

REPUBLIQUE TUNISIENNE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE SFAX



Cours DCEM1

Certificat : Hématologie biologique et clinique/ Carcinologie générale

Module : Hématologie clinique

Responsable : Pr Moez Elloumi

Liste des enseignants 2024-2025:

Pr Moez ELLOUMI

Pr Moez MEDHAFFER

Pr Ag Imen FRIKHA

Pr Ag Faten KALLEL

Dr Maha CHARFI

Dr Latifa KHELIFA

Dr Yousra FAKHFAKH

Dr Rahma MALLEK

Dr Asma Koubaa

Dr Baraa Laabidi

Année universitaire 2024-2025

Faculté de médecine de Sfax

Deuxième cycle des études médicales 1 : DCEM1

Année universitaire 2024 – 2025

Certificat d'Hématologie biologique, d'Hématologie clinique et de Carcinologie générale

Programme d'enseignement : Cours d'hématologie clinique, Responsable : Pr Moez Elloumi

		Intitulé Du Cours	Enseignants
Lundi 30/9/2024	14h-14h50	-Diagnostic des anémies	Pr Moez Elloumi
	15h-15h50	-Anémies microcytaires	Dr Latifa Khelifa Pr Ag Faten Kallel
Mercredi 02/10/2024	14h-14h50	-Anémies macrocytaires et mégaloblastiques	Dr Latifa Khelifa Pr Ag Faten Kallel
	15h-15h50	-Diagnostic des hémolyses -Anémies hémolytiques constitutionnelles 1	Dr Yousra Fakhfekh Pr Ag Maha Charfi
Vendredi 04/10/2024	16h-17h50	- Anémies hémolytiques constitutionnelles 2	Dr Yousra Fakhfekh Pr Ag Maha Charfi
Mardi 08/10/2024	16h-17h50	-Anomalies de l'hémostase : généralités -Maladies de l'hémostase primaire	Dr Rahma Mallek Pr Ag Imen Frikha
Lundi 14/10/2024	14h-14h50	-Maladie hémorragiques de la coagulation	Dr Rahma Mallek Pr Ag Imen Frikha
	15h-15h50	-Leucémies aiguës	Pr Ag Faten Kallel
Mercredi 16/10/2024	14h-14h50	-Myélome multiple et gammopathies monoclonales	Pr Ag Faten Kallel
	15h-15h50	-Leucémie lymphoïde chronique et autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques	Pr Moez Medhaffar
Vendredi 18/10/2024	14h-15h50	-Les lymphomes	Pr Ag Maha Charfi
Lundi 21/10/2024	14h-15h50	-Syndromes myélorolifératifs	Dr Baraa Laabidi Pr Moez Medhaffar
Vendredi 25/10/2024	14h-15h50	- Diagnostic des splénomégalies	Pr Ag Imen Frikha
		-Diagnostic des adénopathies	Pr Ag Imen Frikha
Mardi 29/10/2024	14h-14h50	- Aplasies médullaires	Pr Ag Maha Charfi
	15h-15h50	- Anomalies de l'hémogramme	Pr Moez Elloumi

Sommaire

Partie I : Les anémies

- **Diagnostic des anémies**
- **Anémies microcytaires**
- **Anémies macrocytaires et mégalo-blastiques**
- **Diagnostic des anémies hémolytiques**
- **Anémies hémolytiques constitutionnelles**
- **Anémies hémolytiques acquises**

Partie II : Pathologies de l'hémostase

- **Généralités**
- **Maladies de l'hémostase primaire**
- **Pathologies hémorragiques constitutionnelles de la coagulation**
- **Pathologies hémorragiques acquises de la coagulation**

Partie III : Onco-hématologie (Les hémopathies malignes)

- **Leucémies aiguës**
- **Myélome multiple**
- **Leucémie lymphoïde chronique et autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques**
- **Lymphomes**
- **Syndromes myéloprolifératifs**

Partie IV : Orientation diagnostique et synthèse

- **Diagnostic des splénomégalies**
- **Diagnostic des adénopathies**
- **Aplasies médullaires**
- **Les anomalies de l'hémogramme**

Partie I : Les anémies

- **Diagnostic des anémies**
- **Anémies microcytaires**
- **Anémies macrocytaires et mégaloblastiques**
- **Diagnostic des anémies hémolytiques**
- **Anémies hémolytiques constitutionnelles**
- **Anémies hémolytiques acquises**

Diagnostic des anémies

Pré-requis : Physiologie du globule rouge et physiopathologie des anémies

Hématopoïèse et éléments figurés du sang, hémogramme

Objectifs:

- 1- Définir une anémie
- 2- Décrire le tableau clinique et évaluer la tolérance d'une anémie
- 3- Classer les anémies selon les principaux paramètres érythrocytaires (VGM, réticulocytes...)

I. DÉFINITION

L'anémie est la diminution de l'hémoglobine au-dessous des valeurs de référence à l'hémogramme. L'hémoglobine normale varie en fonction du sexe (chez l'adulte) et de l'âge. Le diagnostic positif d'anémie dépendra donc de ces critères :

Hb < 12g/dL **Femme,**

Hb < 13g/dL **Homme,**

Hb < 14g/dL **Nouveau-né,**

Hb < 10,5 g/dL **Femme enceinte (à partir du second trimestre de grossesse)**

Hb < 9,5g/dL **nourisson de 1-6 mois,**

Hb < 11,5g/dL **enfant de 5-12 ans,**

Hb < 12,5g/dL **Homme > 70 ans,**

Hb < 11,5g/dL **Femme > 70 ans.**

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

Il faut insister sur le fait que le nombre d'hématies à l'hémogramme et l'hématocrite

n'entrent pas dans la définition d'une anémie (ni les autres renseignements de l'hémogramme qui seront utiles dans le bilan de cette anémie).

II. LES SIGNES CLINIQUES

II.1. Les signes cliniques du syndrome anémique

Deux types de signes cliniques sont spécifiques de l'anémie indépendamment de la cause:

1/La pâleur :

Elle est généralisée, cutanée et muqueuse.

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

2/Les manifestations fonctionnelles hypoxiques : comportent

- Un signe général: l'asthénie
- Des signes cardio-respiratoires:
 - Dyspnée d'effort
 - Palpitation, tachycardie
 - Douleurs angineuses à l'effort puis au repos
 - Insuffisance cardiaque globale avec OMI
 - Souffle systolique au foyer mitral fonctionnel (anorganique)
- Des signes neuro-sensoriels:
 - Vertiges
 - Céphalées
 - Bourdonnement d'oreille
 - Flou visuel et mouches volantes ou scotomes
 - Parfois troubles de la conscience et coma si anémie très sévère

II.2. Les éléments de tolérance d'une anémie

- Devant toute anémie, doivent être recherchés des **signes de gravité (signes d'intolérance de l'anémie)** avant la prise de décision de traitement d'urgence de l'anémie, la transfusion sanguine
- La tolérance d'une anémie est liée :
 - A son importance (Hb entre 9 et 12 g/dl : anémie modérée, Hb entre 6 et 9 g/dl : anémie majeure, Hb < 6 g/dl : anémie sévère),
 - Au terrain sur lequel elle s'installe (âge du patient, insuffisance cardiaque ou respiratoire, ...)

- Et surtout à sa rapidité d'installation (de la carence martiale progressive à l'hémorragie massive brutale). En effet, une anémie installée très rapidement entraîne des signes cliniques beaucoup plus graves qu'une anémie chronique pour le même niveau d'Hb.
- Ce sont certains signes fonctionnels d'intolérance qui indiquent la transfusion sanguine en urgence qui sont: **dyspnée au moindre effort, palpitations mal supportées, vertiges et acouphènes gênants, douleurs angineuses, troubles de la conscience et coma**

L'anémie n'est en effet pas un diagnostic mais un symptôme imposant une recherche étiologique.

III. DEMARCHE ETIOLOGIQUE DEVANT UNE ANEMIE

III.1 Les paramètres nécessaires pour préciser l'étiologie de l'anémie :

Les anémies sont classées et explorées en fonction du VGM (associé à la TCMH) puis de la numération des réticulocytes

- **VGM (Volume globulaire moyen) ou MCV (Median Corpuscular Volume) : en fentolitre, fl (ou μ^3):**
 - ≥ 100 fl : Macrocytose
 - $80 < \text{VGM} < 100$: Normocytose
 - $80 \text{ fl} \leq$: Microcytose (≤ 75 chez l'enfant)
- **TGMH (Teneur Globulaire Moyenne en Hb) ou TCMH (Teneur Corpusculaire Moyenne en Hemoglobine) ou MCH (Median Corpuscular Hemoglobin): en pg/GR** TGMH = Taux d'hémoglobine/nombre de GR
 - ≥ 32 pg: Impossible
 - $27 < \text{TGMH} > 32$: Normochromie
 - $27 \text{ pg} \leq$: Hypochromie (≤ 25 chez l'enfant)
- **Numération des reticulocytes**
 - $> 120\,000/\text{mm}^3$ (120 G/L) : Anémie régénérative
 - $< 120\,000/\text{mm}^3$ (120 G/L) : Anémie arégénérative

IV.2. Classification étiologique des anémies :

Une fois l'anémie confirmée, le premier paramètre à vérifier est le VGM pour voir si l'anémie est :

- Microcytaire si : $VGM \leq 80$ fl chez l'adulte (≤ 75 fl chez l'enfant)
- Normocytaire si : $81 < VGM \leq 99$ fl
- Macrocytaire si : $VGM \geq 100$ fl

IV.2.1 Anémie microcytaire :

Une anémie microcytaire est souvent hypochrome (TCMH inférieure à 27pg chez l'adulte ou 25 pg chez l'enfant). L'anémie est liée dans ce cas à une anomalie de synthèse de l'hémoglobine :

- Anémie par carence en fer ou ferriprive \Rightarrow \searrow de synthèse de l'hémoglobine
- Anémie inflammatoire : Défaut d'utilisation du fer à cause de sa séquestration au niveau des macrophages
- Thalassémie : anomalie de synthèse de la globine
- Anémie sidéroblastique : défaut d'utilisation du fer par les érythroblastes

IV.2.2. Anémie normo ou macrocytaire : $VGM > 80$ fl

L'anémie est normochrome dans ce cas (il n'y a jamais d'hyperchromie). La démarche étiologique dépend du taux des réticulocytes

- ✓ Réticulocytes $\geq 120\ 000 / \text{mm}^3$: anémies régénératives (périphériques)

\Rightarrow Hémorragie aigue abondante

\Rightarrow Hémolyse constitutionnelle ou aigüe

- ✓ Réticulocytes $< 120\ 000 / \text{mm}^3$: anémies arégénératives (centrales)

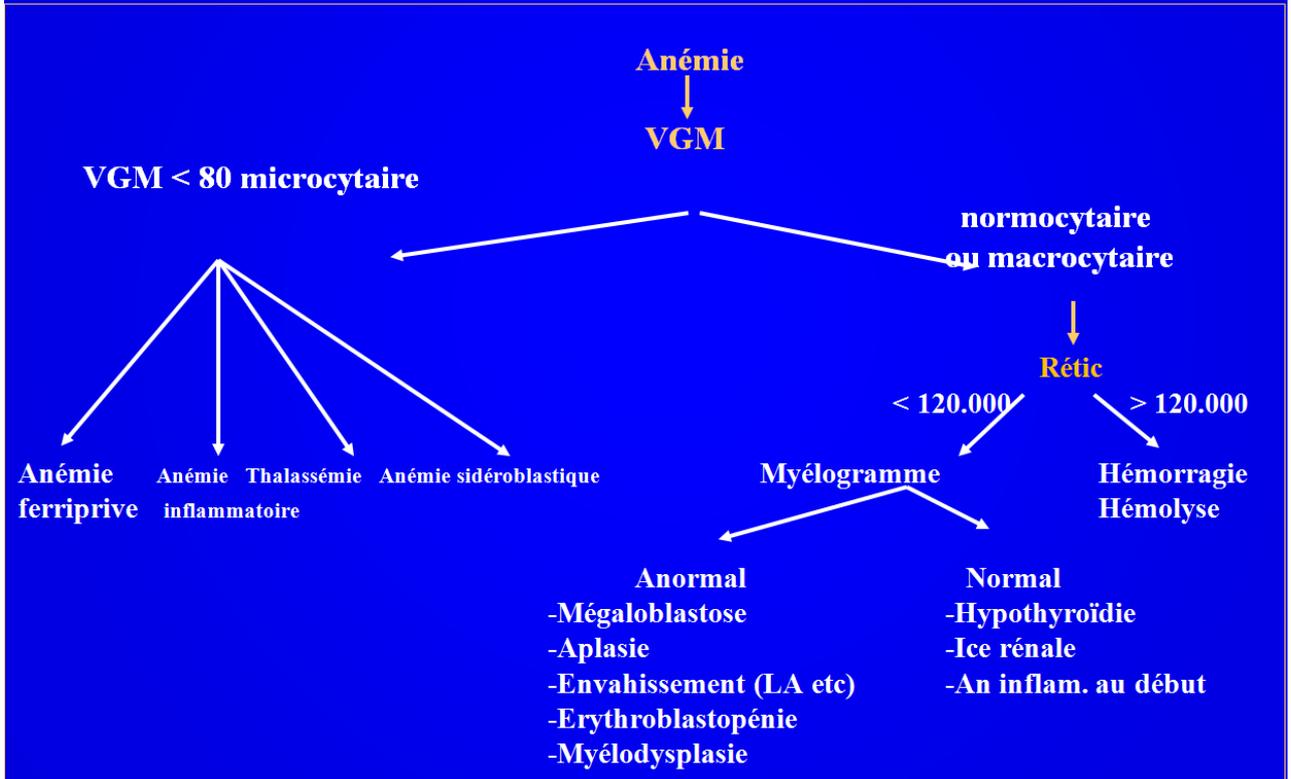
Exploration médullaire obligatoire : myélogramme avec ou non biopsie ostéomédullaire sauf si insuffisance thyroïdienne ou rénale connue ou évoquée

Plusieurs étiologies sont possibles :

- Erythroblastopénie
- Aplasie médullaire
- Anémie mégaloblastique
- Syndrome myélodysplasique
- Envahissement médullaire par une hémopathie : leucémie aigüe, myélome multiple...

