dans l'urine.

- Pâleur des muqueuses, si Hb < 9 g/dl.
- Tachycardie, souffle systolique.
- Ictère (anémie hémolytique ou anémie mégaloblastique) ; pigment (lithiases vésiculaires).
- Adénopathies (généralisées ou localisées) (Tableau 6.1).
- Modifications de la peau, par ex. purpura thrombocytopénique, vitiligo associé à l'anémie pernicieuse, pigmentation en cas de surcharge en fer, ulcères des chevilles en cas d'anémie hémolytique, éruptions provoquées par une infiltration tumorale.

TABLEAU 6.1 Étiologie des adénopathies

Localisées

Infection bactérienne/virale localisée
Affection cutanée — par ex. traumatisme, eczéma
Maligne — carcinome secondaire, lymphome

Généralisées

Infection
par ex. endocardite bactérienne, tuberculose, infection virale — VIH, mononucléose infectieuse, cytomegalovirus, toxoplasmose
Affection maligne
par ex. lymphome, leucémies lymphoïdes
Affections inflammatoires
par ex. sarcoidose, maladies du tissu conjonctif
Affections allergiques généralisées
par ex. eczéma étendu

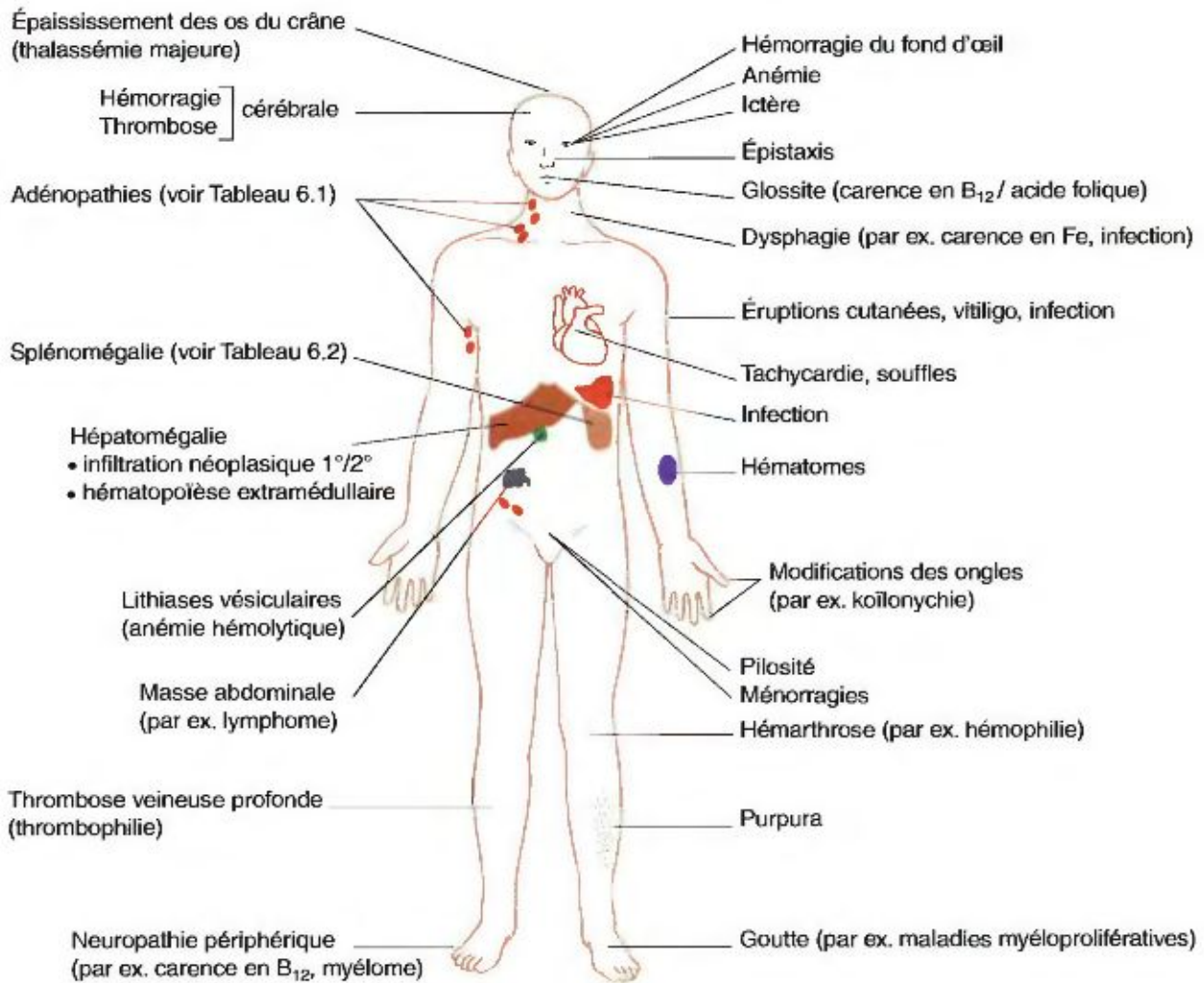


FIG. 6.1 Signes physiques des affections hématologiques.

- Modifications des ongles (par ex. koïlonychie dans la carence martiale).
- Signes d'infection (bouche, gorge, peau, périnée, thorax) associés à la neutropénie.
- Bouche, par ex. cheilite angulaire dans la carence martiale, glossite en cas de carence en B_{12} ou en acide folique.
- Hépatomégalie ou splénomégalie (Tableau 6.2).
- Examen neurologique, par ex. neuropathie B_{12} , neuropathie périphérique dans le myélome, amyloïdose, infiltration maligne du système nerveux central dans la leucémie.
- Fond d'œil, par ex. hémorragie en cas d'anémie grave, hyperviscosité dans la polycythémie.

3 Examens spéciaux

Les hémopathies sont fréquemment des maladies multisystémiques et il est souvent nécessaire de recourir à des examens spéciaux pour déterminer l'extension et le stade de la maladie.

Les examens radiologiques, particulièrement utiles chez ces patients, comportent :

- Des radiographies pour rechercher des signes d'infection, d'érosion osseuse, d'expansion de la moelle provoquée par une hématopoïèse extramédullaire.
- Ultrasons pour confirmer la présence de masses abdominales, de lithiases vésiculaires, pour détecter et évaluer la taille de la rate/des nœuds lymphatiques, définir l'extension des adénopathies et détecter le sang ou le pus chez les patients présentant des hémorragies excessives ou une infection atypique, pour détecter les thromboses veineuses profondes.
- La tomodensitométrie (TDM) pour détecter les infections (par ex. des poumons), les adénopathies, l'hypertrophie d'un organe abdominal, les hémorragies et les thromboses.
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une méthode de détection sensible des dommages osseux, par ex. dans l'anémie à cellules falciformes, le myélome ou les lésions profondes des tissus mous.

TABLEAU 6.2 Causes de splénomégalie

Anémie hémolytique

Sphérocytose héréditaire ; anémie hémolytique, thalassémie majeure ou intermédiaire, anémie à cellules falciformes (avant infarctissement)

Hémopathies malignes

Lymphome, LLC, LLA, LMA, LMC*
 Polycythémie vraie, myélofibrose*
 Myélodysplasie

Maladies de surcharge

Maladie de Gaucher*
 Amyloidose

Infection

Malaria*
 Leishmaniose*
 Endocardite bactérienne
 Infections virales, par ex. mononucléose infectieuse

* Causes de splénomégalie massive
 LLA, leucémie lymphoblastique aiguë, LMA leucémie myéloïde aiguë, LLC, leucémie lymphocytaire chronique, LMC, leucémie myéloïde chronique.

- Endoscopie souvent nécessaire dans l'exploration gastro-intestinale dans l'anémie ferriprive.
- Autres examens, par ex. électrocardiogramme (ECG), échographie cardiaque.

Les examens de médecine nucléaire permettent d'étudier le fonctionnement des organes et les examens utiles en hématologie sont les suivants :

- Marquage isotopique des cellules puis scintigraphie, par ex. les érythrocytes autologues peuvent être marqués au chrome/technétium radioactif, réinjectés et leur durée de vie peut être mesurée. Pertes détectées dans les selles et destruction dans le foie/la rate détectée par comptage de surface. La scintigraphie avec leucocytes marqués (indium) peut détecter une infection occulte. Les scintigraphies avec plaquettes marquées permettent de mesurer la durée de vie des plaquettes et de quantifier leur destruction dans le foie/la rate.
- Ventriculographie isotopique pour évaluer les ventriculaires de fonction (par ex. surcharge en fer, anthracyclines).
- La tomographie par émissions de positons (TEP) mesure l'activité métabolique tissulaire et est capable de différencier une tumeur active (positive) d'un tissu cicatriciel inactif (négatif).

CHAPITRE

7

Examens de laboratoire

Sommaire

Analyses de routine 36

Examens spécialisés 37

1 Analyses de routine

1.1 Formule sanguine (voir Tableau 3.1)

Analyse automatique d'un échantillon de sang + EDTA (acide éthylène-diamino-tétra-acétique, un anticoagulant). Les analyseurs fournissent :

- Taux d'hémoglobine, hématocrite, nombre d'érythrocytes.
- Index érythrocytaires (volume globulaire moyen, concentration moyenne en hémoglobine) (Tableau 7.1)
- Nombre de leucocytes
- Formule hémoleucocytaire (trois parties : neutrophiles, lymphocytes, monocytes ; ou cinq parties pour inclure les éosinophiles et les basophiles). Les différents types de leucocytes sont identifiés par des réactions de coloration biochimique, l'absorption et la dispersion de la lumière et la conductivité interne.
- Nombre et taille des plaquettes.
- Les analyseurs procurent en plus des comptages automatiques des réticulocytes, des plaquettes immatures (réticulocytes plaquettaires) et évaluent l'hémoglobine intra-érythrocytaire.

1.2 Frottis sanguins

Le frottis sanguin sert à évaluer la taille et la forme des érythrocytes, l'aspect et la différenciation des leucocytes, les cellules anormales, la taille et la morphologie des plaquettes, à détecter les parasites, par ex. la malaria.

- Le frottis peut suggérer un diagnostic, par ex. le type d'anémie hémolytique, la malaria, la leucémie, la myéodysplasie. La numération des réticulocytes (normale $40-100 \times 10^3/\text{ml}$) évalue la réaction de la moelle osseuse à l'anémie. Elle augmente en cas d'hémolyse, après une hémorragie et en réponse à un traitement martial.
- Les anomalies de la forme des érythrocytes et les inclusions érythrocytaires sont énumérées à la page 29.

1.3 Examens de laboratoire spéciaux

Les explorations de l'anémie hémolytique, des troubles de l'hémoglobine, de la carence martiale, des troubles de la coagulation et des affections malignes sont traitées dans les chapitres consacrés à ces maladies.

1.4 Vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS)

Elle mesure la vitesse de chute d'une colonne d'érythrocytes dans le plasma pendant une heure. Elle dépend largement du taux des protéines plasmatiques, en particulier du fibrinogène et des globulines. Elle est élevée en cas d'anémie. Les valeurs normales augmentent avec l'âge. Une augmentation de la VS est un indicateur non spécifique d'une réaction aiguë et s'avère précieuse pour la surveillance de l'activité d'une maladie (par ex. arthrite rhumatoïde). La VS est augmentée dans les affections inflammatoires, les infections, les affections malignes, le myélome, l'anémie et la grossesse. La viscosité plasmatique donne des informations comparables et bénéficie d'un succès croissant car il est aisé de l'automatiser. La C-reactive protein (CRP) est augmentée dans la phase aiguë de la réaction inflammatoire et utile dans la surveillance de celle-ci. La viscosité du sang total est également influencée par les numérations cellulaires et elle augmente donc en cas d'augmentation grossière de la numération érythrocytaire, leucocytaire ou plaquettaire.

TABLEAU 7.1 Classification des anémies

Macrocytaire (MCV > 98 μ^3)

Mégaloblastique
Carence en vitamine B₁₂ ou en acide folique.
Autres
Voir Tableau 12.2

Normocytaire (MCV 78-98 μ^3)

La plupart des anémies hémolytiques
Anémies secondaires
Cas mixtes

Microcytaire (MCV < 78 μ^3 ; MCH habituellement également < 27 $\mu\text{g/l}$)

Carence martiale
Thalassémie α ou β
Autres hémoglobines anormales
Anémies des maladies chroniques (certains cas)
Anémie sidéroblastique congénitale (certains cas)

MCH = *mean cell hemoglobin* (concentration érythrocytaire moyenne en hémoglobine), MCV = *mean cell volume* (volume globulaire moyen).

TABLEAU 7.2 Indications de l'aspiration de moelle osseuse (trépanoponction)

Cytopénie idiopathique*

Anémie, leucopénie, thrombocytopénie

Suspicion d'infiltration de la moelle*

Leucémie, myéodysplasie, lymphome, maladie myéoproliférative, myélome, carcinome, maladies de surcharge

Suspicion d'infection

Leishmaniose, tuberculose

- * La trépanoponction de moelle osseuse est aussi indiquée en cas de pancytopénie ou de suspicion d'infiltration de la moelle osseuse.

1.5 Aspiration de la moelle osseuse et trépano-ponction

L'aspiration de moelle osseuse se pratique au niveau de la crête iliaque postérieure ou du sternum, ses indications sont énumérées au Tableau 7.2. Les cellules aspirées et les particules de moelle sont étalées sur des lames, colorées par la méthode de Romanowsky et pour le fer (coloration de Perls, voir Fig. 1.4). Des tests spéciaux peuvent également être effectués (Tableau 7.3).

La biopsie de la moelle osseuse effectuée en crête iliaque postérieure permet une analyse histologique et définit mieux la richesse et le degré d'invasissement de la moelle. Elle permet une analyse morphologique de la moelle osseuse lorsque celle-ci ne peut être aspirée (ex. : myélofibrose).

2 Examens spécialisés

2.1 Cytométrie en flux

La cytométrie en flux (Fig. 7.1) est une technique automatique qui consiste à incuber une population de cellules avec des anticorps monoclonaux conjugués avec un fluorochrome.

Les cellules marquées passent ensuite dans un flux liquide traversant une source de rayonnement laser permettant l'analyse quantitative de l'expression de l'antigène dans la population cellulaire. Cette technique joue un rôle important dans le diagnostic de la leucémie et l'évaluation d'une affection maligne résiduelle.

2.2 Analyse chromosomique

Les individus normaux possèdent 46 chromosomes : 44 autosomes (chaque parent en fournit 22) et deux chromosomes sexuels (46XY = sexe masculin, 46XX = sexe féminin). L'analyse chromosomique s'effectue initialement à l'aide de colorations spéciales de cellules en division. La perte ou le gain de chromosomes entiers, les ruptures et les pertes de chromosomes, l'inversion ou la translocation d'une partie de chromosome peuvent être détectées. L'hybridation en fluorescence *in situ* est une méthode sensible de détection d'anomalies chromosomiques (Fig. 7.2) impliquant l'utilisation d'une sonde d'ADN fluorescent qui s'hybride sélectivement avec un segment de chromosome particulier, autorisant une détection sensible d'une délétion, d'une translocation et d'une duplication de ce segment.

TABLEAU 7.3 Examens spéciaux des cellules de la moelle osseuse

1	Chromosomes Cytogénétique, par ex. diagnostic et classification de la leucémie, de la myélodysplasie Hybridation en fluorescence <i>in situ</i> (HFIS)
2	Analyse d'ADN/réaction de polymérase en chaîne (RPC), par ex. pour le diagnostic et la classification des leucémies. Détection des affections malignes résiduelles
3	Analyse du phénotype immunitaire Diagnostic et classification des leucémies, maladies lymphoprolifératives Détection d'une maladie résiduelle
4	Cultures microbiennes, par ex. tuberculose
5	Cytochimie — diagnostic des leucémies aiguës

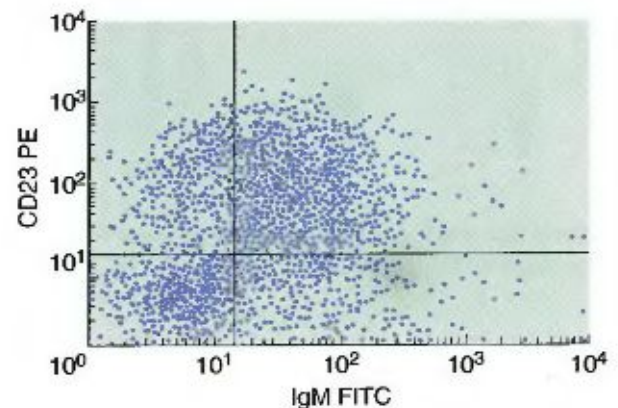


FIG. 7.1 Cytométrie en flux. Les cellules sont testées simultanément pour l'expression de CD23 et de l'IgM. Les échelles x et y indiquent le nombre de cellules détectées exprimant cet antigène.

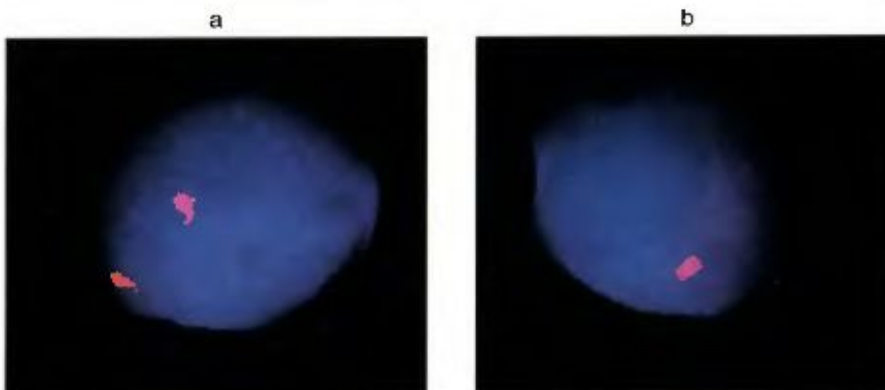


FIG. 7.2 Hybridation en fluorescence *in situ* (HFIS) Les lames ont été préparées à partir d'une préparation cytogénétique et hybridées avec une sonde spécifique marquée par fluorescence pour le chromosome 7. (a) Témoin normal montrant deux signaux ; (b) patient atteint de myélodysplasie ayant une monosomie 7.

2.3 Anomalies de l'ADN

Les anomalies de l'ADN responsables d'hémopathies peuvent être héréditaires ou acquises (Tableau 7.4). Les maladies hématologiques *héréditaires* sont le plus souvent auto-

TABLEAU 7.4 Exemples d'hémopathies héréditaires

Autosomique récessive
Thalassémie, anémie à cellules falciformes, maladie de Gaucher, carence en pyruvate kinase
Autosomique dominante
Sphérocytose héréditaire, maladie de von Willebrand
Liée au sexe
Hémophilie A, hémophilie B, carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

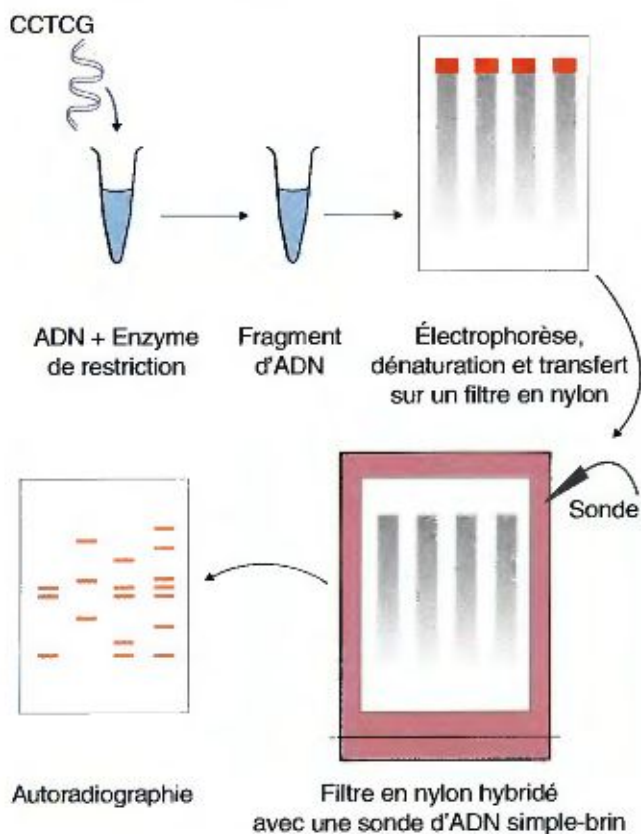


FIG. 7.3 Technique du Southern Blot. Les enzymes de restriction sont des enzymes bactériennes qui reconnaissent des séquences spécifiques de 3-6 nucléotides (par ex. CCTCG) et clivent l'ADN si cette séquence apparaît. Les fragments d'ADN sont séparés par électrophorèse en gel. L'ADN est ensuite dénaturé pour en faire une rangée unique et transféré par capillarité dans un filtre en nylon. Le filtre est ensuite incubé avec une sonde simple-brin qui va s'hybrider avec les fragments d'ADN avec lesquels existe une homologie des paires de base. La technique du Northern Blot est une technique d'analyse de l'ARN par hybridation de sonde.

miques récessives, nécessitant que l'individu hérite de deux copies mutantes (allèles) d'un gène (une de chaque parent) pour que la maladie s'exprime (homozygote). Les porteurs (hétérozygotes) possèdent un allèle normal et un allèle mutant et peuvent exprimer des anomalies mineures. Les maladies autosomiques dominantes sont plus rares et l'expression de la maladie nécessite un seul allèle. Les maladies liées au sexe apparaissent si le gène mutant se trouve sur un chromosome X ; les hommes, qui possèdent un seul chromosome X, sont atteints par la maladie, tandis que les femmes sont habituellement porteuses. Les anomalies *acquises* de l'ADN sont fréquemment présentes dans les clones de populations cellulaires malignes et servent de marqueurs de la maladie et d'indices pour la pathogenèse (voir Chapitre 19).

2.4 Techniques moléculaires

Elles incluent :

- La méthode du Southern blot (Fig. 7.3) qui permet d'évaluer la délétion, le réarrangement, l'inversion ou la duplication des segments d'ADN. Seules les mutations de base unique seront détectées qui altèrent la séquence de reconnaissance d'une enzyme de restriction.
- La réaction de polymérase en chaîne (RPC) (Fig. 7.4) peut être utilisée pour amplifier le segment ADN qui peut être séquencé ou fractionné par taille à l'aide de l'électrophorèse en gel. La RPC peut également être utilisée pour amplifier sélectivement une séquence particulière qui peut, par exemple, caractériser un clone de cellules malignes (maladie résiduelle, voir Chapitre 19).

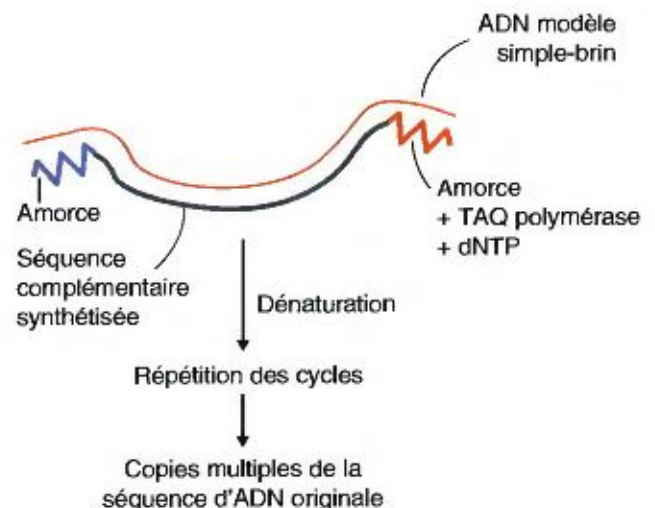


FIG. 7.4 La réaction de polymérase en chaîne (RPC) peut être utilisée pour amplifier un segment d'ADN (habituellement 0,1-2 kb). L'ADN modèle est dénaturé et incubé avec des oligonucléotides (15-20 bp) qui s'hybrident spécifiquement avec les séquences de l'ADN modèle et à aucun autre endroit du génome. La TAQ polymérase, en présence de désoxynucléotides (dNTP) permet la formation d'une chaîne d'ADN complémentaire de la séquence du modèle. Ce processus se répète environ 40 fois.






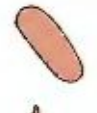












- L'expression génique est étudiée par analyse de l'ARN extrait de cellules fraîches, par ex. par électrophorèse en gel (Northern blot). Il peut être semi-quantifié en utilisant la transcriptase réverse pour générer une copie d'ADN et en appliquant ensuite une technique de RPC modifiée.

2.5 Suspicion de troubles de l'hémostase

Le dépistage initial fait appel à la numération des plaquettes, au temps de prothrombine (TP) ou temps de Quick, ou temps de céphaline activé (TCA) et temps de thrombine

(TP). Ces tests simples des voies de la coagulation sont effectués par des appareils automatiques (coagulomètres). En cas de suspicion de trouble de la fonction plaquettaire, tester le temps de saignement et la fonction plaquettaire. Si on pense à une coagulation intravasculaire (CIV), mesurer le taux de fibrinogène et tester les produits de la dégradation de la fibrine. Si on suspecte un déficit en facteur de coagulation, tester les facteurs spécifiques de formation du caillot. Il peut être nécessaire de rechercher une thrombophilie chez les patients ayant une thrombose ou des antécédents familiaux de celle-ci (voir Chapitre 32).

Anomalies érythrocytaires

Anomalies érythrocytaires		Anomalies érythrocytaires	
	Causes		Causes
	Normal		Sphérocyte Sphérocytose héréditaire, anémie hémolytique auto-immune, anémie, septicémie
	Macrocyte Affection hépatique, alcoolisme. Ovale dans l'anémie mégalo-blastique		Fragments schizocytes CIVD, microangiopathie, SHU, purpura thrombotique thrombocytopénique, brûlures, cardiopathies valvulaires
	Cellule cible Carence martiale, affection hépatique, hémoglobinopathies, après splénectomie		Elliptocyte Elliptocytose héréditaire
	Stomatocyte Affection hépatique, alcoolisme		Poikilocyte en larme Myélofibrose, hématoïèse extramédullaire
	Cellule en crayon Carence martiale		Cellule en panier Dégâts oxydatifs — par ex. carence en G6PD, hémoglobine instable
	Échinocyte Affection hépatique, après splénectomie		Corps de Howell-Jolly Hyposplénisme, après splénectomie
	Acanthocyte Affection hépatique, abêtalipoprotéïnémie, insuffisance rénale		Ponctuations basophiles Hémoglobinopathies, intoxications par le plomb, myélodysplasie, anémie hémolytique
	Cellule falciforme Anémie à hématies falciformes		Parasite de la Malaria Malaria. Autres parasites intra-érythrocytaires, notamment <i>Bartonella</i> , <i>babésiose</i>
	Microcyte Carence martiale, hémoglobinopathie		Granules sidérotiques (corps de Pappenheimer) Troubles du métabolisme du fer, par ex. anémie sidérolastique, après splénectomie

Affections leucocytaires bénignes : granulocytes, monocytes, macrophages et lymphocytes

Sommaire

Granulocytes et monocytes 44

Maladies de surcharge lysosomiale 44

Affections histiocytaires 44

Syndromes hémophagocytaires 45

Affections lymphocytaires 45

Immunodéficience 45

Infection par la VIH et SIDA 45

1 Granulocytes et monocytes

L'inflammation provoque habituellement une leucocytose à neutrophiles (neutrophilie) (Tableau 8.1). De plus, les granules des neutrophiles peuvent se colorer intensément (granulation toxique) et des corps de Doehle (ARN cytoplasmique) peuvent être présents. Une réaction leucémoïde est une neutrophilie réactionnelle dans laquelle des précurseurs des granulocytes (par ex. myélocytes) apparaissent aussi dans le sang. La neutropénie (réduction du nombre de neutrophiles circulants, Tableau 8.2) augmente la sensibilité à l'infection, en particulier bactérienne. Le taux normal de neutrophiles est plus bas chez les sujets de race noire et originaires du Moyen-Orient que dans la population blanche. Cette différence n'a aucune conséquence clinique. Les causes d'**éosinophilie** sont énumérées au Tableau 8.3. La **basophilie** (augmentation des basophiles sanguins à $> 0,1 \times 10^9/l$) est peu fréquente mais survient dans les affections myéloprolifératives. La **monocytose** (augmentation des monocytes circulants à $> 1,0 \times 10^9/l$) peut survenir dans les infections chroniques (à bactéries et à protozoaires, particulièrement chez les patients incapables de déclencher une réaction neutrophile) dans les affections malignes et dans la myélodysplasie (voir Chapitre 21). Les **troubles fonctionnels des neu-**

TABLEAU 8.1 Causes de neutrophilie (neutrophiles $> 7,5 \times 10^9/l$)

Infections bactériennes
Inflammation, par ex. maladies du collagène, maladie de Crohn
Traumatismes/chirurgie
Nécrose tissulaire/infarctus
Néoplasies
Hémorragies et hémolyse
Métaboliques, par ex. acidocétose diabétique
Affections myéloprolifératives
Grossesse
Médicaments, par ex. corticoïdes, G-CSF
Facteur stimulant la formation des colonies de granulocytes

TABLEAU 8.2 Causes de neutropénie (neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$). Les sujets normaux de race noire ou originaires du Moyen-Orient ont moins de neutrophiles

1 Diminution de la production

- Insuffisance médullaire générale, par ex. anémie aplastique, anémie mégalo-blastique, myélodysplasie, leucémie aiguë, chimiothérapie, remplacement par une tumeur (voir Chapitre 18).
- Insuffisance spécifique de la production de neutrophiles
Congénitale, par ex. syndrome de Kostman
Cyclique
Origine médicamenteuse par ex. sulfamidés, chlorpromazine, clozaril, diurétiques, néomercazole, or.

2 Destruction accrue

Spécifique, par ex. auto-immune — seule ou en association avec des maladies du tissu conjonctif, l'arthrite rhumatoïde (syndrome de Felty)

tropiles peuvent être congénitaux ou acquis et affectent l'interaction des neutrophiles et des immunoglobulines/du complément, la migration, la phagocytose et l'activité microbicide. La *granulomatose chronique* est une maladie héréditaire rare (liée au chromosome X) dans laquelle les cellules sont capables de phagocytose mais pas de destruction. Les dysfonctions acquises sont plus fréquentes, par exemple dans le diabète, la myélodysplasie et en cas de corticothérapie.

2 Maladies de surcharge lysosomiale

Les carences héréditaires des enzymes nécessaires au métabolisme glycolipidique entraînent une accumulation de composants céramides dans diverses cellules et divers tissus. La *maladie de Gaucher* (autosomique récessive) est la plus courante de ces affections. Elle est provoquée par des mutations du gène codant la glucocérébrosidase. Le type I (le plus courant) survient particulièrement chez les Juifs Ashkenaze (âge d'apparition de la petite enfance à l'âge moyen) et n'implique pas le système nerveux central (SNC), les types II et III sont plus rares et atteignent le SNC. Les caractéristiques cliniques et hématologiques de cette maladie résultent de l'accumulation de cellules de Gaucher (Fig. 8.1) dans la rate, le foie, le squelette, la moelle et dans les types II et III, le SNC. Le traitement est principalement de substitution enzymatique.

3 Affections histiocytaires

Les histiocytes sont des cellules différenciées terminales du système monocyte macrophage et sont largement répandus dans tous les tissus. Les cellules de Langerhans sont des macrophages présents dans l'épiderme, la rate, le thymus, l'os, les nœuds lymphatiques et les surfaces muqueuses. L'*histiocytose à cellules de Langerhans* (HCL) est une maladie affectant un seul organe/système ou une maladie systémique survenant principalement dans l'enfance (< 10 ans), avec une incidence de 2-5 cas/million de personnes. Les caractéristiques cliniques comportent une éruption cutanée, des gonflements douloureux des os, des adénopathies, une hépatosplénomégalie, des modifications endocriniennes (par ex. diabète insipide résultant d'une atteinte de l'hypophyse postérieure). Les affections histiocytaires malignes incluent des variants monocytaires de la leucémie aiguë (voir Chapitre 22) et certains types de lymphome non hodgkinien (voir Chapitre 26).

TABLEAU 8.3 Causes d'éosinophilie (éosinophiles $< 0,4 \times 10^9/l$)

Affections allergiques, par ex. asthme, rhume des foins, eczéma, réaction d'hypersensibilité pulmonaire (par ex. syndrome de Loeffler)
Maladie parasitaire
Maladies de la peau, par ex. psoriasis, éruption médicamenteuse
Sensibilité médicamenteuse
Maladie des tissus conjonctifs
Hémopathies malignes (par ex. lymphome de Hodgkin)
Hyperéosinophilie idiopathique
Leucémie à éosinophiles (rare)

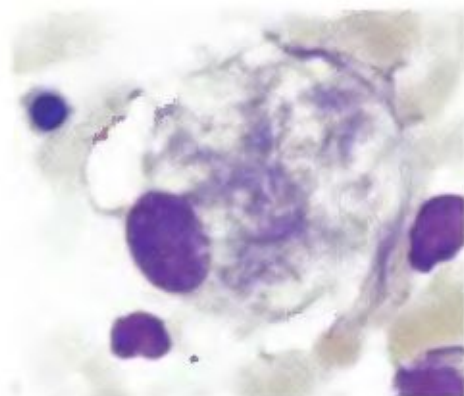


FIG. 8.1 Histiocyte chargé en glucocerebrosidase donnant un motif cytoplasmique fibrillaire (cellule de Gaucher).

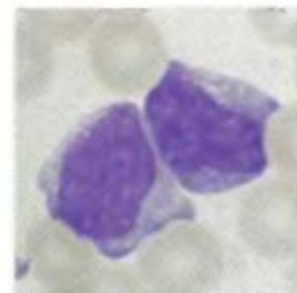


FIG. 8.2 Lymphocytes du sang périphérique (lymphocytes T activés) dans la mononucléose infectieuse.

4 Syndromes hémophagocytaires

Dans ces syndromes, la moelle osseuse montre un nombre croissant de macrophages contenant des érythrocytes ingérés, conduisant à la pancytopénie. Le mécanisme de ce phénomène est mal compris et le pronostic est habituellement mauvais. Les causes incluent des infections (virale, bactérienne, tuberculose) spécialement chez un hôte immunodéprimé et des tumeurs (par ex. lymphomes) (voir Fig. 36.2).

5 Affections lymphocytaires

La *lymphocytose* survient dans les infections virales, certaines infections bactériennes (par ex. la coqueluche) et dans les néoplasies lymphoïdes.

La *lymphopénie* (diminution des lymphocytes circulants à $<1,5 \times 10^9/l$) survient en cas d'infection virale (par ex. VIH), lymphome, maladie du tissu conjonctif et en cas d'insuffisance médullaire grave.

La **mononucléose infectieuse** (*fièvre glandulaire*) est provoquée par une infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) des lymphocytes B. Les lymphocytes atypiques circulants sont des lymphocytes T réactifs. Le cytomégalovirus et d'autres virus, ainsi que les infections à toxoplasme peuvent donner une image sanguine similaire (Fig. 8.2). Les caractéristiques cliniques incluent une apparition habituellement chez les jeunes adultes (15-40 ans), une angine, des adénopathies, de la fièvre, une éruption morbiliforme — en particulier après traitement par l'amoxicilline — et un ictère, une hépatomégalie et une splénomégalie sensible dans une minorité de cas. Les complications incluent une thrombocytopénie auto-immune et/ou une anémie hémolytique, une myocardite, une encéphalite, une hépatite et un syndrome de fatigue postvirale. Le test de Paul et Bunnell, modifié en monospot sur lame, détecte les anticorps hétérophiles (anticorps contre les cellules appartenant à une espèce différente). Ceux-ci agglutinent les érythrocytes du mouton et, contrairement aux anticorps présents chez les per-

sonnes normales, ne sont pas absorbés par les cellules rénales du cobaye mais sont absorbés par les érythrocytes du boeuf. Le test est positif à partir d'une semaine après l'infection et persiste jusqu'à 2 mois. La culture virale d'expectorations/de salive et les tests spécifiques pour les anticorps IgM et les IgG contre les antigènes capsulaires et nucléaires EBV sont souvent utiles pour le diagnostic.

6 Immunodéficience

La dépression de l'immunité humorale peut être congénitale (par ex. agammaglobulinémie liée au chromosome X) ou acquise (par ex. myélome et leucémie lymphoïde chronique (LLC)) et entraîne, de manière caractéristique, des infections bactériennes pyogènes récidivantes. La dépression de l'immunité cellulaire peut être congénitale (par ex. syndrome de Di George) ou acquise (par ex. infection par le VIH, lymphome, LLC) et provoquer une sensibilité aux infections virales, à protozoaires et aux mycoses, une anergie et un déficit secondaire de l'immunité humorale. La carence mixte en lymphocytes B et T est courante.

7 Infection par la VIH et SIDA

La VIH-1 est un rétrovirus transmis par le sperme, le sang et d'autres liquides organiques. Il infecte et détruit les lymphocytes CD4⁺ pour provoquer une dépression immunitaire. Une affection fébrile aspécifique accompagnée d'adénopathies marque souvent le début de l'infection. Une partie des patients progressent vers le SIDA avec un nombre de CD4 $< 0,2 \times 10^9/l$. Ses manifestations cliniques incluent : infections récurrentes, anémie et adénopathies. Le traitement peut également induire une anémie, par ex. l'azidothymidine (AZT) et le cotrimoxazole provoquent tous deux une modification mégalo-blastique. La thrombocytopénie, la lymphopénie et la neutropénie (immunitaire ou provoquée par une insuffisance médullaire ou un traitement médicamenteux) sont également fréquentes. La moelle osseuse est habituellement normo- ou hypercellulaire et présente des caractéristiques dysplasiques et un accroissement des plasmocytes. Il existe un risque accru de lymphome non hodgkinien et de sarcome de Kaposi.

CHAPITRE

9

Fer I : physiologie et carence

Sommaire

Répartition du fer dans l'organisme 48

Ingestion, absorption et perte de fer 48

Carence martiale 49

1 Répartition du fer dans l'organisme

Le fer est contenu dans l'hémoglobine, le système réticulo-endothélial (SRE) (sous forme de ferritine et d'hémosidérine), dans les muscles (myoglobine), dans le plasma (lié à la transferrine) et dans les enzymes cellulaires (cytochrome, catalase par ex.) (Fig. 9.1) Les cellules réticulo-endothéliales (macrophages) captent le fer de l'hémoglobine des érythrocytes en déliquescence et le libèrent vers la transferrine plasmatique qui transporte le fer dans la moelle osseuse et d'autres tissus possédant des récepteurs de la transferrine. Chaque molécule de transferrine est capable de fixer deux atomes de fer et elle est réutilisée après avoir donné son fer aux cellules. L'iron-responsive-element-binding protein (IRE-BP) est une protéine se fixant à l'ARN et qui se lie à des séquences d'ARN messenger spécifiques. Elle constitue un mécanisme de régulation par le contenu en fer de l'organisme de l'absorption et du stockage du fer par les cellules du SRE. En cas d'excès de fer, la synthèse du récepteur transferrine et, par conséquent, l'absorption du fer, sont réduits et la synthèse de la ferritine est accrue. La carence en fer agit inversement.

2 Ingestion, absorption et perte de fer

En Occident, le régime alimentaire moyen fournit 10-15 mg de fer par jour, dont 5-10% (environ 1 mg) sont normalement absorbés dans la partie haute de l'intestin grêle. L'absorption est ajustée aux besoins de l'organisme (augmentée en cas de carence martiale et de grossesse, réduite en cas de surcharge martiale). Deux protéines assurent la régulation de l'absorption, la DMT-1 (également appelée N-ramp 2) agit au sommet des villosités et la HFE sur les faces latérales et basales de l'entérocyte. Le taux de DMT-1 détermine la quantité de fer absorbée et il est contrôlé à son tour par le degré d'expression de la HFE. Celle-ci augmente en cas de carence en fer. Le fer présent dans les aliments d'origine animale est absorbé plus facilement que celui des végétaux, l'absorption du fer inorganique sous forme de fer ferreux dépasse celle du fer ferrique. La vitamine C renforce l'absorption, tandis que celle-ci est diminuée par les phytates. L'apport alimentaire compense les pertes quotidiennes (environ 1 mg) par les cheveux, la peau, l'urine, les selles et les hémorragies menstruelles de la femme. Les nourrissons, les enfants et les femmes enceintes ont besoin d'un supplément de fer pour augmenter leur masse érythrocytaire et, pendant la grossesse, pour le transfert vers le fœtus.

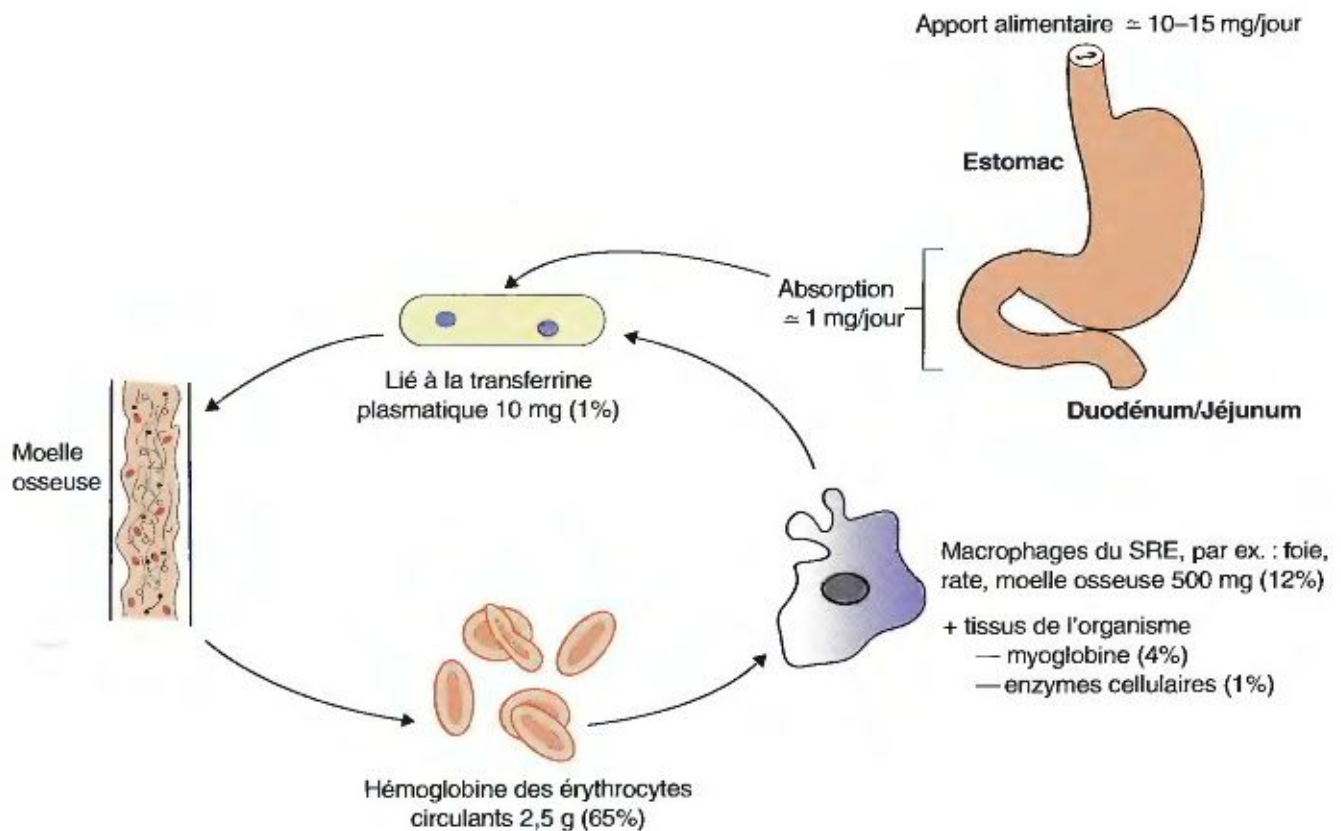


FIG. 9.1 Métabolisme du fer.

3 Carence martiale

3.1 Causes (Tableau 9.1)

- Pertes de sang (500 ml de sang normal contiennent 200-250 mg de fer) — c'est la cause dominante dans les pays occidentaux.
- Malabsorption — c'est rarement une cause principale.
- Insuffisance de l'apport alimentaire — c'est une cause contributive, particulièrement chez les enfants, les femmes réglées ou enceintes, en particulier dans les pays en voie de développement.

3.2 Caractéristiques cliniques

- Caractéristiques générales de l'anémie (voir Chapitre 6).
- Caractéristiques particulières (chez une minorité de patients) : koïlonychie (Fig. 9.2) ou ongles en forme de cuillère, glossite, stomatite angulaire (commissures labiales douloureuses), perversion du goût (anomalie de l'appétit), amincissement des cheveux.
- Caractéristiques résultant d'une cause sous-jacente.

3.3 Signes biologiques

- Anémie microcytaire hypochrome.
- Augmentation du nombre de plaquettes.
- Sur les frottis (Fig. 9.3), on observe des cellules hypochromes/microcytaires, une aniso/poïkilocytose, des cellules en cocarde et des cellules en crayon.

- Moelle osseuse — son examen n'est pas nécessaire pour le diagnostic : érythroblastes avec cytoplasme déchiqueté et irrégulier ; absence de réserves de fer.
- Diminution de la ferritine sérique, fer sérique bas avec transferrine augmentée.
- Augmentation des récepteurs solubles de la transferrine sérique.

3.4 Autres investigations

- Anamnèse (en particulier pour les pertes de sang, le régime alimentaire, la malabsorption). Les examens destinés à rechercher des causes (en particulier chez les hommes et chez les femmes ménopausées) comportent la recherche de présence de sang occulte dans les selles, l'endoscopie par voie haute et par voie basse du système digestif, la recherche d'ankylostomes, d'une malabsorption et la recherche d'hémossidérine dans l'urine.
- Électrophorèse de l'hémoglobine et/ou analyse génétique de l'ADN pour exclure une thalassémie ou une autre anomalie de l'hémoglobine.

TABLEAU 9.1 Causes de carence en fer.

Perte de sang chronique

Utérine

Gastro-intestinale, par ex. varices œsophagiennes, hernie hiatale, ulcère peptique, consommation d'aspirine (ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens), gastrectomie, carcinome (estomac, caecum, colon ou rectum), ankylostomiase, angiodysplasie, colite, diverticulose, hémorroïdes
Rarement, hématurie, hémoglobinurie, hémossidérose pulmonaire, pertes de sang volontaires

Augmentation des besoins

Prématurité
Croissance
Grossesse

La carence survient si ces pertes sont associées à une mauvaise alimentation

Malabsorption

Après gastrectomie, entéropathie provoquée par une intolérance au gluten

Mauvaise alimentation

C'est rarement une cause unique dans les pays développés



FIG. 9.2 Les déformations des ongles observées en cas de carence martiale chronique comprennent les ongles cassants, les ongles striés et les ongles en cuillère (koïlonychie).

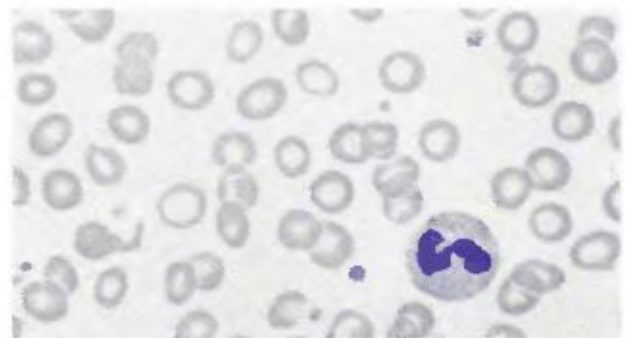


FIG. 9.3 Carence martiale. Frottis de sang périphérique montrant des cellules microcytaires hypochromes avec des variations de la taille cellulaire (anisocytose) et des cellules de forme anormale (poïkilocytose, par ex. cellules en cocarde). Des cellules cibles sont également visibles en cas de carence martiale.

3.5 Traitement

- Fer par la voie orale — la meilleure forme est le sulfate de fer (200 mg, 67 mg de fer élément par comprimé) administré avant les repas trois fois par jour.
- Une réaction réticulocytaire débute après 7 jours, mais le traitement doit continuer pendant 4-6 mois pour reconstituer les réserves.
- En cas d'effets secondaires (par ex. douleur abdominale, diarrhée ou constipation), il faut diminuer la dose, prendre le fer avec de la nourriture ou utiliser une autre forme (par ex. gluconate de fer 300 mg, 37 mg de fer par comprimé).
- Une réaction insuffisante au traitement peut résulter de la persistance de l'hémorragie, d'une erreur de diagnostic, d'une malabsorption ou d'une mauvaise observance du traitement.
- En cas de grossesse, du fer, souvent associé à de l'acide folique, est administré préventivement.
- Le fer est administré par la voie intramusculaire aux patients atteints de malabsorption ou incapables de prendre du fer par la voie orale. L'administration intraveineuse de fer peut provoquer une réaction anaphylactique mais elle est utile pour reconstituer les réserves de fer dans de rares cas et chez les patients dialysés recevant de l'érythropoïétine.

CHAPITRE

10

Fer II : surcharge en fer et anémie sidéroblastique

Sommaire

Surcharge en fer 52

Anémie sidéroblastique 52

1 Surcharge en fer

La surcharge en fer est l'état pathologique dans lequel les réserves totales en fer de l'organisme sont augmentées et s'accompagnent souvent d'un dysfonctionnement de certains organes provoqué par une accumulation de fer.

1.1 Causes

- Hémochromatose primitive (génétique) (HG) : affection autosomique récessive associée à une absorption excessive de fer. Quatre-vingt-dix pour cent des cas sont homozygotes pour une mutation du gène HFE localisé à proximité du complexe HLA du chromosome 6 (voir Chapitre 9).
- Surcharge en fer africaine ; composants alimentaires et génétiques.
- Apport de fer alimentaire excessif.
- Érythropoïèse inefficace avec augmentation de l'absorption du fer (par exemple thalassémie intermédiaire).
- Transfusions de sang répétées chez des patients atteints d'anémie réfractaire grave, par exemple thalassémie majeure, myélodysplasie.

1.2 Caractéristiques cliniques

- Elles résultent principalement d'un dysfonctionnement organique provoqué par une accumulation de fer (Fig. 10.1).
- La cardiomyopathie provoque des troubles du rythme et une insuffisance cardiaque œdémateuse : cause de mortalité importante.
- La croissance / le développement sexuel sont ralentis chez l'enfant : on observe souvent un retard pubertaire, un diabète sucré, une hypothyroïdie et une hypoparathyroïdie.
- Le foie peut être le siège d'une hémossidrose et d'une cirrhose. L'anomalie hépatique de la surcharge en fer transfusionnelle résulte souvent, cependant, d'une hépatite B ou C.
- Pigmentation excessive de la peau.
- Infections trop fréquentes.
- Dans la HG, arthropathie provoquée par le dépôt de pyrophosphate.

1.3 Signes biologiques

- Augmentation du fer sérique et de la saturation de la transferrine.
- Augmentation de la ferritine sérique.
- Diminution des récepteurs sériques solubles de la transferrine.
- Augmentation du fer dans le foie (surcharge en fer transfusionnelle) et dans la moelle.
- Augmentation de l'excrétion urinaire du fer en réponse à un traitement chélateur du fer.
- Anomalies des tests fonctionnels hépatiques.
- Anomalies endocriniennes, par exemple augmentation de la glycémie.

1.4 Traitement

- Hémochromatose génétique : saignées régulières pour ramener le taux de fer à la normale, mesurée par la ferritine sérique, le fer sérique et la capacité totale de fixation du fer et par la biopsie hépatique.
- Surcharge transfusionnelle : chélation du fer à l'aide de déféroxamine (DFX) sous-cutanée pendant 8-12 h, 5-7 nuits par semaine. La vitamine C renforce l'excrétion du fer. Un chélateur du fer oral (défériprone) est disponible pour les personnes chez qui l'administration de DFX est impossible (pas disponible en Belgique).

2 Anémie sidéroblastique

2.1 Définition

L'anémie sidéroblastique est une anémie réfractaire dans laquelle la moelle présente une augmentation du fer sous forme de granules disposés en anneau autour du noyau des

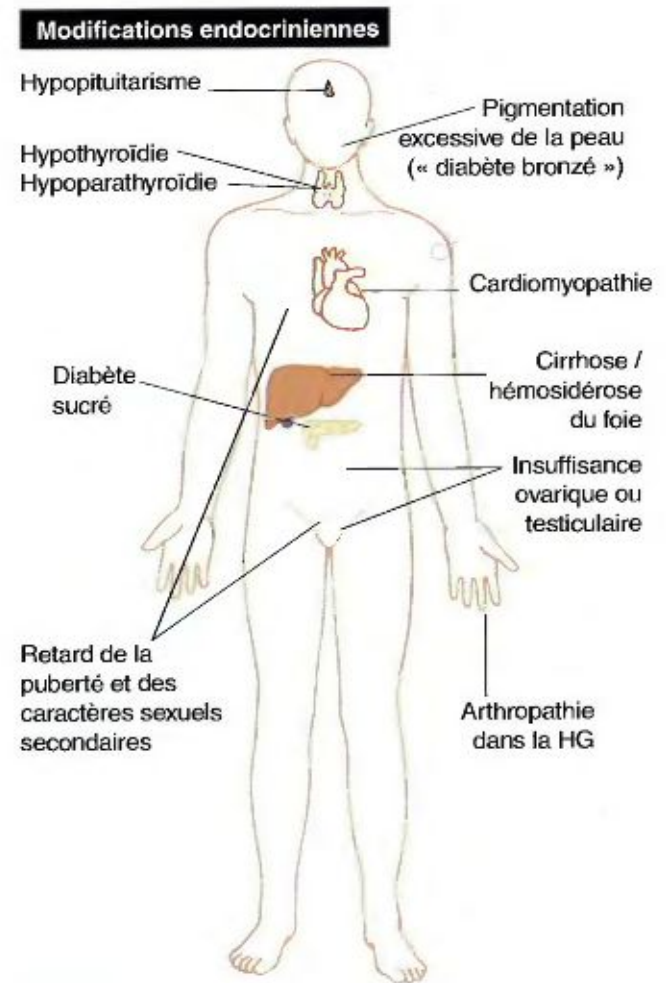


FIG. 10.1 Surcharge martiale. Caractéristiques cliniques.

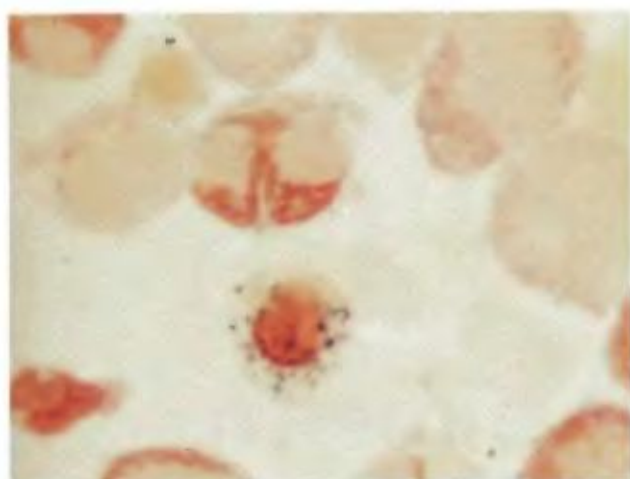


FIG. 10.2 Coloration de la moelle osseuse pour le fer (coloration de Perls, bleu de Prusse) montrant un sidéroblaste en anneau.

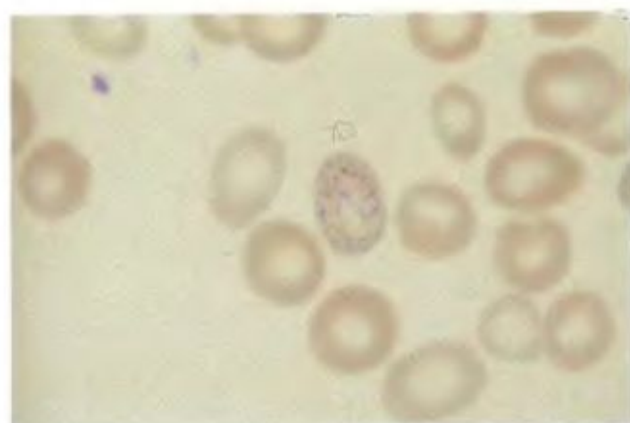


FIG. 10.3 Ponctuations basophiles dans les érythrocytes d'un patient souffrant d'intoxication par le plomb.

érythroblastes (« érythroblastes en anneau », Fig. 10.2). Au moins 15% des érythroblastes prennent cet aspect dans les formes primitives. Il existe une anomalie de la synthèse de l'hème. Celle-ci se déroule à la fois dans les mitochondries et dans le cytoplasme cellulaire.

2.2 Classification

- La forme la plus courante est la forme primitive acquise (qui est une forme de myélodysplasie, voir Chapitre 2).
- Une anomalie génétique de la synthèse de l'hème liée au chromosome X (due habituellement à une mutation de la δ -amino-lévulinate synthétase, ALA-S), une enzyme jouant un rôle clé dans la synthèse de l'hème, est à l'origine de

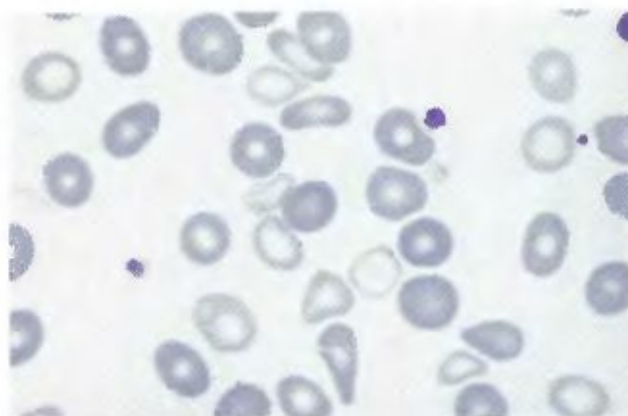


FIG. 10.4 Anémie sidéroblastique : frottis dysmorphique. Double population de cellules riches en hémoglobine et de cellules hypochromes.

certaines formes congénitales, rencontrées habituellement dans le sexe masculin.

- Des sidéroblastes en anneau peuvent aussi être présents dans d'autres troubles hématologiques et sous l'effet de l'alcool, d'un traitement par l'isoniazide et d'une intoxication par le plomb (Fig. 10.3).

2.3 Caractéristiques cliniques et biologiques

L'anémie congénitale est parfois légère (hémoglobine 8-10 g/dl) mais elle peut s'aggraver avec l'âge. Une leucopénie et une thrombocytopénie peuvent apparaître chez les patients atteints de myélodysplasie. Le frottis sanguin peut être dysmorphique (Fig. 10.3). Le volume corpusculaire moyen est habituellement augmenté dans la forme acquise et diminué dans la forme héréditaire.

2.4 Traitement

Habituellement symptomatique. Des transfusions sanguines et des traitements chélateurs du fer sont souvent nécessaires. Les patients atteints de formes héréditaires peuvent réagir à la pyridoxine (vitamine B₆), un cofacteur de l'ALA-S.

2.5 Intoxication par le plomb

Cliniquement, elle comporte une douleur abdominale, de la constipation, une anémie, une neuropathie périphérique et une lésion de couleur bleue (plomb) sur les gencives. Le frottis sanguin montre des ponctuations basophiles (taches colorées en bleu provenant d'ARN non dégradé) (Fig. 10.4) et des signes d'hémolyse. On peut observer des sidéroblastes dans la moelle.

CHAPITRE 11

Anémie mégaloblastique I : carence en vitamine B₁₂

Sommaire

Bases biochimiques 56

Causes de carence en B₁₂ 56

Signes biologiques 58

Examens destinés à rechercher les causes de carence en B₁₂ 58

Traitement 59

L'anémie mégaloblastique (AM) s'associe à une anomalie des érythroblastes de la moelle osseuse dont le développement nucléaire est retardé et dont la chromatine nucléaire apparaît déliée et dentelée. Il existe une anomalie de la synthèse de l'ADN, habituellement provoquée par une carence en vitamine B₁₂ (B₁₂,cobalamine) ou en acide folique.