- Envahissement médullaire par une tumeur solide
- Fibrose médullaire...

Démarche du diagnostic étiologique d'une anémie



LES ANEMIES MICROCYTAIRES HYPOCHROMES

Pré requis : Hématopoïèse et éléments figurés du sang

Hémogramme

Métabolisme du fer

Physiologie du GR et physiopathologie des anémies

OBJECTIFS :

1. Reconnaître une anémie ferriprive en s'aidant des données cliniques et biologiques
2. Enumérer les principales étiologies des anémies ferriprives
3. Préciser la démarche diagnostique devant une anémie ferriprive
4. Prescrire un traitement martial et en surveiller l'efficacité à partir des données biologiques
5. En fonction des données biologiques reconnaître une anémie inflammatoire

I- DEFINITION :

- ❖ Une anémie est dite microcytaire lorsque le VGM est :
 - < 80 fl chez l'adulte
 - < 75 fl chez le grand enfant
 - < 70 fl chez le petit enfant
- ❖ Une anémie microcytaire est souvent hypochrome : TCMH < 27 pg chez l'adulte et < 25 pg chez l'enfant. La TCMH a plus d'intérêt que la CCMH pour apprécier l'hypochromie.
- ❖ Les anémies microcytaires hypochromes sont dues à une insuffisance de synthèse de l'hémoglobine, ceci entraîne un excès de mitose afin d'atteindre une concentration en hémoglobine normale dans la cellule et donc une microcytose.
- ❖ Ainsi, les mécanismes d'une anémie microcytaire sont :
 - Soit à une carence en fer : ce sont **des anémies ferriprives. La cause la plus fréquente+++ (anémie microcytaire hyposidérémique)**
 - Soit par détournement de fer de son métabolisme en l'absence d'une carence en fer : **anémies inflammatoires (anémie microcytaire hyposidérémique)**

- Plus rarement, en rapport avec une anomalie des constituants de l'hémoglobine autre que le fer donnant **une anémie microcytaire hypersedérémique**:

-Chaines de globine α ou β →syndromes thalassémiques. Une hémolyse participe au mécanisme de l'anémie

- Hème →anémie sidéroblastique

II- LES ANEMIES MICROCYTAIRES PAR CARENCE EN FER :

1. Définition :

Les anémies par carence en fer sont appelées anémies sidéropéniques ou anémies par carence martiale ou aussi anémies ferriprives.

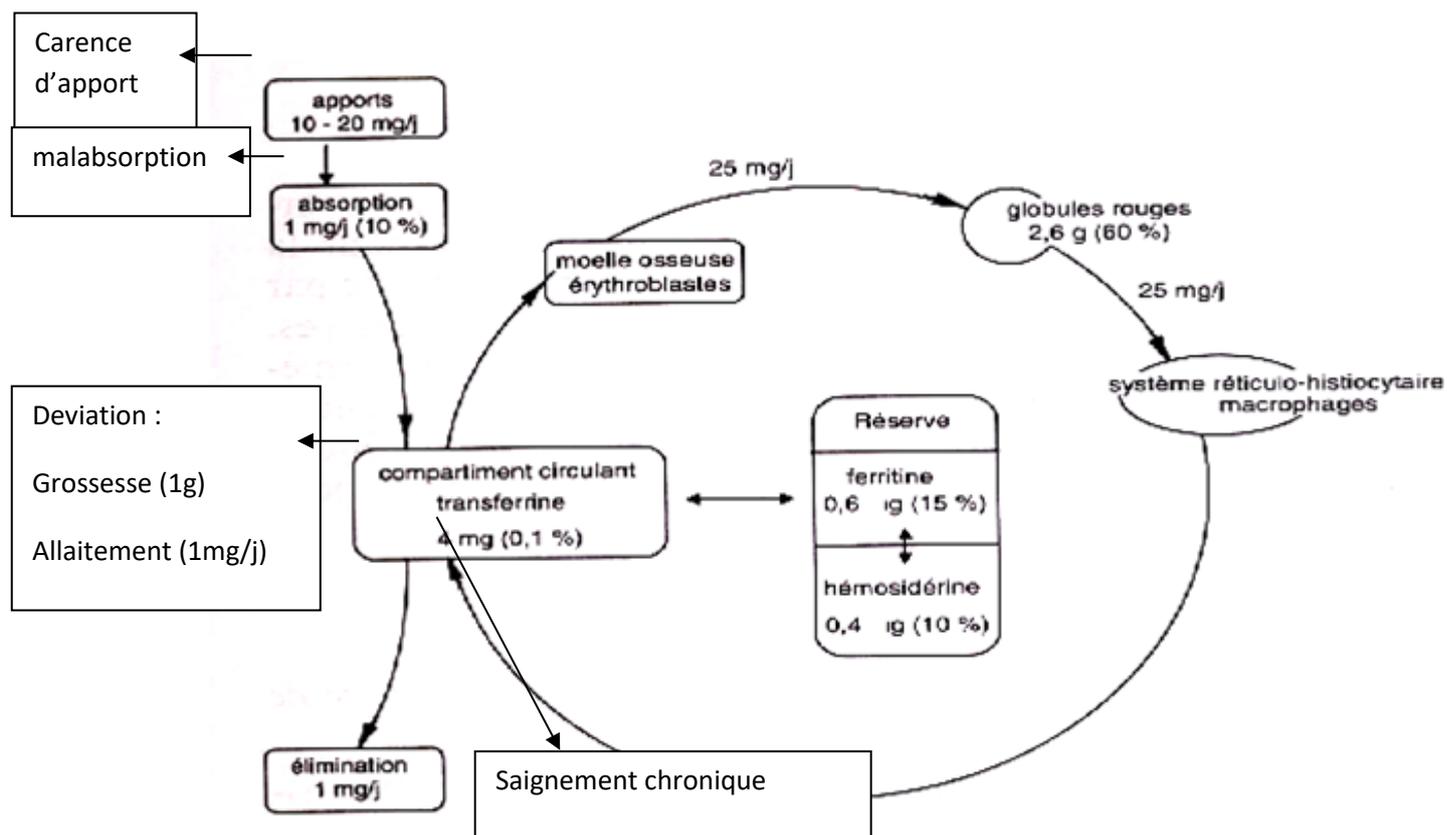
Elles sont définies par une anémie microcytaire hypochrome associée à une carence en fer. C'est une anémie centrale par diminution de synthèse de l'hème dans les érythroblastes de la moelle osseuse par défaut du fer.

2. Epidémiologie :

Elles constituent l'anémie la plus fréquente en Tunisie et dans le monde. Elles intéressent jusqu'à **30% voir 50% dans certaines populations** (femmes enceintes, population ayant un niveau socio-économique bas...)

3. Physiopathologie :

- ❖ Le métabolisme du fer est un cycle fermé. L'absorption du fer se fait au niveau duodénal, une fois que le fer est libéré des aliments par l'acidité gastrique. L'absorption concerne 10% du fer apporté, soit 1-2 mg/j. La majorité de fer est localisée dans l'hémoglobine (60%) et dans les réserves (ferritine 15%).
- ❖ La carence en fer de l'organisme est due :
 - Le plus souvent à des pertes sanguines excessives : hémorragies répétées et minimes.
 - Rarement à une insuffisance d'apport, à une malabsorption digestive ou une augmentation des besoins.



- ❖ Les conséquences d'une carence martiale sont hématologiques et aussi générales :
- ✓ Sur le plan hématologique : l'anémie n'est que la conséquence dernière et tardive de la carence. Plusieurs étapes se succèdent :
 - Diminution des réserves hépatiques en fer (ferritine)
 - Augmentation de la transferrine
 - Diminution du fer sérique
 - Puis apparaît l'anémie ensuite la microcytose et l'hypochromie
- ✓ Sur le plan général: la participation du fer à de nombreux enzymes rend compte des modifications des muqueuses, notamment digestives, de la peau et des phanères.

4. Tableau Clinique :

L'installation de la carence est généralement insidieuse, sur plusieurs mois.

- ❖ Le syndrome anémique fonctionnel : signes généraux, cardio-respiratoires et neuro-sensoriels. Il est plus au moins marqué, selon la rapidité d'apparition de l'anémie et sa sévérité.
- ❖ L'examen clinique, outre la pâleur cutanéomuqueuse liée à l'anémie, doit rechercher :

- ✓ Les signes de sidéropénie correspondent à l'atteinte des phanères et des muqueuses. Ils sont inconstants, ils associent :
 - Sècheresse cutanée
 - Perlèche commissurale
 - Chute des cheveux avec cheveux secs et cassants
 - Ongles striés, cassants, plats, voir incurvés en cupule : koïlonychie
 - Glossite au niveau de la langue
 - Dysphagie haute actuellement exceptionnelle : syndrome de Plummer-Vinson
- ✓ Plus rare, une splénomégalie modérée peut se voir chez l'enfant
- ✓ Des signes en faveur de l'étiologie de la carence en fer, exemple : fibrome utérin, méléna, retard staturo-pondéral...

5. Les examens complémentaires :

a- Hémogramme :

- L'anémie est de sévérité variable, avec parfois des taux d'hémoglobine < 5 g/dl
- La microcytose est plus importante lorsque l'anémie est sévère (parfois VGM < 60 fl)
- L'hypochromie est manifeste, la TCMH peut être inférieure à 20 pg
- La CCMH est peu abaissée
- Le nombre de réticulocytes est bas < 120 000/mm³
- L'aspect des GR montre très souvent : anisocytose, poikilocytose, microcytose, annulocytose, cellules cibles...
- Le nombre de globules blancs est normal
- Le nombre de plaquettes est normal ou augmenté.

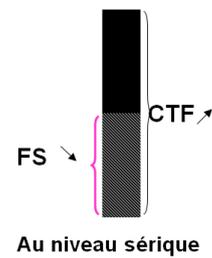
b- Bilan martial (pour confirmer la carence martiale) :

- **Ferritinémie** : le seul test pour évaluer les réserves en fer de l'organisme. En l'absence d'une inflammation concomitante, la ferritinémie est directement proportionnelle aux réserves en fer dans l'organisme.
 - Une ferritinémie basse est en faveur d'une carence en fer
(normale : 40-200 µg/l/ chez l'homme et 20-80µg/l/ chez la femme)
- **Fer sérique (FS)** est très diminué (normale : 12 à 24 µmol/ chez l'homme et 11 à 23 µmol/l chez l'enfant et la femme). Le FS peut être normal en cas d'une cytolyse hépatique ou une hémolyse.

- **Capacité totale de fixation de la transferrine (CTF)** est augmentée (normale : 45 à 55 $\mu\text{mol/l}$)
- **Coefficient de saturation (CS)** est abaissé,
 $\text{CS} = \text{FS} / \text{CTF}$ (normale : 30 à 40%)

Bilan martial

- **Fer sérique FS: bas.**
- **Capacité totale de fixation**
 $\text{CTF} = \text{Transferrinémie} = \text{Sidérophyllinémie}$:
 augmentée
- **Coefficient de saturation de la transferrine** $\text{CS} = \text{FS} / \text{CTF}$ (N: 30 – 40%): très diminué
- **Ferritinémie (Réserves): effondrée**



6. Le diagnostic étiologique :

a- Les causes de carence en fer :

Carences d'apport en fer	Régime lacté exclusif (nourisson et petit enfant) Vieillard édenté, isolé
Augmentation des besoins	prématurité, gémellité, grossesse, allaitement,
Malabsorptions digestives de fer	-Gastrectomie totale ou partielle (antrectomie) -Maladie coeliaque -Géophagie (pica) intéresse surtout les enfants et les femmes qui mangent de la terre, l'argile, le charbon, la craie (chélateurs de fer)...
Augmentation des pertes de fer	<p>✓ Hémorragies génitales chez la femme</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ménorragies ou métrorragies fonctionnelles de la jeune fille ou pré-menopausique - fibrome utérin - dispositif intra utérin - polype utérin - endométriose - Cancer du col ou du corps <p>✓ Hémorragies digestives : sont les plus fréquentes chez l'homme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - gastrites et ulcères gastro-duodénaux (plus fréquents chez le jeune) - cancers gastrocoliques (plus fréquents chez les sujets âgés) - hernies hiatales - hémorroïdes - polypes coliques - varices oesophagiennes - rectocolite ulcéro-hémorragique <p>✓ Autres causes plus rares : épistaxis récidivantes, hématuries macroscopiques, hémolyses intra-vasculaires, hémodialyse périodique, hémorragies provoquées</p>

b- Démarche étiologique :

En dehors de certaines circonstances étiologiques faciles à identifier (prématurité, gémellité, nourrisson, régime lacté exclusif, grossesse, allaitement, hémodialyse périodique...) la carence martiale est pratiquement toujours due à des pertes hémorragiques minimales et répétées. Le diagnostic étiologique est envisagé différemment selon le terrain :

- S'il s'agit d'une femme en période d'activité génitale, on précisera la fréquence et l'abondance des règles et on procédera à un examen gynécologique complet.
- Dans les autres cas, en l'absence de saignements extériorisés, on tâchera de trouver avant tout une hémorragie digestive plus fréquente chez l'homme et la femme en ménopause (fibroscopie gastrique, colonoscopie).