1 Bases biochimiques

L'acide folique est une coenzyme spécifique de la synthèse du thymidilate monophosphate (TMP) et par conséquent de celle de l'ADN. La B₁₂ est une coenzyme de la méthionine synthétase, une réaction nécessaire à la déméthylation de la forme plasmatiche de l'acide folique, le 5-méthyl-tétrahydrofolate (méthyl THF) (Fig. 11.1). Le méthyl THF pénètre dans les cellules et produit par déméthylation le THF qui est le substrat de la synthèse de l'acide folique intracellulaire, des polyglutamates, les formes coenzymes de l'acide folique nécessaires à la synthèse de l'ADN.

1.1 Physiologie de la B₁₂ (Fig. 11.2)

- Les besoins quotidiens en B₁₂ de l'adulte s'élèvent à 1 µg (un régime alimentaire varié en contient 10-15 µg). La B₁₂ se trouve uniquement dans les aliments d'origine animale, la viande, le poisson, les œufs, le lait et le beurre et elle est absente des légumes, des céréales et des fruits, sauf quand ceux-ci sont contaminés par des micro-organismes. Normalement, l'organisme accumule une grande partie de la B₁₂ dans le foie, avec une circulation entérohépatique, et ces réserves suffisent pour 2-4 ans.
- La B₁₂ libre d'origine alimentaire et le fixateur gastrique « R » (voir ci-dessous) se combinent avec le facteur intrinsèque (FI) sécrété par les cellules pariétales de l'estomac (CPE). Le complexe FI-B₁₂ se fixe aux récepteurs de l'iléon et la B₁₂ est absorbée.

que (FI) sécrété par les cellules pariétales de l'estomac (CPE). Le complexe FI-B₁₂ se fixe aux récepteurs de l'iléon et la B₁₂ est absorbée.

- L'absorption passive (environ 0,1% de la B₁₂ ingérée) s'effectue par les muqueuses buccale, gastrique et duodénale.
- La B₁₂ absorbée se lie à la transcobalamine (TC) II qui transporte, via le plasma, la B₁₂ dans le foie, la moelle osseuse, le cerveau et d'autres tissus. La majeure partie de la B₁₂ plasmatiche est fixée à une autre protéine de liaison de la B₁₂, la TC-I, et n'est pas fonctionnelle. La TC-I est synthétisée par les granulocytes et leurs précurseurs. Des glycoprotéines similaires (protéines « R ») se trouvent dans la salive, le suc gastrique et le lait.

2 Causes de carence en B₁₂

2.1 Alimentation inappropriée

Les végétaliens peuvent développer une carence en B₁₂ bien que la circulation entérohépatique intacte de quelques microgrammes de B₁₂ puisse retarder son apparition. Les enfants dont la mère souffre de carence en B₁₂ et allaite peuvent présenter un retard de croissance et un retard mental provoqués par la carence en B₁₂.

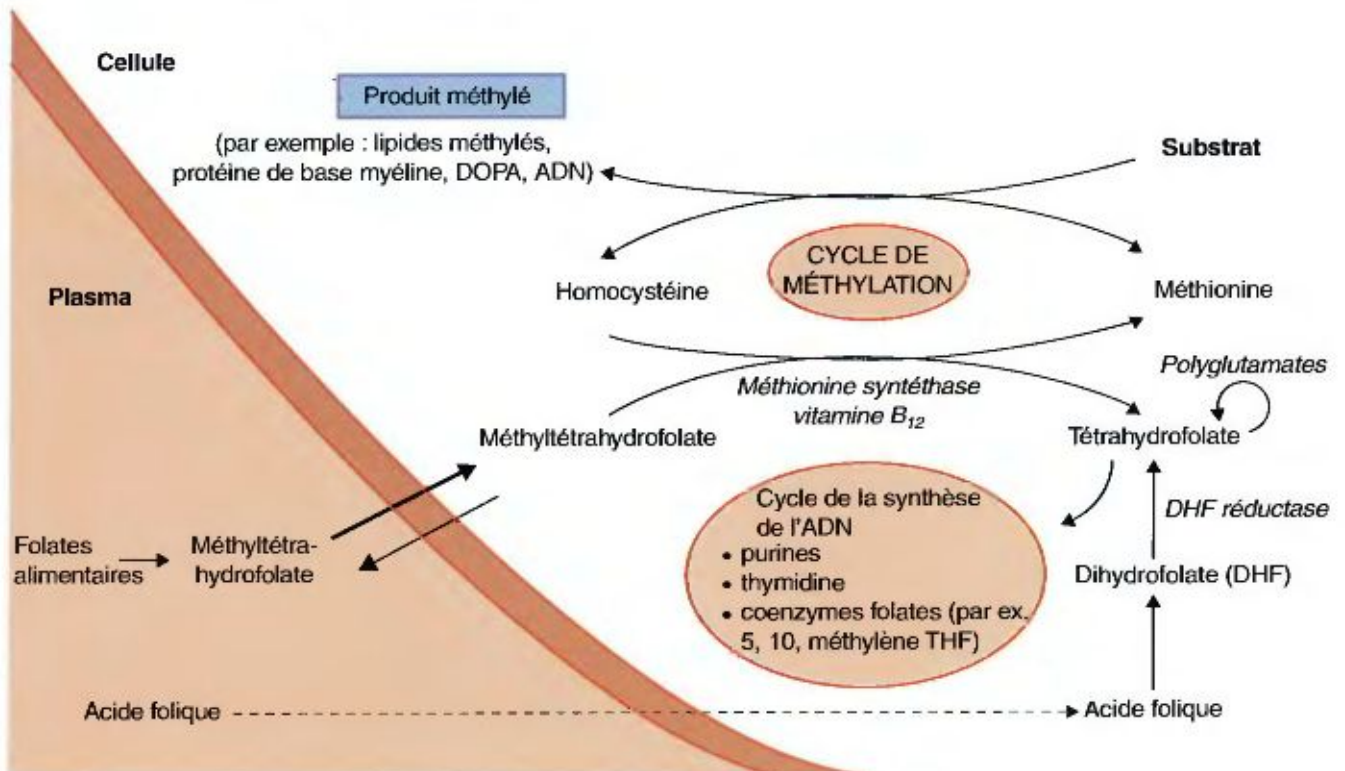


FIG. 11.1 Rôle de la vitamine B₁₂ dans la conversion du 5-méthyl-tétrahydrofolate en tétrahydrofolate nécessaire comme substrat de la synthèse de polyglutamate folique. La réaction méthionine synthétase comporte la conversion de l'homocystéine en méthionine qui est convertie à son tour en 5-adenosylméthionine intervenant dans de nombreuses réactions de méthylation. Le 5-10-méthylène tétrahydrofolate joue un rôle clé dans la synthèse de l'ADN comme coenzyme de la synthèse du thymidine monophosphate à partir du déoxyuridine monophosphate.

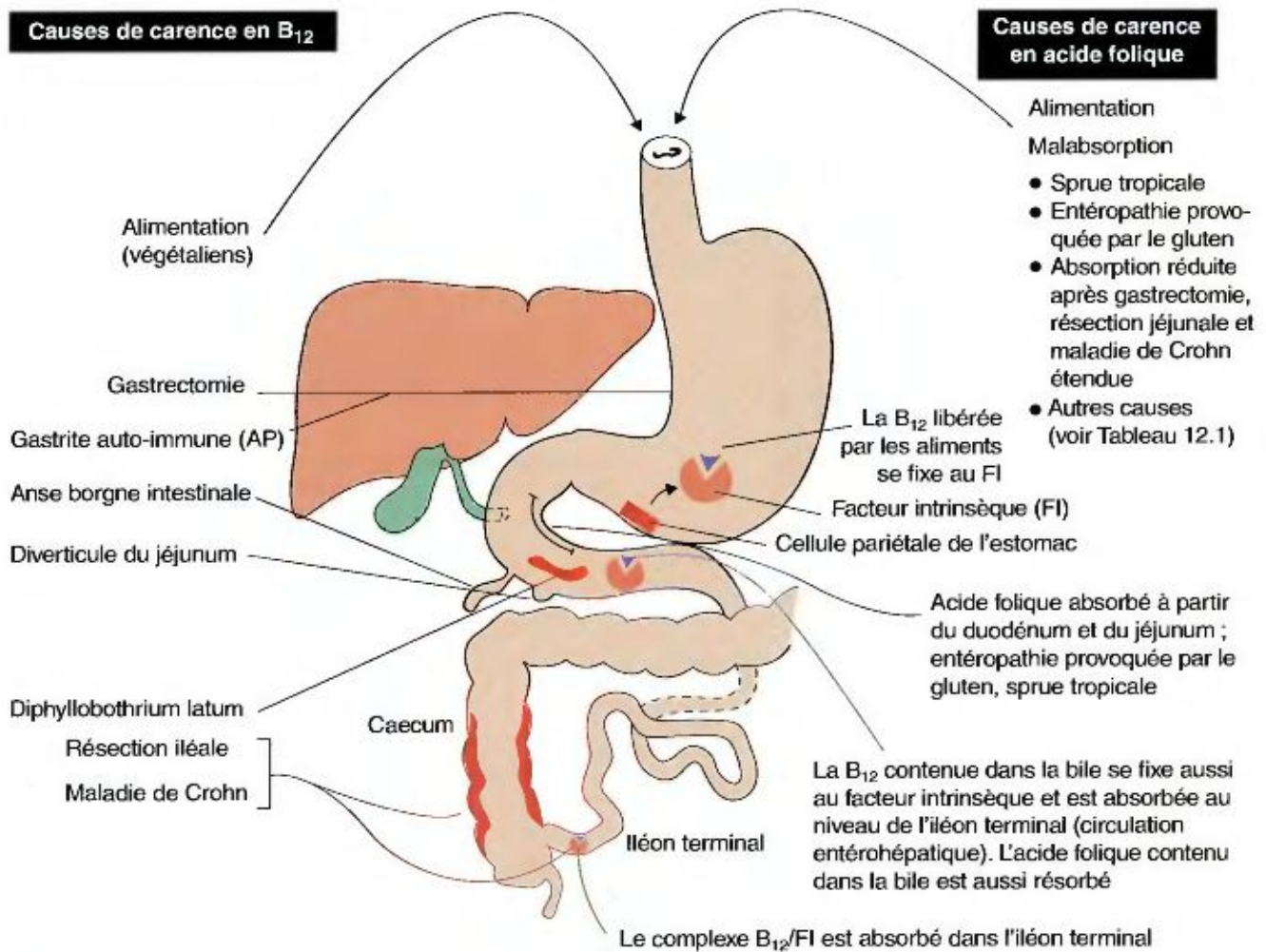


FIG. 11.2 Le tractus gastro-intestinal en cas de carence en B₁₂ ou en acide folique.

2.2 Malabsorption

2.2.1 Causes gastriques

■ L'anémie pernicieuse (AP) se caractérise par une gastrite auto-immune et une réduction de la sécrétion gastrique de FI et d'acide (Fig. 11.3). Elle est souvent associée à d'autres maladies auto-immunes spécifiques de certains organes (par exemple myxœdème, thyrotoxicose, vitiligo, maladie d'Addison et hypoparathyroïdie). Des anticorps anti-FI et anti-cellules pariétales gastriques apparaissent dans le sérum et dans la sécrétion gastrique (50 % et 90 % respectivement) des patients. L'anémie pernicieuse est également associée à un grisonnement prématuré de la chevelure, à des yeux de couleur bleue, au groupe sanguin A, à des antécédents familiaux d'AP ou de maladie auto-immune en relation avec celle-ci et à un doublement ou un triplement de l'incidence du carcinome gastrique. Elle apparaît dans toutes les races et le rapport des sexes féminin/masculin atteint 1,6 : 1. L'incidence est la plus élevée à l'âge de 60 ans.

- La gastrectomie (totale ou subtotale) provoque une carence en vitamine B₁₂.
- Une carence congénitale ou une anomalie du FI se rencontre rarement.

2.2.2 Causes intestinales

Celles-ci comportent l'infestation de l'intestin grêle (*Diphyllobothrium latum*, rare), les syndromes de l'anse borgne, les anomalies congénitales ou acquises de l'iléon (par exemple iléectomie, maladie de Crohn). La malabsorption congénitale de la B₁₂ avec protéinurie est rare (syndrome d'Imerslund).

2.3 Caractéristiques cliniques

- Signes cliniques d'anémie apparaissant progressivement
- Ictère modéré provoqué par une érythropoïèse inefficace.
- Glossite et stomatite angulaire et, dans les formes graves, stérilité (dans les deux sexes) et pigmentation mélanique réversible de la peau.



FIG. 11.3 Anémie pernicleuse chez une femme de 65 ans. Celle-ci porte un postiche pour cacher un grisonnement prématuré de la chevelure. On observe une coloration icterique des conjonctives, des yeux bleus et une macroglottie avec langue charnue et irritée.

- La carence en B_{12} provoque une neuropathie symétrique des voies pyramidales et des cornes postérieures de la moelle épinière (dégénérescence combinée subaiguë de la moelle) et des nerfs périphériques. Les patients présentent des fourmillements au niveau des pieds (plus importants qu'au niveau des mains), des difficultés de marche, des troubles visuels ou psychiatriques.
- Les carences en B_{12} ou en acide folique sont associées à une augmentation de l'homocystéine plasmatique associée à des thromboses artérielles et veineuses et, en cas de grossesse, à une augmentation de l'incidence des anomalies du tube médullaire foetal.
- Certains patients peuvent rester asymptomatiques et sont seulement découverts lors d'un examen sanguin de routine.

3 Signes biologiques

- Anémie macrocytaire avec macrocytes ovales et neutrophiles hypersegmentés (> 5 lobes nucléaires) (Fig. 11.4).
- Diminution modérée du nombre des leucocytes et des plaquettes (cas graves).
- Moelle osseuse hypercellulaire, augmentation de la proportion de cellules jeunes, érythropoïèse mégalo-blastique et métamyélocytes géants (Fig. 11.5).

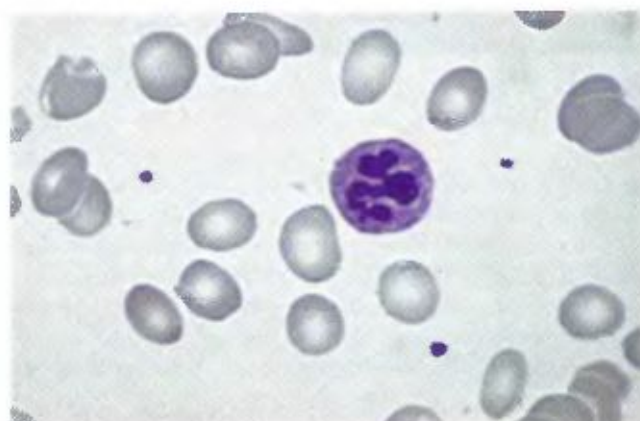


FIG. 11.4 Sang périphérique dans l'anémie mégalo-blastique montrant un neutrophile hypersegmenté, des macrocytes ovales et une poikilocytose.

- Les examens biochimiques montrent une augmentation de la bilirubine sérique (indirecte), de la lactico-déshydrogénase (LDH).
- Dans la carence en B_{12} , le taux sérique de la B_{12} est bas, le taux sérique de l'acide folique est normal et l'acide folique érythrocytaire est normal ou bas.
- Augmentation de l'acide méthylmalonique sérique (carence en B_{12}), augmentation du taux sérique de l'homocystéine (dans les deux types de carence).

4 Examens destinés à rechercher les causes de carence en B_{12}

Ils comportent une anamnèse (régime alimentaire, antécédents chirurgicaux), des recherches d'anticorps anti-FI et anti-cellules pariétales, une endoscopie gastro-intestinale haute et des études isotopiques de l'absorption de la B_{12} .

Les études isotopiques de l'absorption de la B_{12} permettent de distinguer les causes gastriques des causes intestinales de la malabsorption de la B_{12} .

La quantité de B_{12} radioactive absorbée est mesurée soit par comptage au niveau du corps entier ou dans un échantillon d'urine de 24 h après l'administration d'une dose de 'rinçage' de 1 mg de B_{12} non marquée, administrée simultanément avec une dose orale radioactive (test de Schilling). Le test peut être effectué avec de la B_{12} marquée administrée seule ou combinée au FI. On peut utiliser un test combiné d'excrétion urinaire utilisant deux formes isotopiques de la B_{12} , dont l'une est liée au FI. L'absorption de la B_{12} est faible et corrigée par le FI dans la PA mais elle est faible et non corrigée par le FI dans les affections intestinales.

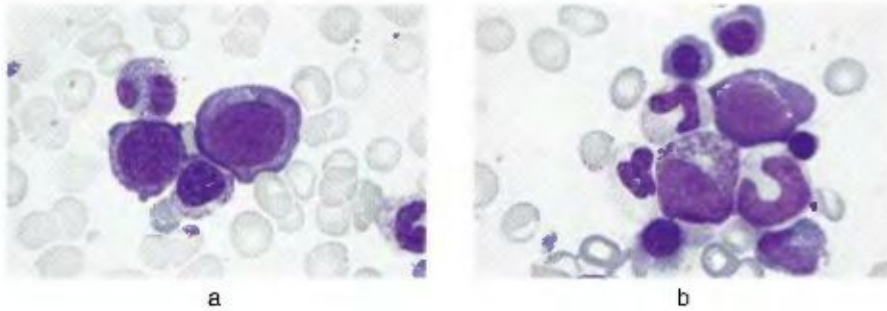


FIG. 11.5 (a) Moelle osseuse dans l'anémie mégaloblastique montrant des mégalo blasts. Ceux-ci sont des cellules érythroïdes nucléées avec chromatine déliée et dentelée et un retard de maturation nucléaire. (b) Cette image montre des mégalo blasts avec cellules myéloïdes en développement ; la cellule à noyau en forme de C est un métamyélocyte géant.

5 Traitement

Le traitement de la carence en B_{12} consiste en l'injection intramusculaire d'un mg d'hydroxocobalamine, répétée

tous les 2-3 jours jusqu'à concurrence de 6 injections, puis une injection tous les 3 mois à vie sauf en cas de correction de la cause de la carence.

CHAPITRE 12

Anémie mégaloblastique II : carence en acide folique et autres anémies macrocytaires

Sommaire

Physiologie 62

Caractéristiques cliniques 62

Causes de carence en acide folique 62

Examens de recherche des causes de carence en acide folique 62

Traitement 62

Autres causes d'anémie mégaloblastique 62

Causes de macrocytose 63

1 Physiologie

Les folates forment un groupe important de composés dérivés de l'acide ptéroylglutamique (folique) par réduction, addition de groupes carbonés isolés, par exemple méthyle ou formyle, et, dans les cellules, de l'addition, d'habitude, de quatre, cinq ou six fragments glutamate supplémentaires (voir Fig. 11.1).

- Présent dans la plupart des aliments et particulièrement dans le foie et les légumes verts. La ration alimentaire quotidienne normale en contient 200-250 µg dont 50 % environ sont absorbés.
- Les besoins quotidiens en acide folique de l'adulte s'élèvent à 100 µg et l'organisme en contient des réserves suffisantes pour 4 mois.
- Absorbé par la partie haute de l'intestin grêle avec conversion de toutes les formes naturelles en 5-méthyle tétrahydrofolate (méthyle THF).

2 Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques de la carence en acide folique sont les mêmes que celles de la carence en B₁₂, mais la carence en acide folique n'est responsable d'aucune neuropathie similaire. Le traitement par acide folique au début de la grossesse réduit les anomalies du tube médullaire foetal (anencéphalie, spina-bifida, encéphalocèle), probablement en réduisant l'accumulation d'homocystéine. La conversion de l'homocystéine en méthionine nécessite le coenzyme de l'acide folique, le méthyle THF (voir Fig. 11.1).

3 Causes de carence en acide folique (Tableau 12.1)

- La cause la plus fréquente est une insuffisance des apports alimentaires, isolée ou associée à une augmentation de l'utilisation de l'acide folique (par exemple grossesse ou anémie hémolytique).
- La malabsorption survient en cas d'entéropathie provoquée par le gluten ou en cas de sprue tropicale.
- Augmentation de l'utilisation. L'augmentation de taux de renouvellement (turnover) cellulaire et de la synthèse de l'ADN provoque un effondrement de l'acide folique ; les causes les plus fréquentes sont la grossesse, l'anémie hémolytique, les affections inflammatoires graves et les affections malignes et les médicaments anticonvulsivants.
- L'acide folique est faiblement fixé aux protéines plasmatiques et s'élimine facilement par la dialyse.

4 Examens de recherche des causes de carence en acide folique

Ils comportent une anamnèse (régime alimentaire, antécédents chirurgicaux, traitement médicamenteux, alcool,

TABLEAU 12.1 Causes de carence en acide folique

Alimentaire
Spécialement vieillesse, institutions, pauvreté, famine
Malabsorption
Entéropathie provoquée par le gluten, dermatite herpétiforme, sprue tropicale
Utilisation excessive
Physiologique Grossesse et allaitement, prématurité
Pathologique Hémopathies : anémies hémolytiques, myélofibrose Affections malignes : carcinome, lymphome, myélome Affections inflammatoires : Maladie de Crohn, arthrite rhumatoïde, psoriasis étendu, dermatite exfoliante, malaria
Perte urinaire excessive d'acide folique
Insuffisance cardiaque oedémateuse, dialyse chronique
Médicaments
Anti-convulsivants, sulphasalazine
Divers
Maladie hépatique, alcoolisme (buveurs d'alcool)

autres maladies associées), recherche de l'antigliadine et d'anticorps endomysiaux et des tests de malabsorption (par exemple biopsie duodénale). L'acide folique sérique est bas, l'acide folique érythrocytaire est bas et le taux sérique de la B₁₂ est normal ou légèrement diminué.

5 Traitement

Le traitement consiste à administrer 5 mg d'acide folique par jour pendant 4 mois, puis à décider s'il y a lieu de poursuivre l'administration d'acide folique, par exemple 5 mg d'acide folique une fois par semaine pendant une durée indéfinie.

Le traitement par l'acide folique corrige l'anémie, mais pas la neuropathie de la carence en B₁₂. L'administration d'acide folique à un individu souffrant de carence grave en B₁₂ peut en effet déclencher ou aggraver la neuropathie B₁₂. Les femmes enceintes reçoivent environ 400 µg d'acide folique par jour pour réduire l'incidence de l'anémie mégalo-blastique et des anomalies du tube médullaire du foetus.

6 Autres causes d'anémie mégalo-blastique

Les anomalies du métabolisme de la B₁₂ ou de l'acide folique comportent la carence congénitale en transcobalamine

(TC) II qui entraîne une malabsorption de la B₁₂ et empêche celle-ci de pénétrer dans les cellules en provoquant une anémie mégalo-blastique (AM) dans la petite enfance. L'anesthésie par le N₂O inactive la B₁₂ de l'organisme de manière réversible et une exposition prolongée ou répétée à cet agent anesthésique peut provoquer une anémie mégalo-blastique ou une neuropathie B₁₂. Font partie des médicaments antifoliques, les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (méthotrexate, pyriméthamine et triméthoprime) qui ont une action progressivement moins importante contre l'enzyme humaine que contre l'enzyme bactérienne. L'acide folinique (5-formyl-THF) est utilisé pour vaincre la toxicité du méthotrexate. Une anémie mégalo-blastique survient également en cas de traitement avec des médicaments cytotoxiques (par exemple 6-mercaptopurine, cytosine arabinoside ou hydroxyurée (hydroxycarbamide)) ou, rarement, en cas d'anomalies congénitales, par exemple l'acidurie orotique.

7 Causes de macrocytose

L'alcool est la cause la plus fréquente (Tableau 12.2) de macrocytose. Dans ces affections, le volume corpusculaire moyen n'est habituellement pas aussi élevé que dans l'AM grave. Le nombre de leucocytes et le nombre de plaquettes sont normaux sauf si une affection médullaire sous-jacente les affecte, les érythrocytes sont plutôt ronds qu'ovales, les neutrophiles hypersegmentés sont absents et la moelle est normo-blastique.

TABEAU 12.2 Causes d'augmentation du volume globulaire moyen en dehors de l'anémie mégalo-blastique.

1	Alcool
2	Affection hépatique
3	Myxœdème
4	Réticulocytose
5	Cytotoxiques
6	Anémie aplastique
7	Grossesse
8	Syndromes myélodysplasiques
9	Myélome
10	Nouveau-né

Anémies hémolytiques I : généralités

Sommaire

Physiologie de la destruction des érythrocytes 66

Caractéristiques cliniques 66

Signes biologiques 66

Les anémies hémolytiques sont provoquées par un raccourcissement de la vie des érythrocytes ; la durée de vie moyenne des érythrocytes (DVME) atteint 120 jours. La production des érythrocytes peut être accrue de 6 à 8 fois par la moelle osseuse normale et une anémie hémolytique (AH) survient si la DVME se réduit à 15 jours ou moins encore, particulièrement en présence d'une érythropoïèse inefficace, d'une carence ou d'une affection médullaire. L'hémolyse peut être provoquée par une anomalie érythrocytaire, habituellement héréditaire ou une anomalie de son environnement, habituellement acquise (Tableau 13.1).

TABLEAU 13.1 Classification des anémies hémolytiques.

Héréditaire	Acquise
Membrane Sphérocytose héréditaire, elliptocytose héréditaire Ovalocytose d'Asie du Sud-Est	Immunitaire <i>Auto-immune</i> Type à anticorps chaud Idiopathique ou secondaire au LED, à la LLC, ou à l'effet de médicaments, par exemple la méthildopa Type à anticorps froid Idiopathique ou secondaire à des infections (par exemple mycoplasme, mononucléose infectieuse), lymphome, hémoglobinurie paroxystique <i>a frigore</i>
Métabolisme Carence en G6PD Carence en pyruvate kinase Autres carences enzymatiques rares, par exemple en triose phosphate isomérase	<i>Allo-immune</i> Réactions hémolytiques transfusionnelles Maladie hémolytique du nouveau-né
Hémoglobine Anomalie de l'hémoglobine (HbS, HbC, instable), voir Chapitre 17	Syndromes de fragmentation des érythrocytes Valvule cardiaque, hémoglobinurie d'effort Purpura thrombocytopénique thrombotique Syndrome hémolytique urémique Coagulation intravasculaire disséminée Infections par exemple, malaria, clostridia Agents chimiques et physiques par exemple, médicaments, produits industriels/à usage domestique, brûlures Secondaire par exemple, affections hépatiques et rénales Hémoglobinurie nocturne paroxystique (HNP)

1 Physiologie de la destruction des érythrocytes (Fig. 13.1)

La destruction des érythrocytes est normalement extravasculaire et se déroule dans les macrophages du système réticulo-endothélial, dans la moelle osseuse, le foie et la rate. La globine est dégradée en acides aminés, l'hème en protoporphyrine, en monoxyde de carbone et en fer. La protoporphyrine est métabolisée en bilirubine, conjuguée dans le foie avec un glucuronide, excrétée dans les selles (sous forme de stercobilinogène) et, après réabsorption, dans l'urine sous forme d'urobilinogène. Le fer est recyclé en fer plasmatique et combiné à la transferrine. Une partie du fer reste dans les macrophages sous forme de ferritine et d'hémosidérine. Les haptoglobines sont des protéines plasmatiques liées à l'hémoglobine pour former un complexe éliminé par le foie ; leur taux est réduit en cas d'hémolyse ainsi qu'en cas d'affection hépatique. La destruction pathologique des érythrocytes peut survenir dans les vaisseaux (Tableau 13.2). Une partie de l'hémoglobine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, elle est également résorbée en partie par les tubules rénaux et dégradée en hémosidérine.

2 Caractéristiques cliniques

- Anémie (sauf en cas d'hémolyse totalement compensée).
- Ictère (habituellement modéré) provoqué par la bilirubine non conjuguée dans le plasma ; il n'y a pas de bilirubine dans l'urine.
- Accroissement de l'incidence des lithiases vésiculaires pigmentaires.
- Splénomégalie — dans de nombreux types.
- Ulcères malléolaires, particulièrement dans l'anémie falciforme, la thalassémie intermédiaire et la sphérocytose héréditaire.
- Expansion de la moelle, par exemple dans les bosses frontales.
- Crises aplasiques provoquées par une infection à parvovirus et une anémie mégalo-blastique provoquée par une carence en acide folique.

3 Signes biologiques

- Le taux d'hémoglobine peut être normal ou abaissé.

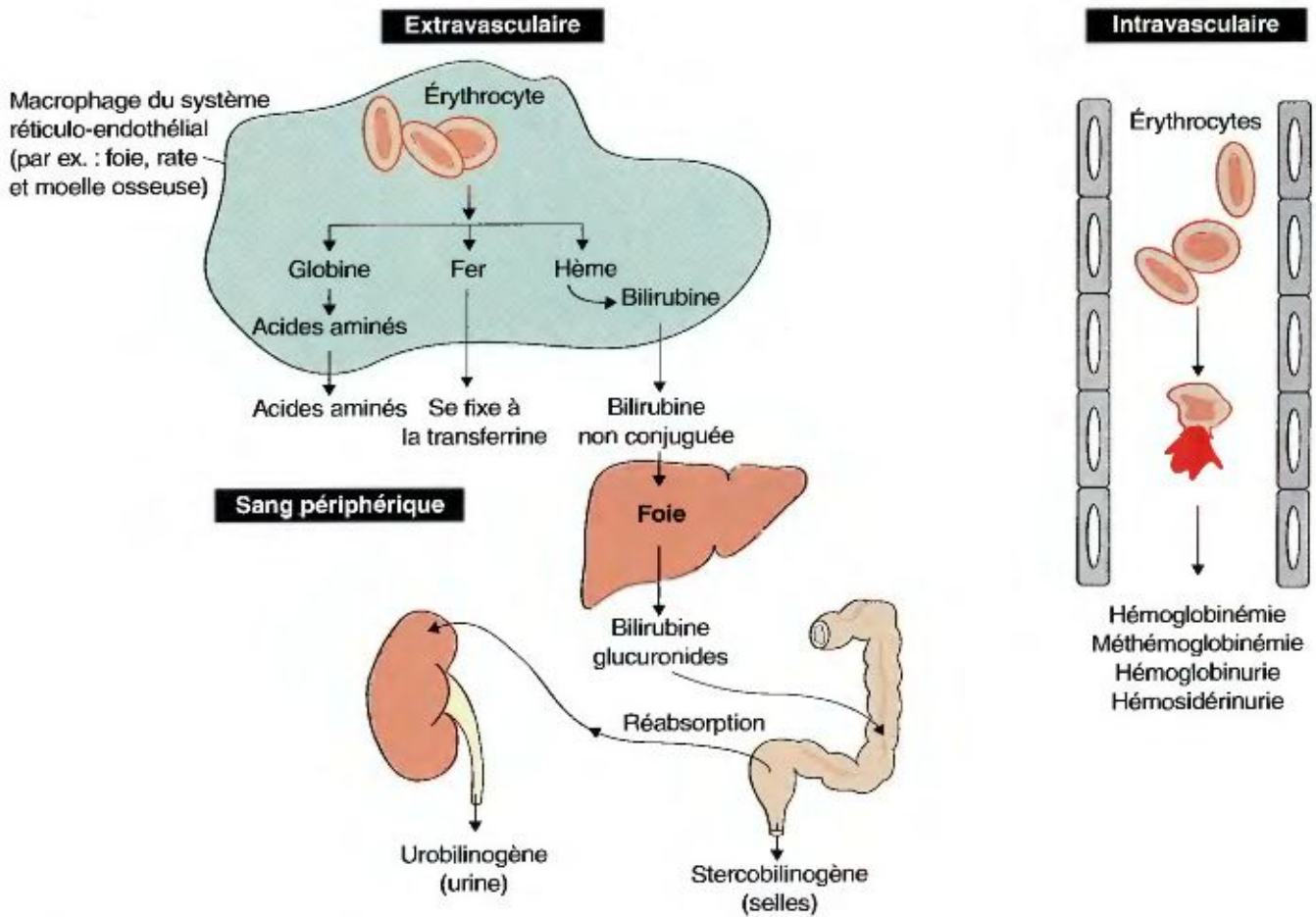


FIG. 13.1 Décomposition des érythrocytes.

- Augmentation du nombre de réticulocytes.
- Le frottis sanguin peut montrer une polychromasie (coloration bleue dans les érythrocytes jeunes), une modification de la forme des érythrocytes, par exemple sphérocytes, elliptocytes, hématies falciformes ou hématies fragmentées.
- La moelle osseuse montre une augmentation de l'érythropoïèse.
- La bilirubine indirecte (non conjuguée) sérique est augmentée.
- Absence d'haptoglobine sérique.
- Le stercobilinogène des selles et l'urobilinogène de l'urine sont augmentés.
- Le marquage isotopique des érythrocytes à l'aide de chrome radioactif (Cr^{51}) mesure leur durée de vie et évalue les sites de destruction érythrocytaire par comptage de surface. Il est utile pour prédire l'intérêt de la splénectomie.

TABLEAU 13.2 Causes d'hémolyse intravasculaire.

Transfusion de sang incompatible (généralement ABO)
 Carence en G6PD avec stress oxydatif
 Syndromes de fragmentation des érythrocytes
 Certaines anémies hémolytiques auto-immunes
 Certains médicaments — et infections — provoquent des anémies hémolytiques
 Hémoglobinurie nocturne paroxystique
 Hémoglobinurie d'effort
 Hémoglobine instable

- L'hémolyse intravasculaire entraîne une augmentation de l'hémoglobine plasmatique et urinaire, la positivité du test sérique de détection de la méthémalbumine (Test de Schumm) et de l'hémossidérine urinaire.

Anémies hémolytiques II : anomalies héréditaires mem- branaires et enzymatiques

Sommaire

Anomalies membranaires 70

Anomalies enzymatiques 71

1 Anomalies membranaires

1.1 Sphérocytose héréditaire (SH)

C'est l'anémie hémolytique (AH) héréditaire la plus fréquente dans la race blanche. Elle est autosomique dominante, sa gravité varie et elle peut se présenter comme une AH néonatale grave, ou, plus tard, sous la forme d'une AH asymptomatique ; elle peut aussi être découverte par hasard. L'anomalie concerne une protéine de la membrane érythrocytaire, la spectrine, et, dans 25 % des cas, elle résulte de mutations nouvelles. Les érythrocytes atteints perdent leur membrane lors de leur passage dans le système réticulo-endothélial et, en particulier, dans la rate. Les hématies prennent progressivement un aspect plus sphérique (diminution du rapport surface/volume) et microcytaire. Elles sont détruites prématurément, principalement dans la rate.

1.1.1 Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques sont les mêmes que celles qui sont généralement associées aux AH. La rate est habituellement augmentée de volume.

1.1.2 Caractéristiques biologiques

- Frottis sanguin : microsphérocytes et polychromasie (Fig. 14.1).
- Taux d'hémoglobine variable.
- Les tests pour l'AH sont positifs (voir Chapitre 13).
- Test spéciaux : la fragilité osmotique augmente (Fig. 14.2), l'autohémolyse s'accroît et est corrigée par l'addition de glucose.
- Le test direct de détection de l'antiglobuline est négatif (sauf dans l'AH chaude auto-immune dont le tableau hématologique est similaire).

1.1.3 Traitement

- La splénectomie corrige la diminution de la durée de vie des érythrocytes, bien que la sphérocytose persiste ; elle peut être inutile dans les cas légers ; chez l'enfant, elle doit être postposée, si possible jusqu'à l'âge de 6 ans.
- Administrer de l'acide folique à titre prophylactique dans les cas graves.
- Les lithiases vésiculaires pigmentaires peuvent provoquer une cholécystite.

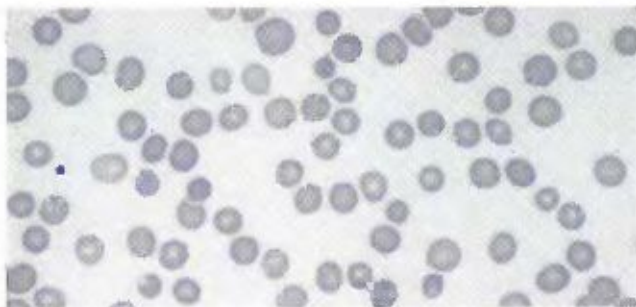


FIG. 14.1 Sphérocytose héréditaire : frottis sanguin périphérique.

- Si la cholécystectomie s'impose, il y a lieu de pratiquer aussi une splénectomie pour réduire le risque de récurrence des lithiases biliaires.

1.2 Elliptocytose héréditaire (EH) (Fig. 14.3)

Il s'agit d'une forme d'AH similaire à la SH, mais habituellement moins grave. Elle est habituellement provoquée par une carence en spectrine. Le sang périphérique présente un aspect caractéristique. La splénectomie s'impose rarement. Une forme homozygote provoque une AH grave (pyropoikilocytose héréditaire).

1.3 Ovalocytose de l'Asie du Sud-Est

Il s'agit d'une carence héréditaire d'une protéine de la membrane érythrocytaire (bande 3), dans laquelle les porteurs présentent un certain degré de protection contre la malaria.

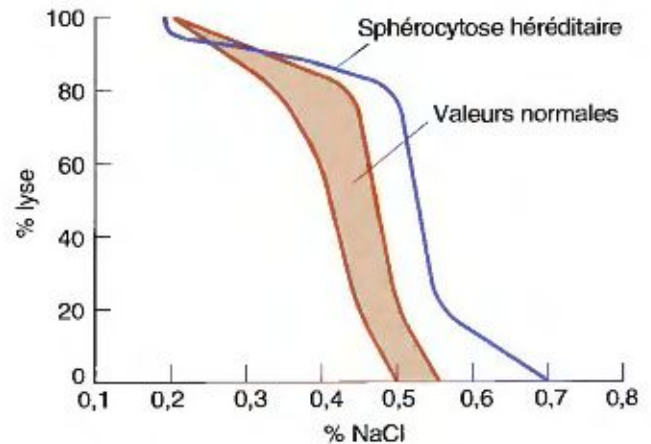


FIG. 14.2 Test de fragilité osmotique. Les érythrocytes sont mis en suspension saline à concentration croissante et le degré d'hémolyse est évalué par spectrophotométrie. Le rapport volume/surface des érythrocytes des patients atteints de sphérocytose héréditaire est augmenté et les érythrocytes sont plus susceptibles de se lyser que les érythrocytes normaux.

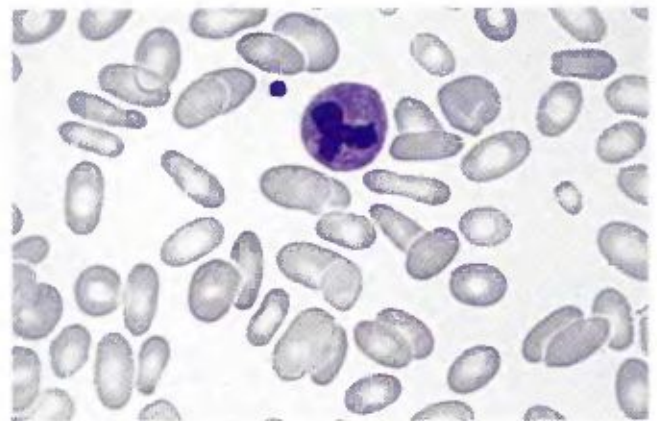


FIG. 14.3 Elliptocytose héréditaire : frottis sanguin périphérique.

2 Anomalies enzymatiques

2.1 Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

La G6PD est la première enzyme de la voie de l'hexose phosphate (voir Fig. 2.4) qui génère une réduction de puissance sous forme de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) réduite. Ce déficit donne naissance à des érythrocytes plus sensibles au stress oxydatif. Le gène se trouvant sur le chromosome X, sa transmission est liée au sexe. De nombreuses enzymes mutantes apparaissent. Les sujets atteints de sexe masculin développent une AH en cas d'exposition des érythrocytes à un stress oxydatif, particulièrement par des médicaments, l'ingestion de fèves et pendant la période néonatale (Tableau 14.1). Cette carence est fréquente dans les populations noires, méditerranéennes, au Moyen-Orient et en Extrême-Orient. Il existe des preuves épidémiologiques de l'existence d'une faible protection contre la malaria chez les individus atteints de carence en G6PD.

2.1.1 Caractéristiques cliniques et biologiques

- La numération des éléments sanguins et le frottis sanguin sont normaux entre les crises.
- Pendant les crises, les caractéristiques de l'hémolyse intravasculaire aiguë sont présentes.
- En cas de crise, le frottis sanguin (voir Fig. 14.4) montre des érythrocytes dépourvus partiellement d'hémoglobine (« bite cells » et « blister cells ») et une polychromasie. Des corps de Heinz (hémoglobine dénaturée) sont visibles dans une préparation de réticulocytes avec coloration supravitale.
- L'hémolyse est habituellement limitée parce que l'activité G6PD dans les réticulocytes est augmentée.
- L'AH non sphérocytaire chronique (AHNSC) apparaît rarement avec certaines enzymes mutantes.
- Ictère néonatal fréquent.
- Les tests de dépistage du déficit en G6PD dans les érythrocytes mesurent la génération de NADPH. L'enzyme peut aussi être caractérisée par électrophorèse, un test d'activité et une analyse d'ADN. Le diagnostic doit être établi, si possible, à l'état stable car les réticulocytes présentent généralement une activité enzymatique plus importante et

l'augmentation du nombre de réticulocytes résultant de l'hémolyse peut donner un résultat faussement normal.

2.1.2 Traitement

- Arrêter les médicaments responsables ou l'ingestion de fèves.
- Traiter les infections existantes.
- Transfuser des globules rouges si nécessaire.
- La splénectomie peut améliorer l'AH dans la rare AHNSC

2.2 Carence en pyruvate kinase

La carence en pyruvate kinase (PK) est le déficit enzymatique de la voie (glycolytique) d'Embden-Meyerhof le plus souvent responsable de l'AHNSC (voir Fig. 14.5). La transmission est autosomique récessive. La courbe de dissociation de l'O₂ est déplacée vers la droite de sorte que les symptômes sont légers par rapport au degré d'anémie. La splénectomie améliore partiellement l'anémie.

D'autres déficits enzymatiques sont des causes rares d'AHNSC et sont fréquemment associés à des maladies musculo-squelettiques.

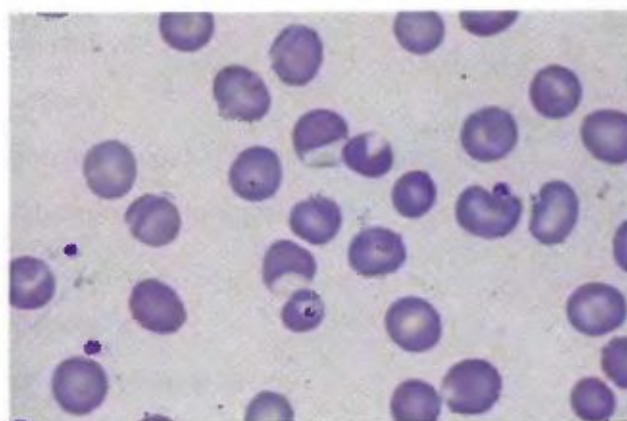


FIG. 14.4 Déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase : frottis de sang périphérique montrant des érythrocytes avec cytoplasme « mordu » (bite) et dans lesquels l'hémoglobine du cytoplasme est contractée et repoussée à l'écart de la membrane pour former une « cellule en ampoule » (blister).

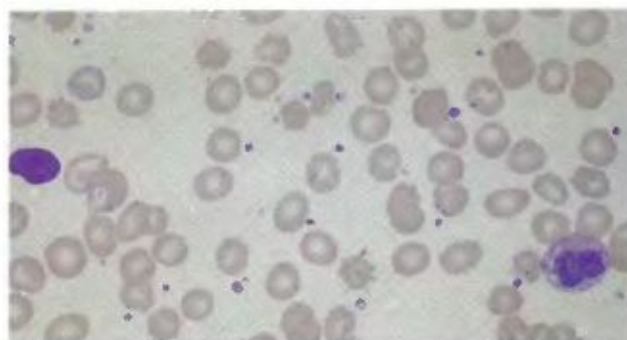


FIG. 14.5 Carence en pyruvate kinase : frottis de sang périphérique après splénectomie, montrant des cellules irrégulièrement contractées et crénelées « spiculées » ou « cellules à piquants », une forme extrême d'echinocyte.

TABLEAU 14.1 Agents pouvant provoquer une hémolyse en cas de carence en G6PD

<p>Infections et autres maladies aiguës, par exemple acidocétose diabétique</p> <p>Médicaments</p> <p>Antimalariques, par exemple primaquine, sulfamides et sulfones, par exemple cotrimoxazole, sulfanilamide, dapsonne, salazopyrine</p> <p>Autres agents antibactériens, par exemple nitrofuranes, chloramphénicol</p> <p>Analgésiques, par exemple aspirine (les doses modérées ne présentent aucun danger)</p> <p>Anthelminthiques, par exemple β-naphthol, stibophène, niridazole</p> <p>Divers, par exemple analogues de la vitamine K, naphthalène (boules de naphthaline), probénécid</p> <p>Fèves (autres légumes peut-être)</p>
--

Anémies hémolytiques III : acquise

Sommaire

Anémie hémolytique auto-immune 74

Anémie hémolytique iso-immune 75

Anémie hémolytique immune induite par des médicaments 75

Syndromes de fragmentation des érythrocytes 75

Infections 75

Agents chimiques et physiques 75

Hémoglobinurie nocturne paroxystique 76

1 Anémie hémolytique auto-immune

Elle est provoquée par des anticorps contre la membrane érythrocytaire. Elle se subdivise en type à anticorps chauds et type à anticorps froids et chaque type peut être idiopathique ou secondaire à d'autres maladies (voir Tableau 13.1).

1.1 Anémie hémolytique auto-immune à anticorps chauds

L'anticorps chaud de l'anémie hémolytique auto-immune est habituellement une IgG et son activité maximale à 37°C.

1.1.1 Caractéristiques cliniques et biologiques

- Elle se présente à tout âge, dans les deux sexes, avec des caractéristiques d'anémie hémolytique extra-vasculaire de gravité variable.
- La rate est habituellement augmentée de volume.
- Les frottis sanguins montrent des microsphérocytes (Fig. 15.1), une polychromasie, une anisocytose, ± des érythrocytes nucléés circulants.
- Le test de recherche directe des antiglobulines est positif (Fig. 15.2).
- L'anticorps peut être aspécifique ou dirigé contre les antigènes du système Rh.
- L'IgG ou l'IgG + complément (C3d) sont détectés sur les érythrocytes.
- Des anticorps libres peuvent être présents dans le sérum.
- Elle peut être associée à une thrombocytopénie immune (syndrome d'Evans).
- Les cellules recouvertes d'anticorps sont détruites dans le système réticulo-endothélial, particulièrement dans la rate.

1.1.2 Traitement

- Corticostéroïdes, par exemple prednisolone 1 mg/kg par la voie orale puis réduction progressive de la dose.

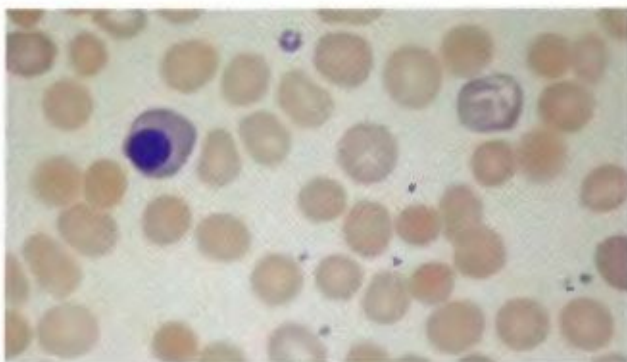
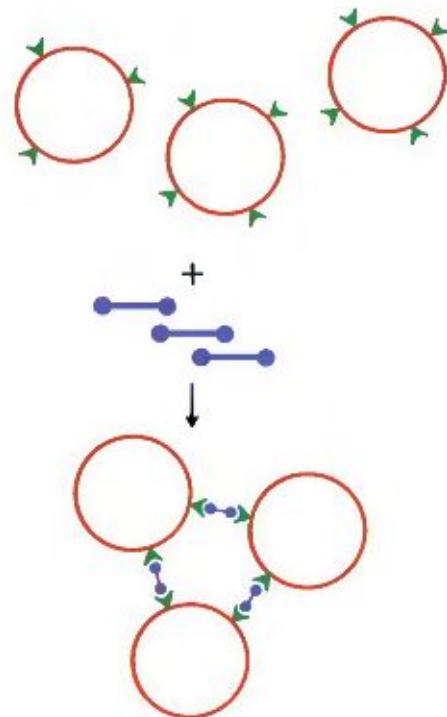


FIG. 15.1 Anémie hémolytique auto-immune à anticorps chauds : frottis sanguin périphérique. On observe des hématies nucléées circulantes (HNC), une polychromasie et des microsphérocytes.

- Transfusion sanguine si nécessaire.
- Envisager une splénectomie en cas d'échec du traitement par les corticoïdes.
- Autres immunosuppresseurs, par exemple l'azathioprine, la cyclosporine, la cyclophosphamide.
- Supprimer la cause, par exemple un médicament.
- Traiter la cause sous-jacente, par exemple une leucémie lymphocytaire chronique (LLC), un lupus érythémateux disséminé.

1.2 Anémie hémolytique auto-immune à anticorps froids

L'anticorps froid de l'anémie hémolytique auto-immune est habituellement une IgM et son activité est maximale à 4°C.



- Globuline anti humaine (GAH, réactif de Coombs)
- Anticorps (IgG, IgM ou IgA) ou complément enrobant les érythrocytes
- Érythrocytes

FIG. 15.2 Le test de recherche directe des antiglobulines (Coombs) est une méthode de détection des immunoglobulines et/ou du complément enrobant les érythrocytes. Ceux-ci sont lavés et une antiglobuline humaine est ajoutée. Cette méthode peut présenter une spécificité large ou être spécifique, par exemple pour les IgG, les IgA, les IgM ou le complément. L'agglutination signifie que les érythrocytes étaient enrobés ; l'absence d'agglutination signifie qu'ils ne l'étaient pas. Dans le test de recherche indirecte des antiglobulines, les érythrocytes sont d'abord incubés avec le sérum à 37°C pendant 30 minutes. Un test d'agglutination directe effectué ensuite sera positif en cas de présence d'anticorps sériques réagissant contre les érythrocytes.

1.2.1 Caractéristiques cliniques et biologiques

(Fig. 15.3)

- Phénomène de Raynaud affectant les doigts, les orteils, le nez et les oreilles.
- Test de recherche des antiglobulines positif avec C3d sur les érythrocytes.
- Des agglutinines froides, habituellement des IgM, et dirigées contre l'antigène (en particulier dans la mononucléose infectieuse) sur les érythrocytes sont présentes dans le sérum, souvent à des titres atteignant ou dépassant 1:4000. Dans la forme primitive (maladie à agglutinines froides), l'anticorps est monoclonal et le patient peut finalement développer un lymphome non hodgkinien.
- L'hémoglobinurie paroxystique froide est un syndrome rare, déclenché par des infections. L'hémolyse intravasculaire est provoquée par l'anticorps de Donath-Landsteiner qui se fixe à froid sur les érythrocytes mais qui provoque une lyse à 37°C.

1.2.2 Traitement

- Maintenir le patient au chaud.
- Envisager un traitement immunosuppresseur avec le chlorambucil ou la cyclophosphamide.
- Envisager un échange plasmatique pour abaisser le taux d'anticorps.

2 Anémie hémolytique iso-immune

Elle est provoquée par une réaction entre un anticorps produit par un individu et les cellules d'un autre individu. Cette réaction se produit principalement en cas de :

1. transfusions de sang incompatible (voir Chapitre 37) ;
2. maladie hémolytique du nouveau-né (voir Chapitre 37) ; et
3. transplantation de moelle ou d'un organe solide.

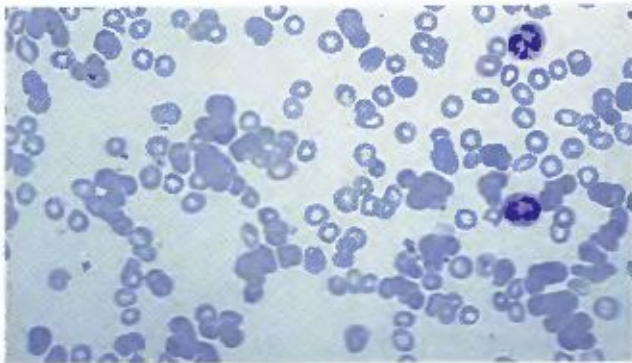


FIG. 15.3 Agglutinines froides : frottis sanguin périphérique. Ce patient a développé une anémie 7 jours après la guérison d'une pneumonie à mycoplasme ; les examens ont révélé un anticorps froid spécifique qui provoquait une anémie hémolytique de faible intensité. Les agglutinats érythrocytaires disparaissent si un frottis sanguin est préparé à 37°C.

3 Anémie hémolytique immune induite par des médicaments

Ses mécanismes sont les suivants :

- Anticorps dirigé contre un complexe formé par un médicament (par exemple pénicilline) et la membrane érythrocytaire, le médicament jouant le rôle d'haptène.
- Anticorps contre un complexe formé par un médicament (par exemple quinidine) et une protéine plasmatique avec dépôt subséquent d'un complexe auto-immun sur les érythrocytes.
- Stimulation de la production d'un auto-anticorps (type chaud) anti-érythrocytaire, par exemple méthyl dopa, fludarabine.

4 Syndromes de fragmentation des érythrocytes

Ils surviennent quand les érythrocytes sont exposés à une surface anormale (par exemple valve cardiaque artificielle ou greffon artériel artificiel non recouvert d'endothélium), ou circulent dans de petits vaisseaux sanguins contenant des plaques de fibrine (par exemple coagulation intravasculaire disséminée) ou dans des petits vaisseaux sanguins endommagés. Cette dernière affection porte le nom d'anémie hémolytique microangiopathique (AHMA) et survient en cas de purpura thrombocytopenique thrombotique, de syndrome hémolytique urémique, d'adénocarcinome largement disséminé, d'hypertension maligne, de pré-éclampsie et de septicémie à méningocoque. L'hémolyse est à la fois extra- et intravasculaire, le frottis sanguin montre des érythrocytes fragmentés fortement colorés (voir Fig. 29.5).

5 Infections

Elles peuvent provoquer une hémolyse par :

- endommagement direct des érythrocytes (par exemple malaria) ;
- production de toxines (clostridium perfringens, par exemple) ;
- stress oxydatif chez les individus présentant un déficit en G6PD ;
- AHMA (méningococcémie, par exemple) ;
- formation d'auto-anticorps (mononucléose infectieuse, par exemple) ;
- destruction extravasculaire (malaria, par exemple).

6 Agents chimiques et physiques

Certains médicaments, la dapsone par exemple, et certains produits chimiques, les chlorates, par exemple, provoquent une hémolyse par oxydation, même si le taux de G6PD

est normal. Les brûlures graves et les morsures de serpents peuvent aussi provoquer une hémolyse.

7 | Hémoglobinurie nocturne paroxystique

Il s'agit d'une affection clonale dans laquelle l'hémolyse est provoquée par une mutation acquise rare du gène PIG-A dans les cellules souches hématopoïétiques. Il s'ensuit un déficit de l'ancrage phosphatidyl inositol qui fixe un grand nombre de protéines à la membrane cellulaire. Les cellules acquièrent une sensibilité anormale à l'hémolyse assurée par le complément (absence d'antigène MRL, CD55). L'association à une hypoplasie médullaire avec neutropénie et thrombocytopénie est fréquente. L'évolution clinique est souvent compliquée par des thromboses veineuses récidivantes, atteignant principale-

ment les grosses veines, par exemple la veine hépatique ou la veine porte, ainsi que par une carence en fer et des infections. Le diagnostic se base sur la positivité du test de lyse acide (test de Ham) et sur la présence d'érythrocytes dépourvus d'antigène CD55. Cette maladie peut évoluer vers une aplasie médullaire ou une leucémie myéloïde aiguë.

7.1 Traitement

- Du fer est administré pour traiter la carence en fer résultant de l'hémolyse intravasculaire chronique.
- Une transfusion de globules rouges pauvres en leucocytes peut être nécessaire.
- La warfarine peut être nécessaire pour la prévention à vie des thromboses.
- Transplantation de cellules souches médullaires allogéniques dans les cas très graves chez des adultes jeunes.

Anémies hémolytiques IV : anomalies héréditaires de l'hémoglobine

Sommaire

Thalassémies 78

Diagnostic prénatal des anomalies de l'hémoglobine 79

Les anomalies héréditaires de l'hémoglobine comportent :

1. anomalies de la synthèse de la chaîne de globine (thalassémies) ;
2. anomalies structurelles de l'hémoglobine qui entraînent une hémolyse (par exemple anémie à cellules falciformes, hémoglobine C) ;
3. hémoglobines instables (rare) ; et
4. anomalies structurelles provoquant une polycythémie ou une méthémoglobulémie (rare).

La prévalence des deux premières est élevée dans le monde entier, en particulier dans les régions où la malaria est ou a été répandue, étant donné que le portage confère une certaine protection contre le falciparum malariae. Les composés fréquents hétérozygotes d'un allèle thalassémique et d'un allèle de variant structural de l'hémoglobine comportent l'anémie falciforme/thalassémie β et la Hb E/thalassémie β .

1 Thalassémies

Ces syndromes autosomiques récessifs se subdivisent en thalassémie α et thalassémie β selon que la réduction de la synthèse de la globine touche la globine α ou la globine β (Tableau 16.1).

1.1 Thalassémie α

Normalement, les gènes de la globine α sont au nombre de quatre, deux sur chaque chromosome 16 (voir Fig. 2.2). La gravité de la thalassémie α dépend du nombre de gènes supprimés ou, moins fréquemment, dysfonctionnels.

1.1.1 Anasarque fœtal

Dans l'anasarque fœtal, les quatre gènes sont tous inactifs. Le fœtus est incapable de produire de l'hémoglobine HbA fœtale ($\alpha_2 \gamma_2$) ou adulte ($\alpha_2 \beta_2$). La mort survient in utero ou au cours de la période néonatale.

1.1.2 Maladie à hémoglobine H

Elle est provoquée par la suppression ou l'absence de fonctionnalité de trois des quatre gènes α . Anémie nettement microcytaire hypochrome (Hb 6-11,0 g/dl) ; splénomégalie fréquente. Absence de déformations osseuses et de signes de surcharge en fer. L'électrophorèse de l'hémoglobine met en évidence 4-10% d'hémoglobine H (β_4) et la coloration supravitale montre des érythrocytes « en balle de golf ».

1.1.3 Trait thalassémique α

Il s'agit d'une suppression d'un ou de deux gènes avec érythrocytes hypochromes microscopiques avec augmentation du nombre d'érythrocytes ($> 5,5 \times 10^9/l$). Une anémie modérée apparaît dans certains cas avec délétion de deux gènes α .

1.2 Thalassémie β

1.2.1 Thalassémie majeure

Insuffisance complète (β^0) ou presque complète (β^+) de la synthèse de la chaîne de globine β résultant d'une des près de 200 mutations punctiformes ou délétions différentes du gène de la globine β ou de ses séquences de contrôle du chromosome 11. Il existe un déséquilibre grave des chaînes α : $\beta+\gamma$ avec dépôt de chaînes α dans les érythroblastes, érythropoïèse inefficace, anémie grave et hématopoïèse extramédullaire.

1.2.2 Caractéristiques cliniques

- L'anémie apparaît à l'âge de 3-6 mois, moment où le passage de la synthèse de la chaîne γ à la synthèse de la chaîne β se produit normalement. Les cas moins graves apparaissent plus tard (jusqu'à l'âge de 4 ans).
- Retard de croissance, infections intercurrentes, pâleur, léger ictère.
- Hépatomégalie et splénomégalie, expansions osseuses — spécialement au niveau du crâne — avec formation de bosses et aspect « en brosse » à la radiographie (Fig. 16.1) ; faciès thalassémique provoqué par l'expansion du crâne et des os de la face.
- Les signes caractéristiques de surcharge en fer résultant des transfusions sanguines incluent une pigmentation, un retard de croissance/endocrinien, une insuffisance cardiaque, une atteinte hépatique (voir Chapitre 10).

1.2.3 Résultats des examens de laboratoire

- Anémie grave (Hb 2-6 g/dl) avec diminution du VCM et de la CMI.
- Frottis sanguin (Fig. 16.2) montrant des cellules microcytaires hypochromes, des cellules cibles, des érythroblastes et, souvent, des myélocytes.

TABLEAU 16.1 Classification des thalassémies.