7. Traitement :

Il repose sur deux principes :

- Réparer la carence
- En traiter la cause chaque fois que possible

a. Traitement substitutif :

Réparer la carence par un traitement martial (ou fer).

- Le fer est prescrit par voie orale sous forme de sel ferreux (sulfate, gluconate..) mieux absorbé que le fer ferrique. Les plus couramment utilisés sont les comprimés : Fumafer (66 mg fer/cp), Tardyféron80 (80mg fer/cp) ou sirop pour enfant
- La dose est de 150 à 200 mg par jour chez l'adulte à jeun de 5 à 10 mg/kg par jour chez le nourrisson et le petit enfant.
- L'absorption du fer est favorisée par vitamine C et inhibée par le thé, café, lait.
- Effets secondaires du traitement : nausées, épigastalgies, selles noires, diarrhée ou constipation
- Durée du traitement : au moins 4 mois, 2 mois pour corriger l'anémie et 2 mois pour recharger les réserves.
- Les formes parentérales sont d'indications rares, en cas d'intolérance digestive absolue, et n'est prescrite que par des spécialistes.
- Transfusion sanguine exceptionnelle, si anémie sévère mal tolérée.

- L'efficacité du traitement sera faite par un dosage de l'hémoglobine 1 à 2 semaines après son début et par une numération des réticulocytes (crise réticulocytaire du 7ème au 10ème jour de traitement)
- L'échec du traitement peut être du :
 - o A une mauvaise indication (thalassémie, anémie inflammatoire)
 - o Au non-observance du traitement
 - o A une carence mixte
 - o A la persistance d'une hémorragie
- Le régime alimentaire doit être riche en viande, foie, légumes verts

b. Traitement étiologique :

Chaque fois qu'il est possible : traitement de fibrome utérin....

c. Traitement préventif :

- Une supplémentation martiale systématique, en association avec l'acide folique est justifiée chez la femme enceinte au cours de la 2^{ème} partie de la grossesse et durant l'allaitement.
- Elle est également recommandée chez le nourrisson surtout prématuré, en cas d'une maladie coeliaque ou d'hémodialyse périodique

IV – ANEMIES MICROCYTAIRES INFLAMMATOIRES:

On les rencontre dans tous les syndromes inflammatoires, si celui-ci est important et prolongé quelque soit l'étiologie.

1. Physiopathologie :

Les cytokines impliquées dans l'inflammation (TNF α , IL1..) entraînent :

- Une séquestration du fer par les macrophages sous l'effet de l'hepcidine (dont la synthèse est augmentée sous l'effet des cytokines de l'inflammation) qui inhibe la sortie du fer des macrophages
- une érythropoïèse inefficace
- une diminution de la sécrétion de l'érythropoïétine à l'anoxie
- une hypo-transferrinémie par hypercatabolisme

2. Tableau clinique :

- L'anémie est souvent bien tolérée, car d'installation progressive.
- Les signes de la maladie causale sont dominants.

- Il peut exister des signes cliniques d'inflammation : fièvre, sueurs.

3. Tableau biologique :

* Hémogramme :

- L'anémie est modérée : le taux d'hémoglobine est rarement < à 8 g/dl et non progressive (stable dans le temps).
- L'anémie est initialement normochrome normocytaire. Lorsque l'évolution se prolonge, elle devient hyochrome microcytaire
- L'anémie est arégénérative
- Les leucocytes peuvent être augmentés ou diminués
- Les plaquettes sont souvent en nombre augmenté

*Bilan martial et inflammatoire :

Comparaison des caractéristiques biologiques des anémies ferriprives et des anémies inflammatoires

	A. ferriprive	A. inflammatoire
VGM	↓↓ < 80 fl	N ou ↓ mais > 70 fl
Ferritine	↓↓	N ou ↑
Fer sérique	↓	↓
CTF	N ou ↑	↓
CS	↓ ↓	N ou ↑
CRP	N	↑
VS	N	↑
Fibrinogène	N	↑
EPP	N	α ₂ ↗, δ globulines ↗

4. Diagnostic étiologique :

L'anémie inflammatoire n'est spécifique d'aucune étiologie. Un examen clinique minutieux peut orienter vers un diagnostic. Les principales causes des anémies inflammatoires sont énumérées dans le tableau suivant :

Infections chroniques	-Suppurations chroniques : abcès pulmonaire, cérébral -Infections prolongées : brucellose, endocardite subaigue, tuberculose, typhoïde, infection virale (VIH).
Maladies inflammatoires	Lupus, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Horton, Behcet, sarcoidose... Hépatites chroniques, Crohn, RCH, Sarcoidose...
Maladies malignes	Lymphome hodgkinien ou non hodgkinien, carcinome..

5. Traitement :

- Les anémies inflammatoires ne répondent qu'au traitement étiologique
- Le traitement martial (par le fer) est inefficace et inutile

V. ANEMIES MICROCYTAIRES HYPERSIDEREMIQUES :

Elles sont en rapport avec un trouble de synthèse :

- Soit de globine →syndrome thalassémique
- Soit de l'hème →anémie sidéroblastique

1- Syndromes thalassémiques : (voir cours anémies hémolytique constitutionnelles)

Maladies héréditaires liées à un défaut de synthèse de chaîne de globine.

Le diagnostic est généralement aisé, reposant sur le contexte ethnique, la splénomégalie et l'électrophorèse de l'hémoglobine.

2- Anémies sidéroblastiques

1) Définition :

- Production inadéquate de l'hème
- Accumulation excessive du fer dans les mitochondries des érythroblastes
- Présence au myélogramme coloré par la coloration de Perls de sidéroblastes en couronne dépassant 15%

2) Formes :

a- Anémie sidérolastique héréditaire

- Apparition est précoce : jeune enfant
- Sensible au traitement par pyridoxine (Vit B6)

b- Anémie sidérolastique acquise

→ Toxique : Saturnisme = Intoxication par le plomb

Douleurs abdominales et musculaires et atteinte du Système nerveux central

Pigmentation gingivale : liseré bleu gingival

Plombémie > 150 $\mu\text{g/l}$ \Rightarrow diagnostic de certitude

Traitement : chélation par EDTA calcique

→ Idiopathique : font partie des syndromes myélodysplasique

Les anémies macrocytaires et mégaloblastiques

- Pré requis:**
- Hématopoïèse et éléments figurés du sang
 - Hémogramme, myélogramme
 - Physiologie du globule rouge et physiopathologie des anémies
 - Métabolisme des folates et de la vitamine B12

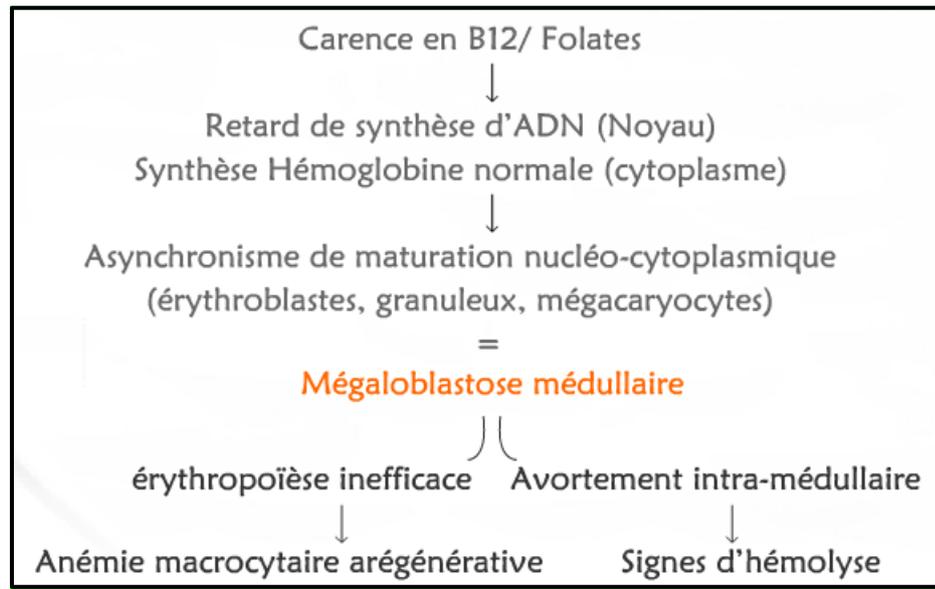
Objectifs :

- 1- Définir une anémie macrocytaire et mégaloblastique
- 2- Préciser les manifestations cliniques et paracliniques d'une anémie mégaloblastique
- 3- Enumérer les principales étiologies d'une anémie par déficit en folates
- 4- Enumérer les principales étiologies d'une anémie par déficit en vitamine B12
- 5- Définir une anémie de Biermer en précisant son mécanisme physiopathologique
- 6- Identifier par l'interrogatoire et l'examen clinique et les examens para cliniques les signes faisant évoquer le diagnostic d'une anémie de Biermer
- 7- Enoncer les principes du traitement d'une anémie mégaloblastique par carence en folates ou vitamine B12
- 8- Enumérer les causes de macrocytose sans mégaloblastose

I. DEFINITION :

- ✓ Une anémie est dite macrocytaire lorsque le VGM est >100 fl pour l'adulte et > 95 fl pour l'enfant. Elle peut être :
 - Soit régénérative (taux de réticulocytes $> 120\ 000/\text{mm}^3$)
 - Soit arégénérative (taux de réticulocytes $< 120\ 000/\text{mm}^3$),
- ✓ Selon l'aspect cytologique de la lignée érythrocytaire au myélogramme , les anémies macrocytaires arégénératives sont divisées en :
 - Anémies mégaloblastiques qui sont caractérisées par un gigantisme cellulaire (=mégaloblastes) par défaut de synthèse de l'ADN. Elles sont le plus souvent dues à une carence vitaminique (cobalamines et/ou folates).
 - Anémies non mégaloblastiques.

II- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MEGALOBLASTOSE:



- Ce phénomène intéresse toutes les cellules à renouvellement rapide : cellules germinales, tube digestif...
- Les troubles neurologiques sont spécifiques des déficits en vitamine B12. Leur mécanisme est différent des troubles de synthèse de l'ADN, car les neurones sont des cellules qui ne se divisent pas. Ils semblent dus à l'accumulation de l'acide acétyl-malonyl-CoA toxique pour la myéline.

III- LES SIGNES CLINIQUES DES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES :

Le début est souvent insidieux

1. Syndrome anémique :

Il représente l'essentiel du tableau clinique. Il se développe progressivement avec son cortège fonctionnel (Asthénie, dyspnée, palpitations...). Il peut comporter des signes d'hémolyse (hémolyse ou avortement intramédullaire) avec un subictère.

2. Syndrome digestif :

- Une glossite de Hunter: langue lisse, dépapillée intéressant d'abord la pointe et les bords. Elle entraîne une sensation de cuisson.
- Troubles dyspeptiques et diarrhée: inconstants

3. Syndrome neuro-psychiatrique :

➤ **Syndrome neuro-anémique dans la carence en Vit B12:**

- Il est inconstant mais relativement fréquent, peut apparaître avant l'anémie et des séquelles peuvent persister. Il semble être dû à l'accumulation de l'acide acétyl-malonyl-CoA toxique pour la myéline.

- Il réalise le tableau de sclérose combinée de la moelle (démyélinisation du faisceau pyramidal et cordonal postérieur). Il associe de façon variable:

- ✓ Syndrome pyramidal: souvent limité au signe de Babinski et aux reflexes vifs, mais risque de se compliquer de déficits moteurs plus ou moins réversibles.
- ✓ Syndrome cordonal postérieur: avec des paresthésies des extrémités (signe le plus précoce), des troubles de la marche, un signe de Romberg positif, anomalies de la sensibilité profonde (perte du sens de la position du gros orteil et de la sensibilité au diapason)

- Parfois des neuropathies périphériques (avec abolition des ROT), et rarement des signes psychiatriques.

- **En cas de carence en folates,** les signes neurologiques sont très rares et se limitent à des troubles psychiques

4. Autres manifestations:

-Aménorrhée, azoospermie responsables de stérilité, réversibles après vitaminothérapie

- Splénomégalie modérée

IV- ETUDE BIOLOGIQUE :

1- Hémogramme :

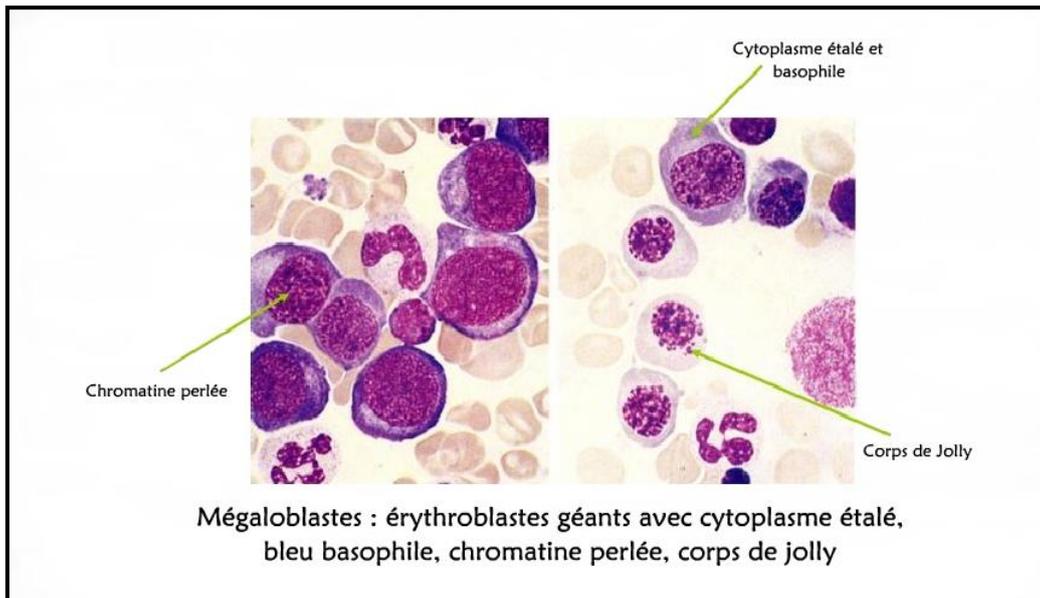
- L'anémie est macrocytaire, le VGM >100fl peut atteindre 130-140 fl, normochrome non régénérative.

- Une leucopénie et/ou une thrombopénie modérée sont fréquentes, réalisant une bicytopénie ou une pancytopenie.

2- Myélogramme :

- Il est indispensable au diagnostic et doit être pratiqué avant traitement.

- Montre une mégalo blastose médullaire :



3- Autres anomalies biologiques :

Ils témoignent de l'érythropoïèse inefficace et de l'hémolyse intramédullaire :

Fer sérique \uparrow , LDH \uparrow , Bilirubine libre \uparrow

4- Diagnostic de la carence vitaminique :

a. Dosages vitaminiques :

Moyen le plus fidèle pour détecter une carence de l'une de ces 2 vitamines:

Dosage	Carence en B12	Carence en Folates
VitB ₁₂ sérique	\downarrow	Normal
Folates sériques	Normal	\downarrow
Folates intra érythrocytaires	\downarrow	\downarrow

NB : la vitamine B12 intervient dans l'incorporation intra cellulaire de la Vit B12

b. Tests Indirects :

➤ Le test thérapeutique à la vitamine B12:

De pratique fréquente, se fait en l'absence d'un résultat rapide de dosages vitaminiques. On administre la vitamine B12 par voie parentérale à doses thérapeutiques 1000 μ g/jr (jamais les folates seuls, car carence en Vit B12 est plus fréquente, et risque de décompensation de syndrome neurologique si carence en B12 substituée par des folates seuls). On observe une crise réticulocytaire (hyper réticulocytose) après 5 jours.

V- DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE ET TRAITEMENT:

1. carence en vitamine B12 :

a. Anémie de Biermer : est de loin l'étiologie la plus fréquente en pratique hématologique

- Définition: c'est une carence élective en vitamine B12 par défaut d'absorption, secondaire à l'absence ± complète de facteur intrinsèque et d'acide chlorhydrique. Elle survient fréquemment chez l'adulte jeune ou sujets âgés avec prédominance féminine et peut s'associer fréquemment à d'autres maladies auto-immunes : hypothyroïdie, diabète, vitiligo...
- Physiopathologie :

C'est une carence élective en cobalamines, qui sont malabsorbées du fait d'une absence plus au moins complète de sécrétion de facteurs intrinsèques et d'acide chlorhydrique. Ce tarissement associe :

- Une atrophie gastrique persistante indéfiniment
- Un mécanisme auto-immun avec présence d'anticorps anti FI et présence d'anticorps anti Cellules pariétales gastriques

A noter que l'achlorhydrie gastrique diminue la dissociation du fer alimentaire et la transformation en fer ferreux, pouvant aboutir à la carence martiale, soit associé à la carence en B12, soit ultérieurement, lors de la phase de correction de l'anémie

- Clinique :
- Syndrome anémique et digestif
- Syndrome neuro-anémique fréquent
- Diagnostic :
- Dosage de la vitamine B12 sérique : montre un taux <100ng/l.
- Fibroscopie gastrique : montre une gastrite fundique atrophique et la biopsie fundique révèle l'atrophie muqueuse associée à un infiltrat lymphoplasmocytaire.
- Recherche d'auto-anticorps anti FI et anti-cellules pariétales dans le sérum: positive
- Autres examens :* Test de schilling: confirme la malabsorption de la vitamine B12, corrigée par l'adjonction du FI (il n'est pas pratiqué en routine)

- * Tubage gastrique : \searrow acidité gastrique, \searrow ou absence du FI (n'est plus pratiqué)
- * Autres bilans : auto-anticorps antithyroïdien, dosage des FT4, TSH à la recherche de thyroïdite auto-immune associée...

➤ Traitement :

- Il repose sur la VitB12 (Hydroxocobalamine) : on prescrit la vitamine B12 uniquement par **voie parentérale : IM+++ ou IV (si thrombopénie sévère)**.
- Traitement d'attaque : une injection de 1000 $\mu\text{g/j}$ pendant 7 jours puis toutes les semaines jusqu'à la correction du taux d'hémoglobine, puis une 1000 $\mu\text{g/mois}$
- Ce traitement doit être prescrit à vie
- Fibroscopie gastrique tous les 3 à 5 ans car risque de cancérisation gastrique (tumeurs carcinoïdes).

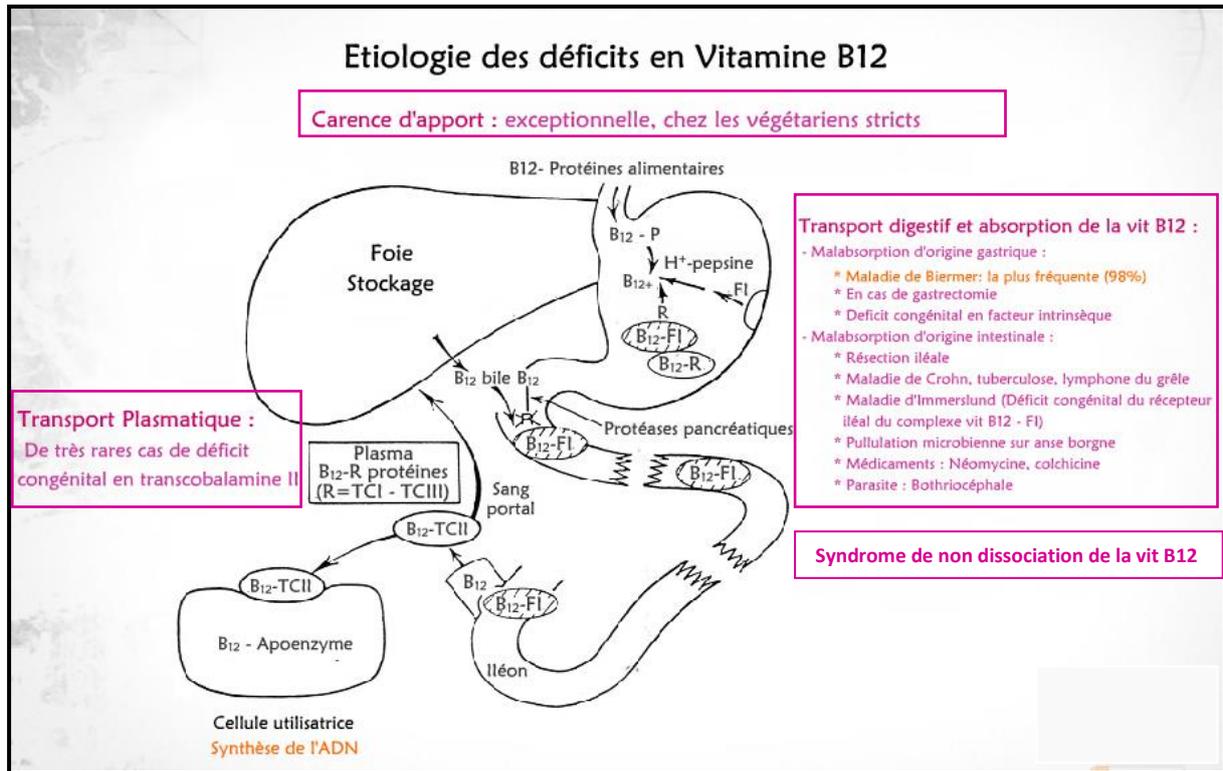
b. Carences non Biermeriennes en cobalamines :

- ✓ Carence d'apport : exceptionnelle, chez les végétariens stricts.
- ✓ Syndrome de non-dissociation de vit B12 aux protéines alimentaires ou mal-digestion des cobalamines :
 - Retenu après élimination de la maladie de Biermer
 - Causes : maladie gastrique (gastrite par HP ou non) éthyliisme, pancréatite chronique, traitement par IPP
 - Traitement : Apport de vit B12 parentérale ou entérale à vie ou séquentielle
 - Enrichissement alimentaire, Eradication de HP
- ✓ Malabsorption gastrique : en cas de gastrectomie totale ou partielle, by pass gastrique pour la chirurgie de l'obésité (substitution obligatoire 1000 $\mu\text{g/mois}$ en IM à vie)
- ✓ Malabsorption intestinale:
 - Résections iléales, maladie de Crohn, tuberculose iléo caecale,
 - Pullulation microbienne,
 - D'origine médicamenteuse : colchicine, néomycine.
- ✓ Carences par anomalie congénitale, se voient chez l'enfant :
 - Déficit congénital en FI, exceptionnelle
 - Maladie d'Immerslund : déficit congénital du récepteur iléal du complexe vit B12 FI, dans cette maladie la protéinurie de 24h est positive

- Déficit congénital en transcobalamines II.

✓ Traitement :

- Schéma identique à celui de la maladie de Biermer
- Durée du traitement dépend de la cause
- Traitement prophylactique si possible



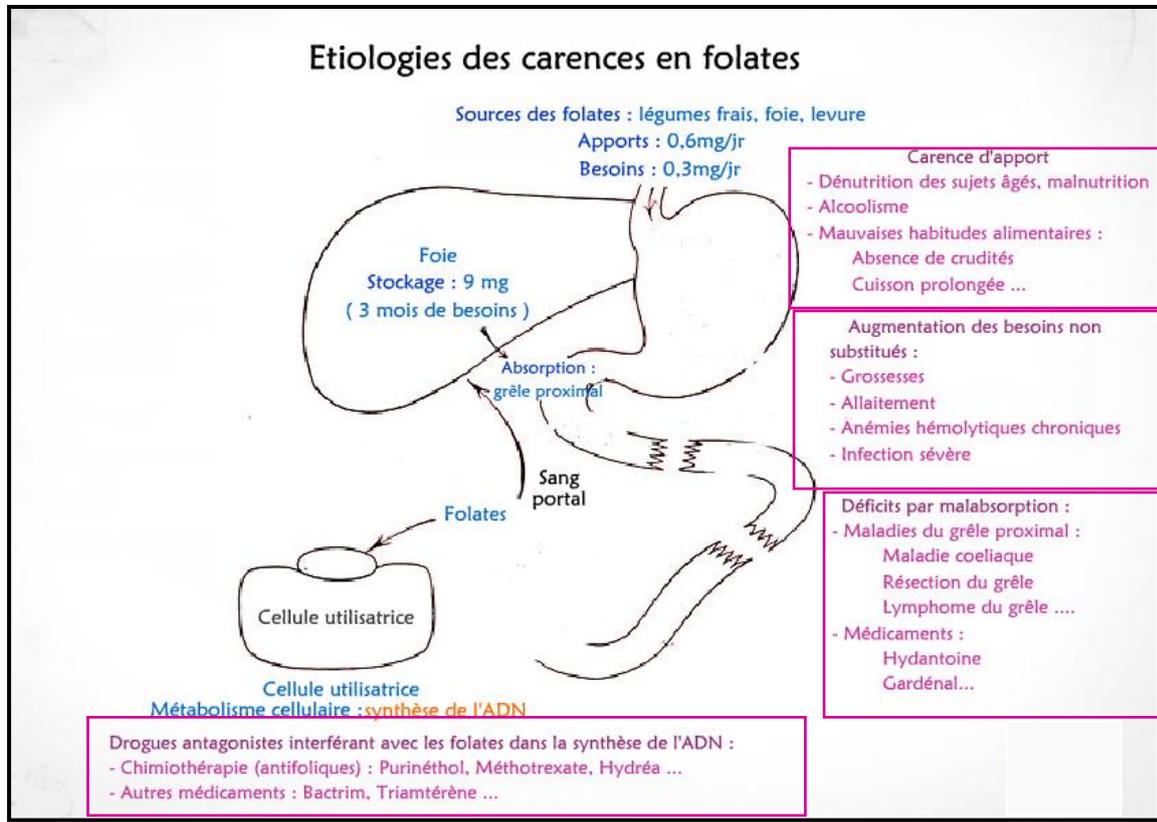
2. Carences en folates :

a. Causes :

- ✓ Carence d'apport : rare, dénutrition prolongée, mauvaises habitudes alimentaires (absence de crudités, cuisson prolongée des aliments), alcoolisme
- ✓ Malabsorption en cas de:
 - Résection jéjunale étendue
 - Maladie coeliaque (ac anti-gliadine, anti-endomysium +++)
 - Lymphome du grêle...
- ✓ Excès d'utilisation non substitués:
 - Grossesse, gémellarité, allaitement
 - Pré maturité
 - Anémies hémolytiques chroniques

→ Carences iatrogènes :

- Alimentation parentérale prolongée
- Hémodialyse chronique
- Anti-convulsivant : Hydantoïne, Gardéнал
- Antimitotique: 5 fluoro-uracile, méthotrexate



b-Traitement :

- ✓ Il repose sur le traitement de la cause et le traitement substitutif de la carence par :
 - Acide folique (Foldine, Folicumcp à 5mg) : 5 à 15 mg/j par voie orale.
 - Acide folinique par voie veineuse ou orale après Méthotrexate.
- ✓ Un traitement prophylactique en cas de:
 - Grossesse au cours du 3ème trimestre en association avec le fer
 - Anémies hémolytiques, dialyse, cirrhose, les affections intestinales chroniques

VI- FORMES CLINIQUES :

1. Carences mixtes :

- Carences B12 + folates en cas d'affections intestinales
- Carence B12 ou folates + fer ⇒ l'anémie peut être normocytaire.