Phénotype clinique	Syndrome thalassémique (thal)
Anasarque fœtal	Thal α majeure homozygote → absence complète de globine α
Thalassémie majeure	Thal majeure β homozygote ou doublement hétérozygote thal majeur → absence complète ou presque complète de globine β
Thalassémie intermédiaire	Voir p. 79
Trait thalassémique	Thalassémie β hétérozygote (thal β mineure, absence d'un des gènes de la globine β fonctionnels) Thalassémie α hétérozygote (thal α mineure, absence d'un ou de deux gènes de la globine α)

* L'individu normal en possède 4 (deux de chaque parent sur chaque allèle).



FIG. 16.1 Thalassémie majeure β : radiographie du crâne montrant l'expansion de la cavité médullaire donnant un aspect « en brosse ».

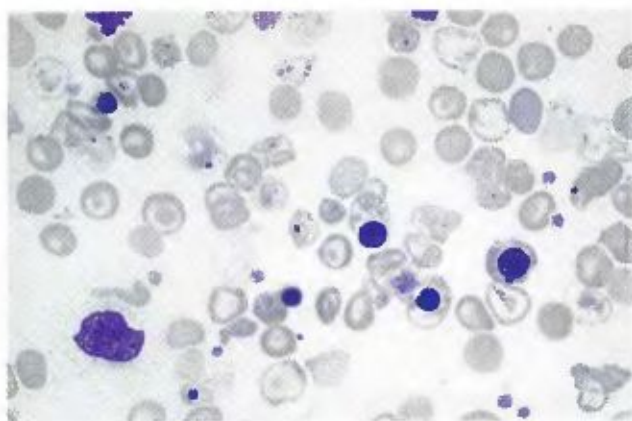


FIG. 16.2 *Thalassémie majeure β* : frottis de sang périphérique montrant des érythrocytes microcytaires hypochromes, des poikilocytes et des érythrocytes nucléés. Les quelques cellules bien hémoglobinisées sont des érythrocytes transfusés

- La moelle osseuse est hypercellulaire avec hyperplasie érythroïde.
- Les études de la synthèse de la chaîne de globine révèlent une absence ou une insuffisance grave de la synthèse de la chaîne β . L'hémoglobine foetale est augmentée de façon variable.
- L'analyse de l'ADN révèle les mutations spécifiques.

1.2.4 Traitement

- Transfusions de globules rouges concentrés régulières pour maintenir l'hémoglobine au-dessus de 9-10 g/dl, appauvries en leucocytes afin de réduire le risque de sensibilisation HLA et de transmission d'une maladie, par exemple le cytomégalovirus.
- Chélation du fer à l'aide de déferoxamine (DFX) sous-cutanée pendant 8-12 h, 5-7 nuits par semaine. La DFX peut être administrée en plus par voie intraveineuse au moment de la transfusion sanguine via un sachet séparé. La vitamine C orale augmente l'excrétion provoquée par le DFX. Un chélateur du fer actif par la voie orale (déféripone) existe pour les personnes chez qui l'administration de DFX est impossible (non disponible en Belgique) (voir aussi Chapitre 10).
- La prévention de l'hépatite B est réalisée par immunisation précoce. Il peut être nécessaire de traiter par interféron + ribavirine les patients déjà atteints d'hépatite chronique active provoquée par le virus de l'hépatite C.
- La splénectomie est nécessaire si les besoins de sang sont excessifs. Elle doit être reportée, si possible, jusqu'à l'âge de 6 ans, précédée par la vaccination (voir Chapitre 39) et suivie par un traitement à vie par une pénicilline orale. Si le nombre de plaquettes reste élevé, une faible dose d'aspirine réduit le risque thromboembolique.

- La transplantation de moelle osseuse provenant d'un frère ou d'une sœur HLA compatible permet d'obtenir une survie à long terme sans maladie chez jusqu'à 90% des patients à risque favorable, mais seulement près de 50% chez les patients à risque (chez qui la chélation a été insuffisante auparavant et présentant une hépatomégalie et une fibrose hépatique).
- Traiter les complications de la surcharge en fer : lésions cardiaques, des glandes endocrines, hépatiques.
- Une ostéoporose peut être provoquée par l'expansion de la moelle, des insuffisances endocriniennes.

1.2.5 Thalassémie intermédiaire

Syndrome variable moins grave que la thalassémie majeure, d'apparition plus tardive et caractérisée par une anémie microcytaire hypochrome de gravité modérée (Hb 6-10 g/dl) nécessitant peu ou pas de transfusions. Le déséquilibre entre la synthèse de la chaîne de globine $\alpha:\beta+\gamma$ est moins grave que dans la thalassémie majeure en raison d'anomalies moins importantes de la chaîne β , une augmentation des chaînes γ ou une diminution de la synthèse de la chaîne α . Une hépatosplénomégalie, une hématopoïèse extra-médullaire, une anémie et des déformations osseuses peuvent survenir. Il y a surcharge en fer en raison de transfusions sanguines régulières et d'une augmentation de l'absorption gastro-intestinale du fer.

1.2.6 Trait thalassémique β

C'est une anémie microcytaire hypochrome légère avec augmentation du nombre d'érythrocytes ($> 5,5 \times 10^{12}/l$), augmentation du taux ($> 3,5\%$) d'hémoglobine A_2 ($\alpha_2\delta_2$). Les réserves de fer sont normales, mais une carence martiale peut survenir comme chez les sujets indemnes. Un diagnostic correct permet d'offrir un conseil génétique et d'éviter un traitement par fer inapproprié.

2 Diagnostic prénatal des anomalies de l'hémoglobine

Le diagnostic prénatal est disponible soit avec l'ADN (villosités chorioniques ou liquide amniotique) soit avec le sang foetal. Les porteurs doivent être identifiés au préalable (dépistage par hémogramme dans les groupes ethniques minoritaires, lors des conseils avant la conception et dans les consultations prénatales). Si une mère est porteuse, son partenaire doit se soumettre au test. Si les deux partenaires sont porteurs, il existe une chance sur quatre que le foetus soit homozygote ou doublement hétérozygote, et une chance sur deux que le foetus soit porteur. L'ADN foetal est ensuite habituellement amplifié par la réaction de polymérase en chaîne et les mutations de l'ADN sont détectées. Si le foetus est gravement atteint, le couple doit recevoir une aide psychosociale et l'interruption de la grossesse, si elle s'avère appropriée, peut être proposée.

Anémies hémolytiques V : anomalies héréditaires de l'hémoglobine — maladie à cellules falciformes

Sommaire

Anémie à cellules falciformes 82

Trait dépanocytaire 83

Autres troubles drépanocytaires 83

Autres anomalies structurelles de l'hémoglobine 84

1 Anémie à cellules falciformes

L'anémie à cellules falciformes (anémie à cellules falciformes homozygote) est une anémie hémolytique chronique provoquée par une mutation ponctuelle du gène de la globine β entraînant une substitution de la valine pour l'acide glutamique en position 6 sur la chaîne de la globine. Ceci rend la Hb S insoluble sous sa forme désoxygénée. Les chaînes insolubles cristallisent dans les érythrocytes en provoquant une déformation en forme de lame de faux (Fig. 17.1) et une occlusion vasculaire. La maladie est plus répandue chez les Africains (1/5 Africains de l'Ouest sont porteurs — ils sont protégés contre le falciparum malarial). Le gène mutant apparaît aussi dans d'autres parties du monde où la malaria est ou a été prévalente, par exemple le Moyen-Orient, l'Extrême-Orient et le sous-continent indien.

1.1 Caractéristiques cliniques

Elles sont semblables à celles des autres anémies hémolytiques chroniques et sont marquées par différents types de crises.

1. Occlusion des petits vaisseaux provoquée par une augmentation de la déformation en lame de faux ; les facteurs déclenchants habituels sont les infections, la déshydratation, l'acidose et la désoxygénation. La douleur abdominale est due à l'infarctus des organes abdominaux, la douleur osseuse apparaît dans le dos, le bassin, les côtes et les os longs. L'infarctus peut affecter le système nerveux central — en provoquant un accident vasculaire cérébral ou des crises épileptiques — les poumons, la rate ou les reins. Chez l'enfant, le « syndrome main-pied » est provoqué par un infarctus des métaphyses des os courts.
2. Crise de séquestration viscérale provoquée par la déformation falciforme avec formation d'un pool d'érythrocytes dans le foie, la rate ou les poumons. La séquestration pulmonaire est partiellement responsable du syndrome thora-

cique aigu bien que l'infarctus et l'infection y contribuent.

3. Crises aplasiques consécutives à une infection par le parvovirus B19. Celle-ci entraîne un arrêt temporaire de l'érythropoïèse qui reste sans conséquence chez les individus bien portants, mais, chez les patients chez qui la survie des érythrocytes est réduite, comme l'Hb SS, elle peut provoquer rapidement une anémie grave nécessitant une transfusion sanguine.
- Sensibilité accrue aux infections. La fonction splénique est réduite parce que l'infarctus entraîne une auto-splénectomie dans les cas graves chez l'enfant. Les infections à pneumocoque peuvent provoquer une pneumonie et une méningite. L'infarctus de la muqueuse intestinale prédispose à l'infection par *Salmonella* et une ostéomyélite peut en résulter.
 - Les autres caractéristiques cliniques incluent les lithiases vésiculaires pigmentaires avec cholécystite, des ulcères de jambe chroniques, une nécrose avasculaire des têtes fémorales et humérales (Fig. 17.2) ou d'autres os, une cardiomyopathie, une rétinopathie proliférative et une nécrose papillaire rénale (entraînant une polyurie, une insuffisance de concentration de l'urine et une tendance à la déshydratation).

1.2 Signes biologiques

- Le taux d'hémoglobine atteint 7-9 g/dl, mais les symptômes d'anémie sont habituellement légers (la courbe de dissociation de l'O₂ de l'Hb S est déplacée vers la droite).
- Le frottis sanguin montre des cellules falciformes et souvent des caractéristiques d'atrophie splénique (voir Fig. 17.1).
- Les examens de dépistage de la falciformation montrent une augmentation de la turbidité du sang après désoxygénation (par exemple avec le dithionate ou le Na₂HPO₄). L'électrophorèse de l'hémoglobine (Fig. 17.5) montre une hémoglobine avec migration anormale. Dans l'Hb SS, l'Hb A est absente. Le taux d'Hb F est habituellement légèrement augmenté (5-10 %).

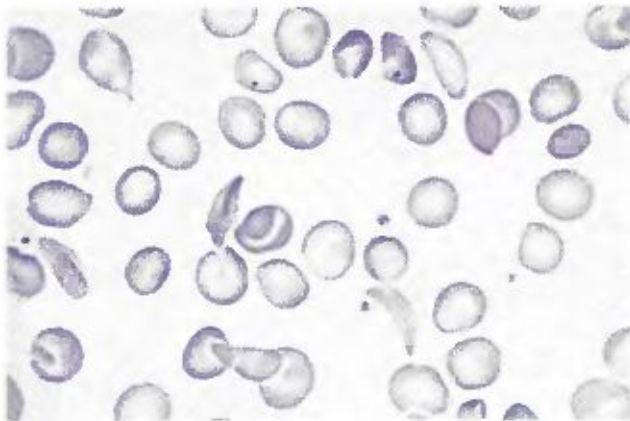


FIG. 17.1 Anémie à cellules falciformes (Hb SS) : frottis de sang périphérique montrant des cellules falciformes, de l'anisocytose et des modifications dues à l'hyposplénisme (cellules cibles, corpuscules de Howell-Jolly).



FIG. 17.2 Anémie à cellules falciformes : modifications osseuses. Radiographie montrant une nécrose avasculaire de la tête humérale.

1.3 Traitement

- Général — éviter les facteurs déclenchants connus des crises de l'anémie falciforme, principalement la déshydratation et les infections. Administrer de l'acide folique, un vaccin contre le pneumocoque, le Hib et le méningocoque, et de la pénicilline orale, indéfiniment, pour compenser l'atrophie splénique.
- La crise vaso-occlusive est traitée par hydratation, habituellement à l'aide de sérum physiologique, analgésique (par exemple infusion sous-cutanée de morphine) ; O₂ en cas d'hypoxie ; antibiotiques en cas d'infection.
- Transfusion de globules rouges en cas d'anémie grave (séquestration ou crise aplasique) ou sous forme de programme thérapeutique de 3-6 mois pour les patients présentant des crises récidivant fréquemment ou pendant 2-3 ans après une crise atteignant le système nerveux central.
- La falciformation grave ou les crises de séquestration (par exemple « syndrome thoracique » et AVC) sont traitées en phase aiguë par exsanguino-transfusion pour abaisser les taux d'Hb S à moins de 30%. Les patientes enceintes et les patients subissant une anesthésie générale peuvent avoir

besoin d'une transfusion pour réduire les taux d'Hb S sous 30 %.

- Hydroxyurée par voie orale (20-40 mg/kg/jour) réduit à la fois la fréquence et la durée des crises d'anémie falciforme. Bien que son mode d'action soit inconnu, augmente la production d'Hb F, diminue la concentration intracellulaire de Hb S en augmentant le VCM et inhibe les interactions prothrombotiques entre les cellules falciformes et l'endothélium.
- Transplantation de moelle osseuse dans des cas sélectionnés.
- Le placement de prothèses articulaires peut être nécessaire en cas de nécrose avasculaire (hanches et épaules).
- Traitement chélateur du fer pour les patients souffrant de surcharge en fer provoquée par des transfusions multiples.

2 Trait dépranocyttaire

Le trait drépanocytaire est une affection bénigne sans anémie et habituellement asymptomatique. Une hématurie et des crises vaso-occlusives peuvent survenir occasionnellement. Un conseil génétique doit être proposé aux porteurs.

3 Autres troubles drépanocytaires

L'hémoglobine S peut apparaître en combinaison avec d'autres anomalies génétiques de l'hémoglobine (composés hétérozygotes). La Hb S/thalassémie β (Fig. 17.3) ressemble cliniquement à la Hb SS mais la rate reste habituellement

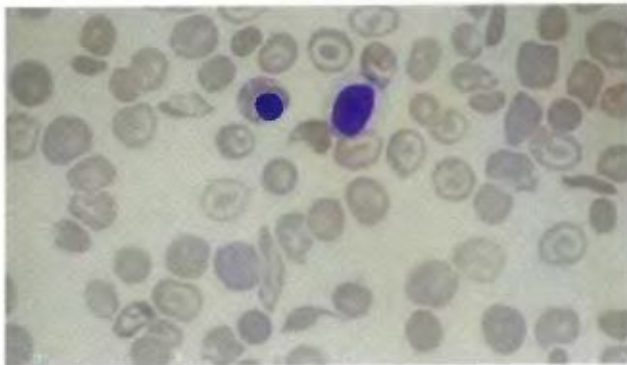


FIG. 17.3 Anémie à cellules falciformes/thalassémie β (Hb S/thal β) : frottis sanguin périphérique. Cellules en cocarde, hypochromasie et faible volume corpusculaire moyen (VCM) sont caractéristiques.

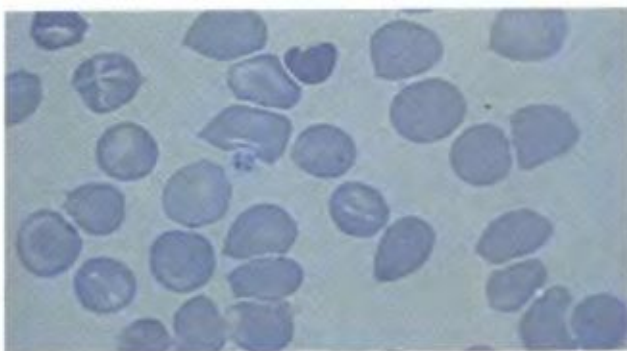


FIG. 17.4 Anémie à cellules falciformes/hémoglobine C (Hb SC) : frottis de sang périphérique montrant moins de cellules falciformes, des cellules fortement colorées irrégulièrement contractées, des cellules en bateau ; des modifications hypaspléniques graves et moins d'érythrocytes nucléés.

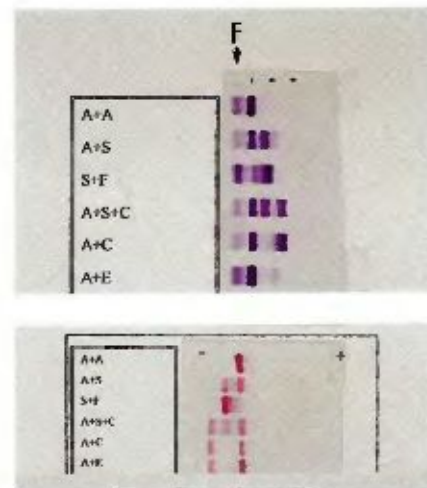


FIG. 17.5 Électrophorèse de l'hémoglobine. Un lysat d'érythrocytes est appliqué sur un gel et un courant électronique est appliqué. Le panneau supérieur montre la migration des différentes hémoglobines dans un gel d'agar acide (pH 6,0) et le panneau inférieur montre la migration dans l'acétate de cellulose à pH alcalin. Les hémoglobines S et D et les hémoglobines A₂, C et E migrent ensemble sur l'acétate de cellulose et doivent être différenciées par électrophorèse sur agar acide.

hypertrophiée et le VCM est diminué. La maladie à Hb SC (Fig. 17.4) présente une gravité variant de légère à impossible à distinguer de l'anémie à cellules falciformes ; les complications thrombotiques sont particulièrement fréquentes.

4 Autres anomalies structurales de l'hémoglobine

De nombreuses autres mutations des gènes des chaînes α ou β ont été identifiées. La plupart de celles dont la fréquence est significative dans la population ne sont pas associées à une symptomatologie clinique.

Insuffisance médullaire

Sommaire

Anémie aplastique 86

Aplasia érythrocytaire 87

Anémies dysérythropoïétiques congénitales 88

L'insuffisance médullaire se définit comme l'incapacité de la moelle osseuse de produire suffisamment d'érythrocytes, de leucocytes et de plaquettes. Ses causes sont énumérées au Tableau 18.1. La moelle osseuse peut être hypoplastique ou aplastique, avec réduction des cellules hématopoïétiques et agrandissement des espaces graisseux. Ou bien, les cellules hématopoïétiques peuvent être remplacées par des cellules anormales ou des cellules malignes d'origine médullaire (primitives) ou infiltrantes (secondaires).

Caractéristiques cliniques

- Symptômes et signes d'anémie, d'infections et d'hématomes ou saignements faciles.
- Symptômes et signes résultant de la cause sous-jacente, par exemple effets secondaires d'une chimiothérapie.

Signes biologiques

- Anémie, leucopénie et thrombocytopénie de gravité variable.
- Le frottis sanguin montre des érythrocytes circulants et des précurseurs des leucocytes (frottis leucoérythroblastique) résultant d'une infiltration de la moelle osseuse (voir Chapitre 34) ou peut présenter des signes d'hémopathie maligne primitive, par exemple blastes leucémiques circulants.
- L'aspiration de la moelle osseuse et parfois la biopsie médullaire sont nécessaires pour définir la cause (Fig. 18.1).

Diagnostic différentiel

- Une pancytopénie (diminution des trois lignées cellulaires hématopoïétiques) peut aussi résulter d'une accélération de la destruction cellulaire (par exemple suite à une destruction auto-immune) ou par la formation d'un pool cellulaire (par exemple dans une rate hypertrophiée).

Traitement

- Suppression de toutes les causes connues, les médicaments par exemple.
- Traitement de soutien avec des composants sanguins appropriés (voir Chapitre 37) et des antimicrobiens (voir Chapitre 39).
- Le traitement spécifique est examiné séparément avec les maladies spécifiques.

TABLEAU 18.1 Insuffisance médullaire.

Diminution primitive des cellules hématopoïétiques

Anémie aplasique

Remplacement de la moelle par des cellules malignes

Primitive — leucémie, myélome, lymphome
Secondaire — par ex. carcinome

Hématopoïèse inefficace

Myélodysplasie, anémie mégalo-blastique

Infiltration par un tissu anormal

Myélofibrose
Rarement, maladie de Gaucher, amyloïdose, ostéopétrose

1 Anémie aplastique

Il s'agit d'une pancytopénie chronique associée à une hypoplastie de la moelle osseuse. Les cellules souches de la moelle sont diminuées, les espaces gras sont agrandis (rapport graisse/hématopoïèse > 75 : 25 %) et les signes de malignité sont absents. Le microenvironnement de la moelle est intact.

1.1 Étiologie et pathogenèse

La maladie peut être congénitale ou acquise (Tableau 18.2).

- L'anémie aplastique congénitale peut être transmise de manière autosomique récessive (type Fanconi) ; rarement associée à la dyskératose congénitale.
- La cause de l'anémie aplastique acquise est identifiable dans 50 % des cas (infection virale, exposition à un rayonnement ou à un médicament). La cause des autres cas reste inconnue mais peut impliquer une réaction immunitaire dirigée contre les cellules souches de la moelle.

1.2 Caractéristiques cliniques

- Elle se présente à tout âge, dans les deux sexes, son incidence s'élève à 2-5 cas/million.
- Apparition rapide (sur quelques jours) ou lente (en quelques semaines ou quelques mois).
- Les symptômes et les signes sont provoqués par l'insuffisance de la moelle osseuse (voir ci-dessus).
- Le foie, la rate et les nœuds lymphatiques ne sont pas augmentés de volume.
- Anémie de Fanconi (Fig. 18.2) : elle se présente habituellement dans l'enfance. Les signes associés peuvent inclure des anomalies du squelette et du système rénal, une microcéphalie et une modification de la pigmentation cutanée. Dans la dyskératose congénitale, on observe des modifications de la peau, de la pilosité et des ongles.

TABLEAU 18.2 Causes d'anémie aplastique.

Congénitale

Fanconi
Autre, par exemple dyskératose congénitale

Acquise

Idiopathique

Secondaire

Inévitable (médicaments cytotoxiques, rayonnement)

Idiosyncrasie

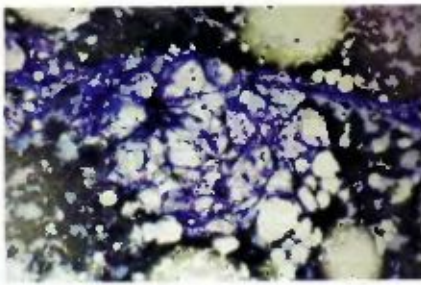
Médicaments, par ex. chloramphénicol, sulfamidés, or, chlorpromazine, carbimazole

Agents chimiques/toxines, par ex. benzène.

Infections, par ex. hépatite (non-A, non-B, non-C)

Associée à une hémopathie maligne, par ex. leucémie lymphoblastique aiguë

Autre, par ex. association avec une hémoglobinurie nocturne paroxystique



a



b

FIG. 18.1 Anémie aplastique : (a) aspiration de moelle osseuse et (b) biopsie par trépano-ponction montrant une diminution de la cellularité avec agrandissement de l'espace graisseux.



FIG. 18.2 anémie aplastique : Anémie de Fanconi, avec déformations multiples du squelette des membres supérieurs.

1.3 Signes biologiques

- L'anémie est normocytaire ou légèrement macrocytaire avec un faible nombre de réticulocytes.
- La leucopénie est habituelle avec un taux de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ ($< 0,2 \times 10^9/l$ dans les cas graves).
- La thrombopénie est habituelle ($< 2 \times 10^9/l$ dans les cas graves).
- La moelle osseuse est hypoplastique avec des espaces graisseux $> 75\%$. Les cellules hématopoïétiques restantes apparaissent normales. Le nombre de mégacaryocytes est particulièrement réduit.
- Dans l'anémie de Fanconi, les chromosomes lymphocytaires montrent des cassures aléatoires.

1.4 Traitement spécifique

- Le traitement immunosuppresseur, par exemple globuline antilymphocytaire (GAL), de cheval ou de lapin administrée par voie intraveineuse pendant plusieurs jours, corticostéroïdes et cyclosporine (seule ou avec GAL) améliore la fonction médullaire dans 50-70 % des cas graves.
- Les androgènes (par ex. oxymétholone) peuvent être utiles dans l'anémie de Fanconi et dans l'anémie aplastique acquise.
- La transplantation de moelle osseuse apporte une guérison totale dans les cas graves, à condition que le donneur soit une sœur ou un frère HLA compatible. Les meilleurs résultats

(60-70 % de guérison) sont obtenus chez les patients jeunes (< 20 ans).

- Les facteurs de croissance hématopoïétiques, le facteur stimulant les colonies de granulocytes ou le facteur stimulant les colonies de granulocytes-macrophages peuvent augmenter temporairement le nombre de neutrophiles mais ils n'offrent aucun bénéfice à long terme sur l'anomalie sous-jacente de la moelle osseuse.

2 Aplasie érythrocytaire

L'aplasie érythrocytaire est l'anémie provoquée par la réduction de la production d'érythrocytes par la moelle osseuse. Les érythroblastes sont absents ou gravement diminués dans la moelle, de même que les réticulocytes dans le sang périphérique, sans anomalie des autres lignées cellulaires.

2.1 Caractéristiques cliniques et biologiques

Une forme congénitale rare (anémie de Diamond-Blackfan) est fréquemment associée à d'autres malformations somatiques. L'aplasie érythrocytaire acquise peut être provoquée par des médicaments (par ex. azathioprine, isoniazide), être associée à des maladies auto-immunes (par ex. lupus érythémateux disséminé, des hémopathies malignes (par ex. leucémie lymphocytaire chronique) ou à un thymome (voir Chapitre 34).

Une aplasie érythrocytaire transitoire peut apparaître après une infection par le parvovirus B19 et peut entraîner une réduction profonde mais temporaire de la production d'érythrocytes avec anémie grave chez les patients atteints d'un trouble hémolytique (par ex. « crise aplastique » dans la sphérocytose héréditaire ou l'anémie à cellules falciformes).

2.2 Traitement

La traitement de l'affection sous-jacente (par ex. résection chirurgicale d'un thymome) est nécessaire. Des transfusions de globules rouges et un traitement chélateur du fer peuvent être nécessaires. Un traitement immunosuppresseur (par ex. prednisolone, cyclosporine, GAL) est utile chez des patients sélectionnés atteints d'aplasie érythrocytaire congénitale ou acquise.

3 Anémies dysérythropoïétiques congénitales

Les anémies dysérythropoïétiques congénitales forment un groupe rare d'affections héréditaires récessives avec anémie chronique résultant d'une maturation anormale des cellules érythroïdes de la moelle. Les précurseurs des érythrocytes montrent habituellement des anomalies morphologiques marquées, par exemple des normoblastes bi- ou trinocléaires.

CHAPITRE

19

Hémopathies malignes : mécanismes de base

Sommaire

Néoplasies 90

Preuve de clonalité 91

Techniques 92

1 Néoplasies

On pense que les hémopathies malignes (Tableau 19.1) se développent à partir d'une seule cellule de la moelle osseuse, du thymus ou du système lymphatique périphérique. Cette cellule subit des modifications génétiques (mutations) aboutissant à la transformation maligne. Des mitoses successives forment un clone de cellules dérivées de la cellule mère. Des mutations supplémentaires peuvent former des sous-clones (évolution clonale). Les cellules transformées prolifèrent excessivement et/ou résistent à l'apoptose. Elles restent souvent figées à un stade de différenciation particulier.

1.1 Causes de néoplasie

La néoplasie résulte d'une interaction complexe de mécanismes génétiques et de mécanismes environnementaux (Fig. 19.1)

1. Prédisposition génétique. Certaines affections héréditaires (par exemple syndrome de Down, trisomie 21) et des affections associées à une réparation défectueuse de l'ADN (par exemple anémie de Fanconi) ou à une immunosuppression (par exemple ataxie-télangiectasies).
2. Infection virale. Le virus de la leucémie humaine à cellules T (HTLV-1) s'incorpore au génome des cellules T et sous-tend le lymphome à cellules T de l'adulte (voir Chapitre 26). D'autres virus prédisposent par immunosuppression aux affections malignes (par exemple VIH). Il existe des preuves épidémiologiques de l'implication du virus d'Epstein-Barr dans le lymphome de Burkitt.
3. Les rayonnements ionisants provoquent des mutations de l'ADN et augmentent le risque d'hémopathie maligne.
4. Des toxiques/produits chimiques par exemple le benzène et des composés chimiques organiques peuvent prédisposer à la leucémie et à la myélodysplasie (MDS).
5. Médicaments. Les agents alkylants (par exemple melphalan, mustine) et d'autres formes de chimiothérapie prédisposent à la MDS ou à la leucémie myéloïde aiguë.

1.2 Mécanismes de la transformation maligne

L'altération de l'expression de trois types de gènes sous-tend la pathogénèse en plusieurs étapes des hémopathies malignes.

1.2.1 Oncogènes

Ces gènes produisent des protéines provoquant la transformation néoplasique. Les oncogènes dérivent des gènes cellulaires normaux (proto-oncogènes) codant pour les protéines habituellement impliquées dans l'un ou l'autre stade de la transduction du signal cellulaire, de la transcription génique, du cycle cellulaire, de la survie cellulaire/apoptose ou de la différenciation. L'activation et l'expression inappropriées d'un oncogène peuvent provoquer la transformation. L'activation des oncogènes peut être provoquée par amplification, mutation ponctuelle ou translocation (la plus fréquente dans les hémopathies malignes) d'un locus chromosomique à un autre. La translocation peut aboutir à une modification quantitative de l'expression (par exemple translocation MYC du locus de la chaîne lourde d'immunoglobuline dans la néoplasie lymphoïde, t(8;14) ou une modification qualitative en joignant la totalité ou une partie de l'oncogène à un autre gène pour former un gène de fusion (par exemple translocation ABL à la zone du groupe des points de cassure [BCR] pour former BCR-ABL en LMC, t(9;22)).

1.2.2 Anti-oncogènes

Les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs (par ex. *p53*) codent les protéines jouant un rôle critique dans la suppression de la croissance cellulaire. Une délétion de chromosome peut éliminer les gènes suppresseurs de tumeurs d'un allèle ; la délétion, ou la mutation de l'allèle restant peut provoquer une croissance cellulaire incontrôlée.

1.2.3 Inhibition de l'apoptose

Les cellules malignes présentent souvent une résistance à l'apoptose. Le produit du gène BCL-2 inhibe l'apoptose et son expression est augmentée dans certaines translocations chromosomiques (par ex. dans le LNH)

TABLEAU 19.1 Classification des hémopathies malignes.

	Aiguë	Chronique
Lymphoïde	Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et sous types	Leucémie lymphocytaire chronique (LLC) et variantes Lymphome non hodgkinien (LNH) Lymphome de Hodgkin (LH) Myélome multiple et variantes
Myéloïde	Leucémie myéloïde aiguë (LMA) et sous types	Leucémie myéloïde chronique (LMC) et variantes Myélodysplasie (MDS) Affections myéloprolifératives

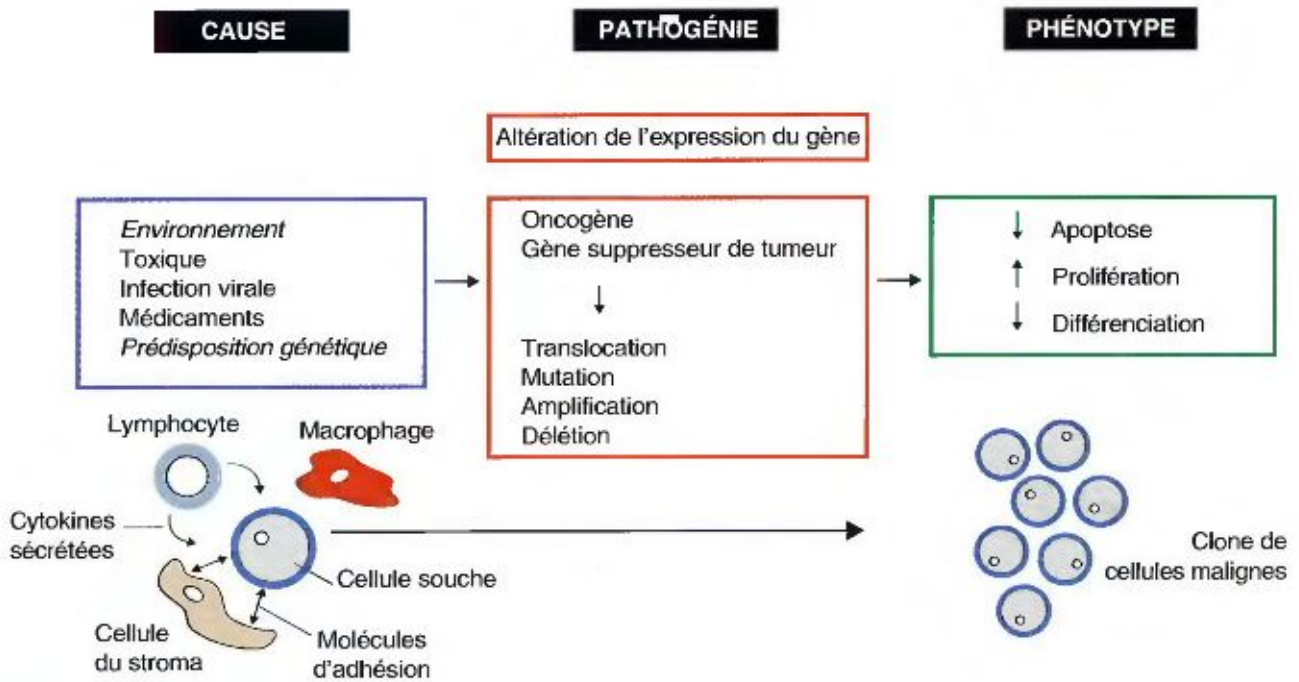


FIG. 19.1 Pathogénie des hémopathies malignes.

2 Preuve de clonalité

Une population de cellules est considérée comme clonale (dérivée d'une seule cellule par mitose) si ces cellules possèdent une partie ou la totalité des caractéristiques suivantes.

- Anomalie chromosomique acquise identique, par ex. chromosome Ph (voir Fig. 20.1) ou mutation punctiforme dans un gène isolé.
- Réarrangement clonal d'une immunoglobuline ou d'un gène de récepteur de cellule T dans la néoplasie lymphoïde.
- Restriction dans une néoplasie lymphoïde à cellules B de l'expression d'une seule chaîne légère κ ou λ , mais pas des deux comme dans les cellules B polyclonales.
- Restriction du polymorphisme sur la longueur d'un fragment dans laquelle la restriction de taille d'un fragment d'ADN sur le chromosome X est analysée. Chez la femme, deux fragments dérivés des deux chromosomes X seront trouvés dans les populations polyclonales, les deux fragments étant transcriptionnellement actifs et hypométhylés. Dans les tumeurs, une seule taille de fragment est hypométhylée de même qu'un seul chromosome X est actif.

2.1 Maladie résiduelle (Fig. 19.2)

Au moment où le diagnostic d'hémopathie maligne est posé, le patient possédera environ 10^{13} - 10^{14} cellules malignes. Même si le traitement divise par 1 000 le nombre de cellules tumorales, il en reste 10^{10} et ce nombre peut être inférieur au seuil de détection conventionnel. Grâce aux techniques immuno-

logiques ou moléculaires modernes, les cellules malignes résiduelles peuvent être détectées dans le sang ou dans la moelle des patients qui sont en rémission complète sur le plan clinique comme sur le plan de la microscopie en lumière normale.

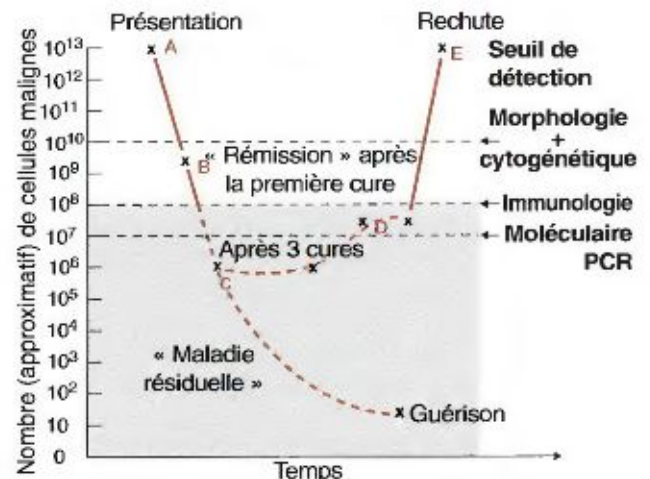


FIG. 19.2 Maladie résiduelle. Une maladie morphologiquement évidente (par ex. en cas de LMA) existe quand le patient se présente pour la première fois (A). À la rémission (B), en l'absence de toute preuve morphologique de la maladie, il reste un nombre important de cellules malignes et la maladie peut être détectée à l'aide de techniques immunologiques et moléculaires. En (C), aucune maladie n'est détectable, mais une maladie résiduelle peut être présente. En (D), la maladie est détectable à nouveau et, dans cet exemple-ci, précède une rechute avérée (E).

3 Techniques

Ces techniques (voir Chapitre 7) incluent :

- des techniques immunologiques, particulièrement si les cellules malignes résiduelles portent un phénotype anormal caractéristique ;
- analyse chromosomique et FISH (p. 27) ; et
- méthodes moléculaires utilisant la réaction de polymérisation en chaîne, qui sont les plus sensibles (elles détecteront une cellule maligne parmi jusqu'à 10^5 cellules normales).

Leucémie myéloïde chronique

Sommaire

Étiologie et physiopathologie 94

Caractéristiques cliniques 94

Examens de laboratoire 94

Évolution et progression 94

Traitement 95

C'est une affection myéloproliférative clonale caractérisée par un accroissement des neutrophiles et de leurs précurseurs dans le sang périphérique avec augmentation de la cellularité de la moelle suite à un excès de précurseurs des granulocytes. Chez plus de 95% des patients, les cellules leucémiques présentent une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22, t(9;22). Le chromosome 22 dérivé est appelé chromosome Philadelphie (Ph) (Fig. 20.1). Cette maladie passe habituellement d'une phase chronique relativement stable à une phase active de leucémie aiguë (transformation blastique).

1 Étiologie et physiopathologie

L'étiologie est inconnue. L'exposition à un rayonnement ionisant est un facteur de risque.

L'oncogène ABL subit une translocation du chromosome 9 vers la zone des points de cassure (BCR) du chromosome 22 pour former un gène de fusion BCR-ABL (voir Fig. 20.1). Ce gène de fusion code une protéine de 210 kDa possédant une activité tyrosine kinase fortement accrue. La maladie trouve son origine dans les cellules souches car le chromosome Ph est présent dans les précurseurs érythroïdes, granulocytaires, mégacaryocytaires et lymphoïdes T. De rares cas montrent des translocations variantes ou sont Ph négatifs mais montrent le gène de fusion BCR-ABL. L'anomalie du chromosome Ph peut également apparaître dans la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA, voir Chapitre 22).

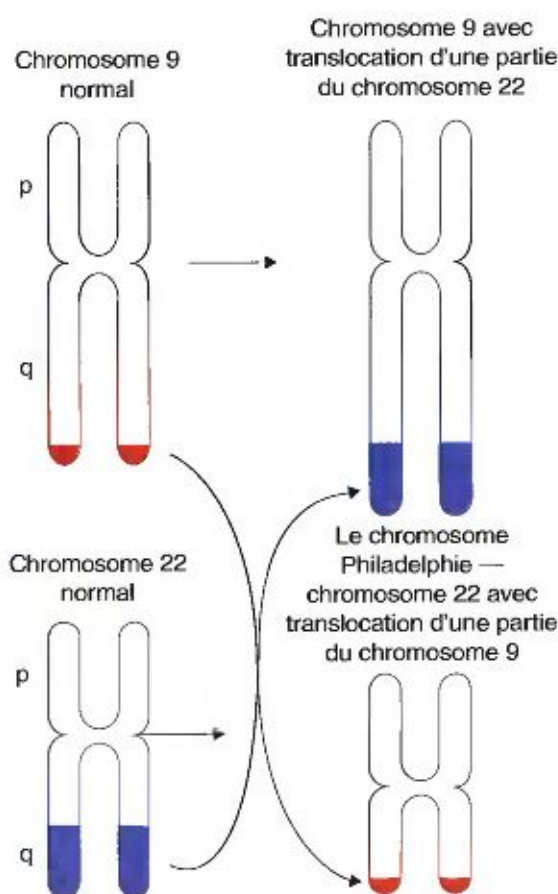


FIG. 20.1 Le chromosome Philadelphie est un chromosome 22 anormal issu d'une translocation d'une partie du bras long (q) du chromosome 22 sur le chromosome 9, et d'une translocation réciproque d'une partie du chromosome 9, incluant l'oncogène ABL, dans une zone de groupe de points de cassure (BCR) spécifique du chromosome 22. Il en résulte un gène de fusion sur le chromosome 22 dérivé qui aboutit à la synthèse d'une protéine anormale avec une activité tyrosine kinase beaucoup plus importante que celle de la protéine ABL normale.

2 Caractéristiques cliniques

- Survient à tout âge (rapport hommes/femmes égal, incidence de $15/10^6$ cas/million).
- Les patients se présentent généralement en phase chronique.
- Les symptômes présentés incluent une perte de poids, des sueurs nocturnes, des démangeaisons, une douleur dans l'hypochondre gauche, de la goutte.
- Le priapisme, les troubles visuels et les céphalées provoqués par une hyperviscosité (nombre de leucocytes $> 250 \times 10^9/l$) sont moins fréquents.
- Splénomégalie, souvent massive, dans plus de 90 % des cas.
- Certains sont découverts lors d'examens sanguins de routine.

3 Examens de laboratoire

- Leucocytose (souvent $50 \times 10^9/l$ ou plus), formée principalement de neutrophiles et de myélocytes (Fig. 20.2).
- Les basophiles peuvent être augmentés.
- Le nombre des plaquettes peut être accru, normal ou bas et une anémie peut être présente.
- Faible score de phosphatases alcalines leucocytaires, augmentation des taux sériques de la B_{12} et de la protéine fixant la B_{12} (transcobalamine I).
- Augmentation du taux sérique de l'acide urique.

La moelle osseuse est hypercellulaire avec augmentation du rapport myéloïdes/érythroïdes (voir Chapitre 1).

4 Évolution et progression

Les patients se sentent généralement bien « en phase chronique ». La cause principale de décès est la transformation en leucémie aiguë (Fig. 20.3) (80 % LMA, 20 % LLA, avec une

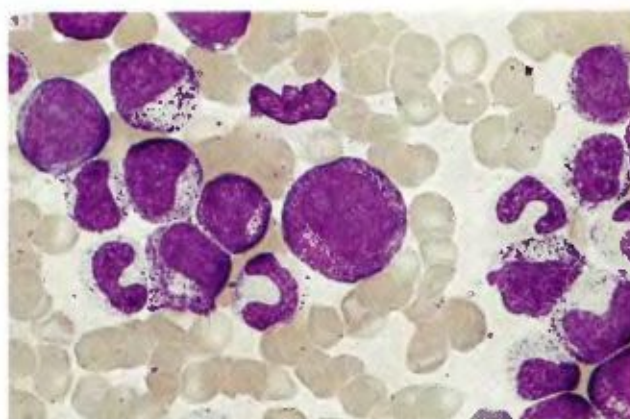


FIG. 20.2 Leucémie myéloïde chronique (phase chronique) : frottis de sang périphérique, montrant des granulocytes immatures (myélocytes, métamyélocytes) dans le sang périphérique.

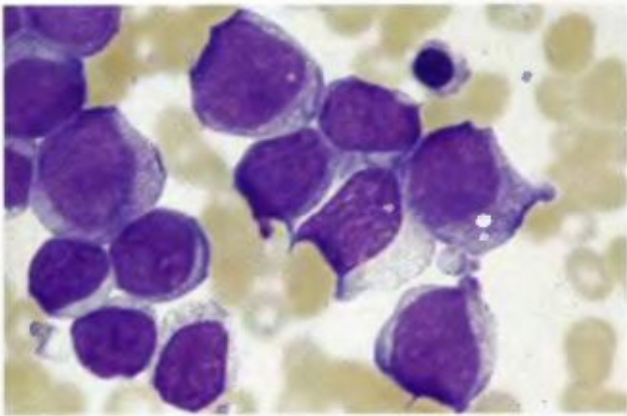


FIG. 20.3 Leucémie myéloïde chronique : transformation blastique. Il y a remplacement par des blastes homogènes.

proportion montrant une population mixte de blastes), pouvant apparaître à n'importe quel stade, même lors de la présentation. La survie médiane atteint actuellement environ 4 ans. On a entrepris une stadification afin d'émettre un pronostic en utilisant l'âge, la taille de la rate, les blastes dans le sang et le nombre de plaquettes. Il peut exister une phase accélérée dans laquelle surviennent une anémie, une thrombocytopénie, une splénomégalie et une fibrose médullaire. La transformation s'accompagne habituellement d'anomalies morphologiques et chromosomiques.

5 Traitement

5.1 Phase chronique

- L'hydroxyurée maîtrisera l'augmentation du nombre de leucocytes.
- L'interféron (IFN) α peut également limiter le nombre de leucocytes et peut retarder la transformation aiguë et prolonger la survie générale de 1-2 ans. Les meilleurs répondeurs à l'IFN deviennent Ph-négatifs, mais restent habituellement BCR-ABL positifs et bénéficient du meilleur pronostic, mais ils doivent continuer l'IFN. Les traitements combinés, par exemple IFN + cytosine arabinoïde, peuvent s'avérer plus efficaces que l'IFN seul.
- Allopurinol pour prévenir l'hyperuricémie.
- La transplantation avant l'âge de 50 ans de cellules souches allogéniques (TCS) provenant d'un frère ou d'une sœur HLA compatible offre 70 % de chances de guérison en phase chronique mais 30 % ou moins quand l'accélération a eu lieu. La TCS de donneurs non apparentés HLA compatibles obtient moins de succès dans la guérison de la maladie en raison d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité. La transfusion de lymphocytes du donneur peut être précieuse pour éliminer les cellules BCR-ABL positives en cas de rechute après TCS.
- Un inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase (STI-571) codée par BCR-ABL rend la moelle Ph-négative dans une grande proportion des cas et peut améliorer le traitement de la LCM.

5.2 Phase aiguë

Le même traitement que celui des leucémies aiguës, LMA ou LLA, peut être administré mais le pronostic est mauvais. L'évaluation de STI-571 est actuellement en cours.

Myélodysplasie

Sommaire

Étiologie et pathogénie 98

Caractéristiques cliniques 98

Examens de laboratoire 98

Diagnostic différentiel 98

Évolution et progression 98

Traitement 98

C'est une affection clonale de la cellule souche hématopoïétique caractérisée par des cytopénies dans le sang périphérique, affectant plus d'une lignée, associées à une moelle cellulaire, indiquant une hématopoïèse inefficace.

1 Étiologie et pathogénie

La myélodysplasie (MDS) peut être primitive (de novo) ou être la conséquence d'une chimiothérapie/radiothérapie antérieure (secondaire). Des anomalies des chromosomes et des oncogènes apparaissent, par exemple délétions complètes ou partielles des chromosomes 5 ou 7, des mutations ponctuelles dans les oncogènes RAS. La maladie se divise en 5 sous-groupes (Tableau 21.1). Elle peut se transformer en leucémie myéloïde aiguë (LMA) (> 30 % de blastes dans la moelle).

2 Caractéristiques cliniques

- Sa fréquence est la plus élevée chez les personnes âgées mais des adultes jeunes ou même des enfants peuvent en être atteints.
- Insuffisance médullaire (voir Chapitre 18) avec anémie et/ou leucopénie et/ou thrombocytopénie.
- Dans la leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC), la rate peut être augmentée de volume.
- Le syndrome 5q- est un sous-groupe apparaissant particulièrement chez les femmes âgées et s'accompagne d'une augmentation du nombre de plaquettes, d'une macrocytose et a un bon pronostic.

3 Examens de laboratoire

- L'anémie est habituellement macrocytaire.
- La neutropénie est fréquente et les neutrophiles peuvent être hypogranulaires avec pseudo-formes de Pelger. Le nombre de monocytes est augmenté dans la LMMC jusqu'à $> 1,0 \times 10^9/l$
- La moelle osseuse est habituellement hypercellulaire mais elle peut être hypocellulaire et/ou fibrotique.
- Des modifications morphologiques caractéristiques sont observées dans les trois lignées (Fig. 21.1-21.4).

4 Diagnostic différentiel

Celui-ci est très large, en particulier lorsqu'une seule lignée est impliquée chez une personne âgée. Il faut donc exclure d'autres causes d'anémie, par exemple carence, néphropathie, hypothyroïdie, anémie des maladies chroniques ; une partie ou la totalité de ces affections peuvent coexister avec la MDS. Une thrombocytopénie ou une leucopénie peuvent être provoquées par des médicaments, une destruction immunitaire ou un hypersplénisme. La caractéristique de la MDS est l'implication de plus d'une lignée, habituellement des trois. Néanmoins, la distinction entre la MDS, la myélofibrose et l'aplasie peut être difficile chez des patients atteints de pancytopénie. Le médullogramme et la biopsie de moelle sont indispensables pour le diagnostic. La découverte d'une anomalie cytogénétique renforce considérablement ce qui, autrement, pourrait n'être qu'un diagnostic morphologique subjectif.

5 Évolution et progression

Elles dépendent du type de MDS (voir Tableau 21.1). Le degré de cytopénie influence l'incidence des complications et le traitement, tandis que le pourcentage de blastes permet de prédire le risque de développement d'une leucémie aiguë. La mort peut être causée par une infection, une hémorragie, une surcharge en fer due à des transfusions multiples ou à une transformation en LMA.

6 Traitement

- Un traitement de soutien par des transfusions de globules rouges ou de plaquettes et des antibiotiques peut être nécessaire.
- Un traitement chélateur du fer peut être nécessaire chez les polytransfusés chargés en fer dont le pronostic est, par ailleurs, favorable.

TABLEAU 21.1 Classification des syndromes myélodysplasiques

Maladie	Sang périphérique	Moelle osseuse	Survie médiane approximative (mois)
1 Anémie réfractaire*	Blastes < 1 %	Blastes < 5 %	50
2 AR avec sidéroblastes en couronne	Blastes < 1 %	Blastes < 5 % Sidéroblastes en couronne > 15 % du total des érythroblastes	50
3 AREB	Blastes < 5 %	Blastes 5–20 %	11
4 AREB-t	Blastes > 5 %	Blastes 20–30 % ou présence de bâtonnets d'Auer	5
5 LMMC	Comme n'importe laquelle des formes ci-dessus avec > $1,0 \times 10^9/l$ monocytes	Comme n'importe laquelle des formes ci-dessus avec promonocytes	11

* Dans certains cas, une neutropénie ou une thrombocytopénie est présente sans anémie. Ces cas portent le nom d'anémie réfractaire LMMC, leucémie myélo-monocytaire chronique, AR anémic réfractaire, AREB, AR avec excès de blastes, AREB-t, AREB en cours de transformation.

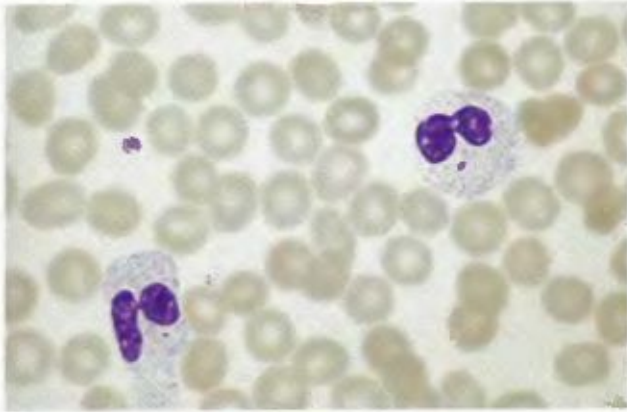


FIG. 21.1 Myélodysplasie : frottis de sang périphérique montrant des neutrophiles hypogranulés avec noyaux bilobés (pseudo-cellules de Pelger).

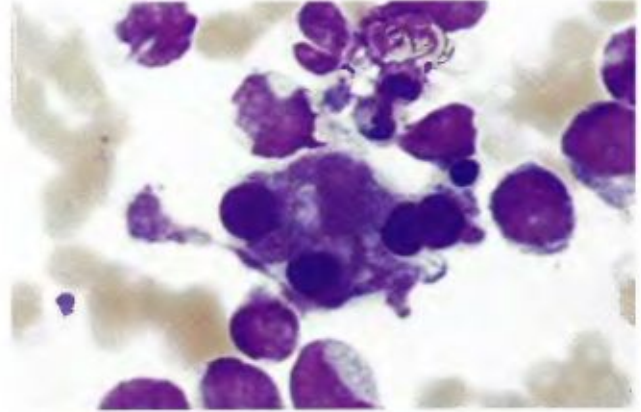


FIG. 21.3 Myélodysplasie : moelle osseuse recueillie par aspiration montrant un blaste granulaire avec cytoplasme coloré en bleu et des cellules myéloïdes hypogranulées en maturation.

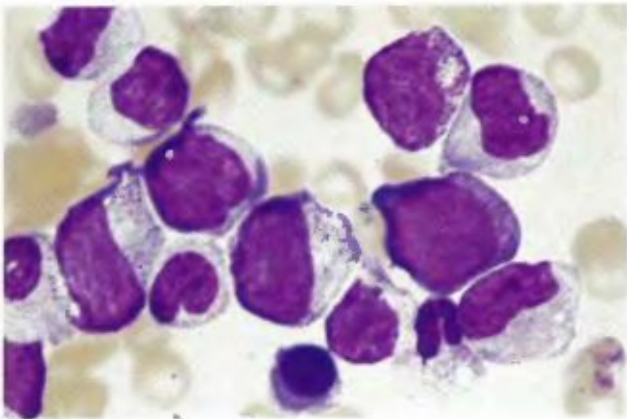


FIG. 21.2 Myélodysplasie : moelle osseuse recueillie par aspiration montrant des micromégacaryocytes mononucléaires et binucléaires.

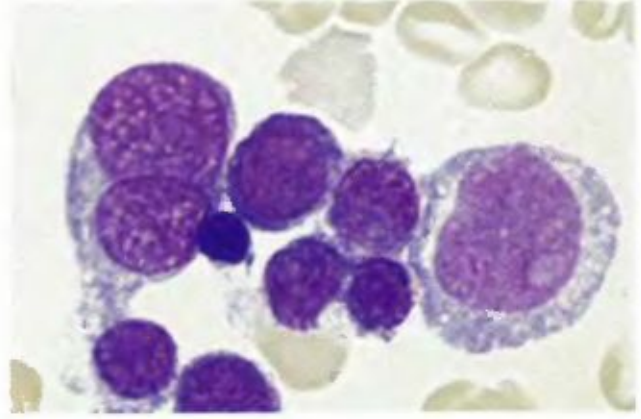


FIG. 21.4 Myélodysplasie : moelle osseuse recueillie par aspiration montrant un érythroblaste et un normoblaste anormal (dysérythropoïèse). Des sidéroblastes en couronne (voir Fig. 10.3) peuvent également apparaître.

- Le facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF) ou celui stimulant les colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) peut être utilisé temporairement pour accroître la production de neutrophiles et de monocytes ; l'érythropoïétine induit une augmentation de l'hémoglobine chez environ 5-15 % des patients atteints d'AR.
- La chimiothérapie avec de faibles doses d'ara-C, d'étoposide, de thioguanine ou de 6-mercaptopurine est utilisée pour maîtriser une prolifération excessive des blastes chez des patients qui ne peuvent pas subir une chimiothérapie à forte dose.
- Des antimétabolites tels la decitabine ou l'ara-C permettent rarement d'obtenir des rémissions parfois complètes.
- Les patients plus jeunes atteints d'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) et d'AREB en transformation (AREB-T) peuvent être traités comme les patients atteints de LMA. La combinaison fludarabine, ara-C, G-CSF ± idarubicine (FLAG ± Ida) est une modalité de chimiothérapie utile. Les rémissions complètes sont moins fréquentes que la LMA *de novo*. La TCS (fratrie ou donneur MIA identique non apparenté) peut guérir de jeunes patients.

Leucémie aiguë

Sommaire

Classification 102

Étiologie et pathogénie 102

Incidence 102

Caractéristiques cliniques 102

Examens de laboratoire 102

Traitement 103

Pronostic 106

La leucémie aiguë est une affection maligne où les blastes hématopoïétiques forment > 30 % des cellules de la moelle osseuse. Habituellement, les cellules primitives s'accumulent dans le sang, infiltrant les autres tissus et provoquent une insuffisance médullaire.

1 Classification

Il existe deux groupes principaux de leucémie aiguë : la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et la leucémie myéloïde (myéloblastique) aiguë (LMA). Dans de rares cas, il s'agit de formes non différenciées ou mixtes. La sous-classification des LLA et des LMA repose sur des critères morphologiques, immunologiques, cytochimiques et cytogénétiques (Tableaux 22.1-22.3).

2 Étiologie et pathogénie

Les cellules malignes présentent habituellement une translocation chromosomique ou une autre mutation de l'ADN affectant les oncogènes et les antioncogènes (voir Chapitre 19). Une LMA peut succéder à une affection myéloproliférative ou myélodysplasique antérieure. Dans la LLA de la lignée B de l'enfance (fréquente), il est prouvé qu'un premier événement, une translocation chromosomique, peut se produire *in utero* et que des événements ultérieurs (? infection) précipitent l'apparition de la LLA.

3 Incidence

Au Royaume-Uni, environ 1000 nouveaux cas (20-25/millions d'habitants) de LMA et autant de LLA apparaissent chaque année. La LLA est l'affection maligne la plus fréquente dans l'enfance (incidence maximale à l'âge de 4 ans), mais elle survient aussi chez l'adulte. La LMA survient à tout âge, mais elle est plus rare que la LLA dans l'enfance et plus fréquente chez les personnes âgées.

4 Caractéristiques cliniques

■ Antécédents récents (< 3 mois) de symptômes provoqués par une insuffisance médullaire (par ex. anémie, formation anormale d'hématomes, saignements anormaux ou infection). Le syndrome de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) avec hémorragies est particulièrement fréquent dans la LMA M3.

- L'augmentation du catabolisme cellulaire peut provoquer de la transpiration, de la fièvre et un malaise général.
- Des adénopathies et une splénomégalie sont souvent fréquentes, particulièrement dans la LLA.
- Infiltration des tissus, par ex. méninges, testicules (plus fréquente dans la LLA), peau, os, gencives avec hypertrophie (LMA M5 ou M4) pouvant faire apparaître des symptômes ou des signes cliniques.

5 Examens de laboratoire

- Anémie, thrombocytopenie et souvent neutropénie.
- Leucocytose possible, provoquée par la présence de blastes dans le sang. La leucopénie est moins fréquente.
- La moelle osseuse montre une infiltration par des blastes (> 30 % et souvent 80-90 % des cellules médullaires).
- La coagulation peut être anormale et une CIVD peut survenir, particulièrement avec la LMA M3.
- L'acide urique sérique, la lactico-déshydrogénase (LDH) peuvent être augmentés.
- L'analyse morphologique (Fig. 22.1-22.12, Tableau 22.1) révèle généralement des granules cytoplasmiques ou des bâtonnets d'Auer (condensations de granules) dans la LMA. Les colorations cytochimiques sont utiles. Les blastes de la LMA possèdent des granules positifs pour le noir Soudan, la myéloperoxydase et la chloracétate estérase, tandis que les monoblastes sont positifs pour les estérases non spécifiques et la butyrate estérase. Les lymphoblastes de la lignée B présentent des blocs de matériel positif pour la coloration par le PAS (- Perodic Acid-Schiff -) et, dans LLA de la lignée T, pour la phosphatase acide.
- Les analyses du phénotype immunologique utilisent des anticorps pour identifier les antigènes cellulaires (beaucoup sont appelés clusters (groupes) de différenciation ou CD, voir Appendice I) corrélés à la lignée et à la maturité (Tableau 22.2). D'autres antigènes, par ex. le TdT et l'immunoglobuline cytoplasmique peuvent être détectés aussi.
- L'analyse cytogénétique donne le diagnostic et des informations sur le pronostic (Tableaux 22.3 et 22.4).

TABLEAU 22.1 Classification franco-américano-britannique (FAB) des leucémies aiguës.