2. Formes de l'enfant : Les formes congénitales sont les plus fréquentes.

3. Formes décapitées ou traitées :

Un traitement par vitamine B12 ou folates ou même une transfusion peut masquer la mégaloblastose, le patient peut être alors vu en pleine crise réticulocytaire. Il faut bien préciser les traitements antérieurement reçus.

IX - MACROCYTOSES SANS MEGALOBLASTOSES :

Les macrocytoses non carentielles sont généralement modérées.

A- Anémies macrocytaires régénératives :

- Hémorragie massive
- Hyperhémolyse : voir anémies hémolytiques

Il faut penser dans cette situation aux anémies carentielles en vitamines sous ttt substitutif

B- Anémies macrocytaires non régénératives :

- Syndrome myélodysplasique :
 - Anciennement appelés anémies réfractaires. Il s'agit d'une anomalie qualitative de l'hématopoïèse responsable de cytopénies sanguines (anémie normo ou macrocytaire, leuconéutropénie et/ou thrombopénie) avec au myélogramme une moelle riche et des anomalies morphologiques des cellules : signes de dysmyélopoïèse.
 - Leur incidence augmente avec l'âge.
 - Le diagnostic positif se fait par myélogramme et caryotype médullaire.
 - Le traitement est souvent palliatif reposant sur un support transfusionnel.
 - Ce sont des états pré leucémiques, pouvant évoluer vers une LAM.
 - Alcoolisme (macrocytose sans anémie dans moitié des cas, non liée à une carence en folates mais de mécanisme inconnu)
 - Cirrhose, hépatites (VGM normal ou augmenté)
 - Hypothyroïdie (VGM normal ou augmenté)
 - Insuffisance rénale chronique (VGM normal ou augmenté)
 - Aplasie médullaire (VGM normal ou augmenté)
 - Myélome multiple (VGM normal ou augmenté)
 - Leucémie aigue (VGM normal ou augmenté)

Diagnostic des anémies hémolytiques

Pré requis : Physiologie du globule rouge et physiopathologie des anémies

Objectifs :

1. Définir l'hyperhémolyse
2. Expliquer les mécanismes physiopathologies des anémies hémolytiques.
3. Décrire les signes cliniques et biologiques de l'hémolyse intra tissulaire et de l'hémolyse intra vasculaire
4. Etablir la démarche étiologique devant une anémie hémolytique.
5. Citer les complications des anémies hémolytiques chroniques.

I. INTRODUCTION ET DEFINITION:

- L'hémolyse est un processus physiologique qui correspond à la destruction des globules rouges (GR) après une durée de vie moyenne de 120 jours.

Cette hémolyse est :

- Essentiellement intratissulaire (80 %) au niveau des macrophages de la rate, foie et moelle osseuse .
- Secondairement intravasculaire (10-20 %) .
- Dans les conditions d'équilibre, l'hémolyse physiologique détruit chaque jour les GR les plus âgés et la moelle osseuse libère dans la circulation sanguine une quantité égale de GR.
- L'hyperhémolyse est définie par un ensemble de signes cliniques et biologiques caractérisant le raccourcissement de la durée de vie des GR.

II. Physiopathologie:

- L'anémie hémolytique est secondaire à une destruction excessive des GR par 2 mécanismes physiopathologiques :
 - **Un mécanisme corpusculaire** résultant d'une anomalie intrinsèque du GR qui la rend plus fragile : GR pathologiques.
 - **Un mécanisme extracorporel** résultant d'une agression du GR par un agent extérieur : GR normaux détruits par un agent extérieur.
- Deux tableaux cliniques différents selon le lieu de destruction des GR :

- **Hémolyse intra tissulaire**
- **Hémolyse intra vasculaire**

III. Diagnostic positif des anémies hémolytiques :

A) Formes typiques: Hémolyse intra tissulaire chronique :

1/ Les signes cliniques :

- La triade clinique :
 - Pâleur dans le cadre du syndrome anémique avec son cortège fonctionnel neurosensoriels et cardio respiratoire
 - Ictère cutanéomuqueux avec urines foncées orangées et selles non décolorées
 - Splénomégalie de taille modérée

2/ Les signes d'hémolyses biologiques :

- Hémogramme :
 - Anémie normochromenormocytaire (ou macrocytaire) régénérative
 - Chiffre des GB normal ou augmenté avec myélémie et érythroblastose circulante (régénération médullaire)
 - Le chiffre des plaquettes normal ou augmenté (régénération médullaire)
- Marqueurs biochimiques d'hémolyse:
 - ↗ Bilirubine libre > 17 µmol/l à prédominance libre (indirecte)
 - ↗ Fer sérique (FS) > 30 µmol/l
 - ↗ Lacticoeshydrogénase (LDH)
 - Haptoglobine effondrée ↘ (< 0,3 g/l)

B) Formes cliniques :

1/ Hémolyse intravasculaire aiguë :

- C'est une urgence vitale
- Signes cliniques :
 - Douleurs lombaires et articulaires
 - Urines rouge porto noirâtre (hémoglobinurie)
 - Risque de collapsus cardio-vasculaire et anurie
 - Pas de SMG ni ictère
- Signes biologiques :

- Anémie régénérative, GB \uparrow , myélémie + érythroblastes circulants (forte régénération médullaire)
- **Hémoglobinémie** \uparrow , **hémoglobinurie** \uparrow , Haptoglobine \downarrow , LDH \uparrow

2/ Hémolyse intra vasculaire chronique :

- Urines rouges (Hémoglobinurie) intermittentes
- Pas d'ictère ni SMG
- Anémie régénérative
- Haptoglobine \downarrow
- Hémosiderinurie \uparrow et Fer Sérique \downarrow par fuite urinaire

3/ Hémolyse intra tissulaire chronique compensée :

La destruction exagérée des GR est compensée par une augmentation proportionnelle de leur production \Rightarrow anémie discrète, hyperbilirubinémie libre, LDH \uparrow , Haptoglobine \downarrow

IV. Diagnostic étiologique des anémies hémolytiques :

A) Démarche du diagnostic étiologique :

1. Un interrogatoire bien conduit, en précisant :

- Mode d'apparition : aiguë / progressif
- Âge : enfant/ adulte. Une hémolyse de l'enfant plaide en faveur d'origine congénitale
- Antécédents : personnels ou familiaux : d'anémie, splénectomie,
- Cholécystectomie ou lithiase biliaire au jeune âge.
- Consanguinité des parents
- Origine géographique

2. Un examen clinique, en recherchant en particulier un retard staturo-pondéral et des anomalies morphologiques cliniques plaidant en faveur d'origine congénitale (facies asiatique des anémies hémolytiques chroniques...)

3. Un bilan radiologique, anomalies morphologiques radiologiques :

4. Un bilan biologique orienté avant toute transfusion : surtout test de Coombs, étude du frottis sanguin, électrophorèse de l'hémoglobine

B) Classification et les étiologies des anémies hémolytiques :

1. Les anémies hémolytiques corpusculaires :

- ✓ Congénitales par :
 - Anomalies de la membrane : Microsphérocytose héréditaire.
 - Anomalie de l'hémoglobine : Syndromes thalassémiques, Drépanocytose,
 - Déficits enzymatiques en G6PD plus rarement en pyruvate kinase
 - ✓ Acquisées par anomalie de la membrane : Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- 2. Les anémies hémolytiques extra corpusculaires** sont acquises :
- Immunologiques : Auto immunes, Immunoallergiques, Allo immunes
 - Non immunologiques : toxiques, mécaniques, infectieuses...

V. Complications des anémies hémolytiques chroniques :

1/ Lithiase biliaire pigmentaire secondaire à l'hyperproduction de la bilirubine.

2/ Ulcères de jambe, tenaces, chroniques et récidivants.

3/ Aggravation de l'anémie par :

- Déficit en folates : hémolyse chronique ⇒ consommation accrue en folates
- Crise aiguë d'érythroblastopénie secondaire à l'infection par le parvovirus B19.

4/ Retentissement sur le développement avec retard staturo-pondéral et pubertaire.

5/ Remaniement osseux : lié à l'hyperactivité médullaire visible au bilan radiologique : crâne profil : aspect en "poils de brosse", ostéoporose rachidienne, amincissement des corticales avec élargissement de la médullaire des os longs.

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES CONSTITUTIONNELLES

Pré requis :

Physiologie du GR et physiopathologie des anémies

Structure et fonction de l'hémoglobine

Hémogramme

Diagnostic d'une anémie

Diagnostic des anémies hémolytiques

OBJECTIFS :

6. Définir les syndromes thalassémiques.
7. Énumérer les différentes formes génotypiques et phénotypiques des α thalassémies et β thalassémies.
8. Décrire les caractéristiques géographiques des thalassémies et de la drépanocytose.
9. Exposer le tableau clinico-biologique, les complications et le traitement des β thalassémies majeures, intermédiaire et mineure.
10. Définir les hémoglobinopathies.
11. Interpréter la physiopathologie de la drépanocytose pour déduire les manifestations cliniques et biologiques de la maladie dans ses différentes formes : homozygote, hétérozygote et doubles hétérozygotes.
12. Indiquer les complications aiguës et chroniques de la drépanocytose.
13. Exposer les principes du traitement de la drépanocytose.
14. Identifier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de la maladie de Minkowski-Chauffard.
15. Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques du déficit en G6PD.
16. Reconnaître le tableau clinique et biologique d'un déficit en pyruvate kinase.

Les anémies hémolytiques constitutionnelles

Les anomalies congénitales des globules rouges sont responsables d'anémies hémolytiques de mécanisme corpusculaire. Il s'agit de 3 groupes d'anomalies :

- Anomalies de l'hémoglobine
- Anomalies de la membrane érythrocytaire
- Déficits d'enzymes intra-érythrocytaires

I- ANEMIES HEMOLYTIQUES CONSTITUTIONNELLES PAR ANOMALIE DE L'HEMOGLOBINE :

Les anomalies constitutionnelles de l'hémoglobine peuvent être :

- Quantitatives : par défaut de synthèse des chaînes de globine, ce sont les syndromes thalassémiques.
- Qualitatives : par anomalie de structure des chaînes de globine : hémoglobinopathie ou hémoglobinoses

Les anomalies de l'hémoglobine sont les plus fréquentes des anémies hémolytiques corpusculaires héréditaires. Elles représentent les maladies génétiques les plus fréquentes dans le monde et constituent ainsi un problème de santé publique dans certains pays surtout en Afrique noire.

A/ Les thalassémies

1/ Définition :

Une thalassémie est définie par un déficit de synthèse de chaînes de globine.

- Si le déficit porte sur la synthèse de la chaîne α = α thalassémie (α thal)
- Si le déficit porte sur la synthèse de la chaîne β = β thalassémie (β thal)

Ce sont des maladies génétiques à transmission autosomique récessive.

2/ Génétique :

✓ L'anomalie moléculaire responsable des α thalassémies est la délétion.

La dénomination du syndrome α thalassémique varie en fonction du nombre de gènes délétés (il existe 2 paires de gènes α).

<i>Délétion</i>	<i>Dénomination</i>
1 gène délété	α + Hétérozygote (α - / $\alpha\alpha$)
2 gènes délétés	α 0 Hétérozygote (en cis) (--/ $\alpha\alpha$) α + Homozygote (en trans) (- α /- α)

3 gènes délétés	Hémoglobinoses H (β_4) (α -/--)
4 gènes délétés	Hydrops foetalis (--/--)

- ✓ Les anomalies moléculaires dans les β thal sont des mutations. On distingue les mutations qui abolissent totalement la synthèse de chaîne β ou mutations β° thal, de ceux qui diminuent le taux de synthèse de chaîne β ou mutation β^+ thal.

Il existe 2 formes génétiques de β thal selon que 1 ou 2 gènes sont atteints :

- 1 seul gène atteint : β thal hétérozygote
- 2 gènes atteints : β thal homozygote, cette forme comporte 2 tableaux phénotypiques :
 - β Thalassémie intermédiaire
 - β Thalassémie majeure ou maladie de Cooley

3/ Description des β thalassémies :

a) Répartition géographique :

- Fréquentes dans le pourtour méditerranéen, moyen orient, extrême orient.
- En Tunisie : c'est la 1ère anomalie de l'Hb avec une répartition homogène dans tout le pays (pourcentage d'hétérozygotes 3 à 4 %).

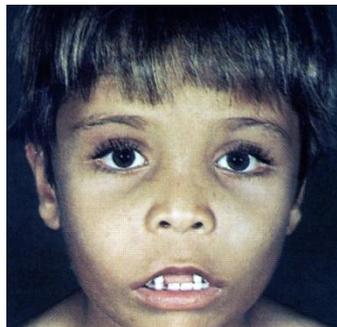
b) Forme homozygote majeure : β° thalassémie ou maladie de Cooley.