Myéloïde	Lymphoïde
M0 Non différenciée par la morphologie+cytochimie, phénotype immunitaire myéloïde	L1 Petites cellules rapport noyau/cytoplasme élevé
M1 Faible différenciation > 90 % de blastes	L2 Grandes cellules rapport noyau/cytoplasme bas
M2 Différenciée, 30-90 % de blastes	L3 Blastos vacuolaires basophiles
M3 Promyélocytaire : granularité intense, une variante comporte des microgranules	
M4 Myélomonocytaire	
M5a Monocytaire avec différenciation	
M5b Monocytaire sans différenciation	
M6 Différenciation érythroïde, > 50 % de cellules mononucléaires sont érythroïdes	
M7 Mégacaryoblastique	

* Tous les sous-types possèdent > 30 % de blastes dans la moelle osseuse.

TABEAU 22.2 Phénotypes immunitaires des leucémies aiguës.

Maladie	Phénotype immunitaire
LMA	CD33,CD13 Cellules monocytaires : CD14, CD61 Mégacaryoblastes : DC41, CD61 Érythroïde : glycophorine, récepteur de la transferrine (CD71)
LLA	
Précurseurs B précoces (Pro-B)	CD19,TdT
LLA commune	CD10, CD19, cyt CD22,TdT, CD 20
LLA Pré-B	cyIg, CD19, cyt CD22,TdT, CD 20
LLA B	sMlg, CD19, CD20
LLA T	CD7, cyt CD3, TdT

CD34 est un marqueur des cellules souches hématopoïétiques et peut être positif à la fois dans la LMA et la LLA.
LLA, leucémie lymphoblastique aiguë, LMA, leucémie myéloïde aiguë, LLA-B, LLA à cellules B, Cytg, immunoglobuline cytoplasmique, IgM, immunoglobuline de la surface membranaire, LLA-T, LLA à cellules T, TdT désoxynucléotidyl transférase terminale.

TABEAU 22.3 Modifications cytogénétiques dans la leucémie myéloïde aiguë.

Risque favorable
M2: t(8,21) M3: t(15,17) M4 éosinophilie : inversion 16
Mauvais risque
Monosomie 5, monosomie 7 Caryotypes complexes Anomalies 11q23
Risque standard
Tous les autres cas

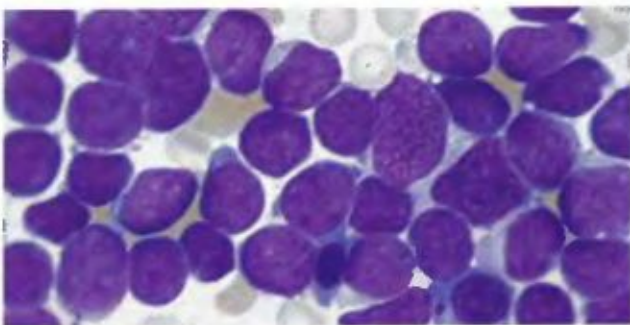


FIG. 22.1 Leucémie lymphoblastique à cellules T (LLA-T) : frottis de moelle montrant un nombre élevé de lymphoblastes avec rapport noyau/cytoplasme élevé.

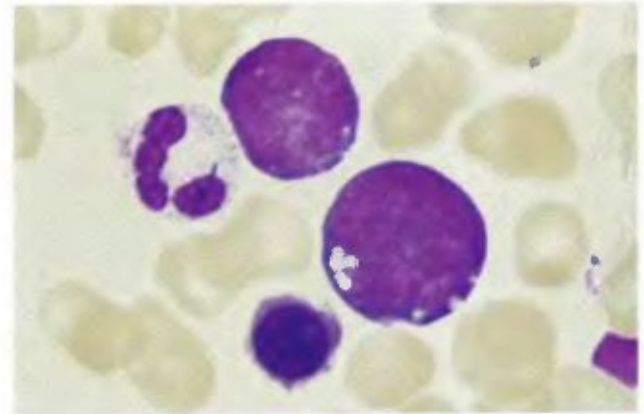


FIG. 22.2 LLA à cellules B : moelle osseuse montrant des blastes de grande taille avec vacuoles et cytoplasme bleu caractéristiques.

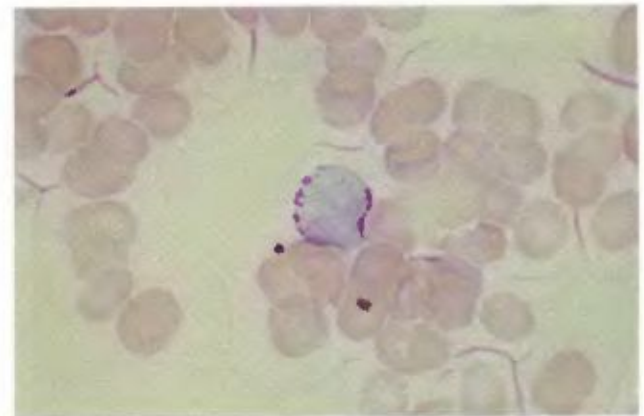


FIG. 22.3 LLA commune : moelle osseuse colorée à l'acide périodique Schiff montrant une positivité en blocs dans les blastes.

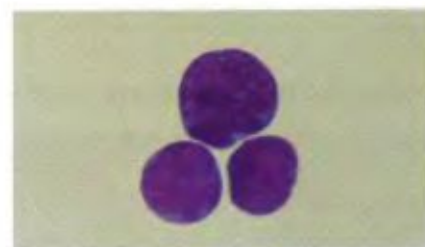


FIG. 22.4 LLA commune : spécimen cytocentrifugé de liquide céphalo-spinal montrant des lymphoblastes.

6 Traitement

La première phase du traitement (rémission-induction) utilise une chimiothérapie combinée à forte dose destinée à réduire ou à éradiquer les cellules leucémiques de la moelle et à rétablir l'hématopoïèse normale. Le traitement qui suit est une chimiothérapie de postinduction. Celle-ci peut être intensive

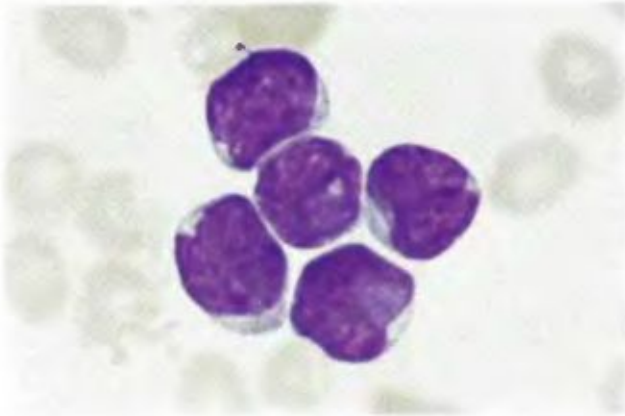


FIG. 22.5 Leucémie myéloïde aiguë : moelle osseuse — M0.

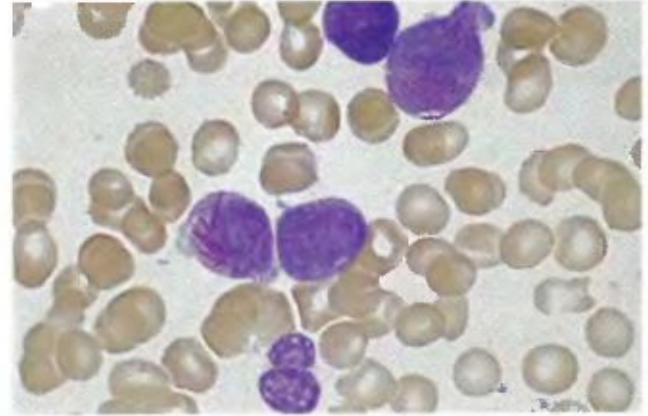


FIG. 22.8 Leucémie myéloïde aiguë : moelle osseuse — M3. Remarquez la cellule avec bâtonnets d'Auer multiples.

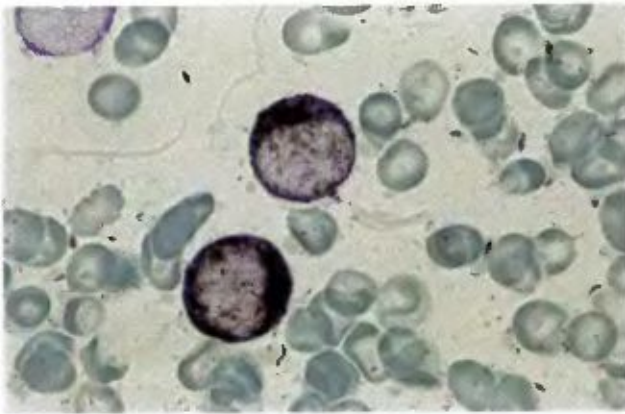


FIG. 22.6 Leucémie myéloïde aiguë : moelle osseuse — M1 (coloration au noir Soudan montrant des granules primaires).

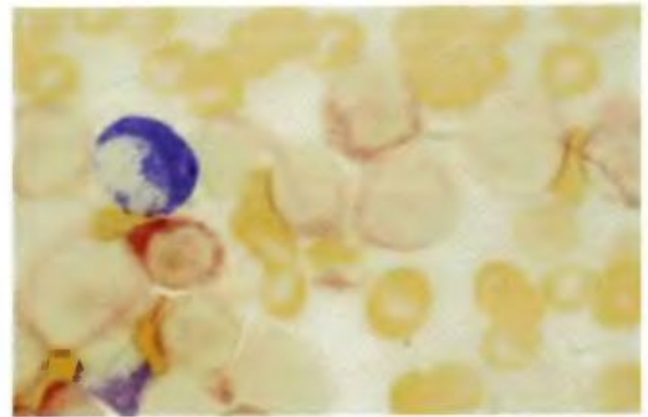


FIG. 22.9 Leucémie myéloïde aiguë : moelle osseuse — M4. Coloration estérase combinée, montrant des myéloblastes (bleus) et des monoblastes (bruns)

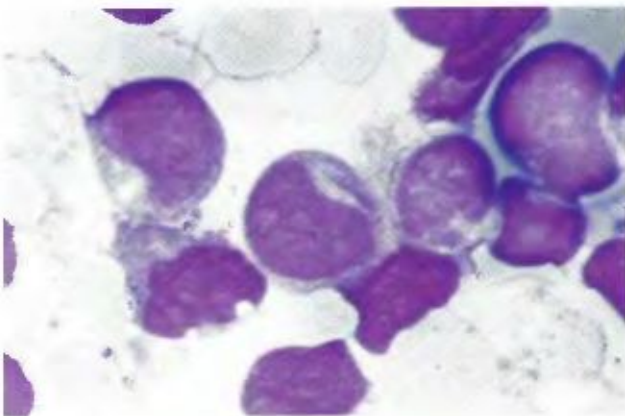


FIG. 22.7 Leucémie myéloïde aiguë : moelle — M2 Remarquez les bâtonnets d'Auer dans le myéloblaste.

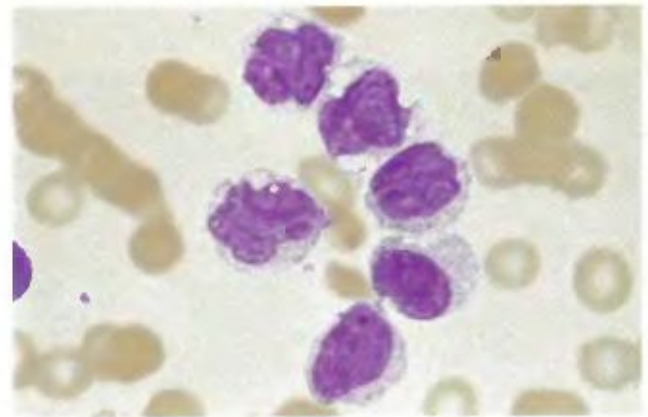


FIG. 22.10 Leucémie myéloïde aiguë : moelle osseuse — M5. Montrant des monoblastes vacuolaires.

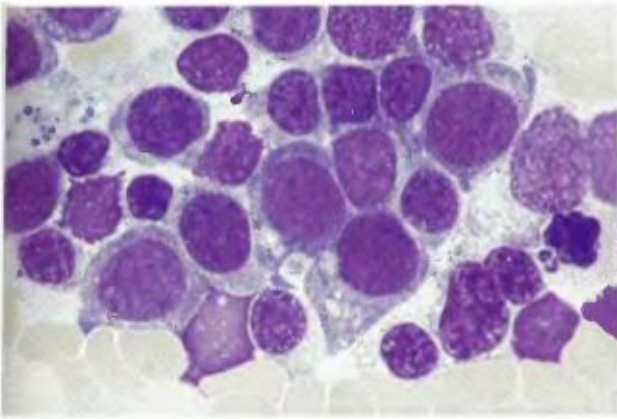


FIG. 22.11 Leucémie myéloïde aiguë : moelle osseuse—M6. Montrant des cellules érythroïdes anormales, des érythroblastes et des myéloblastes.

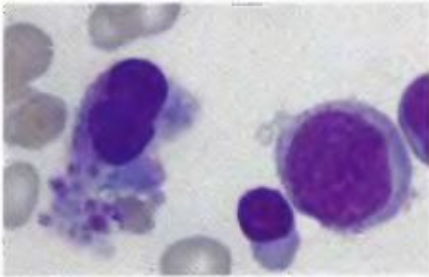


FIG. 22.12 Leucémie myéloïde aiguë : moelle osseuse—M7. Montrant des myéloblastes et des mégacaryoblastes, avec plaquettes bourgeonnant depuis le cytoplasme.

TABLÉAU 22.4 Facteurs de pronostic dans la leucémie lymphoblastique aiguë.

	Bon	Mauvais
Sexe	Féminin	Masculin
Âge	2-9 ans	Adulte
Nombre de leucocytes	Bas ($< 10 \times 10^9/l$)	Élevé ($> 50 \times 10^9/l$)
Chromosomes	Hyperdiploïde	t(9;22), t(4;11)
Maladie extramédullaire	Absente	Présente
Vitesse de rémission	4 semaines	> 4 semaines
Clairance des blastes du sang périphérique	1 semaine	> 1 semaine
Disparition de la maladie minimale résiduelle dans la moelle osseuse	1-3 mois	> 3 mois

(chimiothérapie d'« intensification » ou de « consolidation ») ou moins intensive (chimiothérapie d'entretien). Chaque cure de traitement intensif requiert habituellement une hospitalisation de 4-6 semaines.

6.1 Leucémie myéloïde aiguë

Les traitements d'induction de la rémission comportent habituellement une anthracycline (par ex. daunorubicine), la cytosine-araboside et l'étoposide ou la thioguanine. De l'acide transrétinoïque (ATRA) est administré concurremment dans la LMA M3 pour induire la différenciation. Plus de 80 % des patients de moins de 60 ans obtiennent la rémission, qui se définit comme un hémogramme complet normal et un frotis de moelle osseuse comportant $< 5\%$ de blastes après une cure et $> 85\%$ avec 2 cures. La vitesse de l'obtention de la rémission est moins rapide chez les patients âgés et ceux qui ont été atteints précédemment de MDS ou de LMA secondaires à une autre maladie (par exemple affection myéloproliférative). Une ou deux cures supplémentaires sont administrées comme traitement de post-induction, et d'autres agents utilisés incluent la mitoxantrome, la M-AMSA, l'idarubicine et l'ara-c à forte dose.

6.2 Leucémie lymphoblastique aiguë

Les traitements visant à obtenir une rémission comprennent la vincristine, la prednisolone et la L-asparaginase souvent associées avec la daunorubicine, la cyclophosphamide. Le traitement post-rémission comporte deux ou trois blocs d'« intensification » utilisant des médicaments supplémentaires. Les patients reçoivent ensuite une chimiothérapie d'entretien pendant 2 ou 3 années supplémentaires avec administration quotidienne de mercaptopurine, hebdomadaire de méthotrexate et mensuelle de vincristine et de prednisolone.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, le système nerveux central est souvent impliqué dans la LLA et la pratique normale consiste à administrer des injections multiples dans le canal vertébral et des cures de chimiothérapie avec méthotrexate à forte dose, ou à recourir à la radiothérapie crânienne pour prévenir ou traiter cette complication.

6.3 Transplantation de cellules souches (voir Chapitre 38)

La transplantation de cellules souches (TCS) allogéniques est habituellement recommandée pour les patients (< 50 ans) en première rémission de LMA et chez les adultes avec LLA (> 20 ans, < 50 ans) dont un membre de la fratrie est histocompatible. Les cas de LMA (Tableau 22.3) et de LLA (Tableau 22.4) de bon pronostic ne subissent généralement pas d'TCS au cours de la première rémission. La transplantation autologue de cellules souches sanguines périphériques (TCSP) a, selon certaines études, amélioré le taux de guérison en comparaison avec la chimiothérapie seule dans la LMA et la LLA de l'adulte en première rémission ou en rémission subséquente.

Les complications de la chimiothérapie et les traitements de soutien sont envisagés au Chapitre 39 ; le traitement par des composés sanguins est abordé au Chapitre 37.

7 Pronostic

7.1 Leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfant

Au total, 70 % des enfants atteints de LLA guérissent, les meilleurs résultats étant obtenus chez les filles âgées de 2-12 ans avec un faible nombre de leucocytes à la présentation ($< 10 \times 10^9/l$) et une analyse cytogénétique favorable (Tableau 22.4).

7.2 Leucémie myéloïde aiguë et leucémie lymphoblastique aiguë de l'adulte

Environ 30-40 % des patients sont guéris, mais ceci varie largement en fonction de l'âge et des éléments du pronostic.

Leucémie lymphocytaire chronique

Sommaire

Étiologie et physiopathologie 108

Caractéristiques cliniques 108

Examens de laboratoire 108

Évolution et progression 109

Traitement 109

Variantes de la leucémie lymphocytaire chronique 109

La leucémie lymphocytaire chronique (LLC) est une maladie clonale lymphoproliférative des lymphocytes B dans laquelle les lymphocytes s'accumulent dans le sang, la moelle osseuse et souvent dans les nœuds lymphatiques et la rate (nombre absolu de lymphocytes $> 5,0 \times 10^9/l$). Cette maladie des patients âgés (pic d'âge 72 ans) est la leucémie la plus courante dans les pays occidentaux (plus de 70 nouveaux cas/million d'habitants/an au Royaume-Uni, rapport hommes/femmes 2:1). Par contre, elle est rare en Asie.

1 Étiologie et physiopathologie

L'étiologie est inconnue. Les modifications chromosomiques les plus fréquentes sont la trisomie 12, une délétion 13q et des délétions de 11q incluant le gène de l'ataxie-télangiectasie. Des mutations de l'oncogène ou des délétions se produisent et peuvent protéger les cellules contre la mort cellulaire programmée (apoptose).

2 Caractéristiques cliniques

Les stades de la maladie dépendent des résultats cliniques et biologiques (Fig. 23.1)

- De nombreux cas (Stade A) sont asymptomatiques et sont diagnostiqués lors d'examens sanguins de routine.

- Les caractéristiques présentes incluent des adénopathies (habituellement symétriques, indolores et discrètes), des sueurs nocturnes, une perte de poids, des symptômes d'insuffisance médullaire.
- La rate est souvent modérément augmentée de volume.
- Une hypogammaglobulinémie et une diminution de l'immunité cellulaire prédisposent aux infections bactériennes et virales.

3 Examens de laboratoire

- Augmentation des lymphocytes dans le sang périphérique (Fig. 23.2) habituellement $10-30 \times 10^9/l$ lors de la présentation) qui sont des cellules B (CD19, CD22 et aussi CD5 positives CD23 positives).
- Ils possèdent une faible expression de l'IgM de surface qui est monoclonale (exprimant seulement les chaînes légères κ ou les chaînes légères λ).

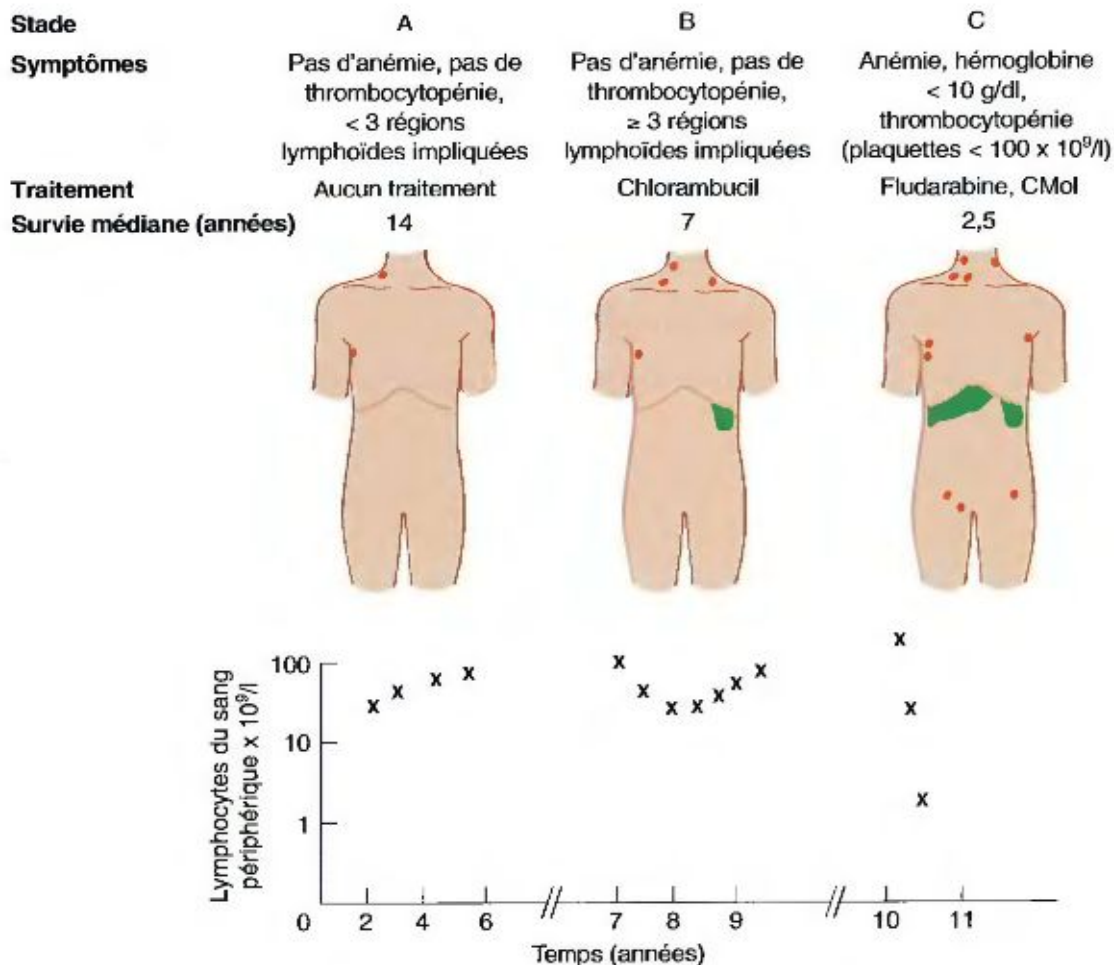


FIG. 23.1 Évolution clinique de la leucémie lymphocytaire chronique (LLC). Le système de stadification de Binet évalue l'augmentation de volume : des nœuds lymphatiques, unilatéraux ou bilatéraux, au niveau de la tête ou du cou, des régions axillaire et inguinale, de la rate et du foie. Les patients au Stade A sont habituellement asymptomatiques et ne nécessitent aucun traitement. Le nombre de leucocytes périphériques peut augmenter progressivement. Au Stade B, les patients nécessitent souvent un traitement (par exemple chlorambucil par la voie orale). Les patients au Stade C réagiront souvent à un traitement plus intensif (fludarabine, chimiothérapie combinée).

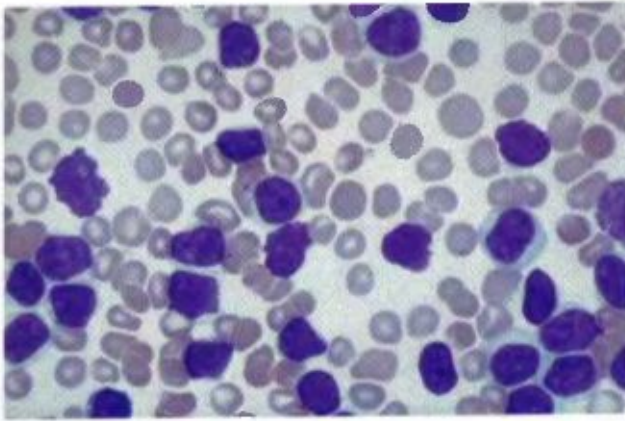


FIG. 23.2 Leucémie lymphocytaire chronique : frottis de sang périphérique montrant un grand nombre de cellules lymphoïdes mûres et quelques cellules « étalées ».

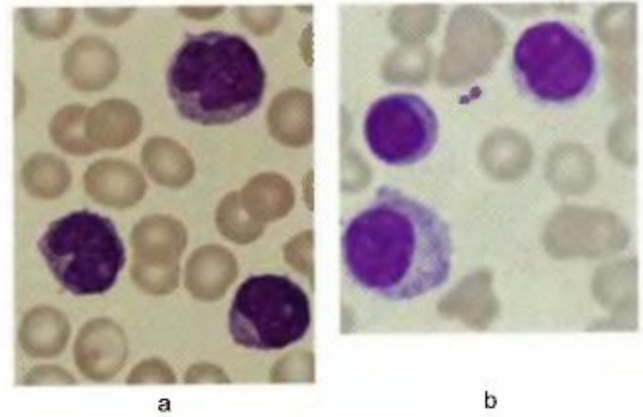


FIG. 23.3 (a) Leucémie prolymphocytaire : frottis sanguin. (b) Leucémie à tricholeucocytes : frottis sanguin

- Les immunoglobulines sériques sont diminuées.
- Une anémie et une thrombocytopénie peuvent survenir à cause d'une infiltration médullaire ou d'autoanticorps.

4 Évolution et progression

Les patients peuvent se présenter à un stade précoce et rester par conséquent dans un état stationnaire, progresser ou se présenter avec une maladie au stade ultime. Certains patients ne nécessitent aucun traitement pendant 10 ans ou plus tandis que, chez d'autres, la maladie évolue de manière agressive. La transformation immunoblastique (syndrome de Richter) peut être un événement terminal.

5 Traitement

- Observation uniquement pour les patients au stade A asymptomatique et dont le temps de doublement lymphocytaire est supérieur à un an.
- Chlorambucil par la voie orale pour réduire le nombre de lymphocytes et réduire la taille des nœuds lymphatiques et de la rate.
- Corticostéroïdes pour l'insuffisance médullaire due à une infiltration et pour l'anémie hémolytique auto-immune ou la thrombocytopénie.
- La fludarabine, un analogue de la purine, est précieuse, seule ou en association.

- Chimiothérapie combinée, par exemple CHOP (voir Chapitre 26).
- Traitement de soutien (Chapitre 39).
- La splénectomie ou l'irradiation de la rate est utile si la rate est augmentée de volume et provoque des symptômes résultant d'un hypersplénisme.

6 Variantes de la leucémie lymphocytaire chronique

Leucémie prolymphocytaire (LPL, Fig. 23.3a) : ressemble à la LLC, mais survient habituellement chez des patients plus âgés (>70 ans), le nombre de leucocytes est élevé et répond mal au traitement.

Leucémie à tricholeucocytes (LTC, Fig. 23.3b) : rare. Rapport hommes/femmes 4:1, pic d'âge 55 ans) Elle se présente avec une splénomégalie importante et une pancytopénie. Des « cellules chevelues-tricholeucocytes » sont présentes dans la moelle osseuse et le sang. Les infections sont fréquentes. Il s'agit de cellules B colorées par la phosphatase acide résistante à l'acide tartrique. Les traitements efficaces incluent la 2-chlorodésoxyadénosine (2-CDA), la désoxycytosine, l'interféron- α et exceptionnellement la splénectomie.

Les variantes à cellules T de la LLC, de la LPL et de la LTC sont beaucoup plus rares que le type à cellules B et sont plus agressives.

Sommaire

Incidence 112

Étiologie et pathogénie 112

Caractéristiques cliniques 112

Examens de laboratoire 112

Traitement 112

Troubles apparentés 113

Le myélome multiple (MM) est une affection maligne des plasmocytes caractérisée par

1. une paraprotéine monoclonale présente dans le sérum et/ou l'urine ;
2. des modifications osseuses provoquant de la douleur et des caractéristiques pathologiques et
3. des plasmocytes en nombre excessif dans la moelle osseuse.

1 Incidence

Environ 50 cas/million, 15 % des affections lymphoïdes malignes, 2 % de toutes les affections malignes, deux fois plus fréquent dans la race noire que dans la race blanche ; légèrement plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, âge moyen au moment du diagnostic 71 ans.

2 Étiologie et pathogénie

L'étiologie est inconnue. La cellule originale est probablement une cellule lymphoïde B postgerminale. Toutes les cellules sécrètent la même immunoglobuline (Ig) ou un composant d'Ig, par exemple une partie de la chaîne lourde attachée à une chaîne légère ou une chaîne légère (κ ou λ seule). Il est rare (<1 %) que les cellules soient non sécrétantes. L'interleukine-6 (IL-6) produite par les cellules myéломateuses elles-mêmes ou des cellules accessoires favorise la croissance des plasmocytes. Le facteur de nécrose tumorale (TNF) et l'IL-1 interviennent dans la résorption osseuse. Des mutations de l'oncogène (par exemple *ras*, *p53*, *myc*) et des translocations vers 14q se produisent, la délétion du 13q est un facteur de mauvais pronostic.

3 Caractéristiques cliniques

- Implication du squelette — douleur osseuse, en particulier lombalgies, ou fractures pathologiques.
- Infiltration médullaire — signes d'insuffisance médullaire.
- Infection — absence d'immunoglobulines normales (parésie immunitaire) et neutropénie.
- Une insuffisance rénale survient jusqu'à dans un tiers des cas et est provoquée par l'hypercalcémie, l'infection, le dépôt de chaînes légères de paraprotéines, d'acide urique ou d'amyloïde.
- L'amyloïdose peut provoquer une macroglossie, une hépatosplénomégalie, une insuffisance cardiaque ou rénale, un syndrome du canal carpien et une neuropathie autonome.

4 Examens de laboratoire

- Anémie fréquente, souvent neutropénie et thrombocytopénie. Vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS) souvent > 100 mm/h.
- Le frottis sanguin montre des rouleaux avec coloration de fond bleuâtre provoquée par l'augmentation des protéines. Un tableau érythroblastique peut être présent.
- La moelle osseuse montre > 10 % de plasmocytes, souvent avec formes multinucléées et d'autres formes anormales (Fig. 24.1).
- Une paraprotéine sérique et/ou une protéine de Bence-Jones (chaînes légères) urinaire avec suppression des immunoglobulines sériques sont habituellement observées (Fig. 24.2).
- La paraprotéine est une IgG dans 70 % des cas, une IgA dans 20 %, une IgM peu fréquemment, une IgD dans 1 % des cas et une IgE est exceptionnelle.

- La microglobuline β_2 (β_2M) est souvent augmentée et les taux élevés sont en corrélation avec un pronostic défavorable.
- Les phosphatases alcalines sériques sont habituellement normales.
- La Rx, le CT-scan ou l'IRM montrent des lésions lytiques typiques dans le crâne et le squelette axial et/ou de l'ostéoporose, souvent accompagnées de fractures pathologiques (Fig. 24.3). Certains patients présentent des dépôts locaux de plasmocytes, habituellement dans le squelette axial (plasmocytome multiple ou solitaire).
- Les données du pronostic incluent le taux d'hémoglobine, le taux sérique de β_2M , la créatinine sérique et l'extension de la maladie squelettique, la présence de délétion 13q.

5 Traitement

- Les patients asymptomatiques en état stable avec des numérations sanguines normales et une fonction rénale normale, indemnes d'atteinte squelettique et présentant des taux faibles de paraprotéine nécessitent une observation plutôt qu'un traitement.
- Chimiothérapie : induction effectuée généralement avec le melphalan et la prednisolone ou une chimiothérapie combinée, par exemple adriamycine, BCNU, cyclophosphamide et melphalan (ABCM) administrés par intermittence toutes les 4-6 semaines.
- La majorité des patients atteindront un état stable (plateau) (bien-être clinique avec numérations sanguines proches de la normale, < 5 % de plasmocytes dans la moelle osseuse, taux de paraprotéine stable) après 4-6 cycles de traitement. Cette phase se maintient pendant 1 à 3 ans. L'interféron- α peut prolonger cette phase en plateau.
- Un traitement intensif, par exemple des perfusions lentes de vincristine, adriamycine et dexaméthasone (VAD) peut aboutir à une disparition totale de la paraprotéine et à une

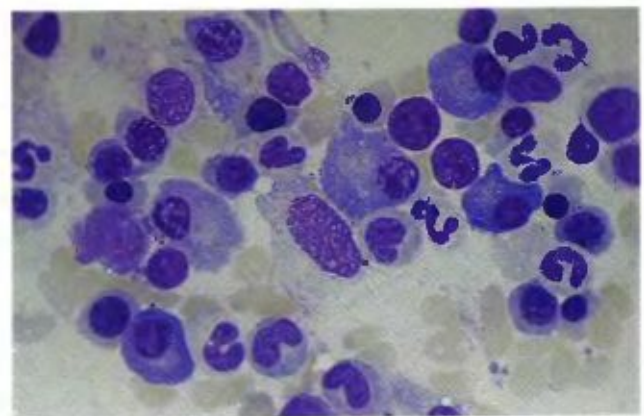
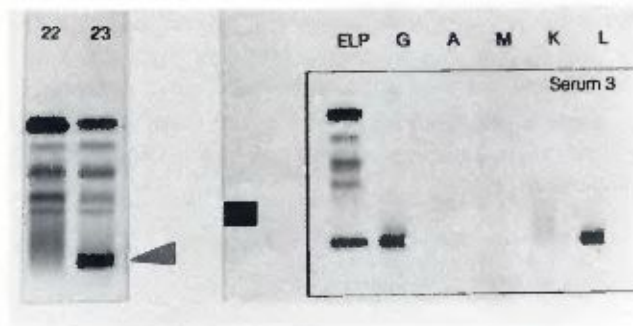
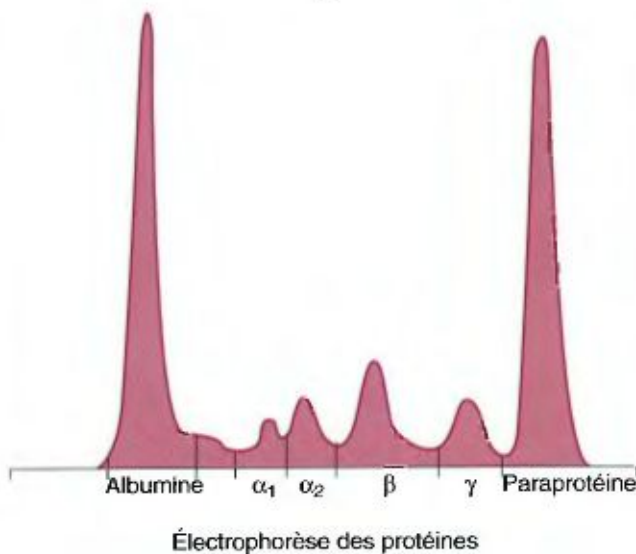


FIG. 24.1 Moelle osseuse dans le myélome multiple montrant une infiltration par des plasmocytes.



a



Nom	%	g/L	Normal (g/L)
Albumine	27,2	24,8	35-47
Gammaglobuline	2,1	1,9	25-33
Paraprotéine	47,6	43,4	

b

FIG. 24.2 Myélome multiple : électrophorèse des protéines. (a) La bande 22 montre un examen normal. Le patient 23 a une paraprotéine. Le panneau de droite montre que cette paraprotéine réagit avec l'IgG (G) et les antisérums λ (L) et appartient donc au type IgG λ . (b) Données de la bande 23 présentées sous forme numérique et graphique.

normalisation de la morphologie sanguine et médullaire (rémission complète).

- Les patients les plus jeunes (< 60 ans) bénéficient à partir de l'induction de cures de VAD suivies par une chimiothérapie à forte dose, par exemple avec le melphalan à forte dose, suivie par une transplantation autologue de cellules souches sanguines périphériques (TCSP).
- La plupart des patients rechutent et la survie médiane atteint 4-6 ans après le diagnostic. Les cas de rechute peuvent être traités à nouveau avec le traitement initial ou avec d'autres combinaisons. La thalidomide est un traitement efficace des rechutes.

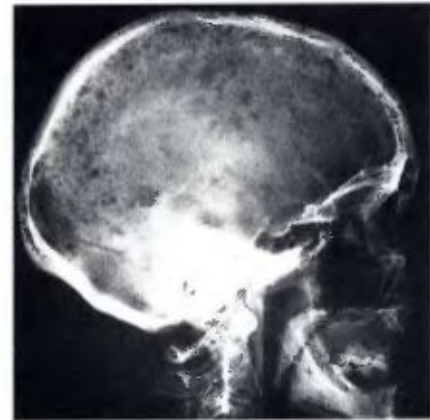


FIG. 24.3 Myélome multiple : radiographie du crâne montrant de multiples lésions ostéolytiques.

- La radiothérapie est utile pour soulager la douleur provoquée par une localisation osseuse de la maladie, la radiothérapie d'un hémicorps peut aider à maîtriser une affection systémique.
- La transplantation allogénique de cellules souches peut guérir si elle est appliquée à des patients sélectionnés au début de l'évolution de la maladie.
- Le traitement de soutien comporte l'hydratation pour prévenir/traiter une insuffisance rénale, l'allopurinol pour prévenir une hyperuricémie, l'hydratation, les corticoïdes et les biphosphonates en cas d'hypercalcémie, des antibiotiques et des composants sanguins. Les biphosphonates (par exemple clodronate sodique, pamidronate) s'avèrent utiles en réduisant les complications osseuses et peuvent améliorer la survie. La chirurgie peut être nécessaire pour les complications (par exemple fracture pathologique, compression de la moelle épinière). L'échange de plasma est utile en réduisant rapidement le taux de paraprotéine.

6 Troubles apparentés

Gammopathie monoclonale bénigne (également appelée gammopathie monoclonale de signification indéterminée) : c'est une maladie quiescente, plus fréquente que le myélome et qui se caractérise par un taux sérique bas (< 20 g/l) et stationnaire de paraprotéine, absence d'anomalies osseuses et moins de 10 % de plasmocytes dans la moelle. Elle peut évoluer vers un myélome ou un lymphome chez environ 10-30 % des patients.

Amyloïdose primitive : elle montre aussi moins de 10 % de plasmocytes dans la moelle et aucune lésion osseuse, la protéine de Bence-Jones et un faible taux de paraprotéine peuvent apparaître (voir p. 169) Le traitement du myélome peut bénéficier au patient.

Plasmacytome solitaire : il peut apparaître dans l'os ou dans les tissus mous ; un faible taux sérique de paraprotéine peut apparaître et certains cas évoluent vers le myélome.

Macroglobulinémie de Waldenström : il s'agit d'un trouble lymphoprolifératif dont l'âge médian du diagnostic est 72 ans et qui est associé à une paraprotéine IgM. L'hyperviscosité est plus courante et peut provoquer un trouble visuel, des modifi-

cations du système nerveux central (confusion, altération de l'état de conscience) et des céphalées. Des cellules semblables aux plasmocytes et aux lymphocytes sont présentes dans la moelle et souvent dans la rate et les nœuds lymphatiques.

Leucémie à plasmocytes : c'est une affection agressive dans laquelle des plasmocytes circulent en grand nombre. Le pronostic est mauvais.

Lymphomes I : lymphome de Hodgkin (maladie de Hodgkin)

Sommaire

Étiologie et épidémiologie 116

Classification histologique 116

Caractéristiques cliniques 116

Examens de laboratoire 116

Stadification 116

Traitement 116

Récidive 117

Pronostic 117

Le lymphome est une prolifération néoplasique de cellules lymphoïdes originaires des nœuds lymphatiques et des autres tissus lymphoïdes. Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies, divisé en lymphome de Hodgkin (LH) et lymphomes non hodgkiniens (LNH). Environ 200 cas nouveaux par million d'habitants sont diagnostiqués chaque année, avec un rapport LNH/LH d'environ 6:1 ; son incidence augmente.

1 Étiologie et épidémiologie

La prévalence du lymphome de Hodgkin est plus importante chez l'homme que chez la femme (rapport H/F 1,5-2,0 : 1) ; son incidence atteint son maximum entre 15 et 40 ans. Sa cause reste inconnue, mais une infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) peut en être un cofacteur.

2 Classification histologique

Celle-ci est bien définie et est significative pour le pronostic (voir p. 123). Les cellules de Reed-Sternberg (RS) sont caractéristiques du LH (Fig. 25.1) mais la nature exacte de leur cellule d'origine est inconnue. Les cellules RS sont habituellement dominées quantitativement par des infiltrats réactionnels non malins d'éosinophiles, de plasmocytes, de lymphocytes et d'histiocytes. Le LH dérive des cellules B.

3 Caractéristiques cliniques

- Des adénopathies augmentées de volume et indolores (habituellement cervicales) sont caractéristiques. Les nœuds sont souvent de taille fluctuante et l'absorption d'alcool peut déclencher la douleur.
- Une hépatomégalie et une splénomégalie peuvent apparaître.
- Des symptômes généraux (fièvre, amaigrissement, prurit et sudations nocturnes abondantes) surviennent dans 25 % des cas.
- La maladie n'est pas habituellement extranodale, mais les poumons, le SNC, la peau, le squelette et la moelle osseuse peuvent être atteints.
- Infections provoquées par un déficit d'immunité cellulaire/humorale (Fig. 25.3).

4 Examens de laboratoire

- Anémie (normochrome, normocytaire).
- Leucocytose (parfois éosinophilie).
- Vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS) augmentée, lactico-déshydrogénase (LDH) — utile comme indicateur du pronostic et pour le monitoring du traitement — et anomalies des tests fonctionnels hépatiques. Taux d'albumine parfois bas.

5 Stadification

La stadification influence à la fois le traitement et le pronostic. La stadification clinique effectuée à l'aide d'un examen physique soigneux est suivie par des scanners et des IRM cervicaux, thoraciques, abdominaux et pelviens (Fig. 25.3). L'aspiration de la moelle osseuse et la trépano-ponction sont nécessaires pour définir le stade (Fig. 18.1). Le système de stadification le plus souvent utilisé est la classification d'Ann Arbor (Fig. 25.4).

6 Traitement

Il varie en fonction du stade de la maladie.

- La radiothérapie seule peut être utilisée pour des patients se trouvant au stade clinique ou anatomopathologique IA ou IIA de la maladie avec histologie favorable. Cependant, même dans ces situations, l'association chimio-radiothérapie est préférée.
- Les stades avancés (IB, IIB et IV) de la maladie de Hodgkin doivent être traités par une chimiothérapie combinée (CTC) utilisant un des régimes standards (c'est-à-dire six cycles d'adriamycine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine, ABVD).
- En cas de localisation médiastinale volumineuse de la maladie, particulièrement fréquente chez des jeunes femmes atteintes de LH sclérosante nodulaire, on peut administrer une chimiothérapie suivie par une radiothérapie profonde.

Pour les complications du traitement, voir le chapitre 39.

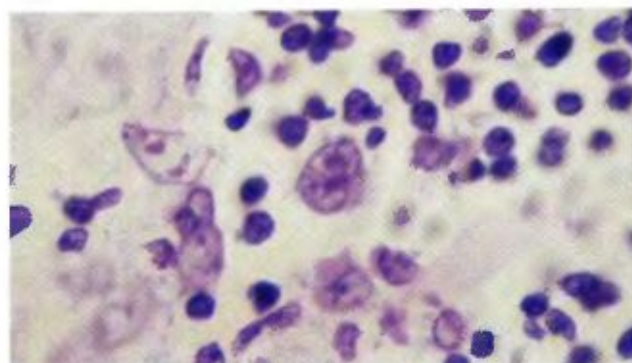


FIG. 25.1 Lymphome de Hodgkin : biopsie ganglionnaire montrant une cellule de Reed-Sternberg (cellule multinucléée).



FIG. 25.2 Lymphome de Hodgkin : infection par herpes zoster.

7 Récidive

Les patients présentant une rechute après RXP seule répondent généralement très bien à la CTC (>80% de rémission complète (RC)). Les patients traités initialement par chimiothérapie qui rechutent après une période de rémission de plus d'un an sont susceptibles d'obtenir une nouvelle RC et plus de 50 % d'entre eux peuvent être complètement guéris par la CTC. Cependant, les patients qui récidivent dans l'année qui suit le traitement initial ou qui n'obtiennent pas de rémission complète bénéficient d'un moins bon pronostic et il faut envisager un traitement à forte dose avec transplantation médullaire de secours (voir Chapitre 38).

8 Pronostic

Le stade du LH a une importance capitale. Alors que > 90 % des stades I et II sont guérissables, ce taux tombe progressivement à 50 % chez les patients au stade IV. Les patients âgés s'en sortent encore moins bien, de même que ceux qui présentent, sur le plan histologique, une déplétion lymphocytaire.

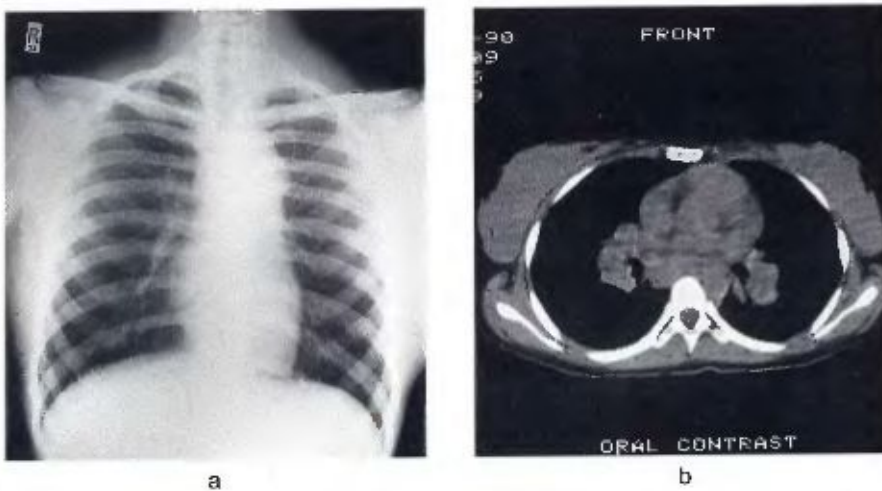


FIG. 25.3 Lymphome de Hodgkin : (a) radiographie du thorax et (b) CT scan montrant des adénopathies hilaires.

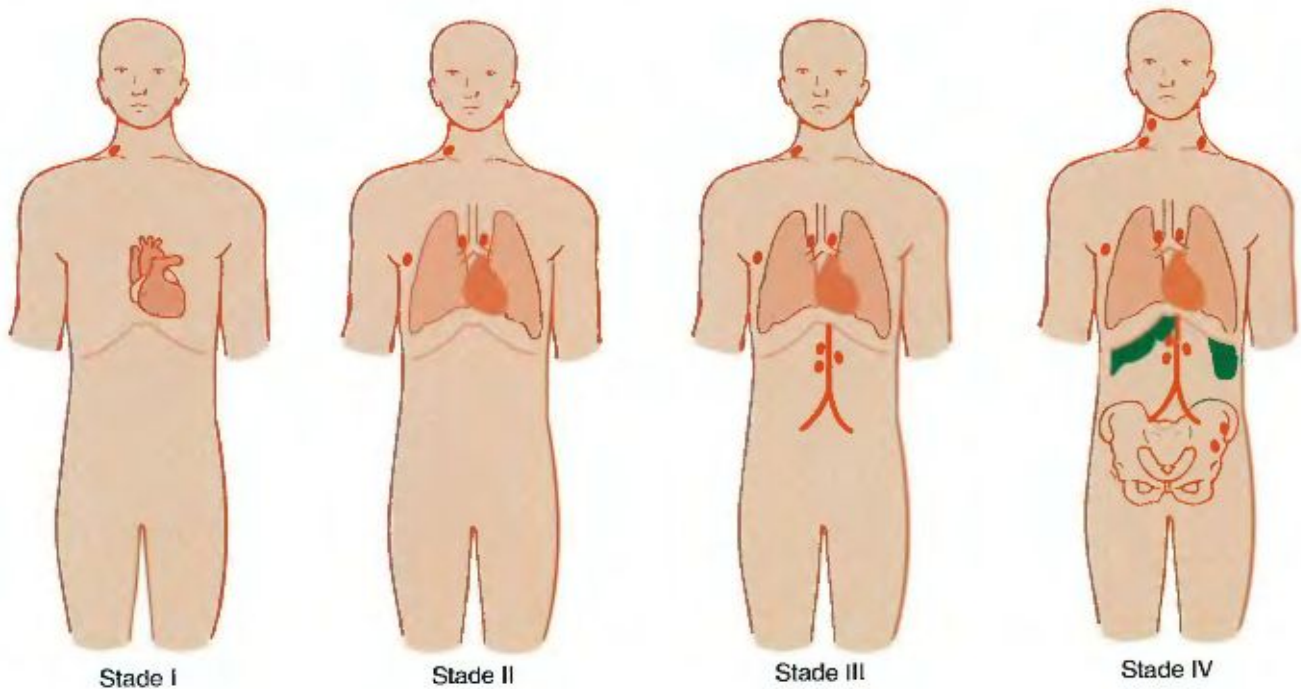


FIG. 25.4 Lymphome de Hodgkin : caractéristiques cliniques et stadification. *Stade I* : implication d'une seule région ou structure de nœuds lymphatiques ; *stade II* : implication de deux régions lymphatiques ou plus du même côté du diaphragme ; *stade III* : implication de régions lymphatiques ou de structures situées des deux côtés du diaphragme ; *stade IV* : implication d'autres organes, c'est-à-dire foie, moelle osseuse. *A* : pas de symptômes ; *B* : fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids > 10 % au cours des 6 mois précédents ; *X* : maladie massive, élargissement du médiastin > 1/3 ; *E* : maladie extralymphoïde de proximité (c'est-à-dire poumons, peau).

Lymphome II : lymphome non hodgkinien

Sommaire

Étiologie et épidémiologie 120

Classification histologique 120

Caractéristiques cliniques 120

Examens de laboratoire 121

Stadification 121

Traitement 121

Pronostic 122

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) forment un groupe hétérogène de maladies englobant une série de présentations cliniques, d'aspects histologiques et de catégories de pronostic.

1 Étiologie et épidémiologie

Les lymphomes non hodgkiniens surviennent à tout âge, les tumeurs indolentes étant les plus fréquentes chez les personnes âgées. Une expansion clonale a lieu à partir d'une cellule normale qui reste bloquée à un niveau particulier de sa différenciation. La majorité des LNH sont des affections des cellules B. Les facteurs environnementaux incluent une réponse anormale à une infection virale, c'est-à-dire le virus d'Epstein-Barr (EBV) dans le lymphome de Burkitt (LB) et le virus de la leucémie à cellules T (HTLV-1) dans le lymphome leucémie à cellules T de l'adulte (LTA) ou à une infection bactérienne (c'est-à-dire infection chronique par *Helicobacter pylori* dans le lymphome gastrique) ou à un rayonnement ou à certains médicaments (c'est-à-dire phénytoïne). Les maladies auto-immunes (c'est-à-dire syndrome de Sjögren, arthrite rhumatoïde) l'immunosuppression (c'est-à-dire SIDA, après une transplantation) ainsi que des toxiques de l'environnement prédisposent également au LNH. Les translocations chromosomiques du LNH impliquant des oncogènes et des gènes des immunoglobulines incluent notamment t(14 ; 18) (lymphome folliculaire, oncogènes BCL-2) t(8 ; 14) (LB, oncogène MYC), t(11;14) (lymphome du manteau oncogène BCL-1), etc.

2 Classification histologique

Au moins six classifications différentes du LNH ont existé, mais celui-ci est classifié à présent en entités morbides en se basant sur les critères cliniques, biologiques et histologiques du système REAL (voir p. 72). Des études du LNH utilisant des marqueurs de membranes et des études moléculaires démontrent que la majorité des cas (> 80 %) dérivent des cellules B (issus des centres des follicules ou d'autres zones du nœud lymphatique), et le reste dérive des cellules T ou n'est pas classifié. Le LNH indolent peut évoluer vers une forme agressive (Fig. 26.1-26.4).

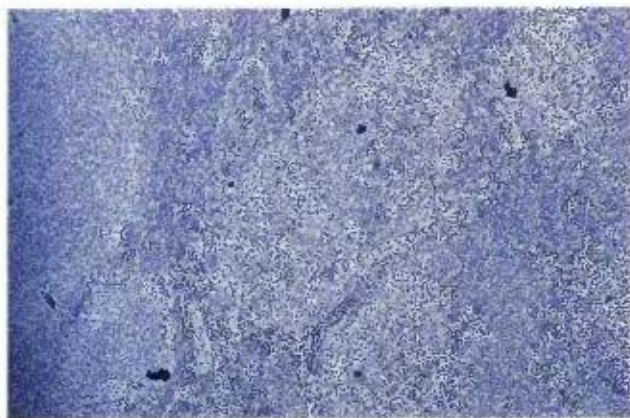


FIG. 26.1 LNH (indolent) : biopsie ganglionnaire montrant une structure folliculaire (nodulaire).

3 Caractéristiques cliniques

3.1 Généralités

- Similaires à celles du lymphome de Hodgkin (LH), y compris adénopathies indolores, augmentation du volume du foie et de la rate, symptômes généraux.
- La maladie est plus souvent extranodale dans le LNH que dans le LH. Par conséquent, les lymphomes du système gastro-intestinal, ORL, du système nerveux central, de la peau, des organes endocriniens (y compris les testicules), du poumon et de l'œil présentent des caractéristiques propres aux tumeurs affectant ces organes.

3.2 Caractéristiques cliniques des sous-types de lymphome non hodgkien

Le lymphome non hodgkien est cliniquement hétérogène, mais divers tableaux cliniques émergent.

- Le lymphome le plus fréquent (près de 40 % des LNH) est le lymphome diffus à grande cellule B. Le lymphome agressif répond très bien à la chimiothérapie (voir 6.1) et une majorité vont guérir.
- Les LNH indolent à cellules B du nœud lymphatique sont constitués de types différents : le lymphome folliculaire (20 à 30 % des LNH) (t(14;18), hyperexpression de BCL-2) souvent disséminé peut justifier uniquement une observation si la présentation clinique le permet. Le lymphome lymphocytaire est proche de la LLC et le lymphome lymphoplasmocytaire de la maladie de Waldenström. Ces lymphomes indolents ont une évolution prolongée mais sont incurables par chimiothérapie conventionnelle.
- Les LNH à cellules du manteau (t(11;14) BCL-1) ont un mauvais pronostic malgré une présentation initiale indolente.

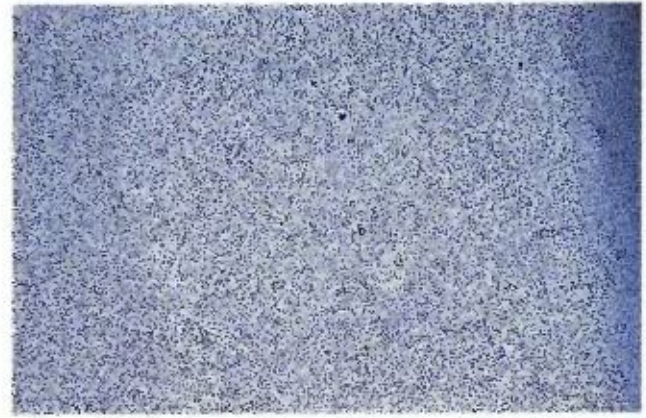


FIG. 26.2 LNH agressif (diffus) : biopsie d'un nœud montrant un remplacement diffus du nœud par de grandes cellules et la destruction de l'architecture ganglionnaire normale.

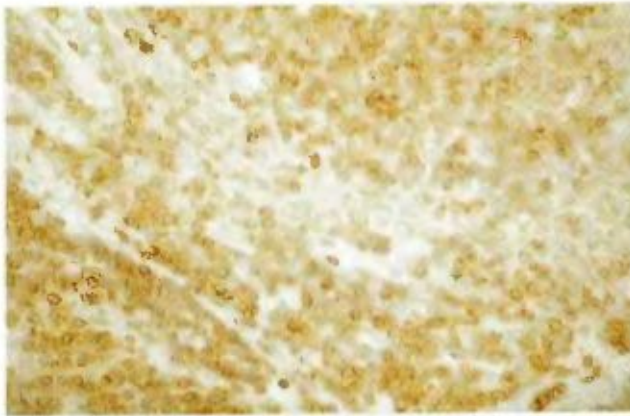


FIG. 26.3 LNH low-grade (indolent) : immunocoloration montrant la présence de protéine bcl-2 (brun) empêchant l'apoptose.

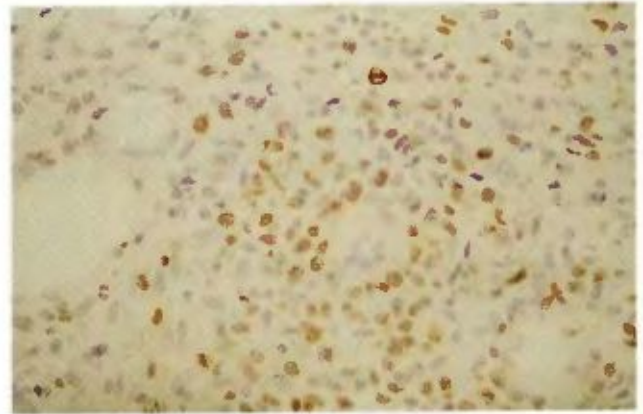


FIG. 26.4 LNH high-grade : immunocoloration montrant une coloration positive de Ki67 indiquant un taux de prolifération élevé.

- Le LNH de la zone marginale du niveau de la rate se caractérise par une splénomégalie et peut souvent être traité par splénectomie seule.
- Le LNH de la zone marginale, extranodale se développe à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT). Le LNH de l'estomac (MALT) régresse après éradication de l'*Helicobacter pylori*.
- Les LNH de phénotype T regroupent des formes indolentes telle le mycosis fongoïde, ou agressives tels le lymphome anaplasique (de bon pronostic) ou le lymphome T périphérique (de mauvais pronostic).
- Les LNH très agressifs concernent les lymphomes de Burkitt (formes africaine et euro-américaine) les lymphomes lymphoblastiques (souvent T) et le lymphome T associé à HTLV-1 (Japon, Caraïbes) et les lymphomes B secondaires à l'immunosuppression (SIDA ou transplantés) dont les localisations cérébrales sont fréquentes.

4 Examens de laboratoire

Outre les changements observés dans le LH, le LNH peut provoquer :

- une pancytopénie provoquée par une atteinte de la moelle osseuse entraînant une insuffisance médullaire ;
- une lymphocytose dans le sang périphérique provoquée par la présence de cellules de lymphome dans le sang ; et
- paraprotéine et hypogammaglobulinémie.

5 Stadification

Elle revêt moins d'importance que dans le LH. Plus de 50 % des patients atteints de LNH indolent sont au stade IV de la maladie, tandis que le LNH agressif est souvent à un stade précoce.

6 Traitement

Il varie principalement en fonction de l'histologie. Paradoxalement, les tumeurs agressives répondent de manière plus spectaculaire au traitement et leurs chances de guérison dépassent celles des tumeurs indolentes. Cependant, elles sont également plus agressives en l'absence de traitement, elles présentent des rechutes fréquentes et sont associées à une mortalité plus élevée à court et à moyen terme.

6.1 Forme aggressive

Le LNH localisé agressif (stade I ou II) est traité par radiothérapie précédée d'une chimiothérapie (CTC) (par ex. trois cycles de CHOP : un cycle de 21 jours de cyclophosphamide, adriamycine, vincristine et prednisolone). Le LNH agressif au stade avancé est traité par CTC associé aux anticorps monoclonaux (antiCD20) pour les lymphomes B. Les patients atteints de lymphome lymphoblastique sont le mieux traités par les régimes de CTC très agressifs utilisés pour la leucémie lymphoblastique aiguë ; ces patients sont des candidats à la greffe allogénique de cellules souches (voir Chapitre 38).

6.2 Forme indolente

Les patients asymptomatiques peuvent être étroitement surveillés sans traitement pendant des mois ou même des années. Quand un traitement est nécessaire, les choix possibles comportent une radiothérapie pour les stades localisés, une chimiothérapie avec un seul agent (par ex. chlorambucil oral) et la CTC. Le taux de récurrences est élevé. Des essais de chimiothérapie agressive suivie par une transplantation de cellules souches sont actuellement en cours chez de jeunes patients. Les lymphomes indolents B bénéficient du traitement par anti-CD20.

6.3 Récidive

Plus de 50 % des patients atteints de LNH récidiveront après le traitement initial. Le LNH indolent réagira habituellement à un agent unique, à une CTC ou à la radiothérapie. Le pronostic du LNH agressif en récurrence est mauvais, mais il peut réagir à des régimes de CT de seconde ligne suivis d'une greffe autologue ou allogénique de cellules souches.

6.4 Traitements nouveaux

L'utilisation d'anticorps monoclonaux, de l'interleukine-2, de l'interféron, de nouveaux agents de chimiothérapie (par ex. fludarabine, 2-chlorodésoxyadénosine (2-CDA) dans les lymphomes indolents) et l'utilisation de nucléotides antisens

pour l'oncogène BCL-2 sont actuellement à l'étude. L'efficacité des anti-CD20 (Rituximab) est démontrée dans les lymphomes indolents et les lymphomes à grandes cellules B (en association avec la chimiothérapie)

7 Pronostic

Le pronostic du LNH dépend largement de l'histologie. La présence de lésions massives, de sites multiples d'atteinte extranodale, l'âge, l'état de performance et les paramètres de laboratoire tels que le taux de LDH et de β_2 microglobuline influencent tous le pronostic. Les effets secondaires à long terme du traitement sont traités au Chapitre 39.

La classification REAL

Néoplasie à cellules B

Néoplasies à cellules T/NK

Indolent/chronique (survie sans traitement mesurée en années)

Lymphome/leucémie indolent(e) disséminé(e)

LLC/LLP/LLC à cellules B
Lymphome lymphoplasmocytaire
Leucémie à tricholeucocytes
Plasmocytome/Myélome
Lymphome de la zone
splénique marginale/LSLV

LLC/LLP à cellules T
Leucémie à grands lymphocytes
granulés (LGL)

Lymphomes extra ganglionnaires indolents

Extranodal de la zone marginale/MALT
Lymphome

Mycosis fongoïde

Lymphome ganglionnaire indolent

Lymphome de la zone centrale
(lymphome folliculaire) (degrés 1,2,3)
Lymphome du manteau

Agressif (survie sans traitement mesurée en mois)

Lymphome diffus à grandes cellules B

Lymphome à grandes cellules anaplasiques
Lymphomes à cellules T périphériques
(sous-types)

Très agressif (survie sans traitement mesurée en semaines)

Leucémie/lymphomes
à précurseurs B
Lymphome de Burkitt

Leucémies/lymphomes
lymphoblastiques à précurseurs T
Lymphome/leucémie de l'adulte
à cellules T (MTLV-I)

Lymphome de Hodgkin

Prédominance lymphocytaire,
nodulaire ± diffus

LH classique
Sclérose nodulaire
Cellularité mixte
Déplétion lymphocytaire
LH classique riche en lymphocytes

Lymphome diffus à grandes cellules de type Hodgkin/apparenté

* Lymphome à petits lymphocytes

Affections myéloprolifératives

Sommaire

Polycythémie 126

Polycythémie vraie 126

Thrombocythémie essentielle 127

Myélofibrose avec splénomégalie myéloïde 129

Les affections myéloprolifératives sont des maladies chroniques provoquées par la prolifération clonale de cellules souches de la moelle osseuse entraînant une production excessive d'une ou de plusieurs lignée(s) hématopoïétiques (Fig. 27.1). Les syndromes cliniques incluent la polycythémie vraie (érythrocytes), la thrombocythémie essentielle (plaquettes), la leucémie myéloïde chronique (leucocytes) et la myélofibrose dans laquelle existe une fibrose réactionnelle dans la moelle et une hématopoïèse extramédullaire dans le foie et dans la rate. Des formes intermédiaires peuvent apparaître et ces maladies peuvent toutes se transformer en leucémie myéloïde aiguë. L'incidence globale de toutes ces affections atteint 100-150 cas/an/million d'habitants en Europe.

1 Polycythémie

La polycythémie (érythrocytose) se définit comme une concentration en hémoglobine augmentée au-dessus de la normale (Tableau 27.1). Il y a polycythémie quand la masse érythrocytaire totale (RCM), mesurée par dilution d'érythrocytes marqués par un isotope, augmente au-dessus de la valeur normale. La polycythémie isolée (pseudo-polyglobulie ou polyglobulie de stress) est une élévation de la concentration en hémoglobine provoquée par une réduction du volume plasmatique, mesurée par dilution d'albumine marquée avec un isotope.

2 Polycythémie vraie

2.1 Étiologie et physiopathologie

La polycythémie vraie est une affection néoplasique primitive dans laquelle l'érythropoïèse s'élève dans la moelle osseuse et s'accompagne habituellement d'une augmentation de la thrombopoïèse et de la granulopoïèse. Le taux sérique de l'érythropoïétine (EPO) est bas.

2.2 Caractéristiques cliniques

- La polycythémie vraie est aussi fréquente chez l'homme que chez la femme, elle apparaît habituellement après l'âge de 55 ans.
- L'augmentation de la masse érythrocytaire donne au patient un teint érythrosique (Fig. 27.2) et provoque une

TABLEAU 27.1 Causes de polycythémie.

Polycythémie vraie

Primaire
Polycythémie vraie

Secondaire
Augmentation appropriée de l'érythropoïétine
Haute altitude
Cardiopathie congénitale cyanotique
Pneumopathie chronique
Variante de l'hémoglobine avec affinité pour l'oxygène accrue

Augmentation inappropriée de l'érythropoïétine
Néphropathie : hypernéphrome, kyste rénal, hydronéphrose
Myome utérin
Autres tumeurs, par ex. carcinome hépatocellulaire, carcinome bronchique

Polycythémie relative (isolée)

Déplétion du volume plasmatique
Stress (« pseudo-polycythémie »)
Déshydratation
Traitement diurétique

infection conjonctivale ; l'hyperviscosité peut provoquer des céphalées et des troubles visuels.

- Thromboses (par ex. thrombose veineuse profonde (TVP), syndrome de Budd-Chiari, accident vasculaire cérébral) sont également provoquées par l'hyperviscosité et l'augmentation du nombre de plaquettes.

FIG. 27.1 Affections myéloprolifératives.

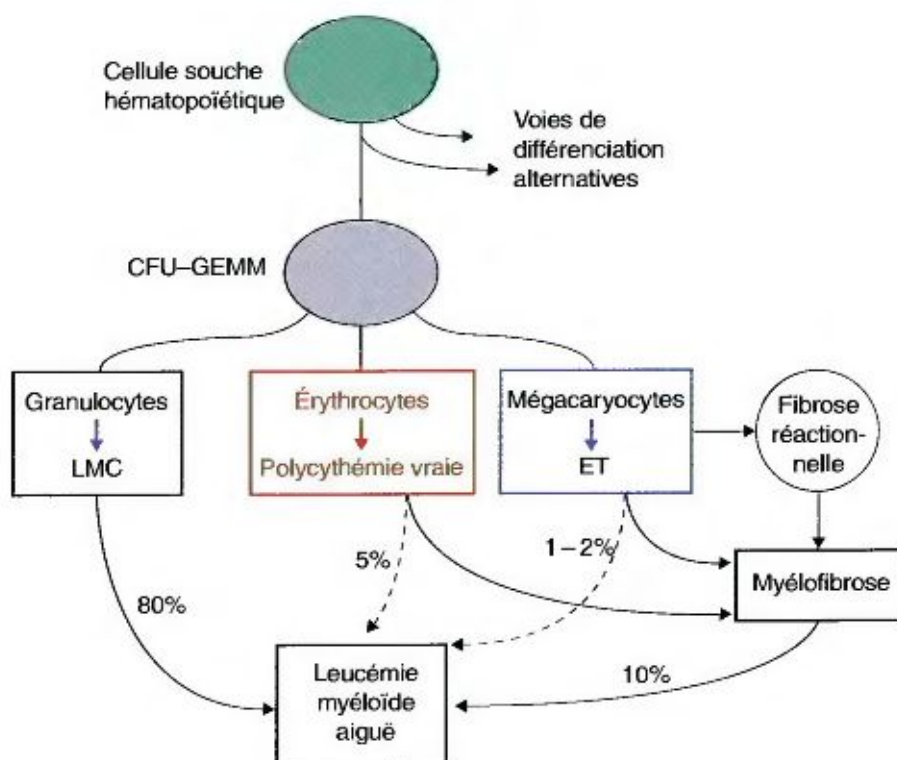




FIG. 27.2 Polycythémie vraie patient pléthorique.

- Des hémorragies, surtout gastro-intestinales, peuvent se produire.
- Une sécrétion excessive d'histamine par les basophiles peut provoquer une augmentation de la sécrétion acide de l'estomac et on observe souvent un ulcère peptique.
- Un prurit, habituellement après un bain très chaud, et la goutte provoquée par une augmentation de la production d'acide urique surviennent fréquemment aussi.
- On trouve une splénomégalie chez 75 % de patients et ceci distingue la polycythémie vraie des autres causes de polycythémie (Fig. 27.3).

2.3 Signes biologiques

- Augmentation de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine, du nombre d'érythrocytes et de la masse érythrocytaire (RCM).
- Soixante-quinze pour cent de tous les patients présentent une augmentation des leucocytes (leucocytose à neutrophiles) et/ou des plaquettes.
- Le score des phosphatases alcalines des neutrophiles, la B_{12} sérique, la capacité de liaison de la B_{12} sérique et le taux sérique d'acide urique sont habituellement augmentés.
- La moelle osseuse est hypercellulaire avec prédominance des mégacaryocytes, les réserves de fer sont diminuées à cause d'une consommation excessive du fer et la biopsie montre par trépano-ponction que la réticuline est légèrement augmentée.
- L'échographie abdominale exclut une affection rénale et évalue la taille de la rate.

2.4 Diagnostic différentiel

La polycythémie secondaire ou réactionnelle peut apparaître dans des conditions où la saturation artérielle en oxygène est réduite et entraîne une augmentation physiologique de l'EPO ou quand les taux d'EPO sont augmentés de manière inappropriée (par ex. en cas de néoplasie rénale).

La polycythémie isolée apparaît quand le volume plasmatique est réduit par la déshydratation, des vomissements ou un traitement par diurétiques. Une forme habituelle apparaît en particulier chez les jeunes adultes de sexe masculin, en particulier chez les fumeurs, et est associée au stress, à une augmentation du tonus vasomoteur et à une hypertension (syndrome de Gaisböck). Le nombre des leucocytes et des plaquettes est normal, comme dans la moelle osseuse. Si le volume du concentré cellulaire dépasse 0,50, on la traite par des saignées, les patients doivent perdre du poids, cesser de fumer, consommer de l'alcool avec modération et éviter les diurétiques.

Les examens suivants sont parfois requis.

- Radiographie du thorax, analyse des gaz du sang afin d'exclure une pneumopathie.
- La courbe de dissociation de l'oxygène de l'hémoglobine permet d'identifier une hémoglobine variante dont l'affinité pour l'oxygène est augmentée.
- Test de dépistage de l'EPO dans le sang.

2.5 Traitement

- La thrombose est la cause principale de morbidité et de mortalité et on peut réduire son incidence en maintenant le volume de concentré cellulaire sous 0,45 et les plaquettes sous $600 \times 10^9/l$. L'aspirine (75 mg par jour) est souvent utilisée pour inhiber la fonction plaquettaire.
- Des saignées fréquentes sont utilisées au début pour abaisser le volume du concentré cellulaire.
- La chimiothérapie (par ex. hydroxyurée par la voie orale) est aussi habituellement requise.
- Le P^{32} est un émetteur β qui est capté et concentré par l'os et peut être utilisé pour obtenir une myélosuppression de longue durée (environ 2 ans) chez les patients âgés.

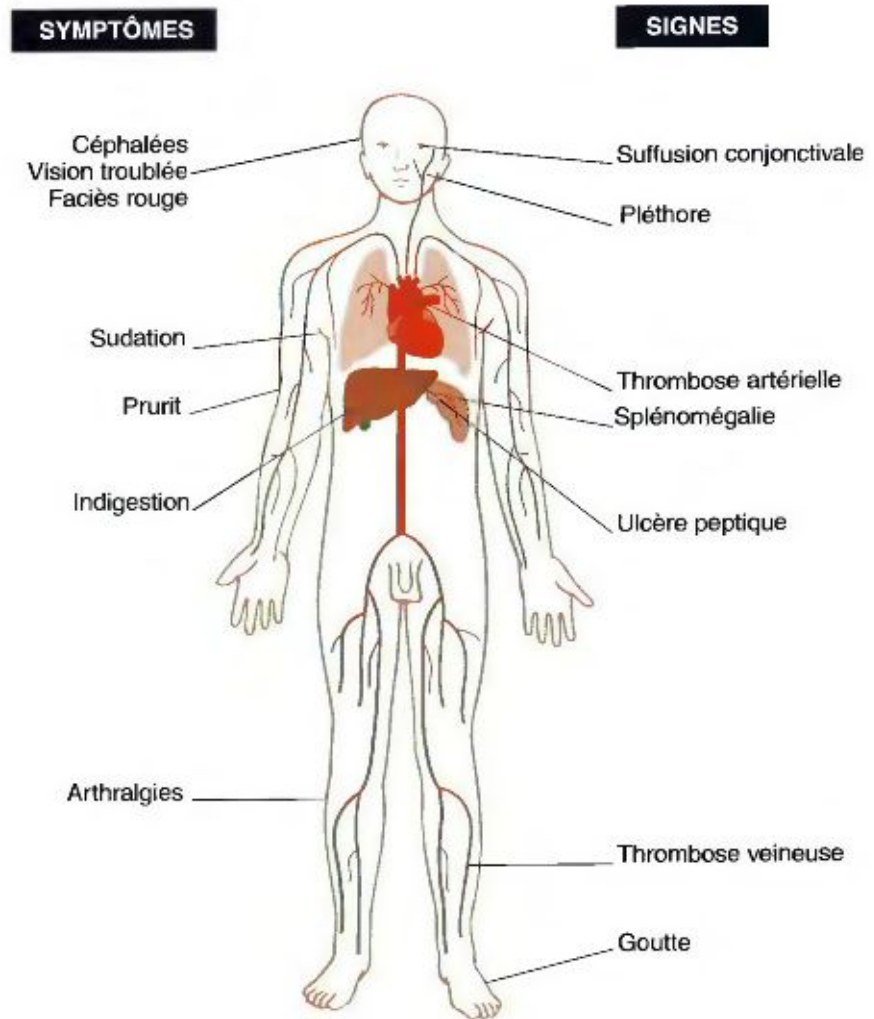
2.6 Pronostic

La survie médiane atteint environ 16 ans. Jusqu'à 30 % des patients développent une myélofibrose (voir ci-dessous). Une leucémie myéloïde aiguë survient chez jusqu'à 5 % des patients, probablement augmentée chez les patients traités avec le P^{32} et avec certains types de chimiothérapie.

3 Thrombocythémie essentielle

La thrombocythémie essentielle (TE) se définit comme une augmentation persistante du nombre de plaquettes dans le sang périphérique à la suite d'une production accrue dans la moelle en l'absence de cause systémique de thrombocytose (Tableau 27.2).

FIG. 27.3 Polycythémie vraie : caractéristiques cliniques.



TAB. 27.2 Causes d'augmentation du nombre de plaquettes.

Primaire
Thrombocythémie essentielle
Comme composante d'une autre affection myéloproliférative, par ex. polycythémie vraie, LMC, myélofibrose
Réactionnelle
Carence martiale
Hémorragie
Hémolyse grave
Traumatisme, postopératoire
Infection, inflammation
Affection maligne
Hyposplénisme

LMC, leucémie myéloïde chronique.

3.1 Étiologie et physiopathologie

Elle est la même que pour la maladie de Vaquez, la distinction entre les deux entités n'est pas claire : la thrombocythémie essentielle survient chez des adultes plus jeunes que le Vaquez.

3.2 Caractéristiques cliniques

- Thromboses, à la fois artérielles (vaisseaux périphériques avec gangrène des orteils, artères cérébrales, coronaires et mésentériques) et veineuses (syndrome de Budd-Chiari, TVP). Céphalées, troubles visuels et affections vasculaires périphériques.
- Au moins 20 % des patients sont asymptomatiques et découverts par hasard.
- Une hémorragie excessive peut se produire spontanément ou après un traumatisme ou une intervention chirurgicale.
- Le prurit et la sudation sont peu fréquents.
- Splénomégalie chez environ 80 % des patients ; chez d'autres, la rate est atrophiée suite à un infarcissement.

3.3 Examens de laboratoire

- Le nombre de plaquettes reste élevé en permanence et souvent $> 1000 \times 10^9/l$, le nombre d'érythrocytes et/ou de

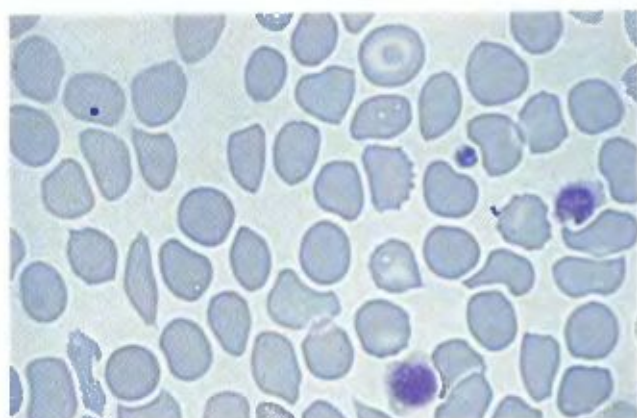


FIG. 27.4 Thrombocythémie essentielle : frottis de sang périphérique montrant une augmentation du nombre des plaquettes, des plaquettes géantes et des modifications d'hypoplénisme suite à un auto-infarctissement splénique.

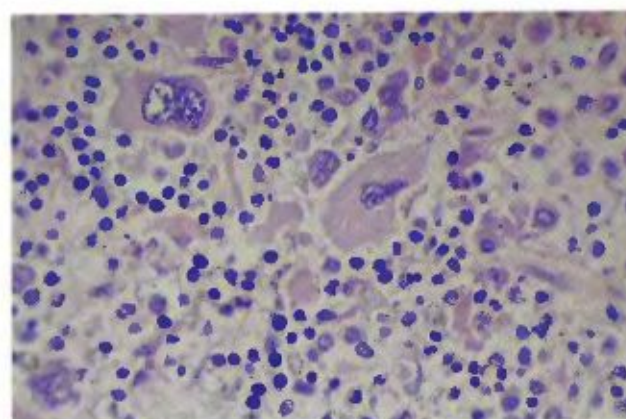


FIG. 27.5 Myélofibrose : coupe de rate montrant une hématopoïèse extramédullaire.

leucocytes est augmenté dans environ 30 % des cas (Fig. 27.4).

- Le frottis sanguin montre une anisocytose plaquettaire avec fragments de mégacaryocytes circulants. L'auto-infarctissement de la rate provoque des modifications des érythrocytes (cellules cibles, corpuscules de Howell-Jolly).
- Le score de PAIL peut être augmenté ou normal.
- L'acide urique sérique est souvent augmenté, la LDH sérique peut l'être également.
- La moelle osseuse est hypercellulaire avec augmentation du nombre de mégacaryocytes, souvent sous forme d'agrégats.
- La mauvaise fonction plaquettaire, en particulier le déficit d'agrégation réactionnelle à l'adénosine diphosphate (ADP) et à l'adrénaline, peut aider à distinguer la forme primaire de la thrombocythémie réactionnelle.

3.4 Traitement

- La chimiothérapie (par ex. hydroxyurée par la voie orale) est utilisée pour maintenir le nombre de plaquettes en dessous de $600 \times 10^9/l$.
- L'interféron α et l'anagrélide par voie orale sont également efficaces.
- Aspirine (75 mg par jour), sauf en cas d'hémorragie.

3.5 Pronostic

La survie médiane dépasse 10 ans, la thrombose et l'hémorragie sont les causes les plus fréquentes de morbidité et de mortalité. Une transformation en LMA est possible.

4 Myélofibrose avec splénomégalie myéloïde

La myélofibrose (myélosclérose, métaplasie myéloïde idiopathique) se caractérise par une splénomégalie, une héma-

topoïèse extramédullaire, un aspect leuco-érythroblastique du sang et le remplacement de la moelle osseuse par une fibrose collagène.

4.1 Étiologie et physiopathologie

Le défaut primitif réside dans la cellule souche hématopoïétique ; la fibrose résulte d'une prolifération réactionnelle non néoplasique des cellules du stroma médullaire. Un tiers des patients présentent des antécédents de polycythémie vraie ou de thrombocythémie essentielle.

4.2 Caractéristiques cliniques

- Les deux sexes sont également atteints, l'âge d'apparition se situe rarement en dessous de 50 ans.
- Splénomégalie massive qui peut provoquer une douleur dans l'hypochondre gauche et une anémie, une leucopénie et une thrombocytopénie (hypersplénisme) (Fig. 27.5).
- Fièvre, perte de poids, prurit, hépatomégalie, sueurs nocturnes fréquentes ; goutte ; douleurs osseuses et articulaires moins fréquentes.
- Gonflement abdominal, ascite et hémorragie de varices œsophagiennes, dues à une hypertension porte, dans les stades avancés.

4.3 Signes biologiques

- Anémie normochrome, normocytaire.
- Leucocytose et thrombocytose avec rares fragments de mégacaryocytes circulants ; leucopénie et thrombocytopénie ultérieurement.
- Frottis sanguins poïkilocytose érythrocytaire avec formes en lames et précurseurs circulants des érythrocytes et des leucocytes (tableau leuco-érythroblastique) (Fig. 27.6).
- Augmentation du taux sérique de LDH. Tests fonctionnels hépatiques souvent anormaux en raison de l'hématopoïèse extramédullaire.

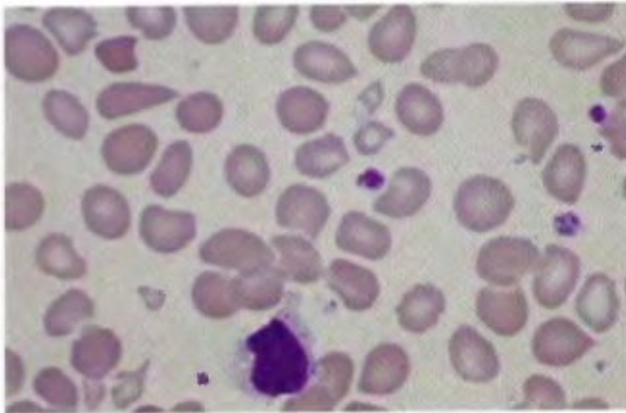


FIG. 27.6 Myélofibrose : frottis de sang périphérique montrant une aniso/poikilocytose, des formes en larmes et des plaques géantes.

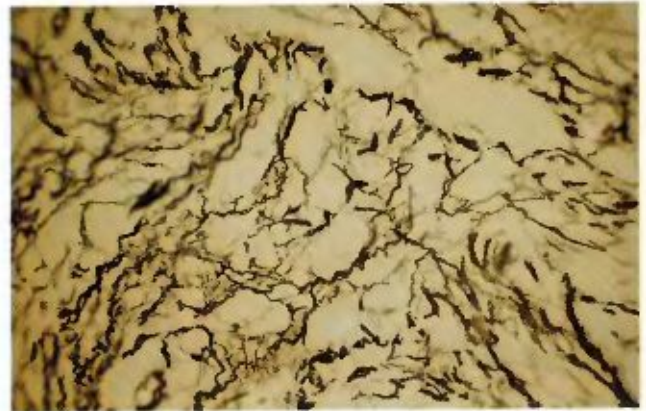


FIG. 27.8 Myélofibrose : biopsie de moelle osseuse (coloration de la réticuline) montrant un accroissement de la réticuline.

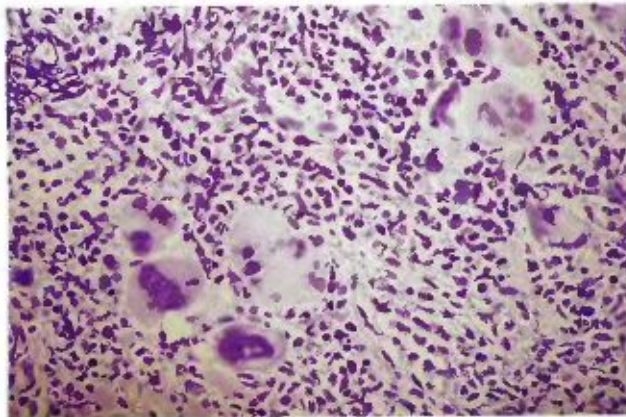


FIG. 27.7 Myélofibrose : biopsie de moelle osseuse montrant une augmentation de la cellularité et un grand nombre de mégacaryocytes.

- Score PAN, B_{12} sérique et capacité de fixation de la B_{12} habituellement augmentés.

- Aspiration de moelle généralement sans succès ; la trépanoponction montre une augmentation de la cellularité, un accroissement des mégacaryocytes et une fibrose (Fig. 27.7 et 27.8).

4.4 Traitement

- Chimiothérapie (par ex. hydroxyurée) pour les patients avec hypermétabolisme et myéloprolifération.
- Traitement de soutien par transfusions d'érythrocytes, d'acide folique et transfusions de plaquettes occasionnelles.
- Allopurinol pour prévenir l'hyperuricémie et la goutte.
- Splénectomie et radiothérapie splénique pour diminuer les symptômes de splénomégalie, l'anémie ou la thrombocytopénie (patients sélectionnés uniquement).
- La greffe allogénique de moelle osseuse a guéri un petit nombre de jeunes patients (< 50 ans).

4.5 Pronostic

La survie médiane atteint environ 5 ans ; une leucémie aiguë apparaît dans 20 % des cas environ.

Anomalies de l'hémostase

Sommaire

La paroi vasculaire 132

Les plaquettes 132

Facteurs de coagulation 133

Facteurs régulateurs de la coagulation 134

La voie fibrinolytique 134

Tests de coagulation au laboratoire 135

Tests spéciaux 135

L'hémostase (Fig. 28.1) est le processus qui arrête une hémorragie consécutive à une lésion vasculaire. Elle dépend étroitement d'interactions entre :

- la paroi vasculaire ;
- les plaquettes et
- les facteurs de coagulation.

Le système fibrinolytique et les inhibiteurs de la coagulation font en sorte que la coagulation se limite à l'endroit où l'hémorragie s'est produite.

1 La paroi vasculaire

La paroi vasculaire intacte joue un rôle important dans la prévention de l'hémostase. Les cellules endothéliales produisent :

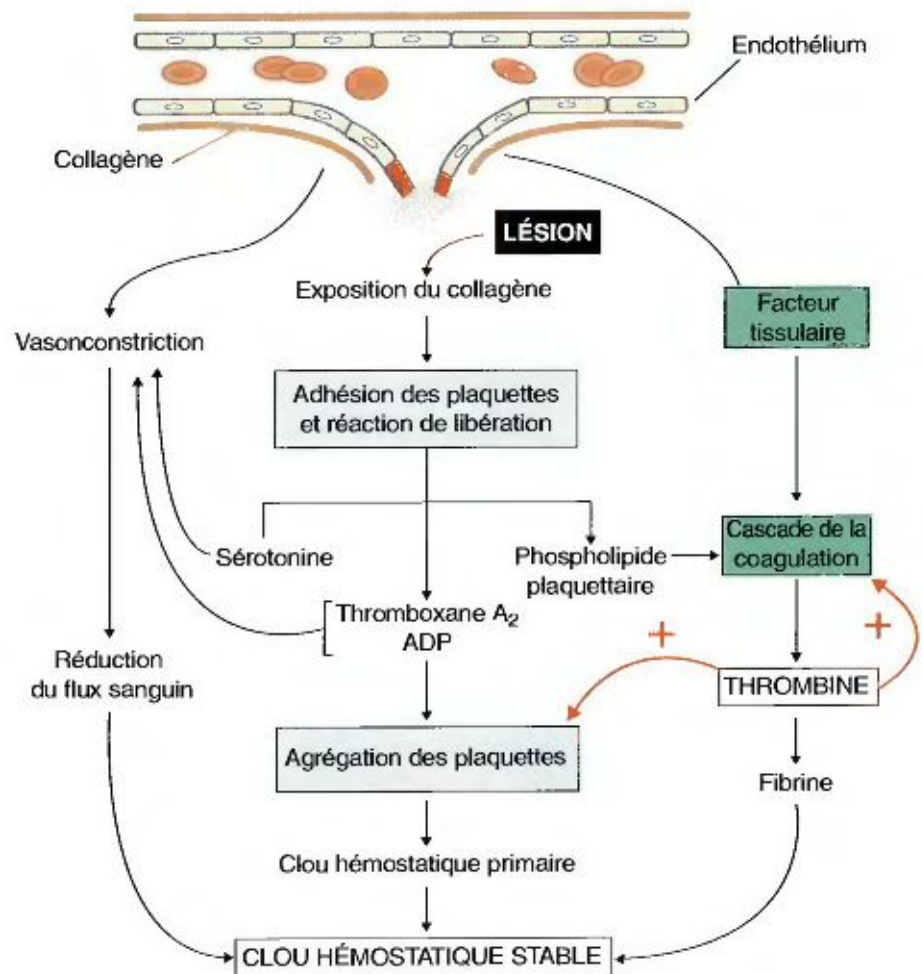
- la prostacycline, vasodilatatrice et inhibant l'agrégation des plaquettes ;
- l'antithrombine (AT) et l'activateur de la protéine C (PC) (thrombomoduline) qui inhibent toutes deux la coagulation ; et
- l'activateur du plasminogène tissulaire (TPA) qui active la fibrinolyse.

Une lésion de la paroi vasculaire : (i) active le facteur tissulaire fixé à la membrane qui initialise la coagulation (Fig. 28.2) ; et (ii) expose le tissu conjonctif sous-endothélial en permettant la liaison des plaquettes et du facteur de von Willebrand (FvW), une protéine de grande taille multimère produite par les cellules endothéliales, qui intervient comme médiateur de l'adhésion des plaquettes à l'endothélium et transporte le facteur de coagulation VIII dans le plasma.

2 Les plaquettes (Voir Chapitre 2)

Les plaquettes possèdent une grande surface sur laquelle les facteurs de coagulation sont absorbés. Les glycoprotéines GPIb et IIb/IIIa permettent aux plaquettes de se fixer au FvW (Fig. 28.3) et par conséquent à l'endothélium. L'exposition du collagène et la thrombine favorisent l'agrégation des plaquettes et la réaction de libération des plaquettes par laquelle celles-ci libèrent le contenu de leurs granules. L'adénosine diphosphate (ADP) favorise l'agrégation des plaquettes pour former un clou hémostatique primaire. La synthèse des prostaglandines plaquettaire est activée pour former le thromboxane A_2 qui potentialise la réaction de libération plaquettaire, favorise l'agrégation des plaquettes et exerce aussi un effet vasoconstricteur. La fibrine, produite par la coagulation du sang, se lie au FvW et forme un filet autour des plaquettes pour produire un clou hémostatique stable. Les plaquettes activées favorisent la coagulation parce qu'elles possèdent des sites de liaison aux phospholipides exposés (le complexe prothrombinase) qui sont impliqués dans l'activation du facteur X et de la prothrombine en thrombine dans la cascade de la coagulation.

FIG. 28.1 L'hémostase.



3 Facteurs de coagulation

Les protéines de la cascade de la coagulation sont des proenzymes (sérine protéases) et des procofacteurs qui sont activés de manière séquentielle (Fig. 28.2). La cascade a été divisée sur la base des examens de laboratoire, en voies intrinsèque, extrinsèque et commune. Cette division est utile pour comprendre les résultats des tests de coagulation *in vitro*. *In vivo*, cependant, ces voies sont étroitement interconnectées. La coagulation commence quand le facteur tissulaire activé à la surface des cellules lésées se lie et active le facteur VII ; le complexe active le facteur IX qui, avec le cofacteur VIII, active le facteur X en facteur Xa.

Les plaquettes accélèrent le processus de coagulation en fournissant le phospholipide membranaire. Le complexe de Xa et Va activé à partir du cofacteur V par la thrombine agit sur la prothrombine (facteur II) pour produire la thrombine. La thrombine convertit ensuite le fibrinogène en monomères de fibrine avec libération de fibrinopeptides A et B. Les monomères

se combinent pour former un caillot polymère. Le facteur XIII forme une liaison croisée avec le polymère pour former un caillot plus stable.

La thrombine joue un certain nombre de rôles clés dans le processus de coagulation.

1. Elle convertit le fibrinogène plasmatique en fibrine.
2. Elle amplifie la coagulation en (i) activant le facteur IX qui accroît la production de IXa, (ii) en séparant le facteur VIII de sa molécule porteuse FvW pour l'activer et augmenter la production de Xa, et (iii) en activant le facteur V en facteur Va.
3. Elle active le facteur XIII en facteur XIIIa qui stabilise le caillot de fibrine.
4. Elle potentialise l'agrégation des plaquettes.
5. Elle se fixe à la thrombomoduline à la surface de la cellule endothéliale pour former un complexe qui active la protéine C qui est impliquée dans la régulation de la coagulation.

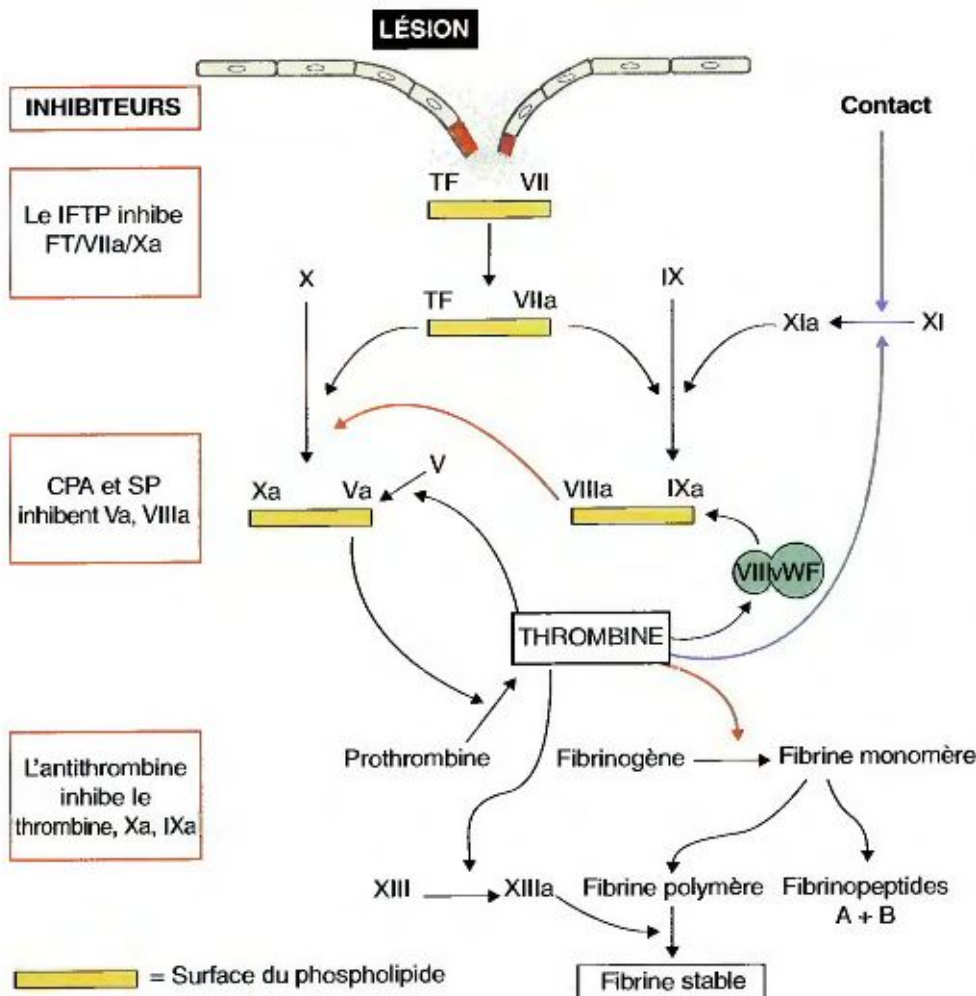


FIG. 28.2 Voie de la coagulation. La lésion déclenche la libération d'un facteur tissulaire (TF). Celui-ci se lie et active le facteur VII. Le complexe TF-VIIa active les facteurs X et XI ; l'activité du complexe TF-VIIa est inhibée par l'inhibiteur de la voie TF (IFTP). Le complexe VIIIa-IXa amplifie la production de Xa à partir de X. La thrombine est formée à partir de la prothrombine par l'action du complexe Xa-Va et ceci aboutit à la formation de fibrine. La thrombine a d'autres effets : (i) elle active FXI en entraînant une augmentation de la production de FIXa ; (ii) sépare FVIII de sa protéine porteuse FvW en activant FVIII ; (iii) active FV en FVa ; et (iv) active FXIII en XIIIa qui stabilise le caillot de fibrine. Remarquez que : (i) IFTP inhibe TF/VIIa, Xa ; (ii) la CP activée (CPA) et le SP inhibent Va, VIIIa ; et (iii) l'antithrombine inhibe la thrombine, Xa, IXa. Voie extrinsèque, facteur VII. Voie intrinsèque, facteurs XI, IX, VIII. Voie commune, facteurs X, V, II, fibrinogène.

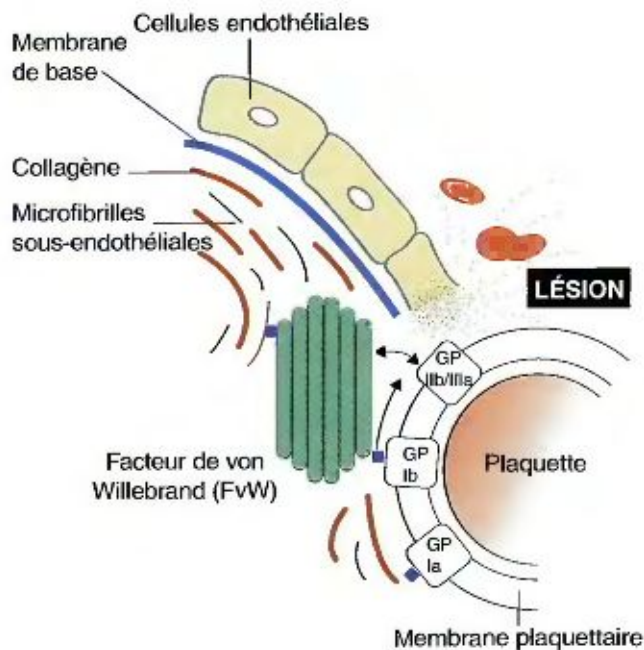


FIG. 28.3 Adhésion des plaquettes. Des microfibrilles sous-endothéliales fixent le facteur de von Willebrand (FvW) qui se lie à son tour aux plaquettes au niveau du récepteur glycoprotéine Ib (GP1b). Cette liaison expose le récepteur plaquettaire glycoprotéinique IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) qui se lie ensuite au FvW. Le récepteur GPIIb/IIIa fixe aussi le fibrinogène pour permettre l'agrégation entre plaquettes. Le récepteur plaquettaire glycoprotéinique Ia (GPIa) se lie directement au collagène.

4 Facteurs régulateurs de la coagulation

Ils inhibent la cascade de la coagulation et font en sorte que celle-ci se limite à l'endroit où l'hémorragie s'est produite.

1. L'antithrombine inactive les sérine protéases, principalement le facteur Xa et la thrombine. L'héparine active l'antithrombine.
2. Les macroglobulines α_2 , l'antiplasmine α_2 , l'antitrypsine α_2 , et le cofacteur II de l'héparine inhibent aussi les sérine protéases circulantes.
3. Les protéines C et S sont celles dépendant de la vitamine K produites dans le foie. La protéine C est activée via le complexe thrombine-thrombomoduline (Fig. 32.2) et, comme la protéine S, elle inhibe la coagulation en inactivant les facteurs Va et VIIIa ; elle renforce également la fibrinolyse en inactivant l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène tissulaire (TPA) (voir Fig. 28.4).
4. L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (IFT) agit sur la voie principale de la coagulation in vivo en paralysant les facteurs VIIa et IXa.

5 La voie fibrinolytique (Fig. 28.4)

La fibrinolyse est le processus de dégradation de la fibrine par la plasmine. Une pro-enzyme circulante, le plasminogène, peut être activée en plasmine :

TABEAU 28.1 Tests de coagulation au laboratoire.

Tests de dépistage (valeurs normales)	Anomalies signalées (anormalement prolongée)	Cause la plus fréquente du trouble
Temps de prothrombine (TP) (10-14 s)	Voies extrinsèque et commune de la coagulation Déficit/inhibition du facteur VII, facteurs XV, II et fibrinogène	Maladie hépatique, traitement par les anti-vit k, CVD
Temps partiel de prothrombine activé (temps de céphaline activé ou PPTK) (30-40 s)	Voies extrinsèque et commune de la coagulation Déficit/inhibition d'un ou de plusieurs facteurs XII, IX, VIII, II et fibrinogène	Maladie hépatique, traitement par héparine Hémophilie A et B, CVD anticoagulant circulant (lupus)
Temps de thrombine (14-16 s)	Déficit ou anomalie du fibrinogène ; inhibition de la thrombine par l'héparine ou les produits de dégradation de la fibrine	CVD, traitement par héparine, traitement fibrinolytique.
Produits de dégradation de la fibrine (10 mg/ml)	Destruction accélérée du fibrinogène	CVD
Temps de saignement (5-8 min)	Anomalie de la fonction plaquettaire	Médicaments (par ex. aspirine), urémie, maladie de von Willebrand
Temps de lyse du caillot d'euglobuline	Déficience de la voie fibrinolytique	Tabagisme

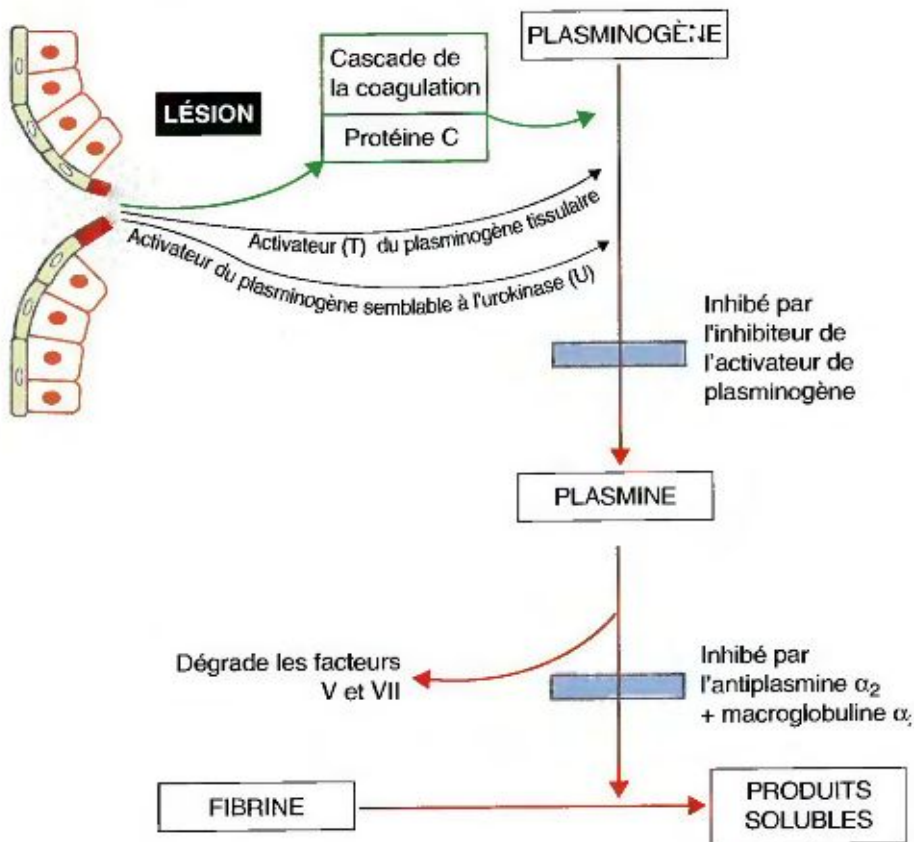


FIG. 28.4 Fibrinolyse. La lésion provoque la libération de TPA et d'UPA qui, ensemble avec des composants activés de la voie de la coagulation et la protéine C, activent le plasminogène en plasmine. La plasmine agit sur la fibrine insoluble pour former une série de produits solubles (fragment X, fragments Y+D, fragments E+D). Notez que (i) l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène inhibe l'activation du plasminogène; et (ii) l'antiplasmine α_2 et la macroglobuline α_2 inhibent l'action de la plasmine.

1. en cas de lésion, par le TPA et l'activateur du plasminogène semblable à l'urokinase (UPA) libéré par les cellules endommagées ou activées ; ou
2. par des agents exogènes, par ex. streptokinase, ou par du TPA ou de l'UPA administrés à titre thérapeutique.

La plasmine digère la fibrine (ou le fibrinogène) en produits de dégradation de la fibrine (PDF) et dégrade aussi les facteurs V et VII. La plasmine libre est inactivée par l'antiplasmine α_2 et la macroglobuline α_2 plasmatiques.

6 Tests de coagulation au laboratoire

Leur liste figure au Tableau 28.1.

7 Tests spéciaux

Les facteurs de coagulation peuvent être évalués individuellement à l'aide de tests fonctionnels ou de méthodes immunologiques. Les tests de la fonction plaquettaire incluent ceux de l'agrégation des plaquettes à l'aide de divers agonistes de l'adhésion des plaquettes et l'évaluation du contenu des granules plaquettaires. Les tests des anomalies conduisant à la thrombose (thrombophilie) sont décrits au Chapitre 32.

Troubles de l'hémostase : paroi vasculaire et plaquettes

Sommaire

Anomalies de la paroi vasculaire 138

Plaquettes 138

Thrombocytopénie immunitaire 138

Un défaut d'hémostase avec hémorragies anormales peut être provoquée par :

- anomalies de la paroi vasculaire ;
- une thrombocytopénie ;
- troubles de la fonction plaquettaire et ;
- défaut de la coagulation sanguine (voir Chapitres 30 et 31).

1 Anomalies de la paroi vasculaire

Elles sont associées à des hématomes se formant facilement, à du purpura et des ecchymoses ainsi qu'à des hémorragies spontanées au niveau des surfaces des muqueuses. Le temps de saignement, le temps de prothrombine (TP), le temps de céphaline activé (TCA) et le nombre de plaquettes sont tous normaux.

1.1 Héritaires

- **Maladie de Rendu-Osler.** C'est une affection autosomique dominante caractérisée par des dilatations microvasculaires multiples, habituellement localisées à l'oropharynx (Fig. 29.1) et au tractus gastro-intestinal, qui saignent spontanément ou à la suite d'un traumatisme mineur. Un traitement local (par ex. tamponnement nasal) peut maîtriser l'hémorragie ; l'acide tranexamique aide à réduire l'hémorragie. Une carence martiale chronique est fréquente.
- **Syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome de Marfan** et autres troubles rares du tissu conjonctif.

1.2 Acquises

Leurs causes comportent la carence en vitamine C (scorbut), la corticothérapie, le vieillissement normal (purpura sénile) et le dépôt de complexe immunitaire (par ex. purpura fulminans dans la septicémie). Le purpura de Henoch-Schönlein est une vascularite allergique consécutive à une infection aiguë, vue habituellement chez l'enfant, et qui peut être associée à une arthropathie, une hématurie et une symptomatologie gastro-intestinale.



FIG. 29.1 Maladie de Rendu-Osler : langue avec télangiectasies multiples.

2 Plaquettes

Une hémorragie excessive provoquée par une thrombocytopénie ou un trouble de la fonction plaquettaire se produit au niveau des muqueuses (par ex. épistaxis, hémorragie gastro-intestinale) ou de la peau (purpura, pétéchies et ecchymoses). Les symptômes se manifestent habituellement quand le nombre de plaquettes est $< 10 \times 10^9/l$ mais ce nombre peut être plus élevé en cas d'altération de la fonction plaquettaire.

2.1 Thrombocytopénie (plaquettes $< 140 \times 10^9/l$) (Fig. 29.2)

2.1.1 Congénitale

Elle est rare : ses causes incluent l'anémie aplasique congénitale, la thrombocytopénie-aplasie radiale (TAR) ou le syndrome de Wiskott-Aldrich (thrombocytopénie avec eczéma et hypogammaglobulinémie). Une infection congénitale (par ex. rubéole, cytomégalovirus) entraîne souvent une thrombocytopénie.

2.1.2 Acquise

Elle résulte d'un déficit de production de plaquettes ou d'une destruction accélérée des plaquettes.

3 Thrombocytopénie immunitaire

Les plaquettes sont enduites d'anticorps (immunoglobuline) et sont éliminées par les macrophages du système réticulo-endothélial. Leur durée de vie est, par conséquent, réduite de 1-14 jours à quelques heures.

3.1 Thrombocytopénie auto-immune

3.1.1 Aiguë

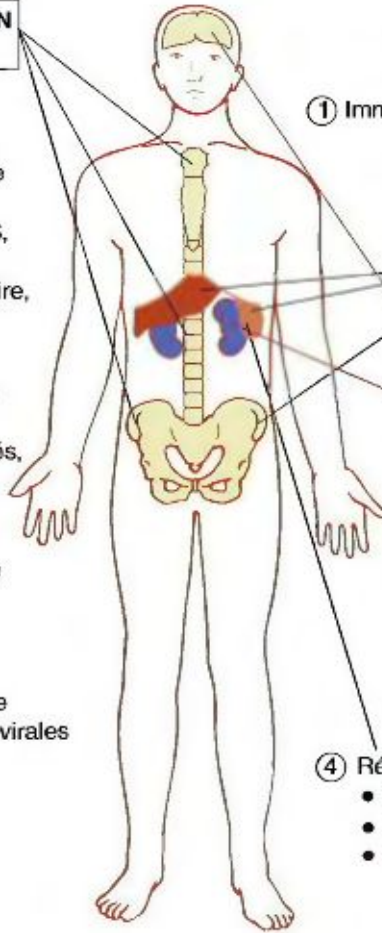
- Elle se présente habituellement chez l'enfant (2-7 ans).
- Elle succède souvent à une infection virale.
- Purpura ou épistaxis fréquent (Fig. 29.3 et 29.4).
- Habituellement, elle guérit spontanément. Dans une minorité de cas, des hémorragies des muqueuses se produisent et il est nécessaire de la traiter par la prednisolone ou par injection intraveineuse d'immunoglobuline. Jusqu'à 20 % de patients développent une thrombocytopénie immunitaire chronique.

3.1.2 Chronique

Chez l'adulte, la thrombocytopénie immunitaire a moins de chance de guérir sans traitement et elle est habituellement chronique. Elle est plus fréquente chez la femme (rapport H/F 1 : 4). L'autoanticorps est présent à la surface de la plaquette et aussi sous forme libre dans le sérum.

DIMINUTION DE LA PRODUCTION PAR LA MOELLE OSSEUSE

- ① Faisant partie d'une insuffisance générale de la moelle osseuse
 - Anémie aplasique, MDS, traitement cytotoxique, DXT, infiltration médullaire, médicaments
- ② Réduction sélective des mégacaryocytes
 - Médicaments (sulfamidés, thiazides, AINS)
 - Infection congénitale (CMV, rubéole)
 - Absence congénitale de mégacaryocytes (rare)
- ③ Autres
 - Anémie mégatoblastique
 - VIH et autres infections virales



UTILISATION ACCRUE DES PLAQUETTES

- ① Immunitaire
 - Auto-immune et allo-immune
 - Anticorps produits dans la moelle osseuse et dans le système RE ; plaquettes enrobées détruites dans la rate, le foie et la moelle osseuse
- ② Thrombose des petits vaisseaux
 - Augm. PTT, cerveau, rein
 - SHU
 - Vasculite
 - Microangiopathie
- 3 Coagulation disséminée (CID, Chapitre 31)
- ④ Réservoir de plaquettes
 - Splénomagénie
 - Hémangiome géant
 - Dilution après transfusion massive

FIG. 29.2 Causes de thrombocytopénie



FIG. 29.3 Thrombocytopénie immunitaire : hémotomes multiples, ecchymoses et purpura.



FIG. 29.4 Thrombocytopénie : éruption pétéchiale.

3.1.3 Examens de laboratoire

- Hémoglobine et nombre de leucocytes normaux ; plaquettes basses, souvent $< 20 \times 10^9/l$.
- La moelle osseuse est normale ou présente une augmentation des mégacaryocytes.
- Le TP, le TCA et le fibrinogène sont normaux.

3.1.4 Traitement

En cas de nécessité, le traitement est le suivant.

- Prednisolone (1 mg/kg/jour, diminution progressive en 4-6 semaines).
- L'administration intraveineuse d'immunoglobuline est intéressante pour obtenir une augmentation temporaire du nombre de plaquettes.
- La splénectomie est nécessaire chez les non-répondeurs avec symptômes persistants et/ou nombre de plaquettes très bas.
- On a également utilisé un traitement immunosuppresseur supplémentaire (par ex. aziathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine A, rhésus anti-D, vincristine) ou même une chimiothérapie combinée.

La thrombocytopénie immunitaire survient également en association avec certaines affections malignes (par ex. leucémie lymphocytaire chronique, lymphome non hodgkinien, myélo-dysplasie), certaines infections (par ex. virus d'Epstein-Barr, VIH, malaria) et des maladies du tissu conjonctif (par ex. lupus érythémateux disséminé). Les patients doivent être soumis à une recherche des FAN et des anticorps anti-cardiolipine.

3.2 Thrombocytopénie allo-immunitaire

Le passage transplacentaire d'un anticorps maternel dans la thrombocytopénie immunitaire peut aboutir à une thrombocytopénie néonatale qui, d'habitude, guérit spontanément en quelques semaines. Les mères qui ont été sensibilisées (par ex. par une transfusion sanguine ou au cours d'une grossesse antérieure) aux antigènes plaquettaires peuvent développer des anticorps qui traversent le placenta et enduisent les plaquettes fœtales et néonatales, qui sont ensuite retirés dans le système réticulo-endothélial. Les individus porteurs de tels allo-anticorps plaquettaires peuvent aussi développer une thrombocytopénie après une transfusion sanguine (purpura post-transfusionnel). L'anticorps est habituellement dirigé contre l'antigène HPA1-a des plaquettes.

3.3 Autres causes de thrombocytopénie

3.3.1 Médicaments

Les médicaments provoquent une thrombocytopénie en inhibant la production médullaire ou par un mécanisme immunitaire. Le mécanisme immunitaire le plus courant (par ex. quinine, héparine) intervient quand les médicaments forment un antigène avec une protéine plasmatiche, un anticorps est pro-

duit et les complexes antigène-anticorps circulants sont absorbés sur la surface plaquettaire. La thrombocytopénie induite par l'héparine est associée à une thrombose.

3.3.2 Coagulation intravasculaire disséminée

Celle-ci est traitée au Chapitre 31.

3.3.3 Purpura thrombocytopénique thrombotique et syndrome hémolytique urémique

Le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) et le syndrome hémolytique urémique (SHU) se caractérisent par une thrombose des petits vaisseaux, une fragmentation des érythrocytes, une anémie hémolytique (Fig. 29.5) et une thrombocytopénie. Une insuffisance rénale apparaît souvent dans le SHU, des modifications neurologiques et un dysfonctionnement hépatique apparaissent dans le PTT. Le TP et le TCA sont normaux. Le PTT est provoqué par une carence — congénitale ou acquise par un anticorps — en une protéase plasmatiche qui, normalement, clive le facteur de von Willebrand (FvW). Des complexes de FvW de poids moléculaire anormalement élevé sont présents dans le plasma. Le syndrome hémolytique urémique apparaît dans l'enfance et succède à une infection par des souches d'*E.Coli* productrices de vérotoxine ; il s'associe aussi à des infections à *Sbigella*, à *Salmonella* et à streptocoque, à la grossesse, à des maladies auto-immunes et à des médicaments (par ex. cyclosporine A). Les taux de protéase sont normaux. Le PTT est plus souvent fatal, il survient chez l'adulte et peut être associé à des affections auto-immunes (par ex. LED), à la grossesse et à des infections. Le traitement du PTT utilise l'échange de plasma avec du frais congelé comme liquide de remplacement. Celui-ci appauvri en cryoprécipité peut être plus efficace tandis que le plasma frais congelé traité par solvant risque moins de transmettre une infection virale. Les antiplaquettaires (aspirine ou dipyridamol), les corticostéroïdes, la splénectomie et la vincristine ont tous été essayés. La réponse au traitement peut être monitorisée par le taux d'hémoglobine, la lactate déshydrogénase, le nombre de plaquettes, le taux de bilirubine plasmatiche et la

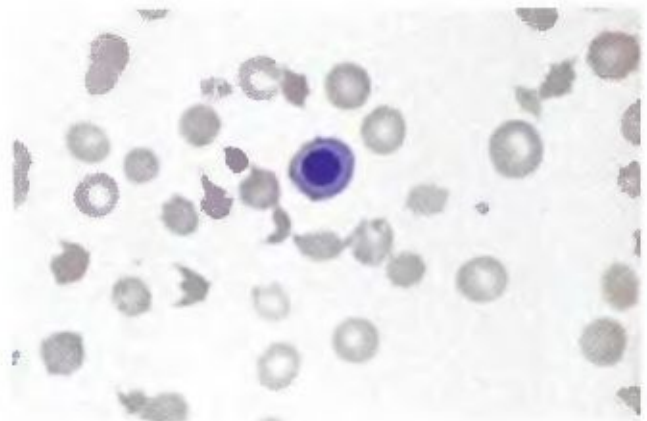


FIG. 29.5 Syndrome hémolytique urémique : frottis sanguin montrant une fragmentation des érythrocytes avec un érythrocyte nucléé circulant et un faible nombre de plaquettes.

présence de multimères du FvW dans la plasma. Dans le SHU, il peut être nécessaire de traiter les crises épileptiques, l'hypertension et l'insuffisance rénale.

3.4 Troubles de la fonction plaquettaire (Tableau 29.1)

Ils se caractérisent par un allongement du temps de saignement avec un nombre normal de plaquettes et des troubles de l'agrégation des plaquettes. Les **affections héréditaires** sont rares et se présentent chez l'enfant avec des hématomes/des hémorragies excessives après une opération chirurgicale ou une blessure. Les causes **acquises** les plus fréquentes sont l'aspirine et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

TABLÉAU 29.1 Troubles de la fonction plaquettaire.

Héréditaires

Syndrome de Bernard-Soulier (déficit en glycoprotéine Ib, plaquettes géantes)
Thrombasthénie de Glanzmann (déficit en glycoprotéines IIb, IIIa)
Maladies de surcharge, maladie de von Willebrand (voir Chapitre 30).

Acquis

Médicaments : aspirine, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, dextran, antibiotiques (par ex. céphalosporines)
Affections myéloprolifératives polycythémie vraie, thrombocytopénie essentielle, myélofibrose
Urémie
Paraprotéïnémie, par ex. myélome ou macroglobulinémie de Waldenström

Troubles de la coagulation I : héréditaires

Sommaire

Carence en facteur VIII (hémophilie A) 144

Carence en facteur IX (hémophilie B, maladie de Christmas) 145

Maladie de von Willebrand 145

Autres maladies 145

Un saignement excessif peut se produire suite à un déficit héréditaire de l'une ou l'autre protéine impliquée dans la coagulation. Un déficit héréditaire de chacun des facteurs de la coagulation a été décrit. Les défauts observés sont des mutations ponctuelles, des délétions et des inversions intragéniques.

1 Carence en facteur VIII (hémophilie A)

La carence en facteur VIII (hémophilie A) est le trouble héréditaire le plus fréquent (environ 50 cas/million). Le gène du facteur VIII se trouve sur le chromosome X de sorte que la transmission est liée au sexe (Fig. 30.1). On a décrit une grande variété de modifications génétiques, incluant des délétions, des insertions et des mutations ponctuelles et une inversion intragénique fréquente.