- ✓ ***Physiopathologie :***



✓ *Les signes physiques* apparaissent chez le nourrisson :

- Anémie sévère : pâleur, tachycardie, palpitation
- Subictère
- SMG constante volumineuse
- HMG fréquente
- Faciès mongoloïde : front bombé, hypertélorisme



✓ *Diagnostic biologique:*

- Hémogramme : Anémie hypochrome microcytaire (< 7 g/dl d'Hb) régénérative
- Frottis sanguin : cellules cibles, poïkilocytose, érythroblastose sanguine
- Eléctrophorèse de l'hémoglobine (EPHb) : permet de porter le diagnostic :
 - * HbF \simeq 90 % (> 50 %)
 - * Hb A₂ normale ou augmentée 4-8 %
 - * Pas ou peu d'HbA
- Hypersidérémie constante

- Radio os : amincissement des corticales
- Rx Crâne profil : aspect en poils de brosse



✓ **Traitement :**

- Allogreffe de moelle osseuse : le seul traitement curatif, à faire précocement si donneur HLA compatible sain de la fratrie
- Transfusions régulières de culots de GR de façon mensuelle pour avoir Hb \geq 10 g/dl en vue d'avoir une croissance normale et activité normale
- Foldine : 5 mg/j d'acide folinique
- Splénectomie si SMG volumineuse et/ou diminution du rendement transfusionnel (de préférence après l'âge de 5 ans à cause du risque infectieux).
- Chélateur de fer : dès les premières transfusions pour éviter l'hémochromatose :
- Déféroxamine (Désferal) en perfusion de 10 à 12heures /jr sous cutanée ou bolus sous cutané 5jrs/7, traitement très contraignant

L'avènement cette dernière decennie des chélateurs de fer oraux:

Deferiprone(Ferriprox) ou Defarasirox (Exjade) ont amélioré l'observance et le suivi de cette chélation par les patients

✓ **Complications :**

- Retard staturo-pondéral et pubertaire si transfusions irrégulières et insuffisantes.
- Hémochromatose : secondaire à une hyper absorption du fer et aux transfusions répétées avec surcharge en fer au niveau de différents organes se manifestant par un teint métallique grisâtre, hépatomégalie avec insuffisance hépatique, insuffisance cardiaque, insuffisance endocrinienne (diabète, hypothyroïdie,

etc...). Cette hémochromatose est responsable du décès à l'âge de 20 à 30 ans par complications cardiaque si chélation mal suivie

c) Thalassémie intermédiaire ou β^+ thalassémie :

- Constitue 5 à 10 % des β thalassémies homozygotes
- Présentation tardive (2-5 ans)
- Anémie modérée Hb 8-9 g/dl
- Bonne tolérance de l'anémie, besoins transfusionnels occasionnels
- Anomalies morphologiques modérées
- EPHb : même profil que forme majeure

d) Thalassémie hétérozygote ou mineure :

- Asymptomatique
- Pas d'anémie ou Hb légèrement diminuée (10-13 g/dl) avec microcytose isolée (VGM < 75 fl), augmentation du chiffre des GR : pseudopolyglobulie microcytaire.
- EP Hb: ↗ HbA2: 4-8 %, HbA > 90 %, HbF < 2 %
- Fer sérique normal ou élevé

4/ Description des α thalassémies :

a) Répartition géographique :

- Sud-est asiatique et Asie centrale pour les formes majeures, plus rare en Afrique et Bassin méditerranéen
- Tunisie : très rares formes majeures

b) Tableau clinique et biologique : est fonction du nombre de gènes α fonctionnels restants, de la forme létale in utéro (4 gènes délétés) à la forme intermédiaire (3 gènes délétés) aux formes asymptomatiques (1 ou 2 gènes délétés) avec microcytose \pm anémie modérée

B-LES HEMOGLOBINOPATHIES OU HEMGLOBINOSES:

Elles correspondent à des mutations caractérisées par le remplacement d'un acide aminé par un autre et ils sont responsables de synthèse d'hémoglobines anormales.

Il existe plus que 300 mutations ; la plus fréquente est l'HbS responsable de la drépanocytose et des hémoglobinopathies moins fréquentes, regroupant des tableaux cliniques de gravité variable : les hémoglobinoses C, E, ... etc.

D'autres sont presque asymptomatiques et constituent des marqueurs génétiques des populations : Hb O Arab, Hb Punjab, Hb Bab Saâdoun (décrite en Tunisie) etc..., ils n'ont aucune incidence pathologique.

1/ La drépanocytose :

La plus fréquente des hémoglobinopathies dans le monde et en Tunisie

a) Répartition géographique :

- Afrique noire équatoriale (prévalance jusqu'à 40-50 % d'hétérozygotes)
- Noirs américains
- Arabie Saoudite
- Tunisie : 2ème anomalie de l'Hb après la β thalassémie

2 foyers : Nord ouest : Nefza (prévalence des hétérozygotes \simeq 12 %)

Sud ouest : Kebili (prévalence des hétérozygotes \simeq 5 %)

b) Physiopathologie et génétique :

- Mutation du 6ème AA de la chaîne β globine : Glutamine \rightarrow Valine \Rightarrow
Hb A ($\alpha_2 \beta_2$) \Rightarrow HbS ($\alpha_2 \beta S_2$)
- Transmission autosomique récessive, 3 formes :

Drépanocytose hétérozygote A/S

Drépanocytose homozygote S/S

Doubles hétérozygotes SC ou S β thalassémie.

- L'hémoglobine S à la propriété de se polymériser en cas :

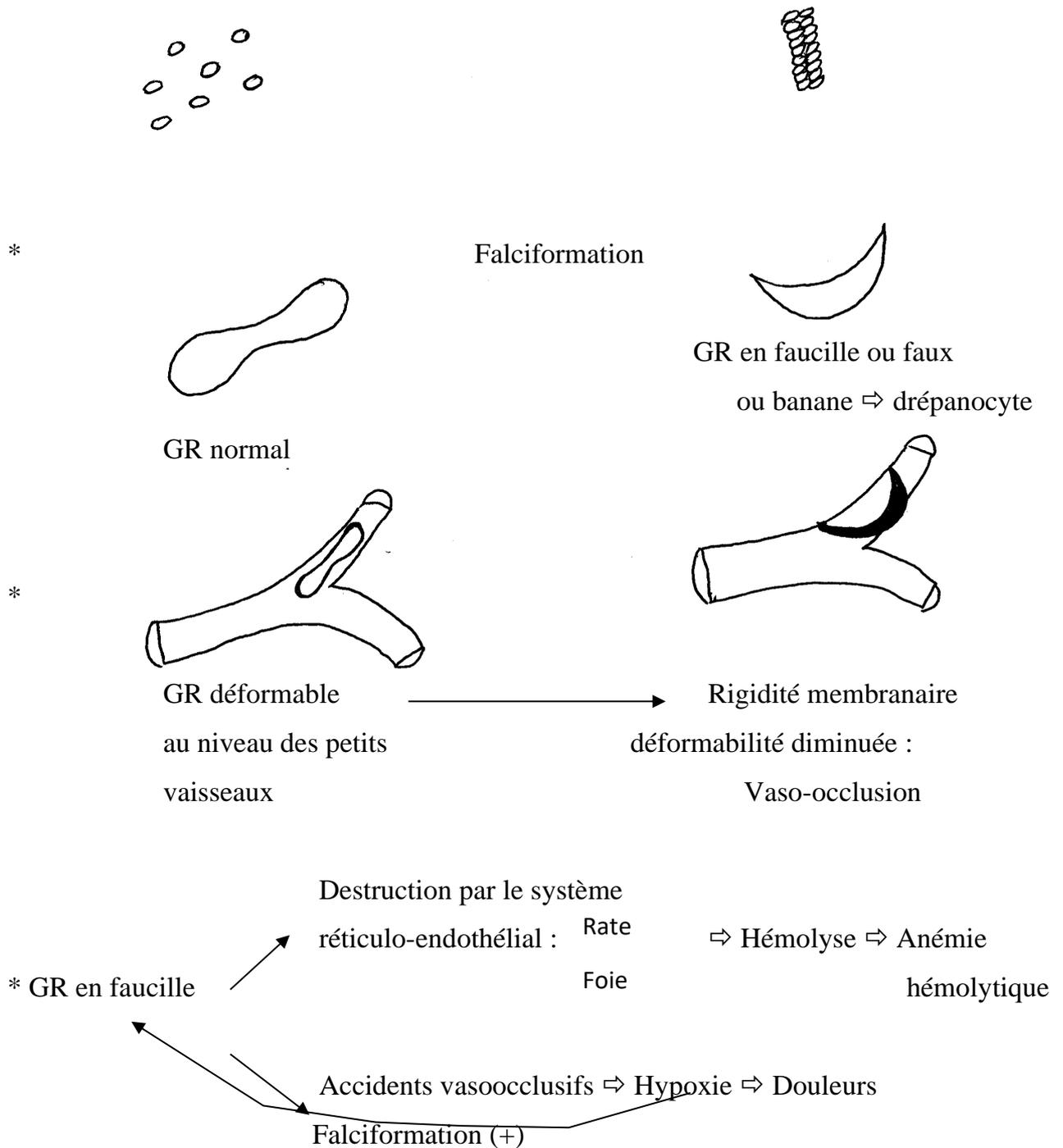
hypoxie

fièvre

acidose

déshydratation

* HbS \longrightarrow polymère d'HbS



c) Drépanocytose homozygote :

La symptomatologie clinique apparaît après les 6 premiers mois de vie lorsque l'Hb S ($\alpha_2\beta S_2$) remplace l'HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Le tableau clinique est très hétérogène : maladie peu symptomatique jusqu'à la maladie invalidante.

→ **Les phases stationnaires :**

Clinique - pâleur + ictère

- splénomégalie, constante chez le nourrisson
modérée, et disparaît le plus souvent avant l'âge de 3 ans
secondaire aux infarctus spléniques
- hépatomégalie plus rare
- retard staturo-pondéral

Biologie :

- * **NFS** : - Hb 7 à 9 g/dl, anémie normochrome normocytaire régénérative
- GB : hyperleucocytose avec érythroblastes circulants
- Pq : tendance à la thrombocytose
- frottis sanguin : hématies en faucille ou drépanocytes
- * **test de falciformation ou d'Emmel** : une goutte de sang est mise entre lame et lamelle + agent réducteur (métabisulfite de Na⁺) ⇒ apparition de drépanocytes
- * **Test de solubilité ou test d'Itano** : équivalent au test d'Emmel mais l'épreuve est faite dans un tube.

Ce sont 2 bons tests de dépistage de la drépanocytose

* **Examen de confirmation : Electrophorèse de l'Hb**

HbS majoritaire 75-95 %, Hb F proportion variable et absence d'HbA

→ **Les complications aiguës :**

- * Crises douloureuses drépanocytaires ou crises vaso-occlusives (CVO) : elles sont déclenchées par fièvre, hypoxie, déshydratation, fatigue etc..., associant fièvre + douleurs :
 - Membres (infarctus osseux) (diagnostic différentiel avec ostéomyélite aiguë)
 - Abdominales (infarctus des vaisseaux spléno-mésentériques)
 - Rachis dorso-lombaire
- * Les infections (secondaire à l'asplénie fonctionnelle + déficit immunitaire)
 - Méningites et septicémies surtout chez l'enfant ≤ 4 ans, à pneumocoque, hémophilus, méningocoque
 - Pneumopathie
 - Ostéomyélites surtout à salmonelle souvent multifocale
- * Aggravation de l'anémie
 - Carence en folates (pour les malades non supplémentés en folates)

- Séquestration splénique : ⚡ brutale et douloureuse de la rate.
- Crises d'érythroblastopénie secondaire à une infection par parvovirus B19 (baisse des réticulocytes à l'hémogramme)

* Accidents vaso-occlusifs graves :

- AVC ischémique : hémiplégie
- Syndrome thoracique aigu (thrombose des artérioles pulmonaires) donnant le tableau de pneumopathie rapidement hypoxémiante
- Priapisme : érection douloureuse et continue de la verge par thrombose des corps caverneux
- Thrombose de l'artère centrale de la rétine sous forme d'amaurose brutale.

→ **Les complications chroniques** :

Elles apparaissent avec l'âge, donc plus volontiers chez l'adolescent et l'adulte.

- Ulcère de jambe
- Nécrose aseptique de la tête fémorale ou humérale
- Complication oculaire : rétinopathie proliférative
- Complications rénales :
 - ↘ Pouvoir de concentration des urines
 - Hématurie par nécrose papillaire
 - Perturbation de la fonction rénale jusqu'à l'insuffisance rénale terminale
- Complications cardiaques : insuffisance cardiaque, HTAP.
- Complications pulmonaires : insuffisance respiratoire, fibrose pulmonaire

d) Drépanocytose hétérozygote

Asymptomatique, NFS normale, EPHb : HbS ≤ 50 % HbA ≈ 50 %

Tests d'Emmel et Itano positifs

e) Doubles hétérozygotes :

→ S/C : double hétérozygotie un gène β avec mutation S et un gène β avec mutation C
C'est un syndrome drépanocytaire majeur donnant le même tableau clinique et les complications que celui de la drépanocytose homozygote

→ Sβ thalassémie : double hétérozygotie, un gène β avec mutation S et un gène β avec mutation thalassémie. C'est un syndrome drépanocytaire majeur ⇒ même tableau clinique et complications que celui de la drépanocytose homozygote.

f) Traitement :

* Surveillance régulière + mesures préventives :

- Vaccination contre pneumocoque, hépatite B, hémophilus
- Pénicillinothérapie au long cours : oracilline ou Extencilline/15 jrs
- Foldine 1cp/J
- Mesures hygiénodiététiques : éviter le jeune

Boissons abondantes

Pas de séjour en altitude

Éviter la fatigue

* Traitement des complications :

- Crises vaso-occlusifs douloureux : hyperhydratation, oxygène, traitement antalgique : Paracétamol jusqu'aux morphiniques
- Accidents vaso-occlusifs graves : exsanguino-transfusion partielle dans le but de baisser l'HbS à un taux < 30 %.
- Infections: antibiothérapie adaptée et précoce
- Aggravation de l'anémie : transfusions par culots globulaires phénotypés.

* Traitement de fond :

- Allogreffe de moelle osseuse : le seul traitement curatif, si maladie grave avec donneur HLA compatible intra-familial sain ou hétérozygote.
- Hydrée : augmente le taux d'Hb fœtale qui empêche la polymérisation d'Hb S
- Programme d'échange transfusionnel partiel tous les 2mois pour diminuer le taux d'Hb S

* Conseil génétique pour les hétérozygotes

* Diagnostic prénatal

* Thérapie génique : en expérimentation avec des succès récents rapportés

2/ Hémoglobinose C :

- Mutation au niveau du gène β globine au niveau du 6ème AA : Glutamine \rightarrow Lys
- Fréquente en Afrique occidentale, rare en Tunisie.
- Hétérozygote asymptomatique EPHb : HbC \simeq 50% et HbA \simeq 50 %

Homozygote : anémie modérée hémolytique, SMG, EPHb : HbC=100 %.

II- ANEMIES HEMOLYTIQUES CONSTITUTIONNELLES PAR ANOMALIES DE LA MEMBRANE ERYTHROCYTAIRE :

La plus fréquente et la microsphérocytose héréditaire que nous allons détailler suivie de l'elliptocytose héréditaire

A) Sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard (MMC)

- C'est la plus fréquente des anémies hémolytiques constitutionnelles par anomalie de la membrane, atteint 1/5000 naissances, prédominante dans la race blanche, ubiquitaire.
- Transmission surtout selon le mode autosomique dominant mais 25 % des cas autosomique récessive ou mutation de novo.

1/ Physiopathologie

Anomalie de protéines membranaires (protéine band 3++, spectrine, ankyrine..) ⇒
Déstabilisation de portions membranaires de GR avec libération de microvésicules ⇒
Diminution du rapport surface/volume érythrocytaire ⇒ transformation des discocytes en microsphérocytes ⇒ perte de la capacité de déformabilité des GR ⇒ séquestration splénique.

2/ Diagnostic clinique

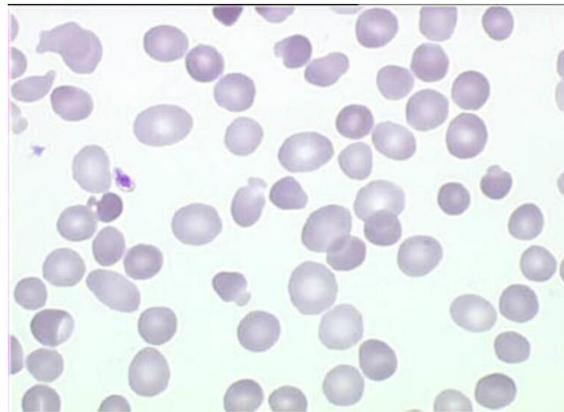
- Dans la forme habituelle, découverte dans la petite enfance, triade symptomatique pâleur, ictère, splénomégalie avec des antécédents familiaux d'anémie, ictère et/ou splénectomie
- Des formes modérées bien tolérées correspondent à une hémolyse compensée de découverte à l'âge adulte.
- Des formes sévères de découverte néonatale avec ictère néonatal nécessitant une exsanguino-transfusion

3/ Diagnostic biologique

a) Hémogramme :

- Anémie normochrome normocytaire régénérative

- Frottis sanguin : présence de microsphérocytes : GR de petite taille (6-7 μ) sphériques de coloration très foncée sans pâleur centrale peu abondante représentant 5 à 10 % des GR.



b) Signes biochimiques d'hémolyse intratissulaire chronique :

LDH \uparrow , Bilirubine libre \uparrow , Haptoglobine effondrée.

c) Examens de confirmation :

♦ Etude de la fragilité osmotique des GR ou test de résistance globulaire :

Les GR sont mis en suspension dans des solutions salines (NaCl) de tonicité décroissante à partir de 9 g‰ de NaCl. En milieu hypotonique, la cellule gonfle jusqu'à devenir sphérique, toute entrée supplémentaire rend la membrane poreuse d'où fuite d'hémoglobine.

Normalement : hémolyse initiale : 5 g ‰ de NaCl

hémolyse totale : 3 g ‰ de NaCl

En cas de MMC, il y a une diminution de la résistance globulaire

hémolyse initiale $>$ 5,2 g ‰ NaCl

hémolyse totale $>$ 4 g ‰ NaCl

Ce test n'est pas spécifique de la MMC

♦ Test de l'autohémolyse spontanée in vitro : test plus spécifique, après une autoincubation des GR pendant 24 à 48 H dans un milieu dépourvu de glucose, chez le sujet normal moins de 2 % des GR sont lysés, en cas de MMC hémolyse $>$ 4 %. Cette hyperdestruction est corrigée par l'adjonction de glucose (Dans les Anémies hémolytiques auto immunes, pas de correction).

d/ Examens spécialisés :

♦L'ektacytométrie : quantifie la déformabilité des GR dans un gradient osmotique. C'est le test le plus précis mais il n'est disponible que dans quelques rares laboratoires spécialisés

♦Analyse électrophorétique des protéines de la membrane érythrocytaires montrant un déficit en ankyrine ou protéine band 3 (Laboratoires spécialisés).

4/ Evolution et complications

Ce sont les complications des anémies hémolytiques chroniques à savoir :

- Lithiase biliaire pigmentaire
- Ulcère de jambe
- Retard staturo-pondéral
- Modifications osseuses
- Aggravation de l'anémie par érythroblastopénie ou carence en folates.

5/ Diagnostic différentiel

Une anémie hémolytique avec sphérocytes peut se voir dans les anémies hémolytiques auto-immunes. Le test de Coombs direct dans ce cas est positif.

6/ Traitement

- Foldine
- Splénectomie : - Le seul traitement efficace, elle agit par exclusion du siège de destruction du GR, à retarder chez l'enfant de moins de 5 ans et à éviter dans les formes avec hémolyse modérée. Une cholécystectomie dans le même temps, si lithiase vésiculaire, est indiquée.
 - Efficacité : retour de l'Hb à la normale, disparition de l'ictère, persistance des microsphérocytes.

III- ANEMIES HEMOLYTIQUES CONSTITUTIONNELLES PAR DEFICIT ENZYMATIQUE :

Le métabolisme du GR, cellule anucléée ayant perdu le pouvoir de synthèse protéique, est assuré grâce à une réserve d'enzymes. L'épuisement de ces enzymes coïncide avec la mort cellulaire.

Tout déficit enzymatique perturbe le métabolisme érythrocytaire et peut être une cause de mort prématurée de la cellule. Parmi les déficits enzymatiques responsables d'anémies hémolytiques, deux sont importantes par leur fréquence :

- Le déficit en Glucose 6 - phosphate deshydrogénase (G6-PD) de la voie des pentoses.
- Le déficit en pyruvate Kinase (PK) de la voie de la glycolyse ((Embden-Meyer hoff).

A) Déficit en G6PD :

1/ Génétique et répartition :

- Affection héréditaire récessive liée au sexe (garçons atteints)
- Fréquente chez les noirs, au moyen orient au pourtour méditerranéen.

2/ Tableau clinique :

Chez des sujets apparemment normaux, dans les jours qui suivent le prise d'un agent oxydant (Annexe : antipaludien, sulfamide, analgésique, furadoïne etc..), ou ingestion de fève ou inhalation de leur pollen :

⇒ Crise hémolyse aigue intravasculaire avec pâleur, douleurs abdominales , urines rouges porto, fièvre, risque de collapsus et tubulo-néphrite anurique.

3/ Diagnostic biologique :

- Anémie normochrome normocytaire régénérative + hyperleucocytose.
- ⤴ Hémoglobinémie, ⤴ Hémoglobinurie, LDH ⤴, Haptoglobine effondrée.
- Recherche de **corps de Heinz** sur frottis sanguin positive.
- Dosage de l'activité du G6PD (à faire à distance de la crise hémolytique) effondrée.

4/ Traitement :

♦Préventif : éviter les agents oxydants (donner liste des médicaments oxydants en annexe), fèves

♦Si crise hémolytique, bonne hydratation, transfusions si besoin, foldine.

B) Déficit en pyruvate Kinase (PK)

♦Autosomique récessive

♦ Gravité variable de l'anémie hémolytique ; de la forme néonatale mortelle jusqu'aux formes modérées.

♦ Le diagnostic clinique : triade : anémie, ictère, SMG

♦ Le diagnostic biologique :

- anémie normochrome normocytaire régénérative
- dosage de PK effondré
- test d'auto-hémolyse in vitro excessive (> 4 % après 48 H)
non corrigée par l'adjonction de glucose mais par l'ATP

♦ Traitement : foldine, splénectomie.

ANEMIES HEMOLYTIQUES CONGENITALES (corpusculaires : anomalie de GR)		
<i>Mécanisme anomalie de GR</i>	<i>Maladies</i>	<i>Exploration</i>
<i>Anomalies de membrane de GR</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Maladie de Minkowski chauffard MMC</i> <i>(microspheroctose)</i> • <i>Autres: elliptocytose.....</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Étude de la résistance globulaire (MMC)</i> • <i>Frottis: microspherocytes, elliptocytes...</i>
<i>Anomalie de l'hémoglobine (Hb)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Sd thalassémique</i> <i>(déficit quantitatif en Hb)</i> • <i>Sd drepanocytaire</i> <i>(anomalie qualitatif en Hb)</i> • <i>Autres: Hb C, E....</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>EPHb</i> • <i>Frottis: GR en faucilles (drepanocytose) ou microcytes....</i>
<i>Anomalies des enzymes des GR</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Déficit en G6PD (lié à X ⇨ sexe ♂)</i> • <i>Déficit en PK</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Dosage enzymatique (en dehors de la crise hémolytique)</i>

Annexe

Liste des produits usuels susceptibles d'occasionner des accidents hémolytiques chez les sujets déficients en G6-PD

ANTI-MALARIQUES

Primaquine
Pamaquine (Praéquine)
(Plasmoquine)
Pentacrine
Mépacrine (Quinacrine)
Quinine
Quinacrine

LA NIVAQUINE EST AUTORISEE

SULFAMIDES ET SULFONES

Sulfanilamide (Septoplix)
N2 acétyl sulfanilamide
Sulfacétamide (Abucid)
Sufisoxazole (Gantrisine)
Sulfaméthoxypyridine (Sultirène)
Salicyl-azo-sulfapyridine (Salazopyrine)

Le BACTRIM est à utiliser avec prudence

BACTERIOSTATIQUES

Furazoldine (Furoxane)
Nitrofurantoïne (Furadoïne)
Chloramphénicol (Tifomycine - Chloramycétine)
Acide-para-aminosalicylique (P.A.S.)
Acide Nalidixique (Négram)

ANALGESIQUES

Phénacétine (Acétyl phénitidine)
Antipyrine (Analgésine)
Pyramidon (Amidopyrine)

L'ASPIRINE EST AUTORISEE

DIVERS

Vitamine K2 (Médadione, K Thrombyl-Synkavit)
Probénécide (Bénévide)
Bleu de méthylène
Di-mercaprol (B.A.L.)
Phényl-hydrazine
Quinidine (Quinicardine)
Naphtalène
Hitro-Thiazolyl-imidazolidine (Ambilhar)
Trinitrotoluène (171)

ALIMENTS ET VEGETAUX

Fèves, Févettes et certains haricots
Pois verts, pois chiches
Artichauts, Asperges
Figues de Barbarie
Verveine, Cyclamen, Lupin, Genêt
Bois puant, morcholet esculenta (champignon)
Fougère mâle

SODAS

Schweppes, Tonic, Gini

NB : La tolérance individuelle est très variable.

Anémies hémolytiques acquises

Equipe d'hématologie Biologique

Partie II : Pathologies de l'hémostase

- **Généralités**
- **Maladies hémorragiques de l'hémostase primaire**
- **Maladies hémorragiques constitutionnelles de la coagulation**
- **Maladies hémorragiques acquises de la coagulation**

Pathologies de l'hémostase

Généralités

Pré requis : physiologie et exploration de l'hémostase

Objectifs :

- 1/ Orienter l'interrogatoire et l'examen clinique à la recherche d'un trouble hémorragique
- 2/ Reconnaître les éléments d'orientation en faveur d'une anomalie de l'hémostase primaire ou de la coagulation
- 3/ Reconnaître les éléments d'orientation en faveur d'une anomalie acquise ou constitutionnelle de l'hémostase

I. Introduction

- L'hémostase regroupe les différents mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés, l'arrêt des hémorragies en cas de rupture de la continuité de la paroi vasculaire et empêche les thromboses.
- Une anomalie hémorragique de l'hémostase peut être évoquée devant :
 - un événement clinique évocateur : hémorragie inexplicée
 - un bilan biologique anormal prescrit systématiquement avant une chirurgie par exemple, ou dans le cadre d'une pathologie sous-jacente.
- Quelque soit le contexte, l'interrogatoire et l'examen clinique orientent la prescription des examens biologiques et le diagnostic.