1.1 Caractéristiques cliniques

- Elles vont d'une hémorragie grave spontanée, particulièrement dans les articulations (hémarthroses) et les muscles, à des symptômes bénins (Fig. 30.2)
- Début dans la petite enfance (par ex. après une circoncision).
- Risque accru d'hémorragie postopératoire ou post-traumatique.
- Affection invalidante chronique des articulations provoquée par les hémorragies répétées.



FIG. 30.2 Carence en facteur VIII : hémorragie de la main provoquant la formation d'hématomes, suite à un traumatisme chez un patient atteint de carence en facteur VIII.

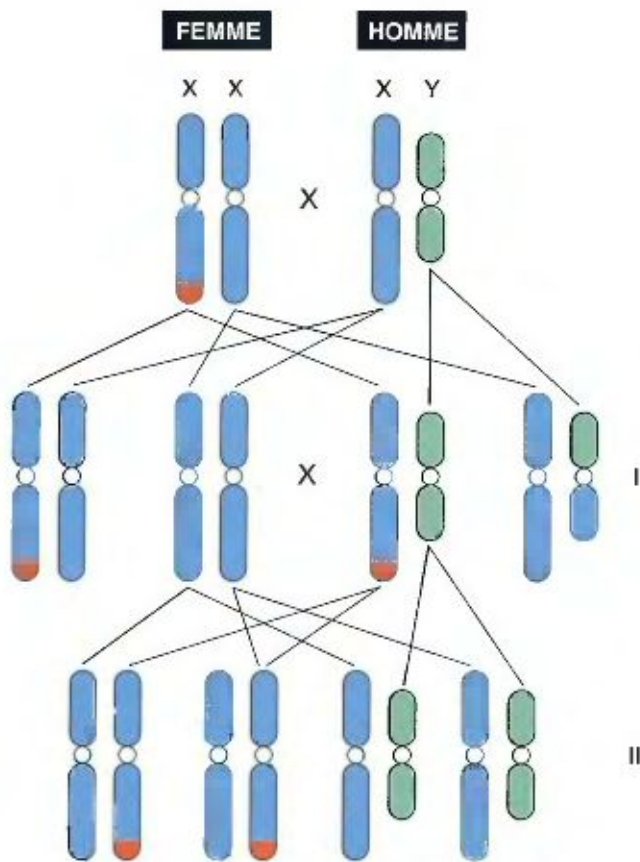


FIG. 30.1 Transmission héréditaire de l'hémophilie Avec un homme normal, une femme porteuse aura 50 % de filles porteuses et 50 % de garçons seront atteints d'hémophilie (génération II). Avec une femme normale, un homme hémophile aura 100 % de filles porteuses et de fils normaux (génération II).

1.2 Examens de laboratoire (Tableau 30.1)

- Allongement du temps de céphaline activé (TCA), temps de prothrombine (TP) normal, temps de saignement normal, diminution du facteur VIII plasmatique (< 1 % dans les cas graves, mais jusqu'à 10 % dans les cas légers).
- Chez les porteurs, le facteur VIII est à environ 50 % de la normale. L'analyse d'ADN est utile pour détecter les porteurs malades et pour conseiller les patients.
- Le facteur de von Willebrand est inchangé.

1.3 Traitement (voir aussi Chapitre 37)

- Perfusions de facteur VIII concentré pour augmenter le taux du patient à 2-50 % de la normale en cas de saignements graves.
- Le taux est porté et maintenu à 80-100 % en cas de chirurgie élective.
- La desmopressine, un analogue de la vasopressine, provoque une augmentation modeste du facteur VIII endogène qui est utile dans les cas légers.
- Éviter l'aspirine, les autres antiplaquettaires et les injections intramusculaires.
- Les patients doivent être enregistrés auprès d'une centre pour hémophiles reconnu et doivent porter sur eux une carte détaillant leur affection.
- Les patients peuvent avoir besoin d'un traitement continu ou prophylactique à domicile.

1.4 Complications du traitement

- VIH et hépatite C provenant de préparations impures (avant le début des années 80), SIDA, hépatite et cirrhose.
- Des anticorps neutralisant le facteur VIII chez 15 % des patients gravement atteints peuvent nécessiter un traitement immunosuppresseur, un traitement avec le facteur VIII porcin ou un échange de plasma.

TABLEAU 30.1 Résultats des examens de laboratoire en cas de trouble héréditaire de la coagulation

Maladie	TP	TCA	Temps de saignement	Autres
Hémophilie A	N	↑	N	Facteur VIII ↓
Hémophilie B	N	↑	N	Facteur IX ↓
maladie de von Willebrand	N	↑	↑	Facteur de von Willebrand ↓ Facteur VIII ↓ Agrégation anormale des plaquettes avec la ristocétine

2 Carence en facteur IX (hémophilie B, maladie de Christmas)

La carence en facteur IX (hémophilie B, maladie de Christmas) présente des caractéristiques cliniques similaires à celles de l'hémophilie A. Également liée au sexe, elle est quatre fois moins fréquente et habituellement moins grave que l'hémophilie A. Le diagnostic et le traitement sont similaires à ceux de l'hémophilie A, sauf que le facteur IX concentré est utilisé pour le traitement et que la desmopressine est inefficace.

3 Maladie de von Willebrand

La maladie de von Willebrand est habituellement autosomique dominante et résulte de mutations du gène du facteur de von Willebrand (FvW). Le facteur de von Willebrand est une grosse protéine multimère produite par les cellules endothéliales et qui transporte le facteur VIII dans le plasma et agit comme médiateur de l'adhésion des plaquettes à l'endothélium (voir Chapitre 28). Cette affection est plus fréquente que l'hémophilie A ; les deux sexes sont également atteints.

3.1 Caractéristiques cliniques

- Hémorragies, typiquement au niveau des muqueuses (bouche, épistaxis, ménorragies).
- Perte de sang excessive après un traumatisme ou une intervention chirurgicale. Les hémarthroses et les hémorragies musculaires sont rares.

3.2 Diagnostic

- Le TCA est allongé, le TP est normal.
- Le facteur VIII et le FvW sont abaissés.
- Le temps de saignement est allongé.
- Fonction plaquettaire déficiente, agrégation réduite avec la ristocétine.
- Une légère thrombocytopénie peut apparaître.

3.3 Traitement

- Facteur VIII concentré de pureté moyenne (contient à la fois du FvW et du facteur VIII) en cas d'hémorragie.
- La desmopressine est utile en cas de saignement léger.
- Les inhibiteurs des fibrinolytiques (par ex. acide tranexamique) sont utiles.
- La détection des porteurs et le diagnostic prénatal basés sur des analyses d'ADN sont actuellement disponibles.

4 Autres maladies

La carence en facteur XI a une incidence d'environ 10 cas/million (plus fréquente chez les Juifs Ashkenases) et autosomique récessive. La corrélation entre les taux de facteur XI et les symptômes est faible. Elle est généralement peu importante, mais des hémorragies spontanées et postopératoires peuvent se produire. Les carences congénitales en facteur II, V, VII, X et XIII sont rares et provoquent habituellement des hémorragies légères. La carence en facteur XII allonge le TCA mais ne provoque aucun symptôme clinique. La carence en fibrinogène survient sous forme d'une affection autosomique récessive de gravité modérée. La dysfibrinogénémie (présence d'une molécule fonctionnellement anormale) est à la fois un trouble autosomique dominant et, plus souvent, un trouble acquis (affection hépatique, affection maligne et lupus érythémateux disséminé).

CHAPITRE

31

Troubles de la coagulation II : acquis

Sommaire

Maladie hépatique 147

Coagulation intravasculaire disséminée 148

Autres troubles acquis de la coagulation 149

1 Maladie hépatique

La maladie hépatique entraîne des déficits de la coagulation, des plaquettes et une fibrinolyse.

- Réduction de la synthèse des facteurs dépendant de la vitamine K (II, II, IX, X, protéines C et S) provoquée par une altération de l'absorption de la vitamine K (obstruction biliaire).
- Altération de la synthèse des autres protéines de la coagulation (facteurs I et V).
- Thrombocytopénie (hypersplénisme) et anomalie de la fonction plaquettaire (cirrhose).
- Altération de la fibrinolyse.
- Diminution des taux de protéines C et S, de l'antithrombine et de l'antiplasmine entraînant une sensibilité à la coagulation intravasculaire disséminée (CID).
- La dysfibrinogénémie peut provoquer une hémorragie ou une thrombose.

2 Coagulation intravasculaire disséminée (Fig. 31.1)

La libération de matériel procoagulant dans la circulation ou l'endommagement de la cellule endothéliale provoque une activation généralisée de la coagulation et des voies fibrinolytiques conduisant à un dépôt largement répandu de fibrine dans la circulation.

2.1 Caractéristiques cliniques

- Une hémorragie et une thrombose peuvent se produire.
- Les dégâts tissulaires provoqués par la thrombose peuvent aboutir à une nécrose et à une nouvelle activation de la coagulation et de la fibrinolyse.
- Un purpura, des ecchymoses, des hémorragies gastro-intestinales, des hémorragies provenant de sites intraveineux et suivant une ponction veineuse peuvent survenir à cause de

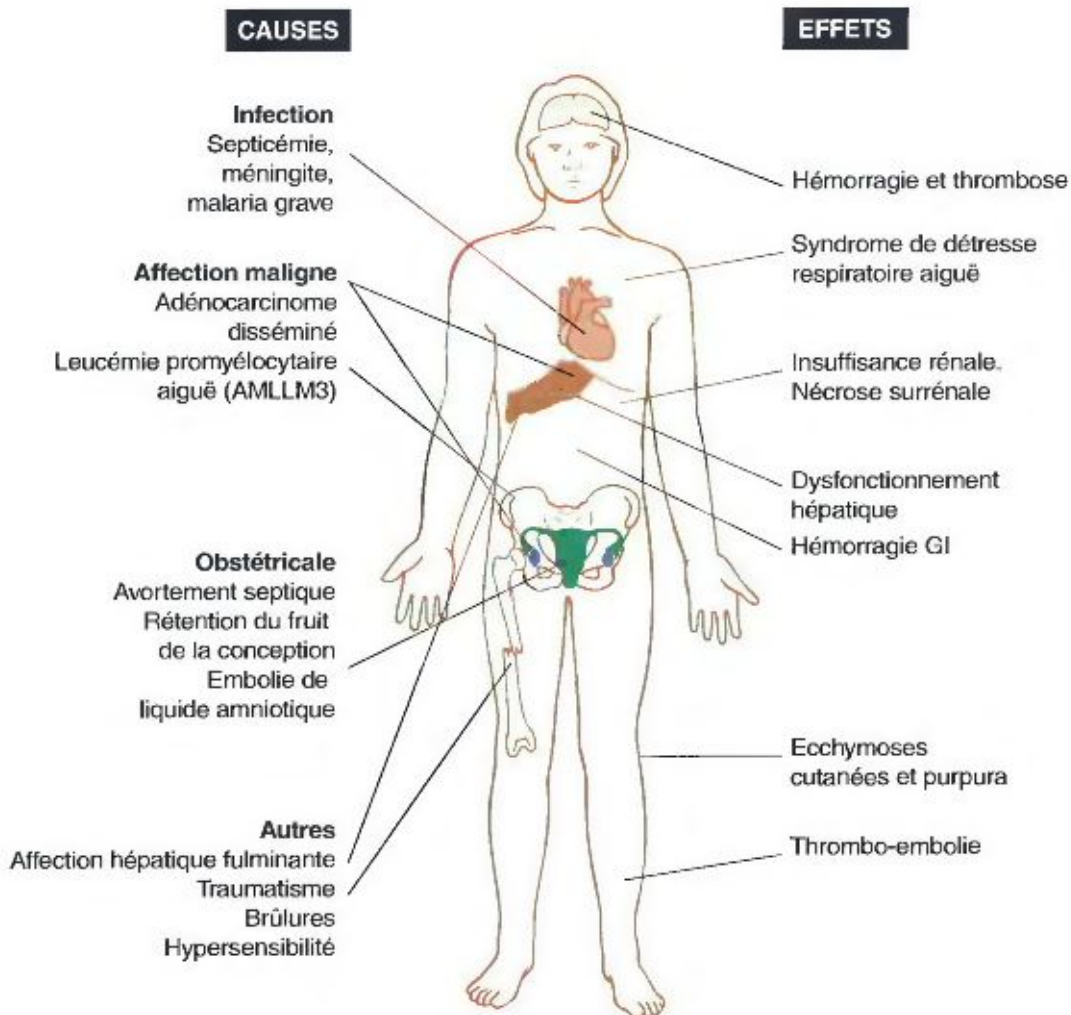


FIG. 31.1 Causes et effets de la coagulation intravasculaire disséminée.

TABLEAU 31.1 Modifications de la coagulation dans les troubles acquis de la coagulation.

	TP	TCA	TT	Plaquettes	Autres
Maladie hépatique	↑	↑	N/↑	↓	Dysfibrinogénémie
CID	↑	↑	↑	↓	PDF ↑ ± fragments d'érythrocytes sur les frottis sanguins
Carence en vitamine K	↑	↑ ou N	N	N	
Transfusion massive	↑	↑	N	↓	
Anticoagulants oraux	↑	↑	N	N	
Héparine	↑	↑	↑	N (rarement ↓)	Anti-Xa ↓

TCA temps de céphaline activé ; CID coagulation intravasculaire disséminée, PDF produits de dégradation de la fibrine, N normal, TP temps de prothrombine, TT temps de thrombine.

taux bas de facteurs de la coagulation et de plaquettes résultant d'une augmentation de leur consommation.

- La fonction rénale peut être altérée par des thromboses microvasculaires.
- Les autres manifestations incluent le syndrome de détresse respiratoire aiguë (à la fois cause et complication de la CID), la nécrose surrénale, l'état de choc et la thromboembolie.

2.2 Examens de laboratoire (Tableau 31.1)

- Thrombocytopénie.
- Presque tous les tests de coagulation et de fibrinolyse sont anormaux avec des taux de fibrinogène bas.
- Les produits de la dégradation de la fibrine (par ex. X-DP ou FDP) sont présents dans le plasma (X = facteur de coagulation).
- Frottis sanguin : une anémie hémolytique microangiopathique (voir chapitre 15) peut apparaître.

2.3 Traitement

- Traiter la cause, par ex. antibiotiques, retrait du stimulus pro-coagulant (par ex. un fœtus mort).
- Traitement de soutien avec du plasma frais congelé, des concentrées de plaquettes et du cryoprécipité si l'hémorragie domine.
- Traitement anticoagulant (par ex. héparine) si la thrombose domine.
- Protéine C et antithrombine chez des patients sélectionnés.

3 | Autres troubles acquis de la coagulation

3.1 Médicaments

- Les anticoagulants et les médicaments affectant l'anticoagulation (voir Chapitre 33) sont les drogues troublant le plus fréquemment la coagulation.

- Chimiothérapie (par ex. la L-asparaginase peut provoquer une thrombose).

3.2 Inhibiteurs acquis de la coagulation

Ces anticorps dirigés contre les facteurs de coagulation sont idiopathiques, plus fréquents chez les personnes âgées ou apparaissent dans les affections malignes (par ex. lymphome), les maladies du tissu conjonctif (par ex. LED) et avec les paraprotéines (par ex. myélome). Ils entraînent des saignements excessifs spontanés ou secondaires à une blessure.

3.3 Carence en vitamine K

La vitamine K est nécessaire à l'activation des facteurs II, VII, IX, X et des protéines C et S par γ carboxylation (voir Chapitre 33). Elle est liposoluble et provient des légumes et de la flore intestinale. La carence survient chez des patients se nourrissant mal, qui prennent des antibiotiques réduisant la flore intestinale, qui sont atteints de maladies des voies biliaires et ceux qui souffrent de malabsorption intestinale.

3.4 Maladie hémorragique du nouveau-né

Les nouveau-nés présentent un risque accru d'hémorragies en raison d'une immaturité hépatique et de faibles taux de vitamine K. En Grande-Bretagne, on administre habituellement une injection de vitamine K (1mg) aux nouveau-nés. Les craintes d'une augmentation du risque de cancer ne se sont pas justifiées.

CHAPITRE

32

Thrombose et thrombophilie

Sommaire

Thrombose 152

Thrombophilie 152

Syndrome du lupus anticoagulant 153

Traitement antiplaquettaire 153

Traitement fibrinolytique 153

1 Thrombose

La thrombose est le processus pathologique par lequel les plaquettes et la fibrine, en interaction avec la paroi vasculaire, forment un clou hémostatique responsable d'une obstruction vasculaire. Elle peut être artérielle et provoquer une ischémie, ou veineuse et provoquer une stase (Fig. 32.1). Le thrombus peut ensuite être lysé par fibrinolyse, s'organiser, se recanaliser ou s'emboliser. La thrombose est à l'origine d'une maladie ischémique cardiaque, cérébrovasculaire ou périphérique, de l'occlusion veineuse et de l'embolie pulmonaire et joue un rôle important dans la pré-éclampsie.

1.1 Thrombose artérielle (Tableau 32.1)

Elle se produit en relation avec un endothélium endommagé, par ex. au niveau d'une plaque athéroscléreuse. Le collagène exposé et le facteur tissulaire libéré provoquent l'agrégation des plaquettes et la formation de fibrine.

1.2 Thrombose veineuse (Tableau 32.2)

Les facteurs affectant le flux sanguin (par ex. stase, obésité), les altérations des composants du sang et l'endommagement de l'endothélium vasculaire (par ex. provoqué par une septicémie, une intervention chirurgicale ou des cathéters à demeure) sont des facteurs de risque importants.

2 Thrombophilie

La thrombophilie est la prédisposition congénitale ou acquise à la thrombose. Il convient de la suspecter et de la rechercher chez les patients hospitalisés jeunes, dont les



FIG. 32.1 Thrombose : phlébographie montrant des défauts de remplissage dus à un thrombus veineux profond chez un patient atteint de polycythémie.

TABEAU 32.1 Facteurs de risque de thrombose artérielle.

Hypertension
Tabagisme
Diabète*
Hyperlipidémie*
↑ homocystéine*
Polycythémie/trhombocythémie
↑ Facteur VIII
↑ fibrinogène
Lupus anticoagulant

* Liaison possible avec une anomalie héréditaire.

TABEAU 32.2 Facteurs de risque de thrombose veineuse.

États provoquant une stase

Insuffisance cardiaque, œdème, syndrome néphrotique
Période postopératoire
Immobilisation et repos au lit
Traumatisme
Occlusion pelvienne

Altération des composants du sang

Facteurs de coagulation

Héréditaire

Facteur V Leiden
Carence en protéine C
Carence en protéine S
Carence en antithrombine
Mutation de la prothrombine

Acquise

Traitement par œstrogènes, pilule contraceptive
Affection maligne
Grossesse et suite de couches
Anticoagulant lupus
Augmentation de l'homocystéine (peut aussi être héréditaire)

Érythrocytes

Polycythémie
Thrombocythémie

antécédents familiaux sont positifs, présentent une thrombose au niveau d'un site inhabituel et chez les femmes victimes de fausses couches répétées.

2.1 Thrombophilie héréditaire

Récemment, elle a été de plus en plus reconnue (Tableaux 32.1 et 32.2 ; Fig. 32.2). Elle peut se présenter dans la première enfance ou à l'âge adulte, par ex. au début de la prise de contraceptifs oraux ou pendant la grossesse/les suites de couches. L'héritage d'un variant du facteur V (facteur V Leiden) est la forme la plus fréquente (jusqu'à 5 % de la population). Le facteur V Leiden activé est relativement résistant à l'inactivation par la protéine C. Le risque de thrombose est accru 5 à 10 fois chez les hétérozygotes et 50 à 100 fois chez

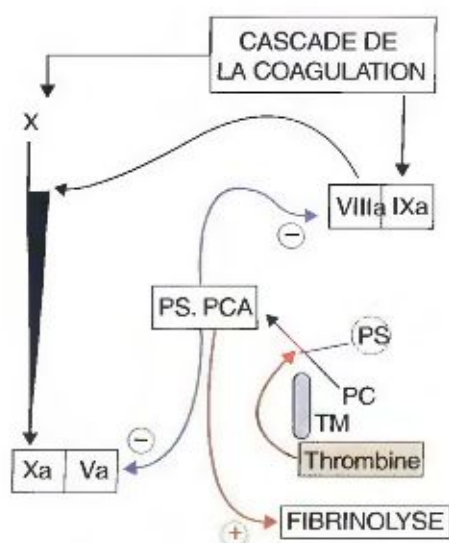


FIG. 32.2 Voie de la protéine C. Thrombine liée à la thrombomoduline (TM) sur l'endothélium intact active la protéine C en protéine C activée (PCA). Celle-ci se combine avec la protéine S (PS) et inactive Va et VIIIa. Le facteur V Leiden est résistant à la PCA.

les homozygotes. Les causes plus rares incluent la carence ou une anomalie fonctionnelle de la protéine C, de la protéine S ou de l'antithrombine, un déficit de la fibrinolyse (par ex. déficit du TCA, voir Chapitre 28), une prothrombine mutante ou une homocystéinurie. La combinaison des deux anomalies sous-tend souvent les cas graves.

2.2 Thrombophilie acquise

Les états d'hypercoagulabilité acquise sont énumérés dans les Tableaux 32.2 et 32.3. La pathogenèse, par ex. en cas de grossesse, de traitement par pilule contraceptive et de cancer, est multifactorielle et est liée à des taux élevés de facteurs procoagulants, un abaissement des taux de protéines inhibitrices et à des facteurs physiques (par ex. stase, intervention chirurgicale).

3 Syndrome du lupus anticoagulant

Malgré son nom, ce syndrome se présente habituellement avec des thromboses artérielles ou veineuses ou des fausses couches récurrentes. Il peut être associé au lupus érythémateux disséminé ou d'autres maladies du tissu conjonctif, avec des affections malignes ou infectieuses ou être idiopathique. Les patients peuvent présenter un spectre d'anticorps qui interfèrent avec les tests *in vitro* dépendant des phospholipides et/ou réagir avec la cardiolipine. Le TCA est allongé et n'est pas corrigé par un mélange 50/50 de plasma normal et de plasma du patient. Un traitement anticoagulant est nécessaire chez les patients atteints de thromboses.

4 Traitement antiplaquettaire

L'utilisation de l'héparine et de la warfarine est discutée au Chapitre 33. Les antiplaquetitaires (voir Chapitre 2, Fig. 2.8) et les fibrinolytiques sont discutés ici.

- L'aspirine (75 mg par jour et 300 mg après un infarctus du myocarde) est la plus largement utilisée. Elle inhibe la fonction plaquettaire par inhibition de la cyclo-oxygénase et réduit donc la production de thromboxane A.
- Autres : la ticlopidine et les anticorps monoclonaux dirigés contre les glycoprotéines plaquettaires (par ex. GP IIb/IIIa) sont utilisés, par exemple, après une angiographie.

4.1 Indications

Prévention des thromboses chez les patients qui présentent :

- antécédents d'infarctus du myocarde, accidents ischémiques transitoires, accidents vasculaires cérébraux ou risques élevés d'un premier infarctus du myocarde et qui sont de sexe masculin ;
- thrombocytose, par ex. maladies myéloprolifératives, après splénectomie ;
- prothèses valvulaires et après intervention chirurgicale sur les artères coronaires ou angioplastie ;
- pré-éclampsie et
- maladies vasculaires périphériques graves.

5 Traitement fibrinolytique

Ce traitement est destiné à renforcer la conversion du plasminogène en plasmine (voir Chapitre 28, Fig. 28.4) qui dégrade la fibrine. Il doit être utilisé dans un délai de 5-7 jours après une thrombose veineuse et de 5 à 7 h en cas de thrombose artérielle.

- La streptokinase active directement le plasminogène. La plupart des individus possèdent des anticorps anti-streptococciques ; une dose de charge s'impose donc et le traitement devient inefficace après 4-10 jours.
- L'urokinase possède une action similaire, mais elle peut être utilisée si les taux d'anticorps anti-streptococciques sont élevés. Un activateur du plasminogène de type urokinase à chaîne unique (SCU-PA) a été développé également.
- Le complexe activateur de la streptokinase du plasminogène acétylé (APSAC) active la streptokinase liée au plasminogène.
- L'activation du plasminogène tissulaire (TPA) recombinant provoque l'activation du plasminogène lié à la fibrine uniquement et est associée à une activation moins systémique de la fibrinolyse.

5.1 Indications

- Infarctus aigu du myocarde : la streptokinase est habituellement administrée avec 300 mg d'aspirine et de l'héparine par voie intraveineuse.

- Traitement des thromboses artérielles et veineuses, par ex. embolie pulmonaire, thromboses artérielles ou veineuses périphériques.

5.2 Contre-indications

- Patients présentant des hémorragies gastro-intestinales actives, dissection aortique, traumatisme cérébral ou inter-

vention neurochirurgicale récente (< 2 mois) et diathèse hémorragique.

5.3 Effets secondaires

- Hémorragies, surtout chez les patients prenant des anticoagulants ou des antiplaquettaires.
- Des réactions anaphylactiques peuvent survenir avec la streptokinase.

CHAPITRE 33

Anticoagulation

Sommaire

Héparine 156

Warfarine 157

Autres anticoagulants 158

1 Héparine

L'héparine est un mucopolysaccharide non absorbé par la voie orale et qui doit donc être administré par la voie sous cutanée ou par la voie intraveineuse. Elle active l'antithrombine (AT) qui inactive de manière irréversible la prothrombine, Xa, IXa et XIa. Elle altère également la fonction plaquettaire. L'héparine non fractionnée (HNF) est un mélange hétérogène de chaînes polysaccharidiques. Les préparations d'héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (PM < 5000) possèdent une capacité supérieure d'inactivation de Xa et un effet moindre sur la thrombine (Fig. 33.1) et la fonction plaquettaire et ont donc moins tendance à provoquer une hémorragie. Leur demi-vie plasmatique est plus longue de sorte qu'une administration cutanée quotidienne est efficace en prophylaxie. Elles exercent aussi moins d'interactions que l'HNF avec l'endothélium, les protéines plasmatiques, les macrophages et les plaquettes, ce qui rend leur action plus prévisible.

1.1 Indications

- Thrombose veineuse aiguë, par ex. thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP). Perfusion intraveineuse continue de HNF pendant 5-7 jours jusqu'à warfarinisation.

L'héparine de BPM est aussi efficace. La Warfarine est habituellement commencée 1-2 jours après l'héparine.

- Angor instable, post-infarctus du myocarde.
- Coagulation intravasculaire disséminée si celle-ci est dominée par la thrombose.
- Occlusion artérielle périphérique aiguë.
- Prophylaxie de la TVP chez les patients chirurgicaux, par ex. 5000 unités de HNF par jour (héparine BPM 2000-5000 unités une fois par jour).
- Prophylaxie de la thrombose chez les patients subissant une intervention chirurgicale cardiaque ou une dialyse rénale.
- Grossesse. La warfarine étant tératogène, l'héparine est utilisée au cours du premier trimestre de la grossesse quand une anticoagulation est nécessaire.
- Maintient de la perméabilité des lignes et des cathéters à demeure.

1.2 Monitoring

En cas de perfusion intraveineuse continue, le TCA doit être maintenu à 1,5-2 × la normale. Le traitement par héparine de BPM n'est pas monitorisé ; si nécessaire, par ex. en cas d'insuffisance rénale et chez les patients dans le poids est très bas (< 50 kg) ou élevé (> 80 kg), il le sera par test du facteur Xa.

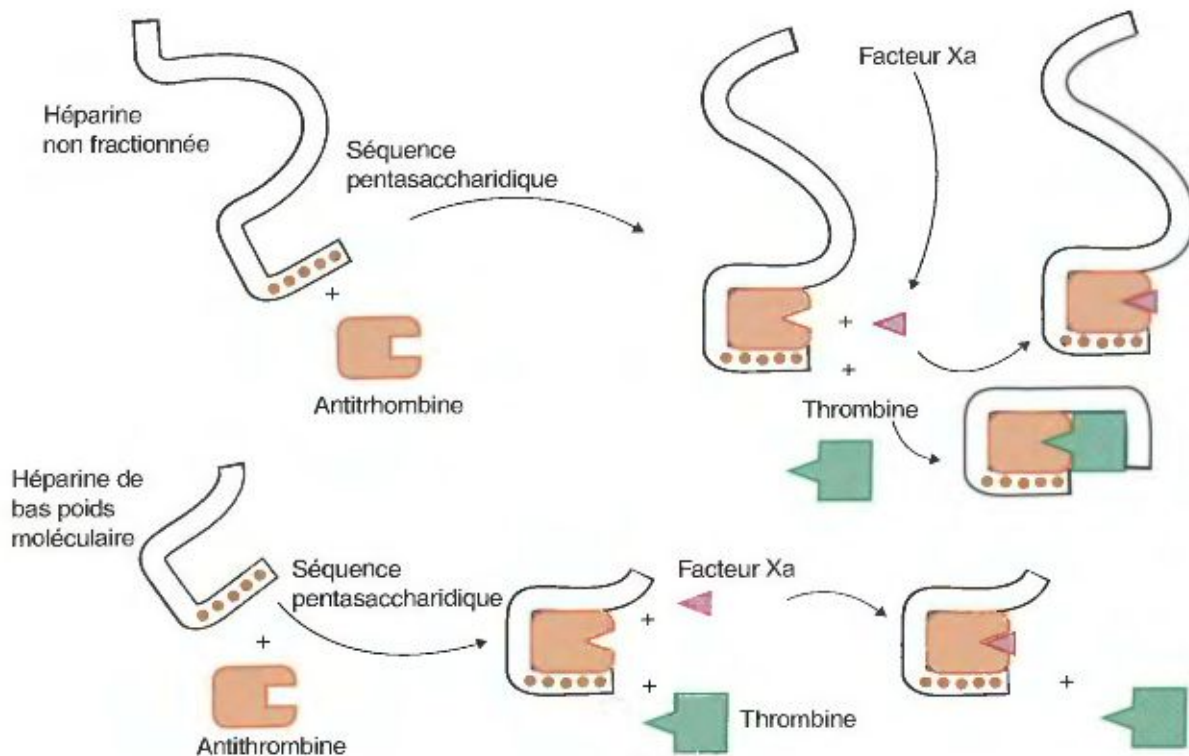


Fig. 33.1 L'héparine se lie à l'antithrombine via une séquence pentasaccharidique et provoque un changement de conformation permettant à l'antithrombine de lier Xa et la thrombine. L'héparine de bas poids moléculaire (BPM) à chaîne plus courte permet uniquement la liaison à Xa tandis que l'héparine non fractionnée se liera à la fois à Xa et à la thrombine. Donc, les héparines BPM permettent une inhibition sélective du facteur Xa. Modifié d'après Weitz J.J (1997) *Low molecular-weight heparin*. *New England Journal of Medicine*, 337 : 688-98.

1.3 Effets secondaires

Hémorragie, en particulier en cas de combinaison avec un traitement antiplaquettaire, en cas de surdosage ou, rarement, de dysfonctionnement plaquettaire. La demi-vie de l'héparine est courte (1 h), les taux chutent rapidement quand la perfusion est arrêtée. Le sulfate de protamine inverse immédiatement l'action de l'héparine, mais il doit être utilisé avec prudence car, à dose élevée, il peut provoquer une hémorragie.

- Un traitement de longue durée (> 2 mois) peut provoquer une ostéoporose.
- Thrombocytopénie qui est l'objet d'une médiation par anticorps. Elle peut provoquer la formation d'amas de plaquettes avec thrombose artérielle.
- L'héparine BPM est moins susceptible de provoquer tous ces effets secondaires.

2 | Warfarine

La vitamine K favorise la γ carboxylation des résidus d'acide glutamique des facteurs II, VIII, IX et X ; la warfarine empêche ce mécanisme de provoquer une chute de 50 % du taux du facteur VII après moins de 24 h et du facteur II après moins de 4 jours. L'anticoagulation est complète 48-72 h après le début du traitement par la warfarine. Des facteurs non carboxylés II, VII, IX et X (protéines formées en l'absence de vitamine K, PIVKA) apparaissent dans le plasma (voir Fig. 33.2). Les taux de protéine C et de protéine S chutent également, ce qui entraîne dans un premier temps (2-3 jours) une augmentation du risque de thrombose et peut provoquer des lésions cutanées.

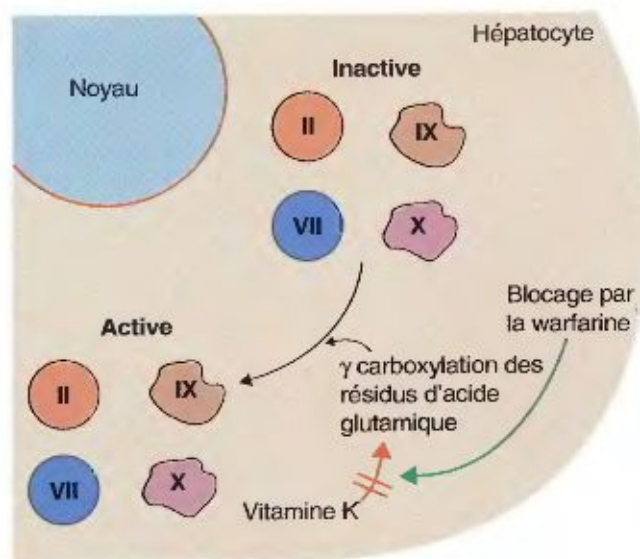


FIG. 33.2 Action de la warfarine.

2.1 Contrôle du traitement

Le TP est mesuré et exprimé en INR « international normalized ratio, rapport standard international » par rapport au TP moyen normal utilisant une thromboplastine étalonée. Le traitement est monitorisé en maintenant l'INR à 2-3,5, le taux précis variant en fonction de l'indication.

2.2 Indications

- Traitement de la TVP, de l'embolie pulmonaire ; des embolies généralisées (traitement de 3-6 mois).
- Prophylaxie anti-thrombotique en cas de fibrillation auriculaire, de prothèses valvulaires, de greffes artérielles, d'embolie pulmonaire à répétition et en cas de prédisposition héréditaire ou acquise.
- Les doses faibles (maintenant l'INR à 1,5) sont précieuses dans la prévention de l'infarctus du myocarde dans les groupes à risque élevé.
- La warfarine franchit la barrière placentaire et elle est tératogène au début de la grossesse, l'héparine est administrée en cas de grossesse.

2.3 Effets secondaires

- Hémorragies — en particulier chez les patients prenant des anticoagulants, des anti-plaquettaires ou recevant un traitement thrombolytique et en cas d'affection hépatique.

2.4 Interactions médicamenteuses

La warfarine est fortement liée à l'albumine et elle est métabolisée dans le foie. La fraction libre minoritaire est active. Son action est renforcée par les médicaments qui :

- réduisent sa liaison avec l'albumine, par ex. l'aspirine, les sulfamidés ;
- inhibent le métabolisme hépatique, par ex. allopurinol, antidépresseurs tricycliques, sulfamidés ;
- réduisent l'absorption de la vitamine K, par ex. antibiotiques, laxatifs ;
- réduisent la synthèse des facteurs de la vitamine K, par ex. doses élevées de salicylés.

Son action est réduite par les médicaments qui :

- accélèrent son métabolisme, par ex. barbituriques, rifampicine, et
- renforcent la synthèse des facteurs de la coagulation, par ex. contraceptifs oraux, traitement hormonal de substitution.

2.5 Inversion de l'action

Les patients souffrant d'hémorragies ou présentant une augmentation de l'INR doivent recevoir du plasma frais concentré ou des concentrés de facteur II, VII, IX et X. En cas d'hémorragie grave, on peut aussi administrer de la vitamine K (10 mg IV) mais en provoquant une résistance de 2-3 semaines à la warfarine. Une augmentation de l'INR sans hémorragie est prise en charge en suspendant le traitement pendant 1-2 jours et en répétant l'INR.

3 | Autres anticoagulants

Il est probable que l'identification des récepteurs de la thrombine conduira au développement d'antagonistes de ces récepteurs. L'hirudine (obtenue auparavant sous forme d'extraits de sangsues et désormais disponible sous forme de recombinant) est un inhibiteur spécifique direct de la thrombine enregistré pour l'utilisation chez les adultes ne pouvant pas recevoir de l'héparine (par ex. thrombocytopénie héparinogène)

Aspects hématologiques des maladies systémiques I : inflammation — cancer

Sommaire

Anémie des maladies chroniques 160

Affection maligne 160

Troubles des tissus conjonctifs 161

Une grande variété d'anomalies des érythrocytes, des leucocytes, des plaquettes et des facteurs de coagulation sont associées à des maladies systémiques.

1 Anémie des maladies chroniques

- L'anémie des maladies chroniques (AMC) est fréquente, normochrome ou légèrement hypochrome apparaissant chez des patients atteints d'une maladie systémique (Tableau 34.1). Une anémie modérée apparaît (taux d'hémoglobine > 9,0/dl, gravité de l'anémie en corrélation avec la gravité de la maladie sous-jacente).
- Diminution du fer sérique et de la capacité totale de fixation du fer.
- Ferritine sérique normale ou augmentée avec réserves martiales adéquates dans la moelle osseuse mais absence de fer colorable dans les érythroblastes.

1.1 Pathogénie

Augmentation des taux de cytokines, en particulier IL-1, IL-6, facteur de nécrose des tumeurs et interféron- γ , qui interagissent avec les cellules médullaires accessoires, les macrophages et les progéniteurs érythroïdes pour réduire l'érythropoïèse, l'utilisation du fer et la réponse à l'érythropoïétine (EPO).

1.2 Traitement

- Le traitement de la maladie chronique réduit progressivement les taux des cytokines médiatrices.
- L'EPO recombinant peut améliorer l'anémie chez les patients atteints, par exemple, d'arthrite rhumatoïde (AR), de cancer ou de myélome.

TABLEAU 34.1 Affections associées à l'anémie des troubles chroniques.

Infections chroniques

En particulier ostéomyélite, endocardite bactérienne, tuberculose, abcès chroniques, bronchiectasies, infections chroniques des voies urinaires, VIH-SIDA, malaria

Autres troubles inflammatoires chroniques

Arthrite rhumatoïde, pseudopolyarthrite rhizomyélique, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, maladie inflammatoire de l'intestin, thrombophlébite

Affections malignes

Carcinome, en particulier métastatique associé à une infection, lymphome

Autres

Insuffisance cardiaque œdémateuse, cardiopathie ischémique

2 Affection maligne

2.1 Anémie

- L'anémie des affections chroniques affecte presque tous les patients cancéreux à un stade de leur maladie.
- Perte de sang dans les affections malignes gastro-intestinales et gynécologiques.
- Anémie hémolytique auto-immune (AHAI), en particulier en cas de lymphome.
- Une anémie hémolytique microangiopathique (voir Chapitre 15) peut survenir avec les adénocarcinomes disséminés sécrétant de la mucine.
- Une anémie leuco-érythroblastique indique une infiltration de la moelle par une tumeur (Fig. 34.1).
- Une aplasie érythrocytaire est associée aux thymomes, aux lymphomes et aux leucémies lymphocytaires chroniques.

2.2 Autres causes

Inhibition de la moelle par la chimiothérapie ou la radiothérapie. Carence en acide folique résultant d'une mauvaise alimentation et d'une maladie largement disséminée.

2.2.1 Polycythémie

Les cellules tumorales peuvent produire de l'EPO ou des peptides semblables à l'EPO dans les carcinomes des cellules rénales, les hépatomes et les myomes utérins (voir Chapitre 27).

2.2.2 Modifications des leucocytes

Les patients cancéreux présentent souvent des infections opportunistes ou des hémorragies, ce qui augmente les leucocytes (habituellement les neutrophiles) ou réduisent une chimiothérapie ou une radiothérapie qui les font diminuer.

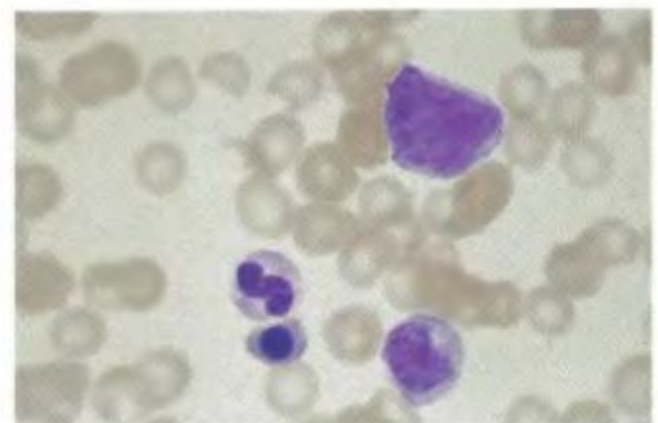


FIG. 34.1 Frottis sanguin leuco-érythroblastique montrant des granulocytes immatures circulants et des érythrocytes nucléés indiquant dans ce cas-ci une infiltration de la moelle.

2.2.3 Plaquettes

Une thrombocytopénie peut être due à une diminution de la production (par ex. infiltration tumorale étendue, chimiothérapie ou radiothérapie), à une destruction périphérique accélérée (par ex. coagulation intravasculaire disséminée, CID) et/ou un hypersplénisme (Fig. 34.2-34.4). Une thrombocytopénie immunitaire peut survenir, en particulier dans le lymphome. La thrombocytose est un phénomène réactionnel fréquent dans les affections malignes.

2.2.4 Modifications de la coagulation

L'activation simultanée de la coagulation et de la fibrinolyse peut prédisposer à une hémorragie ou une thrombose. La CID chronique (par ex. en cas de carcinome du pancréas) provoque des thromboses, y compris des thrombophlébites migrantes (syndrome de Trousseau). Des anticoagulants circulants (par ex. inhibiteurs acquis du facteur de von Willebrand) et inhibiteurs spécifiques du facteur de coagulation peuvent apparaître.

3 Troubles des tissus conjonctifs

3.1 Anémie

- L'anémie des maladies chroniques est fréquente. Une carence martiale peut coexister chez des patients atteints d'hémorragie gastro-intestinale provoquée par des anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Une anémie hémolytique auto-immunitaire peut survenir dans le lupus érythémateux disséminé (LED), l'AR et les troubles mixtes du tissu conjonctif (TTC).
- Une aplasie érythrocytaire survient dans le LED.

3.2 Leucocytes

L'inflammation provoque une neutrophilie. Une neutropénie avec splénomégalie se produit chez des patients atteints d'AR (syndrome de Felty). Une destruction des neutrophiles dont les médiateurs sont un anticorps et un complexe immun et une diminution de la production de neutrophiles dans la moelle peuvent également survenir dans le LED. Une éosinophilie peut survenir dans le LED, l'AR et la polyarthrite noueuse.

3.3 Plaquettes

La thrombocytopénie peut être immunitaire (LED), plutôt que dans la sclérodermie et l'AR). La thrombocytose est un phénomène réactionnel non spécifique à l'inflammation dans les TTC.

3.4 Modifications de la coagulation

Ils peuvent être provoqués par une néphropathie associée, un traitement médicamenteux, une CID et des inhibiteurs spécifiques d'un facteur de coagulation. Le lupus anticoagulant survient chez environ 10 % des patients atteints de LED (voir Chapitre 32).

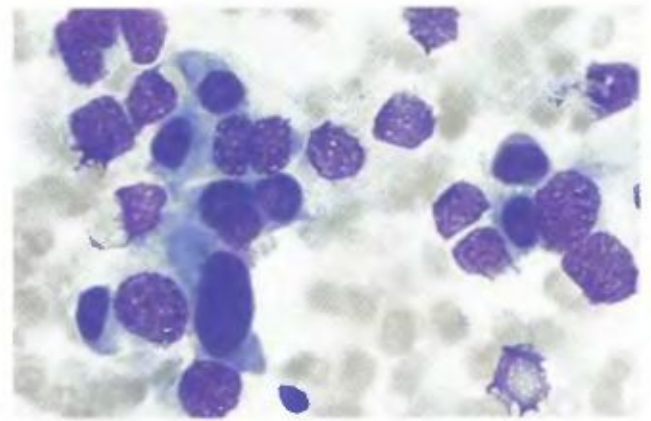


FIG. 34.2 Carcinome secondaire : moelle osseuse recueillie par aspiration montrant une infiltration par un carcinome mammaire.

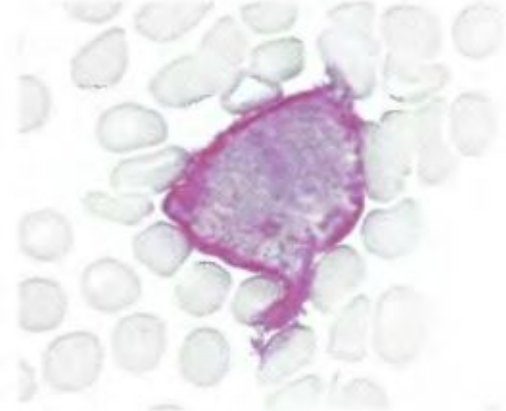


FIG. 34.3 Carcinome secondaire : préparation immunocytochimique de moelle osseuse recueillie par aspiration montrant une coloration positive pour la cytokératine dans des cellules de carcinome mammaire.

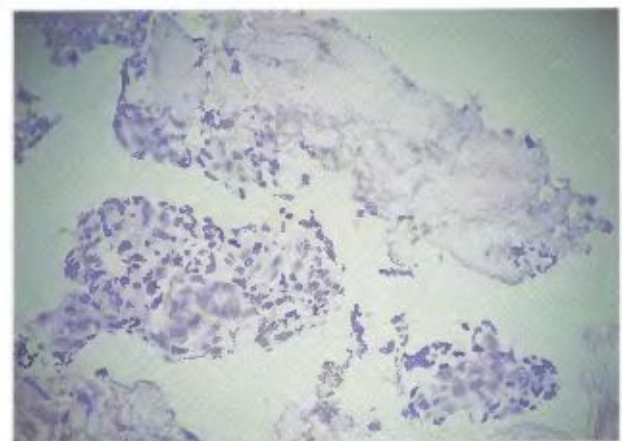


FIG. 34.4 Trépano-ponction de moelle osseuse montrant un carcinome secondaire (prostatique).

Aspects hématologiques des maladies systémiques II : rein, foie, glandes endocrines — grossesse

Sommaire

Néphropathie 164

Maladie endocrinienne 164

Maladie hépatique 164

Aspects hématologiques de la grossesse 165

1 Néphropathie

1.1 Anémie

L'insuffisance rénale aiguë ou chronique provoque une anémie normochrome normocytaire qui réduit le taux d'érythropoïétine (EPO) — la cause principale d'anémie — et la présence d'échinocytes (« burr cells ») dans le frottis sanguin (Fig. 35.1). D'autres causes sont la carence martiale (perte de sang) et l'hémolyse dans le syndrome hémolytique urémique et le purpura thrombocytopénique thrombotique. L'érythropoïétine corrige l'anémie jusqu'à un taux d'hémoglobine de 12 g/l. La réponse à l'EPO est mauvaise en cas de carence en fer ou en acide folique, d'hémolyse, d'infection, d'affection maligne occulte, d'intoxication par l'aluminium, d'hyperparathyroïdie et de dialyse inadéquate. Une hypertension et une thrombose d'une fistule artério-veineuse peuvent survenir en cas de traitement par l'EPO.

1.2 Polycythémie

Une polycythémie peut survenir en cas de tumeurs ou de kystes rénaux.

1.3 Anomalies de l'hémostase

Les facteurs de coagulation II, XI ou XIII peuvent être diminués et la fonction plaquettaire peut être altérée (prédispose aux hémorragies) tandis que des taux faibles de protéine C, de TA ou de plasminogène peuvent provoquer une thrombose.



FIG. 35.1 Insuffisance rénale : frottis de sang périphérique montrant des érythrocytes irréguliers (« burr cells »), des érythrocytes fragmentés et un neutrophile présentant des granules toxiques et des vacuoles.

2 Maladie endocrinienne

2.1 Anémie

L'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie provoquent toutes les deux une anémie modérée (volume corpusculaire moyen, CVM, augmenté en cas d'hypothyroïdie, abaissé en cas de thyrotoxicose). Les carences martiales, résultant d'une ménorragie ou d'une achlorhydrie, ou les carences en B12 (augmentation de l'incidence de l'AP dans l'hypothyroïdie, l'insuffisance surrénale et l'hypoparathyroïdie), peuvent compliquer l'anémie. Les antithyroïdiens (carbimazole et propylthiouracile) peuvent provoquer une anémie aplasique ou une agranulocytose.

3 Maladie hépatique

3.1 Anémie

Elle peut être provoquée par une anémie de maladie chronique, une hémodilution (augmentation du volume plasmatique), un réservoir d'érythrocytes (splénomégalie) et une hémorragie (par ex. provoquée par des varices œsophagiennes). Le VCM est augmenté, spécialement chez les alcooliques, et des cellules cibles, des échinocytes et des acanthocytes apparaissent sur les frottis sanguins (Fig. 35.2). L'hémolyse associée à une hypertriglycémie est rare dans les maladies hépatiques alcooliques (syndrome de Zieve). La toxicité érythrocytaire directe du cuivre provoque une hémolyse dans la maladie de Wilson. L'hépatite virale, incluant les virus A, B,

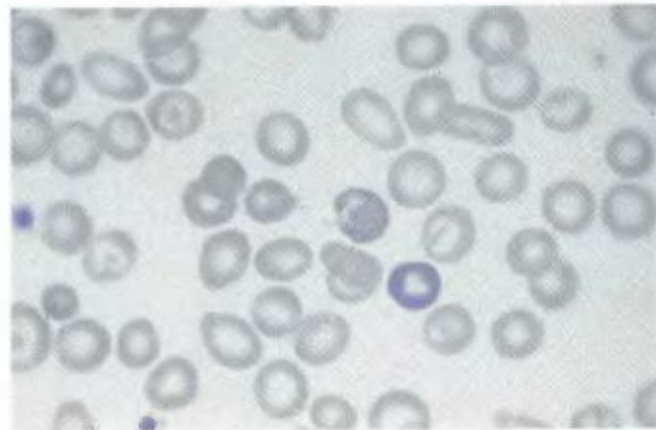


FIG. 35.2 Affection hépatique : frottis de sang périphérique montrant des cellules en cocarde, des acanthocytes, des microcytes et un pointillé basophile.

et C ainsi que les virus de l'hépatite qui restent à identifier, peut provoquer une anémie aplasique. Le taux des plaquettes peut être abaissé (hypersplénisme ou CID) Les anomalies de la coagulation sont commentées au Chapitre 31.

3.2 Plaquettes et hémostase

Voir Tableau 31.1 et Chapitre 31.

4 Aspects hématologiques de la grossesse

4.1 Anémie

L'augmentation du volume plasmatique peut atteindre 50 % au cours des premier et second trimestres tandis que la masse érythrocytaire augmente de 20-30 % seulement. Il en résulte une hémodilution (l'hémoglobine chute à 10,5 g/dl en moyenne entre les 16^e et 40^e semaines). Il se produit une augmentation physiologique de 5-10 fl du VCM. L'augmentation de la masse érythrocytaire, le transfert de fer au fœtus et la perte de sang au cours du travail nécessitent au total environ 1000 mg de fer, de sorte que la carence martiale est fréquente. Les besoins en acide folique sont accrus en raison d'une augmentation du catabolisme. L'administration précoce de suppléments (par ex. 400 µg/jour) réduit le risque d'anémie mégaloblastique et de d'anomalies du tube neural fœtal (voir Chapitre 12). Le taux sérique de B₁₂ tombe sous la normal chez 2-3 % des femmes enceintes, pour augmenter à nouveau spontanément après l'accouchement. Une anémie hémolytique survenant pendant la grossesse est habituellement grave et réfractaire au traitement. Une anémie hémolytique avec augmentation des enzymes hépatiques et syndrome des plaquettes basses (HELLP) et douleur épigastrique peut survenir au cours du dernier trimestre. Une coagulation intravasculaire disséminé peut accompagner le syndrome HELLP et il est souvent nécessaire de déclencher le travail ou de pratiquer une césarienne.

4.2 Leucocytes

Leucocytose neutrophile modérée avec déplacement vers la gauche.

4.3 Plaquettes

Une thrombocytopenie de la gestation complique 8-10 % des grossesses, elle est modérée (plaquettes 80-150 × 10⁹/l) et n'est pas associée à une thrombocytopenie néonatale ou à des hémorragies importantes. Le purpura thrombocytopenique immunitaire maternel peut précéder la grossesse ou être présent pendant celle-ci et il est associé à une augmentation du taux d'IgG associé aux plaquettes ou à

des auto-anticorps plaquettaires sériques. La prise en charge comporte l'abstention thérapeutique (absence d'hémorragie, plaquettes > 50 × 10⁹/l), des corticostéroïdes ou de l'immunoglobuline intraveineuse qui traverse également la barrière placentaire pour augmenter le nombre des plaquettes fœtales. Une thrombocytopenie survient en cas de pré-éclampsie (mécanisme inconnu), un traitement par aspirine à faible dose peut réduire la consommation des plaquettes.

4.4 Modifications de la coagulation

Les modifications de la coagulation (Tableau 35.1) se combinent pour augmenter le risque de thrombose et de CID. Ceci se produit dans jusqu'à 40 % des cas de décollement placentaire entraînant une hémorragie et un état de choc. La rétention d'un fœtus mort provoque habituellement une CID chronique peu intense qui survient en 1-2 semaines. La stase veineuse provoquée par l'utérus gravide se combine avec ces modifications pour faire de la grossesse un état d'hypercoagulabilité ; l'accouchement opératoire impose un risque supplémentaire.

TABLEAU 35.1 Modifications hématologiques pendant la grossesse.

Facteurs de coagulation

Facteurs II, VII, IX, X dépendant de la vitamine K ↑
facteur VIII, facteur de von Willebrand ↑
Fibrinogène ↑

Inhibiteurs de la coagulation

Protéine C ↑ ou NC
Antithrombine ↑ ou NC

Activité fibrinolytique

Réduite

CID (voir Chapitre 31)

Thrombocytopenie

Gestationnelle
Immunitaire
Pré-éclampsie
Purpura thrombocytopenique thrombotique (habituellement au cours du 2^e trimestre)
Syndrome hémolytique urémique (habituellement après l'accouchement)
Anémie hémolytique avec augmentation des enzymes hépatiques et syndrome des plaquettes basses (HELLP)

NC, inchangé

CHAPITRE

36

Aspects hématologiques des maladies systémiques III : infection, amyloïde

Sommaire

Infections 168

Amyloïde 169

1 Infections

1.1 Virus

1.1.1 Anémie

Une anémie hémolytique auto-immune, habituellement de type froid peut survenir, en particulier dans la mononucléose infectieuse. Le parvovirus B19 provoque l'érythème infectieux aigu ou cinquième maladie chez les enfants et entraîne une aplasie érythrocytaire transitoire chez les patients atteints d'anémie hémolytique (crise aplasique). Une anémie survient avec une pancytopenie dans l'aplasie de la moelle osseuse associée à un virus (hépatite virale, VIH et cytomégalo-virus chez les receveurs d'organes transplantés). Une anémie hémolytique microangiopathique (AHMA) avec purpura thrombocytopenique thrombotique (PTT) peut survenir.

1.1.2 Leucocytes

Habituellement, apparaît une neutropénie avec lymphopénie ou lymphocytose (voir Chapitre 8).

1.1.3 Plaquettes

La thrombocytopenie peut être d'origine immunitaire (par ex. mononucléose infectieuse, VIH) provoquée par une aplasie de la moelle osseuse ou par une augmentation de la consommation — coagulation intravasculaire disséminée (CID), hémophagocytose (Fig. 36.1), syndrome hémolytique urémique (SHU) et PTT. Une thrombocytose réactionnelle peut également survenir.

1.2 Infection bactérienne, mycotique et à protozoaires

1.2.1 Anémie

L'anémie des maladies chroniques est fréquente. L'anémie hémolytique peut être d'origine immunitaire (par ex. anticorps froids avec spécificité anti I dans l'infection par le

mycoplasme) ou non immunitaire (par ex. invasion directe d'érythrocytes, *Bartonella bacilliformis*, ou avec médiation par des toxines, *Clostridium perfringens* et *Staphylococcus aureus*). Une coagulation intravasculaire et une AHMA peuvent survenir. Le syndrome d'anémie hémolytique peut succéder à une infection par des souches productrices de vérotoxine de *Escherichia Coli*, *Salmonella*, *Shigella* et *Campylobacter*. Une perte de sang peut survenir avec *Helicobacter pylori* et les infestations par l'ankylostome.

1.2.2 Leucocytes

La neutrophilie est la plus fréquente (voir Chapitre 8).

1.2.3 Plaquettes

La thrombocytose est fréquemment réactionnelle. Une thrombocytopenie peut aussi survenir, provoquée par une destruction immunitaire, des complexes immuns circulants, une diminution de la production de plaquettes et une CID en cas d'infection bactérienne, mycotique ou à rickettsie.

1.2.4 Hémostase

La coagulation intravasculaire disséminée peut dominer le tableau clinique dans certaines infections, par ex. méningite bactérienne.

1.3 Malaria (Fig. 36.2)

L'anémie est provoquée par une hémolyse (rupture cellulaire et digestion de l'hémoglobine) ; séquestration splénique, hémodilution (augmentation du volume plasmatique) et érythropoïèse inefficace. Les antigènes malariques fixés sur les érythrocytes peuvent provoquer une hémolyse immunitaire. Une hémolyse intravasculaire avec hémoglobinurie et insuffisance rénale (fièvre bilieuse hémoglobinurique) survient rarement dans l'infection à *Plasmodium falciparum*. Une anémie des maladies chroniques (AMC) peut aussi survenir. L'éosinophilie est variable. La thrombocytopenie (dans jusqu'à 70 % des infections à *P.falciparum*) peut être provoquée par une destruction immunitaire, une séquestration splénique et une CID.

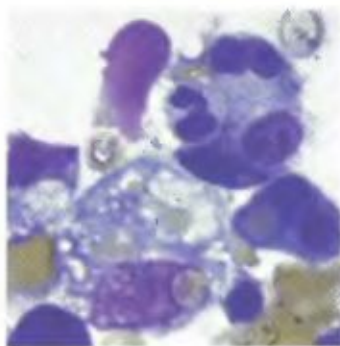


FIG. 36.1 Syndrome hémophagocytaire : moelle osseuse obtenue par aspiration montrant un macrophage chargé de débris cellulaires.

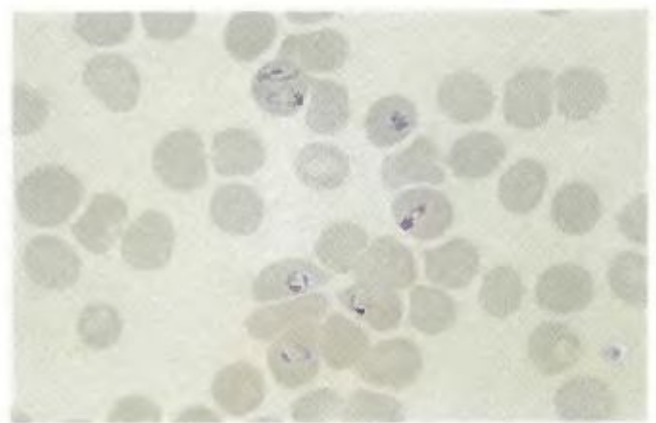


FIG. 36.2 Malaria. frottis de sang périphérique montrant des érythrocytes envahis par des formes annulaires de *Plasmodium falciparum*.

1.4 Leishmaniose

La leishmaniose viscérale est une infection à protozoaires provoquée par *Leishmania donovani*. Une hypersplénomégalie, une hypergammaglobulinémie, une anémie normochrome et une augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS) apparaissent. La moelle osseuse obtenue par aspiration montre des macrophages contenant des corps de Leishman-Donovan (Fig. 36.3).

2 Amyloïde

L'amyloïde est un dépôt tissulaire de matériel fibrillaire protéique homogène éosinophile, biréfringent et coloré par le rouge Congo. On la classe en :

- Amyloïde dérivée d'un lymphocyte clonal ou d'une prolifération de plasmocytes (LA) (par ex. myélome, amyloïdose primaire) quand des chaînes légères d'immunoglobulines ou des composants de celles-ci sont déposés (voir Chapitre 24) ; et
- amyloïdose réactionnelle (AA) qui apparaît quand la protéine amyloïde A sérique, une apolipoprotéine, est

déposée en cas de maladie inflammatoire chronique (par ex. arthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire de l'intestin) ou d'une infection chronique (tuberculose, lèpre, ostéomyélite et bronchiectasies). La fièvre méditerranéenne familiale est une maladie inflammatoire chronique affectant souvent les reins et les articulations dans laquelle l'amyloïdose est une complication fréquente.

L'amyloïde localisée survient, par exemple, dans des organes endocriniens ou la peau chez des personnes âgées (Fig. 36.4) avec dépôt de protéine A, d'hormones et d'autres composantes.

La protéine amyloïde P est une protéine sérique parente de la protéine C réactive qui est déposée à la fois dans les types d'amyloïde LA et AA. Le dépôt d'amyloïde provoque une hypertrophie et un dysfonctionnement de l'organe. Les tissus impliqués incluent les reins, le cœur, la peau, la langue, les organes endocriniens, le foie, la rate, le tractus gastro-intestinal, le tractus respiratoire et le système nerveux autonome. Le diagnostic est effectué par biopsie de la langue, des gencives ou du rectum et à l'aide de colorations spéciales.

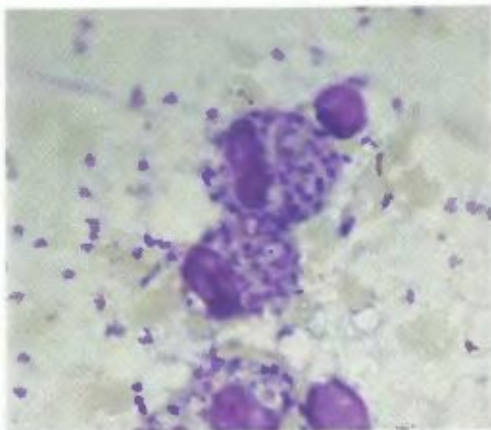


FIG. 36.3 Leishmaniose : moelle osseuse obtenue par aspiration montrant un macrophage contenant des corps de Leishman-Donovan.



FIG. 36.4 Amyloïdose : dépôts cireux caractéristiques autour de l'œil.

CHAPITRE

37

Transfusion sanguine

Sommaire

Détermination des groupes sanguins et test de compatibilité 172

Transfusion d'érythrocytes 173

Transfusion de plaquettes 174

Transfusion de leucocytes 174

Plasma frais congelé 174

Autres produits dérivés du sang 175

Complications de la transfusion 175

Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né 176

Le sang entier ou le plasma sont récoltés chez des donneurs volontaires. Plus de 90 % du sang donné subit une opération de séparation destinée à permettre l'utilisation des composants cellulaires individuels et du plasma à partir desquels des produits sanguins peuvent être fabriqués (Fig. 37.1).

Au Royaume-Uni, les donneurs sont volontaires, bien portants, âgés de 18 à 70 ans, ne prennent aucun médicament, n'ont aucun antécédent de maladie grave et présentent un faible risque de transmission d'agents infectieux. Les toxicomanes, les hémophiles, les personnes ayant récemment voyagé hors d'Europe ou ayant séjourné dans des régions de l'Afrique où la malaria et le SIDA peuvent être endémiques ainsi que leurs partenaires sexuels sont exclues. Les donneurs subissent, trois fois par an, un examen de détection de l'anémie et une ponction veineuse.

Des examens de routine sont pratiqués sur le sang donné :

- un test pour l'hépatite B, l'hépatite C, le VIH I et II, le HTLV I et II, le *Treponema pallidum* ;

- un test sérologique de détermination du groupe sanguin (A, B ou O), des facteurs Rh C, D ou E ; et
- un test sélectif de recherche d'anticorps contre le cytomégalo-virus (CMV) est pratiqué pour identifier les dons CMV-négatifs pouvant être utiles pour certains patients.

1 Détermination des groupes sanguins et test de compatibilité

1.1 Érythrocytes

Les érythrocytes possèdent des antigènes de surface qui sont des glycoprotéines ou des glycolipides (Tableau 37.1). Les individus dépourvus d'un antigène érythrocytaire produisent des anticorps s'ils y sont exposés par une transfusion ou par

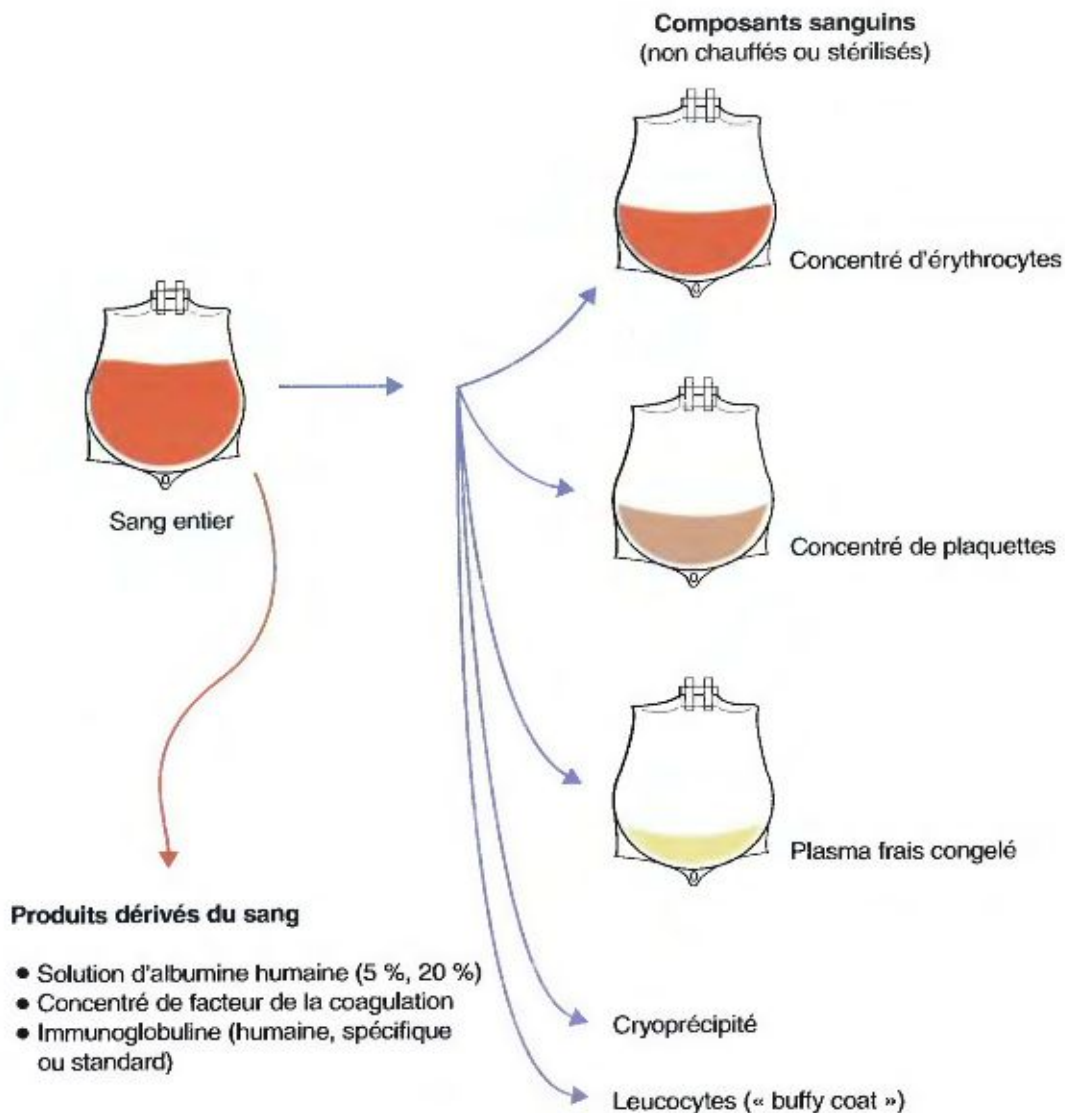


FIG. 37.1 Composants du sang.

TABLEAU 37.1 Antigènes et anticorps érythrocytaires. L'incidence au Royaume-Uni est indiquée entre parenthèses.

Antigènes cellulaires	Anticorps apparaissant naturellement (IgM, habituellement)	Anticorps apparaissant uniquement après sensibilisation (« atypiques » ou immuns IgG, habituellement)
A(40%)	Anti B	
B(8%)	Anti A	
AB (3%)	—	
O(45%)	Anti A et Anti B	
Rhésus (D) (85%)	—	
Rhésus cde/cde (c-à-d Rh négatif) (15%)	—	Anti D (Anti C, Anti c, anti E moins fréquents)
Kell (K) (9%)	—	anti Kell
Duffy (Fya, Fyb) (60%)	—	anti Duffy
Kidd (JKa, JKb) (75%)	—	anti Kidd

N.B. érythrocytes avec antigènes AA ou AO sont groupés comme A, BB ou BO sont groupés comme B.

transfert d'érythrocytes fœtaux à travers le placenta au cours de la grossesse. Des anticorps contre les antigènes ABO apparaissent naturellement. Ce sont des IgM et ils sont complets (détectables par incubation des érythrocytes avec l'anticorps en solution physiologique à température ambiante). Les anticorps contre les antigènes érythrocytaires apparaissent uniquement après sensibilisation. Il s'agit habituellement d'IgG et ils sont incomplets, détectés à l'aide de technique spéciales, par exemple d'érythrocytes traités par une enzyme, par addition d'albumine au mélange réactif ou par réaction à l'antiglobuline indirecte (réaction de Coombs) (voir Fig. 15.2). Les anticorps peuvent provoquer :

- chez le receveur, une hémolyse intravasculaire (par ex. incompatibilité ABO) ou extravasculaire (par ex. incompatibilité Rh) des érythrocytes du donneur ; et
- une maladie hémolytique du fœtus ou du nouveau-né à cause du passage transplacentaire.

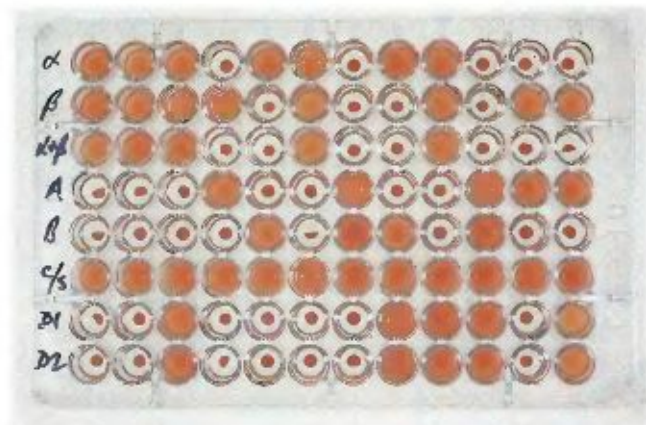


FIG. 37.2 Groupage sanguin de 12 sujets à l'aide d'une plaque de microtitrage. Les érythrocytes agglutinés forment un « bouton » dense dans un plasma clair. Dans les rangées 1-3, sont placés des réactifs pour les groupes érythrocytaires (α = anti A, β = anti B, $\alpha + \beta$ = anti A + B), dans les rangées 4/5, sont placés les groupes sériques (cellules A, cellules B) et dans la rangée 6 est placé un contrôle négatif (érythrocytes du patient en suspension dans le sérum du patient). Les rangées 7 et 8 contiennent les érythrocytes du patient avec deux réactifs anti-D différents destinés à la détection du groupe Rh (D).

1.2 Groupage sanguin

La détermination du groupe érythrocytaire d'un individu s'effectue en mettant en suspension des érythrocytes lavés avec des anti A, anti B, anti A+B et anti Rh (D) dilués. Cette opération est habituellement pratiquée sur des plaques de microtitrage (Fig. 37.2) ou des gels, mais on utilise de plus en plus fréquemment des appareils automatiques. L'agglutination indique que le test est positif. Le sérum est incubé simultanément avec des érythrocytes des groupes A, B et O pour confirmer la présence attendue d'anticorps ABO naturels. Le sérum du receveur est également incubé en présence d'un pool d'érythrocytes du groupe O dont l'ensemble exprime les antigènes les plus courants contre lesquels des anticorps « atypiques » apparaissent. Si un tel anticorps est découvert, il est caractérisé ; on a recours à un donneur négatif pour cet antigène pour la transfusion.

1.3 Test de compatibilité

Le test de compatibilité (« cross-matching ») implique la suspension d'érythrocytes d'un sachet provenant d'un donneur avec le sérum du receveur, une incubation (à la température ambiante et à 37° C) pour permettre aux réactions de se produire et un examen de l'agglutination incluant un test indirect aux antiglobulines (voir Fig. 15.2) pour s'assurer qu'aucune réaction ne se produit.

2 Transfusion d'érythrocytes (Fig. 37, 4a)

2.1 Indications

- Hémorragie, anémie grave réfractaire aux autres traitements ou nécessitant une correction rapide.
- S'il est probable que des transfusions répétées seront nécessaires, des érythrocytes de phénotype ABO et Rh (D) compatible correspondant le plus étroitement possible aux antigènes érythrocytaires mineurs du receveur sont utilisés pour réduire la sensibilisation au minimum.

2.2 Types d'érythrocytes

- Sang entier — pour le traitement d'une hémorragie aiguë avec hypovolémie. Le sang complet frais (5 jours après récolte) sera préféré pour les nouveau-nés.
- Érythrocytes en « optimal additive solution » (OAS) (« concentrés », par ex. contenant du chlorure sodique, de l'adénine, du glucose et du manitol (SAG-M)) ce qui donne aux érythrocytes une durée de validité de 30-35 jours. Ceux-ci sont généralement utilisés pour les patients anémiques nécessitant une transfusion d'érythrocytes.
- Les érythrocytes appauvris en leucocytes ont été passés dans un filtre à leucocytes, soit au chevet du patient, soit au laboratoire. On les administre pour réduire les réactions aux leucocytes chez les patients sensibilisés contre les antigènes HLA (par ex. polytransfusés), pour diminuer l'incidence de la sensibilisation aux antigènes HLA et chez les patients qui nécessitent des composants CMV-négatifs (par ex. receveurs de transplantations CMV négatifs ; nouveau-nés/prématurés, femmes enceintes quand le statut CMV du donneur est inconnu. La déplétion leucocytaire réduit théoriquement le risque de transmission d'une nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jacob (nvCJD, voir ci-dessous) et, au Royaume-Uni, tous les érythrocytes sont actuellement leucodéprimés.

2.3 Don de sang autologue

Le don d'érythrocytes autologue est applicable à certains patients en attente d'une chirurgie électorale. Dans certaines circonstances, les patients donnent leur propres érythrocytes avant l'intervention et reçoivent du fer. Les unités données sont soumises à l'examen de dépistage habituel des agents infectieux et sont conservées à 4°C. Au Royaume-Uni, les dons directs, par exemple familiaux, ne sont pas considérés comme conformes à l'éthique.

3 Transfusion de plaquettes (Fig. 37.4b)

Une unité de don unique est préparée à partir d'une unité de sang entier par centrifugation dans les heures qui suivent le prélèvement. Elle contient environ 5×10^{10} plaquettes dans 50-60 ml de plasma frais et se conserve pendant 4-6 jours. La dose adulte standard est de cinq unités en pool compatibles pour les groupes ABO et Rh, mais sans compatibilité croisée. Les patients avec anticorps HLA peuvent avoir besoin de plaquettes provenant de donneurs HLA compatibles ayant donné des plaquettes par plaquetaphérèse.

3.1 Indications

Les indications de la transfusion de plaquettes sont les suivantes :

- Thrombocytémie $< 50 \times 10^9/l$ — en cas d'hémorragie importante ou avant une procédure invasive.
- Thrombocytémie $< 10 \times 10^9/l$ — des transfusions prophylactiques sont nécessaires chez les patients qui ont subi

une chimiothérapie ou une transplantation de cellules souches ou qui présentent une insuffisance de la production médullaire.

- Carences de la fonction plaquettaire (en présence d'une hémorragie ou avant une intervention chirurgicale), CID (voir Chapitre 31) et thrombocytémie de dilution après une transfusion massive.

4 Transfusion de leucocytes

Les transfusions de leucocytes (« buffy coat ») sont rarement utilisées actuellement chez les patients atteints de neutropénie car les données démontrant leur efficacité clinique sont rares.

5 Plasma frais congelé (Fig. 37.4c)

Le plasma frais congelé est une source de toutes les protéines de la coagulation et d'autres protéines. Aucun test de compatibilité n'est requis, mais des unités compatibles avec le groupe sanguin sont utilisées. Le plasma frais congelé provenant de donneurs du groupe AB peut être utilisé si le groupe sanguin du receveur est inconnu. Comme le plasma frais congelé n'est pas stérilisé par chauffage, il peut transmettre des infections. Sur ce plan, le plasma frais congelé traité par solvant est peut-être plus sûr.

5.1 Indications

- Substitution des facteurs de la coagulation. Il faut effectuer des tests de coagulation et une numération des plaquettes avant d'y recourir. Les patients atteints de CID ou massivement transfusés présentant un risque d'hémorragie et des anomalies de la coagulation peuvent en bénéficier. Des carences en des facteurs isolés seront mieux traités à l'aide d'un concentré du facteur spécifique.
- Affection hépatique en présence d'hémorragies ou avant une procédure invasive, par exemple une biopsie hépatique, en combinaison avec la vitamine K.
- Syndrome hémolytique urémique ou purpura thrombocytopénique thrombotique, souvent avec échange de plasma. Le plasma frais congelé pauvre en cryoprécipité est préférable.
- Inversion d'une anticoagulation ou traitement thrombolytique.

5.2 Cryoprécipité

Le cryoprécipité est préparé à partir du précipité formé par le plasma frais congelé durant la décongélation, remis en suspension dans 20 ml de plasma. Il est riche en fibrinogène, en fibronectine et en facteur VIII. Des unités compatibles avec le groupe sanguin sont utilisées. Il peut être utile chez les patients atteints de CID, d'affection hépatique, après une transfusion massive et, rarement, dans la maladie de von Willebrand.

6 | Autres produits dérivés du sang

Ils sont dérivés d'un mélange de plasma humain provenant de plusieurs donneurs qui a subi un processus de fabrication conçu pour concentrer et stériliser le composant. Ils présentent un risque théorique de transmission des maladies provoquées par les prions (par ex. maladie de Creutzfeldt-Jakob nv). Il en existe des cas documentés, mais au Royaume-Uni, dans la pratique courante, on utilise, à chaque fois que c'est possible, des produits obtenus à partir d'ADN recombinant ou de plasma provenant de donneurs étrangers au Royaume-Uni.

6.1 Concentrés de facteur de la coagulation

Les concentrés de facteur de la coagulation sont disponibles sous forme de poudre très pure, séchée par congélation. Le concentré de facteur VIII est utilisé dans le traitement de l'hémophilie A et de la maladie de von Willebrand ; on dispose maintenant de facteur VIII recombinant. Le concentré de facteur IX, disponible aussi sous forme de recombinant, est utilisé en cas d'hémophilie B. Le facteur IX (complexe prothrombine) contient également des facteurs II, VII et X et est précieux chez les patients atteints de troubles spécifiques impliquant les facteurs II et X, en cas de surdosage en anticoagulants, en cas d'insuffisance hépatique grave et pour combattre les inhibiteurs du facteur VIII chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs. Son utilisation comporte un risque de provoquer une thrombose et une CID.

D'autres concentrés incluent la protéine C, l'antithrombine, les facteurs VII, XI et XIII et sont utilisés dans les carences congénitales correspondantes.

6.2 Solution d'albumine

La solution d'albumine est disponible sous forme de solution à 5 %, 20 % et à 20 % pauvre en sel. Elle contient des facteurs de la coagulation. Elle est utilisée dans le traitement de l'hypovolémie, en particulier celle qui est provoquée par des brûlures et en cas de choc associé à une défaillance d'organes multiples. Les expanseurs artificiels du volume plasmatique (par ex. dextrans, gélatine et amidon hydroxyéthylé) ont la même valeur dans le traitement initial. Ces « colloïdes » restent plus longtemps dans l'espace intravasculaire que les solutions « cristalloïdes » (par ex. NaCl à 0,9 %), ils exercent un effet osmotique colloïdal et peuvent augmenter la pression artérielle. Un œdème résistant chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale et d'affection hépatique nécessite de l'albumine à 20 %.

6.3 Immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) sont préparées à partir d'un pool de plasma provenant de différents donneurs par fractionnement et filtration stérile. Les Ig spécifiques comprennent l'hépatite B et l'herpès zoster qui fournissent une protection

immunitaire passive. L'Ig humaine standard pour injection est utilisée pour la prophylaxie de l'hépatite A, de la rubéole et de la rougeole, tandis que la globuline hyperimmune est préparée à partir de donneurs sains ayant des taux élevés des anticorps correspondants pour la prophylaxie du tétanos, de l'hépatite A, de la diphtérie, de la rage, des oreillons, de la rougeole, de la rubéole, du CMV et des infections à *Pseudomonas*. L'Ig intraveineuse peut être utilisée pour la protection contre les infections des patients atteints d'immunodéficience congénitale ou acquise et elle est précieuse dans les troubles auto-immuns comme, par exemple, le purpura thrombocytopénique immunitaire.

7 | Complications de la transfusion (voir Tableau 37.2)

- **Erreurs administratives et erreurs d'inscriptions** : à éviter par l'application rigoureuse des procédures de contrôle et de documentation en cas de commande, de délivrance de prescriptions et d'administration de composants

TABLEAU 37.2 Complications de la transfusion sanguine.

- 1 **Erreurs administratives et d'écriture entraînant une incompatibilité entre le donneur et le receveur**
- 2 **Surcharge circulatoire**
Insuffisance cardiaque oedémateuse
- 3 **Réactions immunologiques**
Réactions hémolytiques transfusionnelles
Immédiates, par ex. compatibilité ABO
Retardées par ex. incompatibilité Rh
Réactions transfusionnelles non hémolytiques
Provoquées par des anticorps HLA
Provoquées par une hypersensibilité aux composants plasmatiques
- 4 **Transmission d'une affection microbienne**
Bactérienne, par ex. *Yersinia*,
Par protozoaire, par ex. malaria
Virale
Virus d'origine plasmatique
Hépatite B + variants
Hépatite A (rarement)
Autres virus de l'hépatite non identifiés
VIH 1 et VIH 2 (également cellulaire)
Parvovirus
Virus associés aux cellules
Cytomégalovirus
Virus d'Epstein-Barr
HTLV 1 et HTLV2
- 5 **Surcharge en fer**
- 6 **Autres complications**
Immunodéficience, réaction du greffon contre l'hôte
- 7 **Complications des transfusions massives**
Hypothermie, coagulation intravasculaire disséminée, thrombocytopénie, déséquilibre électrolytique
Lésion pulmonaire associée à une transfusion

Le vaccin contre l'hépatite B doit être administré aux patients VHB négatifs receveurs de produits dérivés de plasma mélangés ou aux patients nécessitant des transfusions répétées d'érythrocytes.

sanguins. Ces erreurs sont, de loin, responsables de la majorité des incidents graves ou évités de justesse.

- **Insuffisance cardiaque œdémateuse** provoquée par une surcharge circulatoire.
- **Des réactions immunologiques** peuvent se produire en cas de transfusion de cellules et de composants sanguins dérivés du plasma. Les transfusions d'érythrocytes ABO incompatibles peuvent provoquer une hémolyse intravasculaire potentiellement mortelle des cellules transfusées avec fièvre, frissons, hémoglobinurie, hypotension et insuffisance rénale. Des anticorps atypiques issus de transfusions antérieures ou d'une grossesse peuvent provoquer une hémolyse intravasculaire, ou, plus fréquemment, extravasculaire retardée avec anémie, ictère, splénomégalie et fièvre.

Des réactions d'hypersensibilité à des composants du plasma peuvent provoquer un urticaire, des sifflements respiratoires, un œdème facial et une pyrexie mais également un choc anaphylactique, surtout chez les sujets avec carence en IgA.

7.1 Traitement

La transfusion doit être interrompue immédiatement. En cas de réactions graves, les détails administratifs doivent être contrôlés et un échantillon de l'unité du donneur et un du receveur doivent subir une épreuve de compatibilité et une recherche d'hémolyse. Le sérum du receveur est soumis à une recherche d'érythrocytes, de leucocytes, de HLA et d'anticorps contre les protéines plasmatiques. Il peut être nécessaire d'instaurer un traitement de soutien pour maintenir la pression artérielle et la fonction rénale, pour favoriser la diurèse et traiter le choc (corticostéroïdes intraveineux, antihistaminiques, adrénaline dans les cas graves).

7.2 Transmission des infections

Des *infections bactériennes* peuvent survenir en cas d'échec de la technique de prélèvement stérile ou à cause de bactériémie chez le donneur. Les *infections à protozoaires* (par ex. malaria) sont transmissibles et les donneurs à risque ne peuvent pas être acceptés.

La transmission d'une *infection virale* est possible en dépit des examens de dépistages obligatoires, car il est possible qu'il n'y ait pas eu de séroconversion chez un donneur infecté, que le virus n'ait pas été identifié, ou que les tests sérologiques les plus sensibles n'aient pas été effectués (par ex. test pour les anticorps contre la nucléocapside du virus de l'hépatite B). Le risque de transmission est nettement plus faible pour les produits sanguins ayant subi un processus de fabrication et stérilisation. Il existe un risque théorique de transmissions de maladies à prions, par ex la maladie de Creutzfeldt-Jakob nv, par des produits plasmatiques.

7.3 Autres complications

La surcharge en fer survient chez des patients polytransfusés (voir Chapitre 10). La maladie de la réaction du greffon contre l'hôte peut être provoquée par la transfusion de lymphocytes T viables chez des hôtes gravement immunodé-

primés, c'est pourquoi les composants cellulaires doivent être irradiés avant transfusion à des foetus, des prématurés, des receveurs de greffes de cellules souches et d'autres patients gravement immunocompromis.

8 Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né

La maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (MHFN) est l'hémolyse des érythrocytes fœtaux ou néonataux provoquée par le passage transplacentaire d'anticorps érythrocytaires maternels (Fig. 37.3).

8.1 MHFN provoquée par des anticorps ABO

En dépit de la fréquence de l'incompatibilité ABO entre la mère et le fœtus, ce type de MHFN est rarement grave. La plupart des anticorps ABO sont des IgM et sont donc incapables de traverser le placenta. Les antigènes fœtaux A et B ne sont pas complètement développés à la naissance et les anticorps maternels peuvent être neutralisés en partie par des antigènes A et B présents sur les autres cellules, dans le plasma et dans les liquides tissulaires.

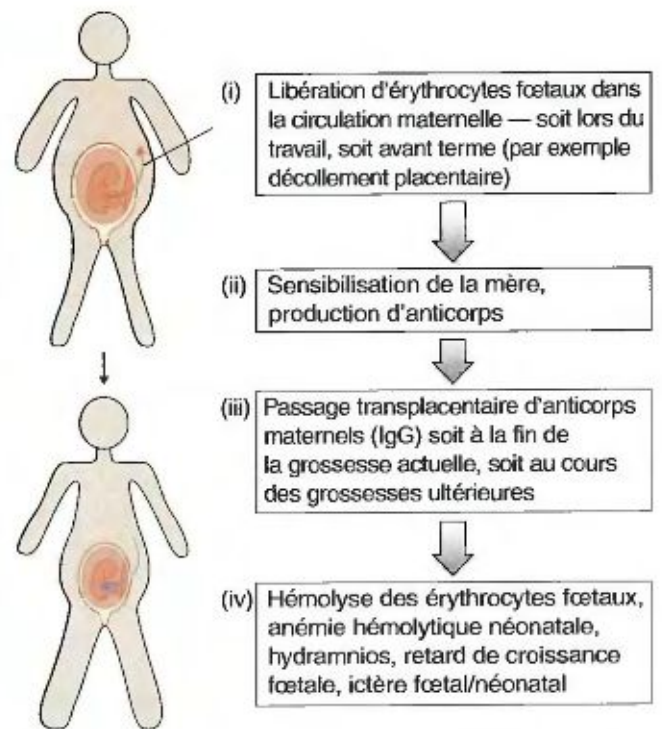


FIG. 37.3 Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (MHFN).



FIG. 37.4 (a) érythrocytes, (b) pool de plaquettes, (c) plasma frais congelé.

8.2 MHFN provoquée par d'autres anticorps

La cause la plus importante est l'anti-D, produit par les femmes Rh(D) négatives suite à une sensibilisation au cours d'une grossesse précédente ou une transfusion sanguine et qui provoque une hémolyse chez les enfants Rh(D) positifs. Une autre cause importante réside dans les anticorps présents dans le système Rh (par ex. anti-c), et les anticorps anti-Kell, Duffy et JKa.

L'hémolyse des cellules fœtales peut provoquer un anasarque fœtal, bien qu'elle provoque plus souvent, actuellement, une anémie hémolytique néonatale. Le groupe sanguin de toutes les femmes doit être déterminé lors de leur inscription et les anticorps contre les érythrocytes plasmatiques atypiques doivent être détectés et, s'ils sont présents, leur titre doit être surveillé tout au long de la grossesse. Les examens ultrasoniques de surveillance de la croissance fœtale, des échantillons de sang fœtal et des mesures des taux de bilirubine dans le liquide amniotique sont utilisés pour surveiller le bien-être du fœtus.

8.3 Traitement

Une transfusion d'érythrocytes CMV négatifs irradiés compatibles avec le sérum maternel peut être administrée au fœtus. Les taux d'anticorps maternels peuvent être abaissés par échange de plasma. La photothérapie et l'exsanguino-transfusion du nouveau-né permet de retirer la bilirubine non conjuguée qui, sinon, peut se déposer dans les ganglions de la base pour provoquer des séquelles neurologiques (ictère nucléaire).

8.4 Prévention

La prévention consiste à administrer de l'anti-D aux femmes Rh(D) négatives non sensibilisées, moins de 72 heures après un événement potentiellement sensibilisateur (par ex. naissance d'un fœtus Rh(D) positif, un avortement ou une hémorragie antepartum). L'anti D va enrober les cellule fœtales qui sont ensuite retirées de la circulation maternelle avant que la sensibilisation ne se produise. Le dosage de l'anti-D est ajusté en fonction du nombre de cellules fœtales détectées dans la circulation maternelle (test de Kleihauer). Toutes les femmes Rh(D) négatives reçoivent actuellement, en routine, de l'anti-D aux 28^e et 34^e semaines.

CHAPITRE

38

Transplantation de cellules souches

Sommaire

Indications *180*

Procédure *180*

Complications *180*

La transplantation de cellules souches (TCS) (Fig. 38.1) consiste à utiliser des cellules souches hématopoïétiques (CSH) récoltées dans le sang périphérique d'un donneur (CSSP) ou dans sa moelle osseuse pour repeupler celle du récepteur.

- La TCS **allogénique** implique la transplantation de CSH d'un individu chez un autre. Elle est habituellement effectuée entre deux individus HLA compatibles, le plus fréquemment des membres de la fratrie, mais, en l'absence de ceux-ci, des volontaires et des donneurs non parents de type HLA compatible (MUD) sont de plus en plus utilisés. La compatibilité HLA inclut la classe I (test sérologique A,B) et la classe II (test sérologique DR ou typage moléculaire). Si le donneur est un jumeau identique, la transplantation est dite « syngénique ». Des « mini » transplantations dans lesquelles le receveur reçoit des immunosuppresseurs mais aucun traitement myélo-ablatif sont actuellement explorées.
- La TCS **autologue** utilise les propres cellules souches du patient ; elles sont recueillies puis utilisées pour repeupler la moelle après une chimiothérapie à dose élevée et/ou une radiothérapie.
- La transplantation **de sang du cordon** utilise des cellules souches fœtales recueillies à la naissance au niveau du cordon ombilical.

La TCS allogénique est rarement pratiquée chez des individus de > 55 ans et elle comporte un risque de morbidité liée au traitement et même de mortalité (jusqu'à 5-10 %) augmentant avec l'âge. La TCS autologue peut être effectuée plus sûrement chez des patients âgés de > 70 ans.

1 Indications (Tableau 38.1)

La transplantation de cellules souches est utilisée pour « sauver » le patient d'une insuffisance médullaire ou après une chimiothérapie (radiothérapie) intensive. En cas de TCS allogénique, le receveur nécessite un traitement de « conditionnement » (chimiothérapie ± radiothérapie) avant la transplantation pour provoquer une immunosuppression réduisant le risque de rejet de la moelle, et pour éliminer les affections malignes localisées dans la moelle ou ailleurs. Le système immunitaire transplanté en cas de TCS allogénique peut lui-même avoir un effet antitumoral, par ex. effet du greffon contre la leucémie.

2 Procédure

Un traitement par un facteur de croissance hématopoïétique (par ex. G-CSF) combiné dans le cas d'une TCS autologue avec une chimiothérapie, par ex. cyclophosphamide à forte dose, est utilisé pour mobiliser les CSH de la moelle osseuse dans le sang périphérique où elles sont récoltées par leucophorèse. Alternativement, les CSH peuvent être récoltées par aspirations multiples de moelle osseuse sous anesthésie générale. Environ 2×10^8 cellules nucléées /kg ou 2×10^6 cellules CD 34/kg sont nécessaires (le CD34 est un marqueur de surface des cellules souches hématopoïétiques précoces et des cellules progénitrices). Le receveur d'une transplantation

allogénique ou MUD reçoit ensuite des immunosuppresseurs pour réduire le risque de maladie du greffon contre l'hôte (MGCH) (voir ci-dessous).

3 Complications

Les complications de la TCS comportent :

- Effets secondaires de la chimiothérapie/radiothérapie de conditionnement, par ex. insuffisance médullaire, nausées, alopecie, brûlures cutanées, toxicité pulmonaire, maladie veino-occlusive hépatique, toxicité pour les organes endocriniens et retard de croissance.
- Rejet des CSH transplantées.
- Rechute de la maladie d'origine. Celle-ci est parfois traitée par une perfusion de lymphocytes de donneurs allogéniques qui aura un effet greffon contre la leucémie.
- Une infection après une TCS peut survenir parce que les patients sont gravement immunodéprimés. L'infection peut être bactérienne, virale, à protozoaires ou fongique. On administre un traitement prophylactique antibiotique, antifongique et antiviral. Les receveurs CMV négatifs doivent recevoir des composants sanguins appauvris en leucocytes ou provenant de donneurs CMV-négatifs. Une infection par le CMV peut provoquer une pneumonie, de la diarrhée, un dysfonctionnement hépatique, une éruption cutanée et un échec de la greffe et constitue une cause majeure de mortalité liée au transplant. Le ganciclovir et le foscarnet sont utiles pour le traitement de l'infection à CMV. La prophylaxie de l'infection par *Pneumocystis carinii* utilise le cotrimoxazole et/ou la pentamidine en nébulisations.

TABLEAU 38.1 Indications de la transplantation de cellules souches.

Allogénique	Autologue
<p>Leucémie aiguë</p> <p>LMA standard/à faible risque en première rémission</p> <p>LMA en seconde rémission</p> <p>LLA à faible risque dans l'enfance ou à l'âge adulte en première rémission</p> <p>LLA en seconde rémission</p> <p>LMC en phase chronique et en phase accélérée</p> <p>Anémie aplasique grave</p>	<p>Patients sélectionnés</p> <p>Myélome</p> <p>Lymphome</p> <p>Leucémie aiguë</p> <p>Maladie auto-immune par ex. sclérodémie</p>
<p>Patients sélectionnés</p> <p>Myélodysplasie</p> <p>Lymphome</p> <p>Myélome</p> <p>Leucémie lymphocytaire chronique</p> <p>Thalassémie majeure, anémie falciforme</p> <p>Affection métabolique grave héréditaire, par ex. carence en adénosine désaminase, syndrome de Hurler</p>	

LLA, leucémie lymphoblastique aiguë, LMA, leucémie myéloïde aiguë, LMC, leucémie myéloïde chronique.

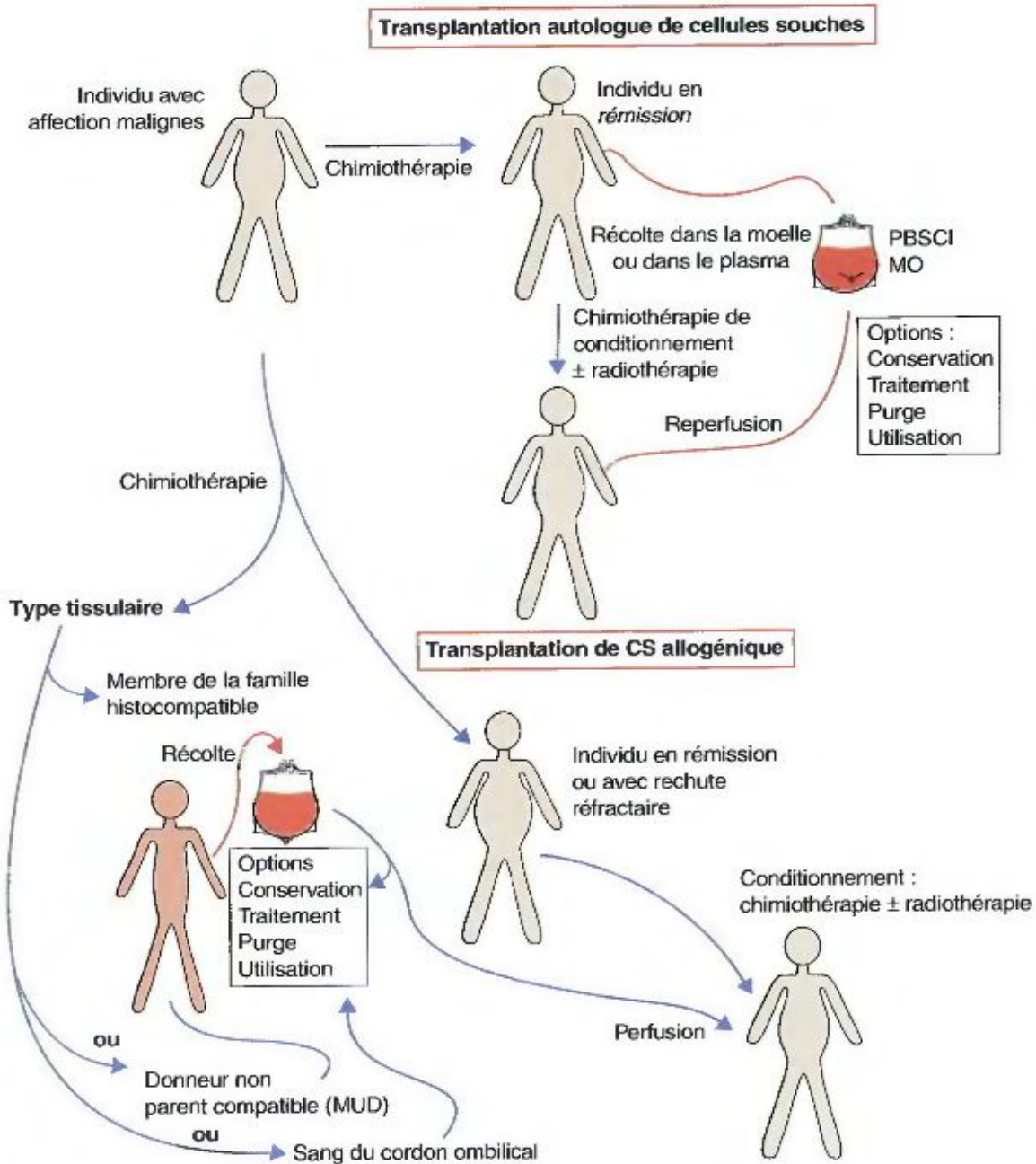


FIG. 38.1 Transplantation de cellules souches. Les cellules souches récoltées peuvent être congelées et conservées indéfiniment. Elles peuvent être « traitées » : par exemple pour concentrer les cellules CD34 ou retirer les cellules T. Des procédures sont disponibles pour les « purger » des cellules malignes résiduelles (par ex. à l'aide d'anticorps monoclonaux).

- Problèmes métaboliques, souvent provoqués par des administrations intraveineuses de médicaments multiples (antibiotiques, antiviraux, antifongiques), insuffisance rénale, traitement par composants sanguins, alimentation parentérale, etc.
- Maladie du greffon contre l'hôte (TCS allogénique). Les lymphocytes transplantés peuvent reconnaître le receveur comme « étranger » et monter une attaque immunologique causant une éruption cutanée, une affection hépatique et de la diarrhée. L'incidence de la maladie du greffon contre

l'hôte est plus importante chez les patients âgés. La maladie du greffon contre l'hôte aiguë (< 100 jours après la TCS) débute habituellement 7-10 jours après la transplantation et est cotée en fonction de sa gravité. La forme chronique de la maladie (> 100 jours) se présente sous forme d'un syndrome ressemblant à la sclérodémie, avec des anomalies hépatiques, pulmonaires, gastro-intestinales ou articulaires. L'incidence et la gravité de la maladie du greffon contre l'hôte peuvent être réduites en diminuant les cellules T provenant de la moelle du donneur et par immunosuppression chez le receveur.

CHAPITRE

39

Aspects thérapeutiques généraux

Sommaire

Chimiothérapie 184

Traitements biologiques 184

Infection 184

Radiothérapie 186

Autres traitements 186

Aide psychosociale 186

1 Chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à utiliser des agents pharmacologiques (Tableau 39.1) pour traiter des maladies malignes ou d'autres affections prolifératives. Elle peut être administrée par la voie orale, sous forme d'embol, d'injections/perfusions sous-cutanées ou intraveineuses ou par la voie intrathécale. Il peut s'agir d'un agent unique ou d'une chimiothérapie combinée utilisant des médicaments possédant des modes d'action différents, de préférence synergiques, avec une toxicité limitée ou sans chevauchement, et tendant à éviter l'apparition d'une résistance médicamenteuse. Ceux utilisés en chimiothérapie sont souvent administrés en cycles thérapeutiques de quelques jours répétés toutes les 3 semaines pour permettre aux cellules normales, et, en particulier, aux cellules de la moelle osseuse et du tractus gastro-intestinal, de récupérer des effets toxiques. Leur extravasation dans les tissus peut provoquer des réactions locales graves. La chimiothérapie intraveineuse est habituellement administrée via une ligne centrale ou un cathéter intraveineux tunnélisé (par ex. cathéter de Hickman) ou une chambre installée à demeure (par ex. Porta-Cath).

1.1 Effets secondaires de la chimiothérapie

La plupart des agents chimiothérapeutiques sont aussi toxiques pour les cellules qui se divisent normalement (tractus gastro-intestinal, cellules hématopoïétiques, cheveux, peau) autant que pour les cellules malignes. Les effets secondaires courants sont les suivants :

- Insuffisance de la moelle osseuse (anémie, thrombocytopénie, leucopénie) avec augmentation de la sensibilité aux hémorragies et aux infections, qui peuvent nécessiter un traitement par des antimicrobiens, des composants sanguins et des facteurs de croissance recombinants (G-CSF, GM-CSF, thrombopoïétine, érythropoïétine).

TABLEAU 39.1 Agents utilisés en chimiothérapie.

Liaison avec l'ADN	Antimétabolites
Anthracyclines	Méthotrexate
Daunorubicine	Mercaptopurine
Hydroxydaunorubicine	Thioguanine
Idarubicine	Cytosine arabinoside
Autres	Hydroxyurée
Mitoxantrone	Inhibiteurs des enzymes de réparation de l'ADN
Bléomycine	Epipodophyllotoxines
Agents alkylants	Antipurines
Cyclophosphamide	Fludarabine
Ifosphamide	Désoxycofomycine
Chlorambucil	2-Chlorodésoxyadénosine
Melphalan	Autres :
Nitrosurées (BCNU, CCNU)	Corticostéroïdes
Inhibiteurs mitotiques	L-Asparaginase
Vincristine	Agents biologiques
Vindésine	
Vinblastine	

- Nausées et vomissements, nécessitant un traitement anti-émétique — métoclopramide, dexaméthasone, et les antagonistes de la 5-HT (par ex. ondansétron, granisétron).
- Mucosite (bouche et gorge sèches), douleur abdominale et diarrhée.
- Infertilité — envisager la conservation du sperme *avant* la chimiothérapie.
- Syndrome de lyse tumorale — prévention par une bonne hydratation, alcalinisation de l'urine, allopurinol.
- Prévention de l'hyperuricémie par l'allopurinol.
- Les effets secondaires spécifiques de la chimiothérapie comportent : neuropathie (vincristine) cardiomyopathie (anthracyclines), thrombose (L-asparaginase), leucémie secondaire (agents alkylants, étoposide), fibrose pulmonaire (busulphan) et cystite hémorragique (cyclophosphamide).

1.2 Mécanisme d'action

Les agents chimiothérapeutiques affectent généralement la synthèse ou la réparation de l'ADN et favorisent l'apoptose cellulaire. Les agents spécifiques du cycle empêchent la synthèse de l'ADN et agissent sur la phase S du cycle cellulaire (Tableau 39.1). Les agents non spécifiques du cycle agissent sur toutes les phases du cycle cellulaire et incluent des agents alkylants qui se lient à l'ADN et des anthracyclines qui provoquent des ruptures de plage d'ADN. L'inhibition de l'enzyme réparatrice de l'ADN, la topo-isomérase II, est une composante importante de l'action des anthracyclines et de l'étoposide.

2 Traitements biologiques

Les facteurs de croissance utilisés en clinique (voir Chapitre 1) incluent le G-CSF et le GM-CSF (Fig. 39.1) et l'érythropoïétine. Les interférons dont des agents naturels possédant à la fois des propriétés antinéoplasiques et des propriétés anti-infectieuses. L'interféron- α est utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, du myélome multiple et du lymphome non hodgkinien. Les anticorps monoclonaux, seuls ou liés à des toxiques ou à des isotopes radio-actifs, peuvent être utilisés pour tuer des cellules spécifiques ou comme traitement médicamenteux ciblé.

3 Infection

Les facteurs de risque principaux sont :

- neutropénie (surtout si $< 0,5 \times 10^9/l$) pour les infections bactériennes et fongiques ;
- immunodéficience cellulaire ou humorale pour les infections virales, bactériennes et atypiques (par ex. tuberculose) ;
- d'autres infections, comme celles des cathéters à demeure (intraveineux, urétraux) ; la corticothérapie et la mucosite augmentent aussi le risque. Une altération de la fonction splénique ou la splénectomie réduisent la capacité de production d'anticorps, en particulier de ceux qui sont dirigés contre les organismes encapsulés, réduisent la clairance

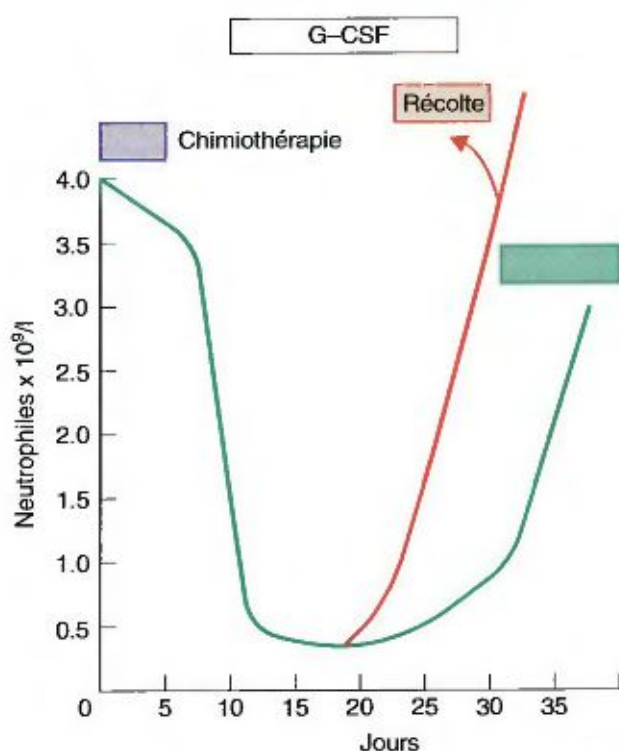


FIG. 39.1 L'utilisation du facteur de croissance G-CSF accélère le rétablissement du nombre de leucocytes après une chimiothérapie. Il affecte également la fonction granulocytaire, le GM-CSF peut jouer un rôle particulier dans le traitement des infections fongiques.

des organismes intracellulaires (par ex. érythrocytes parasités) et altèrent la défense contre les organismes et les toxines présents dans la circulation porte. Des organismes commensaux normaux peuvent devenir pathogènes chez les patients immunodéprimés.



FIG. 39.2 Leucémie aiguë : infection de la ligne de Hickman ayant évolué rapidement vers la septicémie et des lésions cutanées d'origine sanguine provoquées par des staphylocoques coagulase négatifs.

3.1 Organismes

Les organismes sont les suivants :

- bactéries Gram + (staphylocoques coagulase négatifs et positifs, streptocoques, entérocoques) ; Gram — (klebsiella, pseudomonas, *Escherichia coli*, proteus) ; autres, par ex. tuberculose, mycobactéries atypiques (Fig. 39.2 et 39.3) ;
- mycoses — *candida*, aspergillus ;
- virus — cytomégalovirus, virus de l'herpès, adénovirus ;
- protozoaires — toxoplasme, pneumocystis, Leishmania, histoplasme.

3.2 Prévention

- Bonne hygiène du patient et du personnel soignant, lavage régulier des mains et évitement des contacts avec des individus infectés.



FIG. 39.3 Septicémie dans une leucémie aiguë aboutissant à des lésions cutanées infectées.

- Une isolation par barrière est préférable pour les soins infirmiers. Le personnel portera des tabliers et des gants quand il est en contact avec des patients atteints de neutropénie grave.
- Le filtrage de l'air sous pression positive réduit le risque posé par les spores fongiques.
- Idéalement, la nourriture doit être cuite. Les aliments fréquemment contaminés par des bactéries (fromages à pâte molle, œufs et viande crus, salades, yaourt) doivent être évités et seuls les fruits pelés sont autorisés.
- Des antibiotiques non résorbés oralement (par ex. néomycine, colistine) réduiront la colonisation du tractus gastro-intestinal ; les antibiotiques généraux administrés *per os* (ciprofloxacine, cotrimoxazole) réduisent l'incidence des bactériémies et les antifongiques oraux (fluconazole/amphotéricine/ itraconazole) et/ou les antiviraux oraux (aciclovir) sont administrés, en routine, à titre prophylactique, dans certains services.

3.3 Diagnostic

- La fièvre est le signe cardinal d'une infection. Une tachycardie, une chute de la pression artérielle, de la toux, une dysurie, une altération de l'état mental peuvent également survenir.
- Les signes physiques peuvent comporter une rougeur de gorge, une inflammation du site d'implantation d'un cathéter, une éruption cutanée, des signes thoraciques, des signes buccaux et une inflammation du périnée. Le pus est absent chez les patients neutropéniques.
- Les tests spéciaux d'identification de l'organisme responsable comprennent la culture microbienne (expectorations, urine, frottis de gorge, frottis périnéal, hémocultures de sang périphérique, ponction lombaire en cas de symptômes neurologiques, prélèvements cutanés, coproculture). Un lavage broncho-alvéolaire peut s'avérer nécessaire. Les tests sérologiques pour des organismes particuliers, par ex. *aspergillus*, peuvent être précieux. Les examens d'imagerie peuvent comporter une radiographie thoracique, un CT-scan, spécialement en cas de suspicion d'infection fongique et des radiographies des sinus.

3.4 Traitement

- Traitement de soutien en cas d'insuffisance rénale/d'hypotension/de défaillance respiratoire.
- Un traitement antibactérien empirique doit être entamé en cas de neutropénie ($< 0,5 \times 10^9/l$) ou chez des patients gravement immunocompromis présentant de la fièvre (température égale ou supérieure à 38°C pendant plus de 2 heures). Des cultures doivent être prélevées et une antibiothérapie intraveineuse doit être entamée avec, soit un agent à large spectre (par ex. un céphalosporine de quatrième génération) ou une association d'agents agissant contre les organismes gram négatifs et les gram positifs (incluant les staphylocoques coagulase-négatifs).

4 Radiothérapie

Les radiations ionisantes, habituellement dérivées de sources externes, sont généralement utilisées pour traiter la maladie en endommageant l'ADN des cellules malignes. Elles sont couramment utilisées dans le traitement des affections hématologiques malignes (par ex. leucémies lymphoïdes, lymphome, myélome) et dans le traitement conditionnant des transplantations médullaires pour affection maligne. Les effets secondaires comportent des nausées, des vomissements, une alopecie, une insuffisance de la moelle osseuse, un endommagement des tissus normaux (par ex. brûlures cutanées), un retard de croissance et l'induction d'une affection maligne secondaire.

5 Autres traitements

Le traitement par le sang et ses composants sont discutés au Chapitre 37. La splénectomie est bénéfique dans un certain nombre d'affections hématologiques, en particulier quand la rate est le siège d'une destruction excessive des cellules sanguines périphériques (par ex. patients sélectionnés avec anémie hémolytique et thrombocytopenie (surtout auto-immune), de myélofibrose). La rate joue un rôle important dans l'élimination des bactéries opsonisées (voir Chapitre 3) et la splénectomie (ou l'hyposplénisme dû à une maladie comme, par exemple la maladie à hématies falciformes) peuvent entraîner une augmentation de la sensibilité aux infections. L'opération doit être évitée chez les enfants de moins de 5 ans et doit être précédée par une vaccination contre le pneumocoque, l'hémophilus influenza type B et le méningocoque. Les patients hypospléniques ou ayant subi une splénectomie doivent prendre indéfiniment des antibiotiques (par ex. de la pénicilline V orale ou de l'érythromycine à faible dose) et doivent toujours porter une carte les informant et informant les dispensateurs de soins de leur affection.

6 Aide psychosociale

L'aide psychosociale est précieuse pour diverses catégories de patients hématologiques.

- Les patients atteints d'une affection maligne et leurs familles ont besoin d'un support émotionnel pendant le traitement et/ou lors du deuil. Aide pratique pour tenir la maison, le transport, les avantages d'une assistance sociale, etc. La liaison doit être bonne entre les médecins généralistes, les équipes de soins palliatifs dans la communauté et dans des établissements spécialisés.
- Un conseil génétique est nécessaire aux familles atteintes par l'hémophilie, la thalassémie, l'anémie falciforme et les affections apparentées.

Appendice I : Système de nomenclature par classe de différenciation

Les marqueurs de surface cellulaire sont des molécules situées dans la membrane qui peuvent être reconnues par réaction avec des anticorps monoclonaux spécifiques. Leur présence donne des informations sur la lignée, la fonction ou le stade de développement d'une population cellulaire particulière. Le système de nomenclature par classe de différenciation (CD) regroupe des anticorps reconnaissant la même molécule de surface (antigène).

TABLEAU A.1 Marqueurs des cellules T.

N° CD	Remarques
1 a,b,c	Thymocytes, cellules de Langerhans (CD1a)
2	Récepteur E-rosette Toutes les cellules T
3	Récepteur de cellule T Cellules T mûres
4	Sous ensemble T auxiliaire/inducteur
5	Cellules T (exprimées de façon aberrante par les cellules B-LLC, cellules de lymphome à cellules du manteau)
7	Cellules T (exprimées de façon aberrante dans certaines LMA)
8	T cytotoxique/suppresseur

TABLEAU A.2 Marqueurs des cellules B.

N° CD	Remarques
19	Cellules B, y compris cellules B précoces
20	Cellules B mûres
21	Cellules B mûres Récepteur CD3, récepteur EBV
22	Cellules B
23	Cellules B activées

TABLEAU A.3 Myéloïdes et autres marqueurs.

N° CD	Remarques
Marqueurs myéloïdes	
11a,11b, 11c	Ligand des molécules d'adhésion. Exprimé aussi sur certaines cellules B et T et dans les monocytes
13	Toutes les cellules myéloïdes mûres
33	Protéine associée à la myéline Cellules myéloïdes précoces
Autres	
14	Monocytes, macrophages
25	Cellules B activées pour les récepteurs IL2
34	Cellules souches
45	Antigène commun des leucocytes Toutes les cellules hématopoïétiques
56	Cellules tueuses naturelles
9,29,31,41,4	Marqueurs plaquettaires
2	Marqueurs plasmocytaires
38	Précurseurs des érythrocytes
71	Désoxynucléotidyl transférase terminale - précurseurs précoces des cellules B et T.
TdT	

Appendice II :

Lectures complémentaires

- Bain Bi (1995) *Blood Cells :A Practical Guide* (2nd edn). Blackwell Science, Oxford.
- Hoffbrand A.V., Pettit IE. & Moss RA. (2000) *Essential Haematology* (4th edn). Blackwell Science, Oxford.
- Hoffbrand A.V., Lewis S.M. & Thddenham E.G.D. (eds) (1999) *Postgraduate Haematology* (4th edn). Butterworth-Heinemann, Oxford.
- Hoffman R., Benz E.J., Shattil S.i, Furie B., Cohen M.I & Silberstein L.E. (1995) *Hematology. Basic Principles and Practice* (2nd edn). Churchill Livingstone, New York.
- Lee G.R., Foerster I, Lukens J.N., Paraskevas F & Rodgers G. (eds) (1998) *Wintrobe's Clinical Hematology* (10th edn). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Mehta A.B. (1995) *Self Assessment Colour Review of Haematology*. Manson Publishing, London.

Appendice III :

Exemples de questions et de cas

1 Questions

- Anémie par carence martiale
 - est habituellement associée à une augmentation du VCM.
 - Le MCV est habituellement bas.
 - Elle est due le plus souvent à une carence alimentaire.
 - Est associée à une ferritine sérique basse.
 - Répond beaucoup plus rapidement au traitement parentéral qu'au traitement oral.
- Anémie macrocytaire
 - Se produit en cas d'insuffisance rénale.
 - Peut résulter d'une carence en vitamine B12.
 - Survient dans un contexte d'affection inflammatoire chronique.
 - Elle peut être associée à un myxoœdème.
 - Elle peut être associée à la thalassémie.
- Leucémie myéloïde chronique
 - C'est la forme de leucémie la plus répandue dans le monde.
 - Se présente habituellement avec une insuffisance de la moelle osseuse.
 - Est habituellement associée à la présence du chromosome Philadelphie.
 - Peut réagir au traitement par l'interféron.
 - Se transforme habituellement en leucémie aiguë.
- Leucémie lymphocytaire chronique
 - Est une cause d'hypogammaglobulinémie.
 - Est habituellement traitée par chimiothérapie combinée intensive.
 - Est associée à une durée de survie moyenne < 2 ans.
 - Souvent asymptomatique.
 - Est plus souvent dérivée des cellules B que des cellules T.
- Syndrome myélodysplasique (MDS)
 - Peut résulter d'une chimiothérapie antérieure.
 - On pense que son étiologie est virale.
 - Elle peut être associée à la présence d'une anémie sidéroblastique.
 - Peut être associée à une pancytopenie.
 - Se caractérise par une réduction du nombre de monocytes circulants.
- À propos du traitement anticoagulant
 - La warfarine est plus sûre que l'héparine dans la grossesse.
 - L'INR est utilisé pour la surveillance de l'héparinothérapie.
 - Les héparines de bas poids moléculaires peuvent être administrées oralement.
 - La vitamine K est utilisée pour inverser l'action de la warfarine.
 - Doit être maintenu toute la vie après une seule embolie pulmonaire.
- Plasma frais congelé
 - Il est recommandé pour le traitement de l'hémophilie A.
 - Il est traité par la chaleur et par conséquent exempt de risque de transmission d'une affection virale.
 - Il est utile pour le traitement de la thrombocytopenie immunitaire.

- (d) Il est utile pour le traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique.
 (e) Il doit être préparé à partir du sang total dans les quelques heures qui suivent le don.
8. Thrombocytopénie néonatale
- (a) Peut survenir chez des enfants de mères atteintes de thrombocytopénie immunitaire.
 (b) Est souvent due à une infection virale intra-utérine.
 (c) Peut être due au passage transplacentaire d'anticorps contre les plaquettes de la mère.
 (d) Elle s'améliore souvent spontanément.
 (e) Il peut être associé à une absence de rayons.
9. Anémie hémolytique
- (a) Survient à chaque fois que la survie des érythrocytes est réduite.
 (b) Elle s'accompagne souvent d'une augmentation de bilirubine non conjuguée sérique.
 (c) S'accompagne habituellement d'une augmentation de la bilirubine urinaire.
 (d) Elle est surtout extravasculaire dans la sphérocytose héréditaire.
 (e) Elle peut provoquer un ictère nucléaire chez le nouveau-né.
10. Une augmentation des éosinophiles du sang périphérique (éosinophilie)
- (a) S'observe fréquemment en cas d'infection bactérienne.
 (b) Peut indiquer une hypersensibilité médicamenteuse.
 (c) S'observe fréquemment en cas de troubles myéloprolifératifs.
 (d) Peut provoquer une cardiomyopathie.
 (e) Peut survenir dans les troubles du tissu conjonctif.
11. Les modifications hématologiques survenant au cours d'une grossesse normale peuvent comporter
- (a) Une augmentation du VCM.
 (b) Un accroissement de l'incidence du trait thalassémique.
 (c) Une augmentation du taux du facteur VIII circulant.
 (d) Neutrophilie.
 (e) Augmentation du nombre de plaquettes.
12. Polycythémie vraie
- (a) Est plus fréquente chez les fumeurs.
 (b) Peut se présenter comme la goutte.
 (c) Peut se transformer en leucémie aiguë.
 (d) S'associe fréquemment à une augmentation du nombre de leucocytes et de plaquettes.
 (e) S'associe à une augmentation du volume de la rate.
13. Plaquettes
- (a) Sont une source importante de thrombine.
 (b) Sont souvent multinucléées.
 (c) Leur nombre est souvent augmenté chez les patients atteints de carence martiale.
 (d) Leur agrégation se produira en réaction à l'ADP.
 (e) Leur nombre est parfois réduit dans la maladie de von Willebrand.
14. Cellules souches hématopoïétiques
- (a) Dérivent du thymus.
 (b) Circulent dans le sang périphérique.
 (c) Sont des progénitrices des plasmocytes.
 (d) N'expriment pas l'antigène CD34.
 (e) Leur nombre diminue avec l'augmentation de l'âge.
15. À propos des affections autosomiques récessives
- (a) La carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase en est un exemple.
 (b) La sphérocytose héréditaire en est un exemple.
 (c) Il y a 1 chance sur 2 pour que la descendance de deux porteurs soit homozygote.
 (d) L'état de porteur peut être associé à un léger avantage sur le plan de la survie.
 (e) Il y a d'habitude une mutation en relation avec la maladie au sein d'un seul gène.
16. On sait qu'une anémie aplasique peut être provoquée par :
- (a) Traitement par le chloramphénicol.
 (b) Malaria.
 (c) Amyloïdose.
 (d) Hépatite virale.
 (e) Kystes rénaux.
17. Au sujet de la transplantation de cellules souches (TCS).
- (a) La TCS allogénique est indiqué pour tous les patients atteints de LMA en première rémission ayant des frères et soeurs de groupe HLA identique.
 (b) La transplantation de donneurs non parents compatibles (MUD) est contre-indiquée chez l'enfant.
 (c) L'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte est réduite par la déplétion du greffon en cellules T.
 (d) Les cellules souches du donneur sont irradiées pour diminuer la maladie du greffon contre l'hôte.
 (e) L'infection à EBV est une cause majeure de mortalité après transplantation.
18. Lymphomes non hodgkiniens :
- (a) Ils sont plus probablement dérivés des lignées des cellules T que de celles des cellules B.
 (b) Surviennent plus souvent chez les patients atteints d'infection à VIH.
 (c) Sont plus susceptibles d'être disséminés (stade IV) quand l'histologie est celle d'une maladie tranquille que quand l'histologie montre une affection agressive.
 (d) Sont plus fréquents que le lymphome de Hodgkin.
 (e) Leur incidence décline.
19. Les facteurs suivants sont des facteurs de risque de thrombose
- (a) Hémophilie B.
 (b) La résistance est la protéine C activée.
 (c) Syndrome néphrotique.
 (d) Augmentation du taux plasmatique de l'homocystéine.
 (e) Hémogloburie nocturne paroxystique.
20. Les causes importantes d'immunodéficience humorale comportent
- (a) Carence en pyruvate kinase.

- (b) Myélome multiple.
 (c) Lymphome non hodgkinien tranquille.
 (d) Adénopathie lymphatique.
 (e) Présence du facteur V Leiden.
21. Coagulation intravasculaire disséminée
 (a) Est couramment observée comme une caractéristique de présentation de la leucémie promyélocytaire aiguë.
 (b) Est habituellement associée à une augmentation du nombre de plaquettes.
 (c) Est habituellement associée à une réduction du taux de fibrinogène.
 (d) Est habituellement associée à un allongement du TCA.
 (e) Est habituellement associée à un TT normal.
22. Caractéristiques suggérant qu'une population de cellules hématopoïétique est monoclonale incluent :
 (a) Une prolifération réactionnelle en cas d'infection.
 (b) Une présence uniforme d'une mutation oncogène.
 (c) Démonstration d'une anomalie chromosomique courante.
 (d) Une coloration positive pour l'antigène CD13.
 (e) La présence de corpuscules de Howell Jolly.
23. Thrombine
 (a) Est activée par l'héparine.
 (b) Favorise l'agrégation des plaquettes.
 (c) Provoque une carence d'agrégation plaquettaire dans la maladie de von Willebrand.
 (d) Présente une liaison transversale avec le facteur XIII.
 (e) Est clivée par la plasmine.
24. Protéine C
 (a) Les taux sont réduits en cas de carence en vitamine K.
 (b) La carence prédispose à des nécroses cutanées après l'instauration du traitement par anticoagulants oraux.
 (c) Les taux sont liées inversement au taux de protéine S.
 (d) Les taux sont réduits en cas d'affection hépatique.
 (e) La carence est un facteur de risque de thrombose.
25. Leucémie aiguë chez l'enfant
 (a) Est plus susceptible d'être lymphoïde que myéloïde.
 (b) Présente un taux de rémission après chimiothérapie de < 50 %.
 (c) Est plus fréquente chez les enfants atteints du syndrome de Down.
 (d) Son pronostic est plus mauvais si le taux de leucocytes à la présentation est $> 50 \times 10^9/l$.
 (e) Peut se présenter avec des lésions ostéolytiques.
2. (a) Faux. L'insuffisance rénale est habituellement associée à une anémie normochrome normocytaire.
 (b) Par ex. anémie pernicieuse, régime végétarien, après gastrectomie.
 (c) Faux. L'anémie de la maladie chronique est normocytaire ou faiblement microcytaire.
 (d) Vrai.
 (e) Faux.
3. (a) Faux.
 (b) Faux. Insuffisance médullaire = anémie, leucopénie et thrombocytopénie. La LMC se présente avec leucocytose, splénomégalie.
 (c) Vrai. > 95% des patients possèdent un chromosome Philadelphie t(9;22).
 (d) Vrai.
 (e) Vrai.
4. (a) Vrai.
 (b) Faux.
 (c) Faux. La survie médiane atteint 7 ans — 10 ans.
 (d) Vrai. Jusqu'à 30 % de patients.
 (e) Vrai. > 95 % sont des cellules B.
5. (a) Vrai.
 (b) Faux.
 (c) Vrai.
 (d) Vrai.
 (e) Faux. Monocyte souvent augmentés $> 1000 \times 10^9/l$ (leucémie myélomonocytaire chronique).
6. (a) Faux. L'héparine est préférable pendant la grossesse. La warfarine est tératogène.
 (b) Faux. L'INR est utilisé pour la surveillance du traitement par le warfarine.
 (c) Faux.
 (d) Vrai. La protamine est utilisée pour inverser les effets de l'héparine.
 (e) Faux. Trois mois, sauf s'il existe un autre facteur de risque de thrombose.
7. (a) Faux. On utilise du facteur VIII concentré ou du facteur VIII recombinant.
 (b) Faux. Il n'est pas chauffé. La transmission d'une maladie virale est possible, bien que le risque en soit faible.
 (c) Faux. Corticostéroïdes, immunosuppresseurs, splénectomie et gammaglobuline intraveineuse.
 (d) Vrai, particulièrement en conjonction avec l'échange de plasma et si celui-ci est d'abord appauvri en cryoprécipité.
 (e) Vrai.
8. (a) Vrai. Dû au passage transplacentaire d'anticorps IgG maternels.
 (b) Vrai, par ex. Rubéole congénitale, CMV.
 (c) Vrai, par ex. anticorps anti HP 1a.
 (d) Vrai. À cause de la demi-vie des anticorps dérivés de la mère.
 (e) Vrai. Thrombocytopénie avec absence de rayons (TAR).
9. (a) Faux. L'anémie survient seulement en cas d'échec de la compensation médullaire.

2 Réponses

1. (a) Faux. Le MCV est habituellement bas.
 (a) Vrai.
 (b) Faux. Elle est due le plus souvent à une hémorragie.
 (c) Vrai.
 (d) Faux. Le taux de réponse est similaire et lié au temps nécessaire à l'apparition de l'hématopoïèse (5-7 jours).

- (b) Vrai.
 (c) Faux. L'anémie est habituellement acholurique.
 (d) L'hémolyse vraie se produit dans la moelle et le SRE.
 (e) Vrai. Ceci est dû à un dépôt de bilirubine non conjuguée dans le cerveau néonatal.
10. (a) Faux. S'observe fréquemment en cas de maladie parasitaire.
 (b) Vrai.
 (c) Faux. La basophilie est beaucoup plus fréquente.
 (d) Vrai.
 (e) Vrai.
11. (a) Vrai
 (b) Faux. Le trait thalassémique apparaît indépendamment de la grossesse.
 (c) Vrai.
 (d) Vrai.
 (e) Faux. Le nombre de plaquettes est abaissé dans la grossesse.
12. (a) Faux. Les fumeurs peuvent développer une polycythémie secondaire ou isolée.
 (b) Vrai. Ceci est dû à l'hyperuricémie.
 (c) Vrai. Dans environ 5 % des cas.
 (d) Vrai. Dans 213 cas.
 (e) Vrai.
13. (a) Faux. Ils sont une source importante de thromboxane.
 (b) Faux. Les plaquettes sont dépourvues de noyau.
 (c) Vrai.
 (d) Vrai.
 (e) Vrai.
14. (a) Faux.
 (b) Vrai.
 (c) Vrai.
 (d) Faux.
 (e) Vrai.
15. (a) Faux. Lié au sexe.
 (b) Faux, autosomique dominant.
 (c) Faux. 1 chance sur 4.
 (d) Vrai.
 (e) Vrai.
16. (a) Vrai.
 (b) Faux.
 (c) Faux.
 (d) Vrai.
 (e) Faux.
17. (a) Faux. Sélectionné, patient à mauvais risque uniquement.
 (b) Faux. Les enfants tolèrent généralement mieux la procédure que les adultes.
 (c) Vrai.
 (d) Faux. Les produits sanguins utilisés dans les soins de soutien sont irradiés.
 (e) Faux. L'infection à CMV est importante, cependant.
18. (a) Faux. Plus fréquemment cellules B.
 (b) Vrai.
 (c) Vrai.
 (d) Vrai.
 (e) Faux. Ils augmentent.
19. (a) Faux.
 (b) Vrai.
 (c) Vrai.
 (d) Vrai.
 (e) Vrai.
20. (a) Faux. Il s'agit d'une pathologie enzymatique érythrocytaire.
 (b) Vrai.
 (c) Vrai. Leucémie lymphocytaire chronique brute.
 (d) Faux.
 (e) Faux. C'est un facteur de risque de thrombose.
21. (a)
 (b) Faux. Le nombre de plaquettes est habituellement bas.
 (c) Vrai.
 (d) Faux.
 (e) Faux. Habituellement de longue durée.
22. (a) Faux. Les proliférations réactives sont habituellement polyclonales.
 (b) Vrai.
 (c) Vrai.
 (d) Faux.
 (e) Faux. Ils sont découverts dans les érythrocytes après splénectomie.
23. (a) Faux. L'héparine active l'antithrombine.
 (b) Faux.
 (c) Faux.
 (d) Faux.
 (e) Faux.
24. (a) Vrai.
 (b) Vrai.
 (c) Faux.
 (d) Vrai.
 (e) Vrai.
25. (a) Vrai.
 (b) Faux. Les taux de rémissions pour la LLA et la LMA > 90 %.
 (c) Vrai.
 (d) Faux.
 (e) Vrai.

3 Histoires de cas

CAS 1.1

Un homme de race caucasienne âgé de 66 ans fait état d'antécédents de fatigue croissante et de léthargie au cours des 24 mois précédents. Il a récemment perdu son épouse et a consommé plus d'alcool que d'habitude. Son appétit est mauvais et il a perdu 6,35 kg au cours des 3 derniers mois. Son alimentation est variée. Sa fonction intestinale est régulière et il ne signale aucune perte

de sang. Il ne prend aucun médicament. Il n'a jamais été malade auparavant.

À l'examen, on observe de la pâleur mais aucun ictère. Sa pression artérielle s'élève à 135/80. L'examen de l'abdomen, y compris le toucher rectal, est normal et aucune autre anomalie n'est observée.

L'examen hématologique montre :

Hb = 7,6 g/dl

VCM = $38 \mu^3$

CMH = 26

Leucocytes = $8,6 \times 10^9/l$

Plaquettes = $490 \times 10^9/l$

VS = 83 mm/h

Questions

- Quel est le diagnostic différentiel ?
- Quel traitement proposez-vous ?

Réponses

Des antécédents d'anorexie et de perte de poids évoquent une affection maligne occulte. L'anémie macrocytaire évoque une carence en fer et l'augmentation du nombre de plaquettes évoque une cause hémorragique. L'augmentation de la VS renforce le diagnostic d'affection maligne sous-jacente.

Une anamnèse d'alimentation adaptée et d'alcool doit être prise en considération, bien que l'alcool provoque une anémie macrocytaire. Une mauvaise alimentation provoque également une carence en acide folique en B₁₂ qui aurait également provoqué une anémie macrocytaire.

Traitement : diagnostic et traitement

Un diagnostic plus poussé doit comporter un dosage de la ferritine, de la B₁₂ sérique et du folate sérique. Il y a lieu d'effectuer également des analyses de l'urée, des électrolytes et des tests fonctionnels hépatiques. Il faut rechercher la cause de l'hémorragie, même si l'examen physique n'apporte pas d'indices sur l'origine de l'hémorragie. Dès confirmation de la carence martiale, une exploration endoscopique et/ou radiologique du tractus gastro-intestinal est indiquée.

La ferritine sérique était abaissée à 5 $\mu g/l$, confirmant la carence martiale. L'endoscopie gastro-intestinale supérieure a révélé un ulcère gastrique malin qui a été réséqué avec succès.

CAS 1.2

Un homme de 71 ans se plaint de dorsalgie. Celle-ci est présente depuis plus de trois mois et est plus intense dans le bas du dos. Il a aussi développé une douleur abdominale haute et de la constipation au cours du dernier mois. Il n'a jamais été gravement malade auparavant. Son appétit est mauvais et il a perdu 6,35 kg au cours du mois précédent. Son traitement médicamenteux comporte des analgésiques (paracétamol et ibuprofène).

À l'examen, on observe de la pâleur. Sa pression artérielle est légèrement augmentée (160/100). À l'examen d'urine, on observe une protéinurie 2+.

Les explorations montrent :

Hb = 8,6 g/dl

Leucocytes = $9,5 \times 10^9/l$

Plaquettes = $65 \times 10^9/l$

VS = 110 mm/h

Frottis sanguin : Rouleaux.

Présence de modifications leucoérythroblastiques.

Questions

- Quel est le diagnostic différentiel ?
- Quels sont les examens supplémentaires indiqués ?

Réponses

Une histoire de douleur dorsale d'apparition récente, accompagnée de perte d'appétit et de perte de poids, évoque une infiltration maligne du squelette. La douleur abdominale et la constipation évoquent une hypercalcémie.

La protéinurie évoque une néphropathie. Il n'y a pas d'antécédent d'obstruction prostatique. La VS très élevée évoque un myélome ou un carcinome avec métastases osseuses. Les examens supplémentaires doivent inclure l'urée et les électrolytes, la clairance de la créatinine, la calcémie et le taux sérique de phosphatase alcaline. Des examens du dos sont nécessaires. Une électrophorèse des protéines sériques et urinaires est nécessaire pour exclure un myélome.

Un test de l'antigène prostatique spécifique (PSA) est nécessaire pour exclure un carcinome de la prostate est requis. Le taux de calcium de ce patient était augmenté à 3,6 mmole/l et le patient était en insuffisance rénale (créatinine sérique 860 mmole/l).

La phosphatase alcaline sérique était normale ce qui correspond à un myélome plutôt qu'à des dépôts secondaires. Une étude du squelette, de la moelle osseuse, du taux de paraprotéine sérique et urinaire, de la microglobuline sérique est indiquée (voir Chapitre 24).

CAS 1.3

Une femme de race caucasienne âgée de 64 ans se plaint d'une sensation de fatigue augmentant progressivement. Elle souffre du froid plus qu'auparavant. Elle a aussi la langue sèche. Au cours des deux derniers mois, elle s'est plainte d'une sensation d'engourdissement dans les pieds. Sa sœur souffre d'hypothyroïdie. Elle mange normalement.

À l'examen, on observe de la pâleur mais un très léger ictère. Sa langue est rouge et hypertrophiée, sa chevelure est grise. La glande thyroïde est cliniquement normale. Elle présente une diminution du toucher et le sens de la position des articulations des orteils et des chevilles est absent. Le reste de l'examen neurologique est normal.

Les explorations montrent :

Hb = 6,4 g/dl

VCM = $131 \mu^3$

Leucocytes = $3,1 \times 10^9/l$

Plaquettes = $63 \times 10^9/l$

Questions

- Quel est le diagnostic différentiel ?
- Quels sont les examens supplémentaires nécessaires ?
- Quel traitement proposez-vous ?

Réponses

Cette dame présente un tableau clinique classique d'anémie pernicieuse (p. 37).

Les examens supplémentaires nécessaires figurent à la page 38. Le traitement comporte de l'hydroxocobalamine (1 mg en intramusculaire) immédiatement suivie par des injections de B₁₂ supplémentaires. Il est important de donner de l'acide folique avant de donner de la B₁₂, car ceci pourrait précipiter la neuropathie.

Index

Les numéros de pages en italiques se réfèrent aux figures ; les numéros en gras se réfèrent aux tableaux. le classement alphabétique est effectué lettre par lettre.

A

ABO

antigènes/anticorps 172, 173
incompatibilité 175-177
acanthocytes 41, *164*
aciclovir 186
acide folinique 63
acide folique **14**, 56, 62, 63
 carence: 57, 62
 traitement 62, 70, 165
acide tranexamique 138, 145
acide transrétinoïque (ATRA) 105
activateur du plasminogène semblable à l'urokinase (UPA, urokinase) 135, 153
activateur du plasminogène tissulaire (TPA) 134, 135, 153
adénopathie 32, 33, 116, *117*
ADN, anomalies 38
adriamycine *voir daunorubicine*
affections malignes 160-161, 186
 hématologiques 90-92
aide psychosociale 186
albumine, solution 175
allopurinol 95, 109, 113, 130, 157
amoxicilline 45
amphotéricine 186
amyloïdose 112, 113, 169
anagrélide 129
analyse chromosomique 37
ananhèse clinique 32
anasarque foeto-placentaire: 78, 177
anémie 32
 classification **36**

 dans la grossesse 164-165
 dans la maladie systémique 160, 161, 164, 168
 maladie chronique (AMC) 160, 161, 168
 voir aussi types spécifiques
anémie aplasique 86-87, 192
anémie de Diamond-Blackfan 87
anémie de Fanconi 86, 87
anémie dysérythropoïétique congénitale 88
anémie hémolytique (AH) 65-84, 192
 acquise **66**, 74-76
 auto-immune 74-75, 160, 161, 168
 auto-immune chaude 74
 auto-immune froide 74-75
 classification **66**
 immune induite par médicaments 75
 héréditaire **66**, 70-71, 77-84
 iso-immune 75
 microangiopathique (AHMA) 75, 160, 168
 non sphérocytaire chronique (AHNSC) 71
anémie leuco-érythroblastique *160*
anémie macrocytaire 62-63, 191
anémie mégaloblastique (AM) 55-63
anémie pernicieuse (AP) 57, 195
anémie réfractaire **98**
 avec excès de blastes (AREB) **98**, 99
 avec excès de blastes en transformation (AREB-t) **98**, 99
 avec sidéroblastes en anneaux **98**
anémie sidéroblastique 52-53
anesthésie à l'oxyde nitreux (N₂O) 63
antibiotiques 186
anticoagulation 149, 155-158, 191
anticorps anti-D 140, **173**, 177
anticorps hétérophiles 45

anticorps monoclonaux 184
antigènes
 leucocytaires humains (HLA) 28
 voir aussi ABO
antiglobuline, test (de Coombs) 74
anti-inflammatoires non stéroïdiens 141
antilymphocytaire, globuline (GAL) 87
anti-oncogènes 90
antiplaquettaire, traitement 153
antiplasmine α₂ 134, 135
antithrombine (AT) 132, 149, 156
 carence 153
apoptose, inhibition 90
APSAC (complexe activateur de la streptokinase du plasminogène acétylé) 153
arthrite rhumatoïde (AR) 160, 161
aspirine: 79, 153, 157, 165
 action sur les plaquettes 17, **134**, 140
 dans les troubles myéloprolifératifs 127, 129
 effets défavorables **71**, **141**, 144
azathioprine 74, 87, 140
azidothymidine (AZT) 45

B

basophile, ponctuation 41
basophiles 20, 21
basophilie 44
BCNU 112, **184**
Bence-Jones, protéine 112, 113
Bernard-Soulier, syndrome: 17, **141**
biphosphonates 113
bléomycine 116, **184**
busulfan 184

C

cancer *voir affections malignes*
 carbimazole 86, 164
 cellules cibles 41, 49, 82, 129, 164
 cellules en ampoule 71
 cellules en crayon 41, 49
 cellules en panier 41
 cellules érythroïdes 11
 cellules falciformes 41, 82
 cellules falciformes, maladie à 82-83
 cellules falciformes/maladie à hémoglobine C (HbSC) 83, 84
 cellules falciformes/ β -thalassémie 83
 cellules présentant l'antigène (CPA) 24, 28, 29
 cellules progénitrices 8, 9
 cellules souches, hématopoïétiques 8, 9, 192
 cellules souches, transplantation (TCS) 179-181, 192
 allogénique 95, 105, 113, 180, 181
 autologue 180, 181
 sang du cordon 180
 sang périphérique (TCSP) 105, 113, 181
 cellules tueuses naturelles 29
 chimiothérapie 149, 180, 184
 dans la leucémie 95, 103, 105, 109
 dans les lymphomes 116, 117, 121-122
 dans les myélodysplasies 99
 dans les myélomes 112
 dans les troubles myéloprolifératifs 127, 129, 130
 chlorambucil 75, 109, 121, 184
 chloramphénicol 71, 86
 2-chlorodésoxyadénosine 122, 184
 chlorpromazine 44, 86
 Christmas, maladie de (hémophilie B) 145, 175
 ciprofloxacine 186
 clonalité, preuves de 91
 clozaril 44
 coagulation
 dans la grossesse 165
 épreuves de laboratoire 134, 135
 facteurs 133
 défauts 32, 39
 préparations 174
 facteurs régulateurs 134
 inhibiteurs, acquis 149
 intravasculaire disséminée (CID) 39, 148-149, 165, 193
 troubles 143-149, 161
 colistine 186
 complément 29, 30
 complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) 28, 29
 Coombs (antiglobuline), test de 74
 corticostéroïdes 74, 87, 109, 140
 cotrimoxazole 45, 71, 180, 186
 C-reactive protein (CRP) 36
 Creutzfeldt-Jakob, maladie de, nouvelle variante (nvCJD) 175, 176
 crise aplasique 82, 87, 168
 cyclophosphamide 180, 184
 utilisation comme immunosuppresseur 74, 75, 140
 dans les affections malignes 105, 112, 121
 cyclosporine 74, 87, 140
 cytomegalovirus (CMV) 45, 168, 172, 174, 180

cytométrie en flux 37
 cytosine arabinoside 63, 105, 184

D

dacarbazine 116
 dapsone 71, 75
 daunorubicine (adriamycine) 105, 112, 116, 121, 184
 déféripone 52, 79
 déferoxamine (DFX) 52, 79
 desmopressine 144, 145
 désoxycytosine 184
 dexaméthasone 112, 184
 dipyridamole 17, 140
 DMT-1 (N-ramp 2) 48
 Doehle, corps de 44
 durée de vie érythrocytaire moyenne 66
 dysfibrinogénémie 145
 dyskératose congénitale 86, 87

E

échinocytes 41, 71, 164
 effet de la transplantation contre la leucémie 180
 elliptocytose héréditaire (EH) 70
 endoscopie gastro-intestinale 34
 enfants, leucémie aiguë 105, 193
 éosinophiles 20, 21
 éosinophilie 44, 192
 Epstein Barr, virus (EBV) 45, 90, 116, 120
 érythrocytes 14, 176
 anomalies 41
 anomalies enzymatiques 71
 antigènes/anticorps 172-173
 appauvris en leucocytes 174
 aplasie 87, 160, 161
 don autologue 174
 destruction 66, 67
 fragmentation 41, 75, 140
 indices 20, 36
 membrane 14, 16
 anomalies héréditaires 70
 métabolisme 14, 16
 optimal additive solution (OAS) 174
 radio-marqués 33-34, 67
 transfusion 173-174
 érythrocytose *voir polycythémie*
 érythromycine 186
 érythropoïèse inefficace 14
 érythropoïétine (EPO) 8
 dans la polycythémie 127
 dans les néphropathies 164
 fonction 9, 14, 15
 thérapeutique 99, 160, 164, 184
 étoposide 99, 105, 184
 évaluation au laboratoire 35-39
 Evans, syndrome d' 74
 examen physique 32-33
 examens spéciaux 33-34, 37-39

F

facteur
 V Leiden 152
 VIII

carence 144, 145
 préparation 174, 175
 IX, carence 145, 175
 XI, carence 145
 de croissance
 fonction 8, 9, 10, 20
 transduction du signal 8, 10
 utilisation thérapeutique 180, 184, 185
 de nécrose tumorale (FNT) 8, 20, 112
 de von Willebrand (FvW) 132, 133, 134, 140
 intrinsèque (FI) 56-58
 stimulant la formation de colonies de granulocytes (G-CSF) 8, 9
 traitement 87, 98-99, 184, 185
 stimulant la formation de colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) 8, 9
 traitement 87, 99, 184, 185
 stimulant la formation de colonies de macrophages 8, 9
 Felty, syndrome de 161
 fer 14, 47-53
 carence 48-49, 164, 165, 191, 195
 physiologie 48
 surcharge 52, 79, 98, 176
 traitement 49, 76
 ferritine sérique 14
 fibrine 133, 134, 135
 produits de la dégradation 134, 135, 149
 fibrinogène, carence 145
 fièvre méditerranéenne, familiale 169
 fluconazole 186
 fludarabine 75, 99, 109, 122, 184
 folate *voir acide folique*
 foscarnet 180

G

Gaisböck, syndrome de 127
 gammopathie monoclonale
 bénigne 113
 de signification indéterminée (GMSI) 113
 ganciclovir 180
 Gaucher, maladie de 44, 45
 gènes de la globine 15, 78
 gènes suppresseurs de tumeur 90
 globules blancs *voir leucocytes*
 globules rouges *voir érythrocytes*
 glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), carence 71
 gransitron 184
 granules sidérotiques 41
 granulocytes 19-21
 troubles 44
 grossesse 156-157, 163-165, 191, 192
 groupes de différenciation, antigènes 28, 187

H

haptoglobines 66, 67
 Heinz, corps de 71
 HELLP, syndrome 165
 hématinique 14
 hématocrite 20
 hématopoïèse 7-11
 hémochromatose, primaire (génétique) 52
 hémoglobine 14, 20
 adultes (HbA) 14
 courbe de dissociation 15

- déficits génétiques 77-84
 électrophorèse 51
 fœtale (HbF) 14
 maladie 11 78
 sicklémie (HbS) 14, 82, 83
- hémoglobininurie
 paroxystique froide 75
 paroxystique nocturne 76
- hémolyse, intravasculaire 67
- hémopathie maligne 54-55
- hémophilie
 A 144, 175
 B 145, 175
- hémostase 8, 9
 évaluation 9, 11
 contrôle 8-9, 10
- hémostase 131-135
 troubles de 39, 137-141, 164, 168
- Henoch-Schönlein, purpura de 138
- héparine 134, 140, 149, 156-158
 à bas poids moléculaire (HBW) 156, 157
 non fractionnée (HNF) 156
- hépatite virale 79, 145, 164, 165, 168
- hexose monophosphate, shunt 14
- HPE 48, 52
- hirudine 158
- histiocytose des cellules de Langerhans (HCL)
 44-45
- Howell-Jolly, corps de 41, 82, 129
- hybridation par fluorescence *in situ* (FISH) 37, 92
- hydroxocobalamine 59, 195
- hydroxydaunorubicine (adriamycine) 184
- hydroxyurée (hydroxycarbamide) 63, 83, 95, 184
 dans les troubles myéloprolifératifs 128, 129, 130
- hyperthyroïdie 164
- hypothyroïdie 164
- I**
- idarubicine 99, 184
- imagerie par résonance magnétique (IRM) 33
- immunodéficience 45, 192, 193
- immunoglobulines 28, 29, 30
 de surface (sIg) 28
 intraveineuses 138, 140, 165, 175
- infections 32, 82, 180, 183-186
 à protozoaires 169
 aspects hématologiques 75, 167-169
 bactériennes 168
 fongiques 168
 transmission 176
- inflammation 159-161
- inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (IFT)
 134
- interféron α 79, 95, 112, 129, 184
- interleukine
 -1 (IL-1) 8, 19
 -3 (IL-3) 8
 -5 (IL-5) 8, 9, 20
 -6 (IL-6) 8, 9, 112
- international normalized ratio (INR) 157
- intoxication par le plomb 53
- iphosphamide 184
- iron-responsive-element-binding protein (IRE-BP) 48
- isoniazide 53, 87
- itraconazole 186
- L**
- L-asparaginase 105, 149, 184
- Leishman-Donovan, corps de 169
- leishmaniose 169
- leucémie
 aiguë 95, 101-106, 185, 193
 voir aussi types spécifiques
- leucémie à plasmocytes 114
- leucémie à tricholeucocytes 109
- leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) 102, 103, 105
- leucémie lymphocytaire chronique (LLC) 107-109, 191
- leucémie myéloïde (myéloblastique) aiguë (LMA) 102, 103, 104, 105
- leucémie myéloïde chronique (LMC) 93-95, 125, 191
- leucémie myéomonocytaire chronique (LM-MC) 93-95, 125, 191
- leucémie prolymphocytaire 109
- leucocytes 20
 dans les maladies systémiques 160, 161, 165
 nombre 20, 36
 transfusion 174
 troubles bénins 44-45
- leucopénie 32, 184
- lupus anticoagulant, syndrome 153, 161
- lupus érythémateux disséminé (LED) 153, 161
- lymphocytes 20, 28
 B 27-29
 CD4⁺T 28, 29, 45
 CD8⁺T 28, 29
 T 27-29
 troubles 45
- lymphocytose 45, 168
- lymphome 115-122
 voir aussi types spécifiques
- lymphome à petits lymphocytes 120
- lymphome de Burkitt (LB) 90, 120-121
- lymphome de Hodgkin (maladie) 90, 115-117
- lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) 70
- lymphome folliculaire 120
- lymphome leucémie à cellules T de l'adulte (LTA) 90, 120, 121
- lymphome lymphoplasmocytaire 120
- lymphome non hodgkinien (LNH) 115, 119-122, 192
- lymphopénie 32, 45, 168
- M**
- macrocytes 36, 164
- macroglobulines 134, 135
- malabsorption 57, 62
- maladie
 à cellules falciformes 82-83
 à hémagglutinines froides 75
 à hémoglobine C (HbSC) 83, 84
 de Christmas (hémophilie B) 145, 175
 de Creutzfeldt-Jakob, nouvelle variante (nvCJD) 175, 176
 de Gaucher 44, 45
 de Rendu-Osler 138
- de stockage lysosomal 44
- de von Willebrand 145, 175
- du greffon contre l'hôte (MGCH) 176, 180, 181
- endocrinienne 164
- granulomateuse chronique 44
- hématologique héréditaire 38
- hémolytique du fœtus/nouveau-né (MHFN)
 173, 176-177
- hémorragique du nouveau-né 149
- hépatique 148, 164-165, 174
- lymphome de Hodgkin 90, 115-117
- rénale 164
- résiduelle minimale 91-92
 voir aussi anémie
- malaria 41, 75, 168, 175
 falciparum 77, 82
- mastocytes 21
- médecine nucléaire, études 33-34
- mégacaryocytes 11, 14-15
- mégalo blasts 58
- melphalan 90, 112, 184
- 6-mercaptopurine 63, 99, 105, 184
- métamyélocytes 11, 19
- méthotrexate 63, 105, 184
- méthylôpa 75
- 5-méthyltétrahydrofolate (methylTHF) 56, 62
- métoclopramide 184
- microcytes 41
- mitoxantrone 184
- moelle osseuse
 aspiration 8, 11, 37, 180
 cellules, tests sur 37
 insuffisance 85-88, 180, 184
 transplantation 79, 87, 130
 trépano ponction 8, 11, 37
- monocytes 19-20, 24
 troubles 44
- monocytose 44
- mononucléose infectieuse 45, 168
- monospot, test 45
- mustine 90
- myéloblastes 7, 8, 16
- myélocytes 11, 19
- myélodysplasie (MDS) 97-99, 192
- myélofibrose (myélosclérose) 125, 129-130
- myéloïdes, cellules 11
- myélome, multiple 111-114, 160, 195
- N**
- n-naphtol 71
- néomercazole 44
- néomycine 186
- neutropénie 32, 44, 168, 184
- neutrophiles 11, 19-20
 troubles fonctionnels 44
- neutrophilie 44
- ninidazole 71
- nœud lymphatique 25, 27
- normoblastes 11
- Northern blotting 39
- O**
- oncogènes 90
- ondansétron 184
- opsonisation 20

ovalocytoses, d'Asie du Sud-Est 70
oxymétholone 87

P

Pappenheimer, corps de 41
paraprotéine 112
paroi vasculaire 132
 anomalies 137-138
parvovirus B19 82, 87, 168
pénicilline 75, 79, 186
phagocytes 20
Philadelphie (Ph), chromosome 94
plaquettes 14-15, 17, 192
 dans l'hémostasie 132-133
 dans la grossesse 165
 dans les maladies systémiques 161
 nombre élevé 128, 129
 tests fonctionnels 135
 transfusion 174, 177
 troubles fonctionnels 137-141, 174
plasma
 échanges 140
 frais congelé (PFC) 174, 177, 191-192
 viscosité 36
plasminine 134-135
plasminogène 134-135
plasmocytome solitaire 114
poikilocyte en goutte 41
polyarthrite noueuse 161
polycythémie
 pseudo- 126, 127
 rubra vera (PRV) 125-127, 192
 secondaire/réactionnelle 127, 160, 164
pouture basophile 41
prednisolone 74, 87, 105, 112, 121
 dans la thrombocytopénie 138, 140
pré-éclampsie 165
prénatal, diagnostic 79
primaquine 71
probénécid 71
promyélocytes 11, 19
pronormoblastes 8
propylthiouracile 164
prostacycline 17, 132
protéine C (PC) 134, 149, 152, 153, 193
 carence 152-153
protéine S 134, 153
 carence 153
prothrombine 133
 temps de (TP) 39, 134, 157
pseudo-cellules de Pelger 98, 99
purpura post-transfusionnel 140
purpura thrombocytopénique
 immunitaire (PTI) 165, 175
 thrombotique (PTT) 140-141, 168, 174
pyridoxine 53
pyriméthamine 62
pyropoikilocytose, héréditaire 70
pyruvate kinase, carence en 71

Q

quinidine 75
quinine 140

R

radiothérapie 113, 186
 profonde 113, 121-122
rate 25
Raynaud, phénomène de 75
rayons X 33
réaction
 de polymérase en chaîne (PCR) 38-39, 92
 immunitaire 28
 leucénoïde 44
REAL, classification 123
récepteur de cellule T (RCT) 28, 29
Reed-Sternberg (RS), cellules de 116
Rendu-Osler, maladie de 138
réticulocytes 14, 16, 20
Rhésus, maladie 177
ribavirine 79

S

salazopyrine 71
sang
 cellules, périphériques 14
 complet 173
 frottis 36
 groupage/tests de compatibilité 172-173
 hémogramme 20, 36
 produits 172, 173-174
 transfusion 171-177
 viscosité, totale 36
SIDA 45, 121
sidéoblastes, en anneau 52, 53
Southern blotting 38
sphérocytes 41
sphérocytose héréditaire (SH) 70
splénectomie 70, 79, 130, 140, 186
splénomégalie 34
stibophène 71
stomatocytes 41
sulfamidés 44, 71, 86, 157
sulfate de protamine 157
sulfapyrazone 17
syndrome
 5q- 98
 de Bernard-Soulier 17, 141
 d'Evans 74
 de Felty 161
 de Gaisböck 127
 de Trousseau 161
 HELLP 165
 hémolytique urémique (SUH) 140-141, 168, 174
 hémophagocytaire 45
 voir aussi lupus anticoagulant
système réticulo-endothélial (SRE) 23-25

T

taux d'hémoglobine corpusculaire moyen (MCH) 20, 36
techniques moléculaires 38-39
télangiectasie, hémorragique héréditaire 138
temps
 de céphaline activé 39, 134
 de lyse du caillot d'euglobuline 134
 de saignement 134

test de fragilité osmotique 70
thalassémie 77-79
thioguanine 99, 105, 184
thrombasthénie de Glanzmann 17, 141
thrombine 132, 133, 134, 193
 temps (TT) 39, 134
thrombocythémie essentielle (TE) 125, 127-129
thrombocytopénie 32, 137-141, 174
 allo-immune 140
 auto-immune 138-140
 congénitale 138
 dans les maladies systémiques 161, 168
 de la gestation 165
 immune 46, 138-140, 161
 néonatale 192
thrombocytose 161, 168
thrombomoduline 132, 133-134, 152
thrombophilie 152-153
thrombopoïèse 14-15
thrombopoïétine 8, 9, 15, 184
thrombose 39, 151-154, 192
 artérielle 152-154
 veineuse 152, 153, 154
ticlopidine 153
tomodensitométrie (TDM) 33
tomographie par émission de positons (PET) 34
trait falciforme 83
traitement fibrinolytique 153-154
traitements biologiques 184
transcobalamine (TC)
 I 56, 94
 II 56, 62-63
transferrine 48
transformation, maligne 90, 91
triméthoprime 62
troubles
 autosomiques récessifs 38, 192
 des tissus conjonctifs 161
 histiocytaires 44
 myéloprolifératifs (TMP) 125-130
Trousseau, syndrome de 161

U

ultrasons 33

V

VII, infection à 45, 144, 168
vinblastine 116, 184
vincristine 105, 112, 121, 140, 184
vindésine 184
virus
 de la leucémie humaine à cellules T (HTLV-1) 90, 120
 infections 168, 176
vitamine
 B₆ 53
 B₁₂ 56, 195
 carence 55-59
 physiologie 56
 sérique 14, 165
 C 48, 52, 79
 K 71, 149, 157
 carence 149
vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS) 36

- voie
de la glycolyse 14, 16
fibrinolytique 134-135
- volume corpusculaire moyen (CVM) 20, 36
causes d'augmentation 63
- von Willebrand
facteur de (FvW) 132, 133, 134, 140
maladie de 145, 175
- W**
———
- Waldenström, macroglobulinémie de 114, 120
- warfarine 76, 157

Table des matières

AVANT-PROPOS	5
CHAPITRE 1	
Hématopoïèse : physiologie et anatomie pathologique	7
1. DÉFINITIONS ET SITES D'ACTIVITÉ	8
2. CELLULES SOUCHES ET PROGÉNITEURS	8
3. FACTEURS DE CROISSANCE	8
3.1 <i>Transduction du signal</i>	8
4. ÉVALUATION DE L'HÉMATOPOÏÈSE	9
CHAPITRE 2	
Cellules sanguines normales I : globules rouges et plaquettes	13
1. CELLULES DU SANG PÉRIPHÉRIQUE	14
1.1 <i>Globules rouges (érythrocytes)</i>	14
2. PLAQUETTES	14
2.1 <i>Thrombopoïèse</i>	14
CHAPITRE 3	
Cellules sanguines normales II : granulocytes	19
1. FONCTION DES GRANULOCYTES	20
2. NEUTROPHILES	20
3. ÉOSINOPHILES	20
4. BASOPHILES	21
CHAPITRE 4	
Cellules sanguines normales III : monocytes et système réticulo-endothélial	23
1. MONOCYTES	24
2. SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL	24
CHAPITRE 5	
Cellules sanguines normales IV : lymphocytes	27
1. RÉPONSE IMMUNITAIRE	28
2. CELLULES TUEUSES NATURELLES	29
3. IMMUNOGLOBULINES	29
4. COMPLÉMENT	29
CHAPITRE 6	
Évaluation clinique	31
1. ANAMNÈSE	32
1.1 <i>Anémie</i>	32
1.2 <i>Leucopénie</i>	32
1.3 <i>Thrombocytopénie</i>	32
1.4 <i>Carence en facteurs de coagulation</i>	32
1.5 <i>Autres symptômes</i>	32
1.6 <i>Antécédents familiaux</i>	32
1.7 <i>Antécédents de prise de médicaments</i>	32
1.8 <i>Interventions chirurgicales</i>	32
2. EXAMEN CLINIQUE	32
3. EXAMENS SPÉCIAUX	33

CHAPITRE 7

Examens de laboratoire	35
1. ANALYSES DE ROUTINE	36
1.1 Formule sanguine	36
1.2 Frottis sanguins	36
1.3 Examens de laboratoire spéciaux	36
1.4 Vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS)	36
1.5 Aspiration de la moelle osseuse et trépano-ponction	37
2. EXAMENS SPÉCIALISÉS	37
2.1 Cytométrie en flux	37
2.2 Analyse chromosomique	37
2.3 Anomalies de l'ADN	38
2.4 Techniques moléculaires	38
2.5 Suspicion de troubles de l'hémostase	39
Anomalies érythrocytaires	41

CHAPITRE 8

Affections leucocytaires bénignes : granulocytes, monocytes, macrophages et lymphocytes	43
1. GRANULOCYTES ET MONOCYTES	44
2. MALADIES DE SURCHARGE LYSOSOMIALE	44
3. AFFECTIONS HISTIOCYTAIRES	44
4. SYNDROMES HÉMOPHAGOCYTAIRES	45
5. AFFECTIONS LYMPHOCYTAIRES	45
6. IMMUNODÉFICIENCE	45
7. INFECTION PAR LA VIH ET SIDA	45

CHAPITRE 9

Fer I : physiologie et carence	47
1. RÉPARTITION DU FER DANS L'ORGANISME	48
2. INGESTION, ABSORPTION ET PERTE DE FER	48
3. CARENCE MARTIALE	49
3.1 Causes	49
3.2 Caractéristiques cliniques	49
3.3 Signes biologiques	49
3.4 Autres investigations	49
3.5 Traitement	50

CHAPITRE 10

Fer II : surcharge en fer et anémie sidéroblastique	51
1. SURCHARGE EN FER	52
1.1 Causes	52
1.2 Caractéristiques cliniques	52
1.3 Signes biologiques	52
1.4 Traitement	52
2. ANÉMIE SIDÉROBLASTIQUE	52
2.1 Définition	52
2.2 Classification	53

2.3 Caractéristiques cliniques et biologiques	53
2.4 Traitement	53
2.5 Intoxication par le plomb	53

CHAPITRE 11

Anémie mégaloblastique I : carence en vitamine B₁₂	55
1. BASES BIOCHIMIQUES	56
1.1 Physiologie de la B ₁₂	56
2. CAUSES DE CARENCE EN B ₁₂	56
2.1 Alimentation inappropriée	56
2.2 Malabsorption	57
2.3 Caractéristiques cliniques	57
3. SIGNES BIOLOGIQUES	58
4. EXAMENS DESTINÉS À RECHERCHER LES CAUSES DE CARENCE EN B ₁₂	58
5. TRAITEMENT	59

CHAPITRE 12

Anémie mégaloblastique II : carence en acide folique et autres anémies macrocytaires	61
1. PHYSIOLOGIE	62
2. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES	62
3. CAUSES DE CARENCE EN ACIDE FOLIQUE	62
4. EXAMENS DE RECHERCHE DES CAUSES DE CARENCE EN ACIDE FOLIQUE	62
5. TRAITEMENT	62
6. AUTRES CAUSES D'ANÉMIE MÉGALOBLASTIQUE	62
7. CAUSES DE MACROCYTOSE	63

CHAPITRE 13

Anémies hémolytiques I : généralités	65
1. PHYSIOLOGIE DE LA DESTRUCTION DES ÉRYTHROCYTES	66
2. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES	66
3. SIGNES BIOLOGIQUES	66

CHAPITRE 14

Anémies hémolytiques II : anomalies héréditaires membranaires et enzymatiques	69
1. ANOMALIES MEMBRANAIRES	70
1.1 Sphérocytose héréditaire (SH)	70
1.2 Elliptocytose héréditaire (EH)	70
1.3 Ovalocytose de l'Asie du Sud-Est	70
2. ANOMALIES ENZYMATIQUES	71
2.1 Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)	71
2.2 Carence en pyruvate kinase	71

CHAPITRE 15

Anémies hémolytiques III : acquise	73
1. ANÉMIE HÉMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE	74
1.1 Anémie hémolytique auto-immune à anticorps chauds	74
1.2 Anémie hémolytique auto-immune à anticorps froids	74
2. ANÉMIE HÉMOLYTIQUE ISO-IMMUNE	75
3. ANÉMIE HÉMOLYTIQUE IMMUNE INDUITE PAR DES MÉDICAMENTS ..	75
4. SYNDROMES DE FRAGMENTATION DES ÉRYTHROCYTES	75
5. INFECTIONS	75
6. AGENTS CHIMIQUES ET PHYSIQUES	75
7. HÉMOGLOBINURIE NOCTURNE PAROXYSTIQUE	76
7.1 Traitement	76

CHAPITRE 16

Anémies hémolytiques IV : anomalies héréditaires de l'hémoglobine	77
1. THALASSÉMIES	78
1.1 Thalassémie α	78
1.2 Thalassémie β	78
2. DIAGNOSTIC PRÉNATAL DES ANOMALIES DE L'HÉMOGLOBINE	79

CHAPITRE 17

Anémies hémolytiques V : anomalies héréditaires de l'hémoglobine — maladie à cellules falciformes	81
1. ANÉMIE À CELLULES FALCIFORMES	82
1.1 Caractéristiques cliniques	82
1.2 Signes biologiques	82
1.3 Traitement	83
2. TRAIT DÉPRANOCYTAIRE	83
3. AUTRES TROUBLES DRÉPANOCYTAIRES	83
4. AUTRES ANOMALIES STRUCTURELLES DE L'HÉMOGLOBINE	84

CHAPITRE 18

Insuffisance médullaire	85
<i>Caractéristiques cliniques</i>	86
<i>Signes biologiques</i>	86
<i>Diagnostic différentiel</i>	86
<i>Traitement</i>	86
1. ANÉMIE APLASTIQUE	86
1.1 Étiologie et pathogénie	86
1.2 Caractéristiques cliniques	86
1.3 Signes biologiques	87
1.4 Traitement spécifique	87
2. APLASIE ÉRYTHROCYTAIRE	87
2.1 Caractéristiques cliniques et biologiques	87
2.2 Traitement	87
3. ANÉMIES DYSÉRYTHROPOÏÉTIQUES CONGÉNITALES	88

CHAPITRE 19

Hémopathies malignes : mécanismes de base	89
1. NÉOPLASIES	90
1.1 Causes de néoplasie	90
1.2 Mécanismes de la transformation maligne	90
2. PREUVE DE CLONALITÉ	91
2.1 Maladie résiduelle	91
3. TECHNIQUES	92

CHAPITRE 20

Leucémie myéloïde chronique	93
1. ÉTIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE	94
2. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES	94
3. EXAMENS DE LABORATOIRE	94
4. ÉVOLUTION ET PROGRESSION	94
5. TRAITEMENT	95
5.1 Phase chronique	95
5.2 Phase aiguë	95

CHAPITRE 21

Myélodysplasie	97
1. ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE	98
2. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES	98
3. EXAMENS DE LABORATOIRE	98
4. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	98
5. ÉVOLUTION ET PROGRESSION	98
6. TRAITEMENT	98

CHAPITRE 22

Leucémie aiguë	101
1. CLASSIFICATION	102
2. ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE	102
3. INCIDENCE	102
4. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES	102
5. EXAMENS DE LABORATOIRE	102
6. TRAITEMENT	103
6.1 Leucémie myéloïde aiguë	105
6.2 Leucémie lymphoblastique aiguë	105
6.3 Transplantation de cellules souches	105
7. PRONOSTIC	106
7.1 Leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfant	106
7.2 Leucémie myéloïde aiguë et leucémie lymphoblastique aiguë de l'adulte	106

CHAPITRE 23

Leucémie lymphocytaire chronique	107
1. ÉTIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE	108
2. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES	108
3. EXAMENS DE LABORATOIRE	108

4. ÉVOLUTION ET PROGRESSION	109	2.3 Signes biologiques	127
5. TRAITEMENT	109	2.4 Diagnostic différentiel	127
6. VARIANTES DE LA LEUCÉMIE LYMPHOCYTAIRE CHRONIQUE	109	2.5 Traitement	127
CHAPITRE 24		2.6 Pronostic	127
Myélome	111	3. THROMBOCYTHÉMIE ESSENTIELLE	127
1. INCIDENCE	112	3.1 Étiologie et physiopathologie	128
2. ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE	112	3.2 Caractéristiques cliniques	128
3. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES	112	3.3 Examens de laboratoire	128
4. EXAMENS DE LABORATOIRE	112	3.4 Traitement	129
5. TRAITEMENT	112	3.5 Pronostic	129
6. TROUBLES APPARENTÉS	113	4. MYÉLOFIBROSE AVEC SPLÉNOMÉGALIE MYÉLOÏDE	129
CHAPITRE 25		4.1 Étiologie et physiopathologie	129
Lymphomes I : lymphome de Hodgkin (maladie de Hodgkin)	115	4.2 Caractéristiques cliniques	129
1. ÉTIOLOGIE ET ÉPIDÉMIOLOGIE	116	4.3 Signes biologiques	129
2. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE	116	4.4 Traitement	130
3. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES	116	4.5 Pronostic	130
4. EXAMENS DE LABORATOIRE	116	CHAPITRE 28	
5. STADIFICATION	116	Anomalies de l'hémostase	131
6. TRAITEMENT	116	1. LA PAROI VASCULAIRE	132
7. RÉCIDIVE	117	2. LES PLAQUETTES	132
8. PRONOSTIC	117	3. FACTEURS DE COAGULATION	133
CHAPITRE 26		4. FACTEURS RÉGULATEURS DE LA COAGULATION	134
Lymphome II : lymphome non hodgkinien	119	5. LA VOIE FIBRINOLYTIQUE	134
1. ÉTIOLOGIE ET ÉPIDÉMIOLOGIE	120	6. TESTS DE COAGULATION AU LABORATOIRE	135
2. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE	120	7. TESTS SPÉCIAUX	135
3. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES	120	CHAPITRE 29	
3.1 Généralités	120	Troubles de l'hémostase : paroi vasculaire et plaquettes	137
3.2 Caractéristiques cliniques des sous-types de lymphome non hodgkinien	120	1. ANOMALIES DE LA PAROI VASCULAIRE	138
4. EXAMENS DE LABORATOIRE	121	1.1 Héritaires	138
5. STADIFICATION	121	1.2 Acquisés	138
6. TRAITEMENT	121	2. PLAQUETTES	138
6.1 Forme agressive	121	2.1 Thrombocytopénie (plaquettes < 140 x 10 ⁹ /l)	138
6.2 Forme indolente	121	3. THROMBOCYTOPÉNIE IMMUNITAIRE	138
6.3 Récidive	122	3.1 Thrombocytopénie auto-immune	138
6.4 Traitements nouveaux	122	3.2 Thrombocytopénie allo-immunitaire	140
7. PRONOSTIC	122	3.3 Autres causes de thrombocytopénie	140
La classification REAL	123	3.4 Troubles de la fonction plaquettaire	141
CHAPITRE 27		CHAPITRE 30	
Affections myéloprolifératives	125	Troubles de la coagulation I : héréditaires	143
1. POLYCYTHÉMIE	126	1. CARENCE EN FACTEUR VIII (HÉMOPHILIE A)	144
2. POLYCYTHÉMIE VRAIE	126	1.1 Caractéristiques cliniques	144
2.1 Étiologie et physiopathologie	126	1.2 Examens de laboratoire	144
2.2 Caractéristiques cliniques	126	1.3 Traitement	144
		1.4 Complications du traitement	144
		2. CARENCE EN FACTEUR IX (HÉMOPHILIE B, MALADIE DE CHRISTMAS)	145

3. MALADIE DE VON WILLEBRAND	145	CHAPITRE 34	
3.1 <i>Caractéristiques cliniques</i>	145	Aspects hématologiques des maladies systémiques I : inflammation — cancer	159
3.2 <i>Diagnostic</i>	145	1. ANÉMIE DES MALADIES CHRONIQUES	160
3.3 <i>Traitement</i>	145	1.1 <i>Pathogénie</i>	160
4. AUTRES MALADIES	145	1.2 <i>Traitement</i>	160
CHAPITRE 31		2. AFFECTION MALIGNÉ	160
Troubles de la coagulation II : acquis	147	2.1 <i>Anémie</i>	160
1. MALADIE HÉPATIQUE	148	2.2 <i>Autres causes</i>	160
2. COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSÉMINÉE	148	3. TROUBLES DES TISSUS CONJONCTIFS	161
2.1 <i>Caractéristiques cliniques</i>	148	3.1 <i>Anémie</i>	161
2.2 <i>Examens de laboratoire</i>	149	3.2 <i>Leucocytes</i>	161
2.3 <i>Traitement</i>	149	3.3 <i>Plaquettes</i>	161
3. AUTRES TROUBLES ACQUIS DE LA COAGULATION	149	3.4 <i>Modifications de la coagulation</i>	161
3.1 <i>Médicaments</i>	149	CHAPITRE 35	
3.2 <i>Inhibiteurs acquis de la coagulation</i>	149	Aspects hématologiques des maladies systémiques II : rein, foie, glandes endocrines — grossesse	163
3.3 <i>Carence en vitamine K</i>	149	1. NÉPHROPATHIE	164
3.4 <i>Maladie hémorragique du nouveau-né</i>	149	1.1 <i>Anémie</i>	164
CHAPITRE 32		1.2 <i>Polycythémie</i>	164
Thrombose et thrombophilie	151	1.3 <i>Anomalies de l'hémostase</i>	164
1. THROMBOSE	152	2. MALADIE ENDOCRINIENNE	164
1.1 <i>Thrombose artérielle</i>	152	2.1 <i>Anémie</i>	164
1.2 <i>Thrombose veineuse</i>	152	3. MALADIE HÉPATIQUE	164
2. THROMBOPHILIE	152	3.1 <i>Anémie</i>	164
2.1 <i>Thrombophilie héréditaire</i>	152	3.2 <i>Plaquettes et hémostase</i>	165
2.2 <i>Thrombophilie acquise</i>	153	4. ASPECTS HÉMATOLOGIQUES DE LA GROSSESSE	165
3. SYNDROME DU LUPUS ANTICOAGULANT	153	4.1 <i>Anémie</i>	165
4. TRAITEMENT ANTIPLAQUETTAIRE	153	4.2 <i>Leucocytes</i>	165
4.1 <i>Indications</i>	153	4.3 <i>Plaquettes</i>	165
5. TRAITEMENT FIBRINOLYTIQUE	153	4.4 <i>Modifications de la coagulation</i>	165
5.1 <i>Indications</i>	153	CHAPITRE 36	
5.2 <i>Contre-indications</i>	154	Aspects hématologiques des maladies systémiques III : infection, amyloïde	167
5.3 <i>Effets secondaires</i>	154	1. INFECTIONS	168
CHAPITRE 33		1.1 <i>Virus</i>	168
Anticoagulation	155	1.2 <i>Infection bactérienne, mycotique et à protozoaires</i>	168
1. HÉPARINE	156	1.3 <i>Malaria</i>	168
1.1 <i>Indications</i>	156	1.4 <i>Leishmaniose</i>	169
1.2 <i>Monitoring</i>	156	2. AMYLOÏDE	169
1.3 <i>Effets secondaires</i>	157	CHAPITRE 37	
2. WARFARINE	157	Transfusion sanguine	171
2.1 <i>Contrôle du traitement</i>	157	1. DÉTERMINATION DES GROUPES SANGUINS ET TEST DE COMPATIBILITÉ	172
2.2 <i>Indications</i>	157	1.1 <i>Érythrocytes</i>	172
2.3 <i>Effets secondaires</i>	157	1.2 <i>Groupage sanguin</i>	173
2.4 <i>Interactions médicamenteuses</i>	157		
2.5 <i>Inversion de l'action</i>	157		
3. AUTRES ANTICOAGULANTS	158		

1.3 Test de compatibilité	173		
2. TRANSFUSION D'ÉRYTHROCYTES	173	CHAPITRE 39	
2.1 Indications	173	Aspects thérapeutiques généraux	183
2.2 Types d'érythrocytes	174	1. CHIMIOTHÉRAPIE	184
2.3 Don de sang autologue	174	1.1 Effets secondaires de la chimiothérapie	184
3. TRANSFUSION DE PLAQUETTES	174	1.2 Mécanisme d'action	184
3.1 Indications	174	2. TRAITEMENTS BIOLOGIQUES	184
4. TRANSFUSION DE LEUCOCYTES	174	3. INFECTION	184
5. PLASMA FRAIS CONGELÉ	174	3.1 Organismes	185
5.1 Indications	174	3.2 Prévention	185
5.2 Cryoprécipité	174	3.3 Diagnostic	186
6. AUTRES PRODUITS DÉRIVÉS DU SANG	175	3.4 Traitement	186
6.1 Concentrés de facteur de la coagulation	175	4. RADIOTHÉRAPIE	186
6.2 Solution d'albumine	175	5. AUTRES TRAITEMENTS	186
6.3 Immunoglobulines	175	6. AIDE PSYCHOSOCIALE	186
7. COMPLICATIONS DE LA TRANSFUSION	175	APPENDICE I	
7.1 Traitement	176	Système de nomenclature par classe	
7.2 Transmission des infections	176	de différenciation	187
7.3 Autres complications	176	APPENDICE II	
8. MALADIE HÉMOLYTIQUE DU FŒTUS ET DU NOUVEAU-NÉ	176	Lectures complémentaires	189
8.1 MHFN provoquée par des anticorps ABO	176	APPENDICE III	
8.2 MHFN provoquée par d'autres anticorps	177	Exemples de questions et de cas	191
8.3 Traitement	177	1. QUESTIONS	191
8.4 Prévention	177	2. RÉPONSES	193
		3. HISTOIRES DE CAS	194
CHAPITRE 38		INDEX	197
Transplantation de cellules souches	179		
1. INDICATIONS	180		
2. PROCÉDURE	180		
3. COMPLICATIONS	180		

HÉMATOLOGIE

Cet ouvrage très didactique présente une introduction claire et concise à l'hématologie. Après un exposé des aspects physiologiques et pathologiques de l'hématopoïèse, il décrit les composants normaux du sang et les aspects cliniques et biologiques du diagnostic en hématologie. L'ouvrage passe ensuite en revue les maladies bénignes et malignes du sang, les troubles de l'hémostase, les aspects hématologiques des maladies systémiques, la transfusion sanguine et la transplantation de moelle. Illustré par de nombreux schémas, tableaux et images de frottis de moelle et de sang, ce manuel comporte aussi des exemples de questions d'examen et des descriptions de cas cliniques.

Destiné aux étudiants des 1^{er} et 2^e cycles en médecine, il constitue également un outil de référence pour les médecins non spécialisés en hématologie et, en particulier, les médecins généralistes. Il sera également utile au personnel infirmier ainsi qu'au personnel scientifique des laboratoires d'analyses médicales.

ATUL B. MEHTA

*Royal Free and University College
School of Medicine, Royal Free
Hospital, London*

A. VICTOR HOFFBRAND

*Royal Free and University College
School of Medicine, Royal Free
Hospital, London*

ISBN 2 7445 0141 7

€ 28,95

MEHTA
ISBN 2-7445-0141-7
ISSN 1378-0492