II. Conduite de l'interrogatoire et de l'examen clinique à la recherche d'un trouble hémorragique :

II-1 Interrogatoire :

L'interrogatoire est primordial, il doit préciser :

- Les antécédents hémorragiques familiaux, en établissant un arbre généalogique si plusieurs sujets sont atteints
- Les antécédents hémorragiques personnels:
 - La date de début (en post natal, dans l'enfance, à l'âge adulte)
 - Le type de saignement (cutané, muqueux, articulaire, viscéral)
 - Le caractère spontané ou provoqué

- La notion de chute du cordon hémorragique, des chutes des dents de lait hémorragiques
 - Chez le garçon, la notion de circoncision hémorragique
 - Chez la femme, des ménorragies ou accouchement hémorragique
 - Des saignements après des gestes invasifs ou une chirurgie (extraction dentaire, intervention ORL....) ayant nécessité une reprise chirurgicale, et/ou une transfusion...
- Des antécédents d'anémie et/ou de traitement par le fer
 - Des traitements médicamenteux récents, particulièrement ceux interfèrent avec l'hémostase: acide acétyl salicylique, anti inflammatoires non stéroïdiens AINS, anti vitamines K (AVK)...

II-2 Examen clinique :

Il doit rechercher des signes évoquant une maladie hémorragique :

- Un saignement cutané (purpura pétéchial, ecchymoses), muqueux (bouche, pharynx), profond (hématome musculaire,..) ou articulaire (hémarthrose)
- Des signes évoquant une anémie, une carence martiale
- Des signes en faveur d'une pathologie sous-jacente : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, infection, une maladie auto-immune (lupus...), hémopathie maligne, un cancer....

L'interrogatoire et l'examen clinique aident à distinguer une pathologie de l'hémostase primaire d'une maladie de la coagulation, et orientent vers une étiologie constitutionnelle ou acquise (tableaux 1 et 2) :

Tableau 1 : Eléments d'orientation vers une pathologie de l'hémostase primaire ou de la coagulation :

Atteinte de l'hémostase primaire	Atteinte de la coagulation
* Hémorragies cutané-muqueuses	* Hémorragies touchant les tissus profonds (muscles, articulations...)
* Purpura pétéchial et/ou ecchymotique	* Saignement provoqué par un traumatisme minime
* Saignements spontanés et/ou provoqués	* Saignement retardé
* Saignement précoce	

Tableau 2 : Eléments d'orientation de maladie constitutionnelle ou acquise de l'hémostase

Maladie constitutionnelle de l'hémostase	Maladie acquise de l'hémostase
<ul style="list-style-type: none"> * Début des symptômes hémorragiques depuis le jeune âge * Enfant * Cas similaires dans la fratrie * Antécédents familiaux de maladie hémorragique * Issu d'un mariage consanguin 	<ul style="list-style-type: none"> * Adulte * Syndrome hémorragique récent * Pas d'antécédents personnels ni familiaux d'hémorragie * Existence d'une pathologie sous-jacente prédisposant au saignement (cirrhose, insuffisance rénale...)

III- Examens biologiques d'orientation : comment les interpréter ?

La numération plaquettaire, le temps de céphaline activateur (TCA), le temps de Quick (TQ), le taux de fibrinogène et le temps d'occlusion plaquettaire (TOP) sont les examens les plus fréquemment prescrits pour le dépistage d'une maladie hémorragique, qu'elle soit acquise ou constitutionnelle. C'est le bilan standard d'hémostase

La perturbation de ces bilans implique la prescription d'autres analyses biologiques pour préciser l'anomalie de l'hémostase en cause.

IV- Pathologies hémorragiques de l'hémostase:

On distingue 2 groupes de troubles, qui seront détaillés par la suite :

- Les maladies hémorragiques de l'hémostase primaire avec :
 - Les thrombopénies
 - Les thrombopathies
 - La maladie de Von Willebrand
- Les maladies hémorragiques de la coagulation : constitutionnelles et acquises

Les maladies hémorragiques de l'hémostase primaire

Pré requis : physiologie et exploration de l'hémostase

OBJECTIFS :

1. Préciser la démarche diagnostique et étiologique devant une thrombopénie
2. Enumérer les principales étiologies d'une thrombopénie
3. Identifier la thrombasthénie de Glanzman et la dystrophie thrombocytaire de Bernard Soulier.
4. Enumérer les causes de thrombopathie acquise.
5. Reconnaître la maladie de Willebrand (diagnostic clinique et biologique).

I- INTRODUCTION

L'hémostase primaire comprend deux temps (temps vasculaire, temps plaquettaire) dans laquelle les vaisseaux, les plaquettes et le facteur plasmatique willebrand sont les acteurs essentiels. Le fibrinogène, à l'état de traces, est également nécessaire.

Les maladies hémorragiques par anomalie de l'hémostase primaire sont secondaires soit

- ✓ A une anomalie plaquettaire quantitative (thrombopénie) ou qualitative (thrombopathie)
- ✓ Déficit en facteur Willebrand
- ✓ A une anomalie vasculaire
- ✓ Déficit sévère en fibrinogène

II- LES THROMBOPENIES :

1. Définition :

On entend par thrombopénie, toute diminution du nombre des plaquettes en dessous de $150\ 000/\text{mm}^3$

2. Physiopathologie : On distingue:

- Les thrombopénies centrales : anomalie quantitative ou qualitative de la mégacaryopoïèse
- Les thrombopénies périphériques par excès de destruction le plus souvent extra corpusculaire (anticorps) ou anomalie de répartition (hypersplénisme) ou hyperconsommation (CIVD) ou encore par hémodilution

3. Diagnostic positif :

3.1 Tableau clinique :

Indépendamment de la cause, une thrombopénie peut provoquer un syndrome hémorragique.

- En dessous de 50 000 plaquettes/mm³, un syndrome hémorragique clinique peut exister, marqué par un purpura cutanéomuqueux, pétéchial et /ou ecchymotique, des hémorragies muqueuses (épistaxis, gingivorragies, bulles hémorragiques), plus rarement des hémorragies viscérales.
- Au-dessus de 50 000 /mm³, la thrombopénie est dite modérée et est souvent bien tolérée sur le plan clinique.
- Au-dessus de 100 000 plaquettes/mm³, il n'y a en règle aucune manifestation clinique, sauf s'il existe une thrombopathie associée.

3.2 Biologie :

Le diagnostic de thrombopénie repose sur la numération de plaquettes toujours contrôlée par l'examen du frottis sanguin pour estimation du nombre des plaquettes sur frottis et présence ou non d'agrégats plaquettaires.

4. Diagnostic étiologique :

4.1 Thrombopénies périphériques :

4.1.1 Thrombopénie périphérique par excès de destruction périphérique

- **Mécanisme** : généralement immunologique secondaire à :
 - Infection virale : VIH, hépatites virales A- B ou C, CMV, EBV, fièvres éruptives
 - Une prise médicamenteuse : héparine+++ , quinine, sulfamides etc...
 - Une maladie auto-immune : surtout Lupus érythémateux disséminé, anémie hémolytique auto immune on parle dans ce cas de syndrome d'Evans, polyarthrite rhumatoïde, syndrome des antiphospholipides.
 - Une alloimmunisation post transfusionnelle ou par passage placentaire d'alloanticorps anti plaquettes d'une femme ayant une thrombopénie auto-immune à son fœtus.

- D'origine auto-immune dite purpura thrombopénique auto-immun (PTAI), anciennement appelé purpura thrombopénique idiopathique (PTI) : c'est l'étiologie la plus fréquente retenue après élimination des autres étiologies.
- **Examen clinique :** L'examen clinique montre la présence de purpura pétéchial ou ecchymotique, épistaxis, gingivorragies...L'examen clinique permet aussi d'estimer la sévérité du syndrome hémorragique (présence de bulles hémorragiques endo buccales, hémorragie rétinienne objectivée au fond d'oeil, signes neurologiques...). La sévérité du syndrome hémorragique est corrélée à la profondeur de la thrombopénie. Outre le syndrome hémorragique et l'appréciation de sa gravité, on note la présence de fièvre qui oriente le diagnostic vers une thrombopénie secondaire à une infection, un lupus en évolution et on note la présence ou non d'adénopathie, hépatosplénomégalie...
- **Hémogramme :** montre une thrombopénie isolée le plus souvent sévère inférieure à $20.000/\text{mm}^3$. Hémogramme par ailleurs normal, absence d'anémie, absence de schizocytes, l'absence d'anomalie des leucocytes et de la formule sanguine.
- **Myélogramme :** **indispensable** moelle riche en mégacaryocytes, normal par ailleurs.
- **Traitement:**
 - ✓ corticothérapie Prednisone 1mg/kg/j pendant 3 semaines puis dégression lente.
 - ✓ Immunoglobulines polyvalentes : en cas de syndrome hémorragique sévère. Leur action est rapide, mais l'efficacité est souvent transitoire.
 - ✓ splénectomie ou immunothérapie (Rituximab=anti-CD20) si échec des corticoïdes
 - ✓ Eltrombopag (Revolade): Facteurs de croissance plaquettaire indiqués dans les PTAI chroniques.
- **Evolution :**
 - ✓ Forme aigue : normalisation rapide du chiffre des plaquettes : fréquente chez l'enfant.
 - ✓ Forme chronique avec risque de rechutes, se voit surtout chez l'adulte

4.1.2 Thrombopénie périphérique par hyperconsommation

- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) : temps de prothrombine (TP) bas, le temps de céphaline avec activateur (TCA) allongé, Fibrinogène bas, D-Dimère élevé
- Micro-angiopathies thrombotiques : Syndrome Hémolytique Urémique (SHU) et purpura thrombopénique thrombotique (Syndrome de Moschowitz) associant : thrombopénie, anémie hémolytique mécanique avec schizocytes, insuffisance rénale, fièvre, troubles neurologiques : c'est une urgence diagnostique et thérapeutique

4.1.3 Thrombopénie périphérique par anomalie de répartition : en cas de splénomégalie, la masse plaquettaire est séquestrée dans la rate, c'est l'hypersplénisme.

4.1.4 Thrombopénie périphérique par hémodilution : en cas de transfusion massive sans transfusion de plaquettes (en cas de choc hémorragique par exemple).

4.2 Thrombopénies centrales :

- Insuffisance médullaire globale, dans ce cas il y a une anémie ± leucopénie associée :
 - * Aplasie médullaire
 - * Myélodysplasie
 - * Anémie mégaloblastique
 - * Infiltration médullaire tumorale : Leucémie Aigue, Lymphome, Myélome, cancer solide etc...
- Atteinte isolée des mégacaryocytes :
 - * Amégacaryocytose auto-immune
 - * Thrombopénies centrales constitutionnelles (rares).

III- LES THROMBOPATHIES :

Ce sont des affections héréditaires ou acquises liées à une anomalie qualitative des plaquettes. Les chiffres des plaquettes sont sensiblement normaux mais le temps de saignement et/ou TOP sont allongés. En fait, thrombopénie et thrombopathie peuvent coexister.

1/ Thrombopathies constitutionnelles : elles sont rares, les principales thrombopathies constitutionnelles sont :

a) La thrombasthénie de Glanzmann :

- Elle est due à un défaut du complexe GPIIb IIIa membranaire plaquettaire, (récepteur du fibrinogène), cofacteur principal de l'agrégation
- Elle est de transmission autosomique récessive
 - **Clinique** : Elle se traduit par des hémorragies cutanéomuqueuses qui sont souvent sévères et peuvent être parfois fatales : le purpura est pétéchial ou ecchymotique, spontané ou survenant après des traumatismes minimes. Les hémorragies muqueuses sont également fréquentes.
 - **Biologie** :
 - ✓ TS ou TOP allongé
 - ✓ Les plaquettes sont de nombre et de taille normaux.
 - ✓ TP et TCA normaux.
 - ✓ Agrégométrie plaquettaire : * nulle à l'ADP, collagène...
* Normale à la Ristocétine
 - ✓ Cytométrie de flux : permet l'étude qualitative et quantitative de la GPIIbIIIa

b) Dystrophie thrombocytaire de Bernard Soulier :

- Pathologie plaquettaire congénitale résultant d'un déficit ou d'une anomalie qualitative du complexe de GPIb membranaire plaquettaire, récepteur du fact Willebrand pour l'adhésion plaquettaire.
- Plus rare, elle se transmet sur un mode autosomique récessif.
- **Expression clinique** : Le début des épisodes hémorragiques dans la maladie de Bernard et Soulier est précoce, survenant dès la naissance. Ils comprennent des épistaxis, des gingivorragies, des pétéchies et des ménorragies.
- **Diagnostic biologique** :
 - ✓ NFS : thrombopénie modérée + Plaquettes de grande taille au frottis
 - ✓ TS ou TOP allongé, TP normal, TCA normal
 - ✓ Agrégométrie : * normale à l'ADP, collagène, adrénaline
* nulle à la Ristocétine

- ✓ Cytométrie de flux : permet l'étude qualitative et quantitative de la GPIb

2/ *Thrombopathies acquises* : plus fréquentes, mais elles sont souvent peu symptomatiques. Les étiologies sont :

- ✓ Médicamenteuse : Acide acétyl sialylique, les antiinflammatoires non stéroïdiens, Peni G etc...
- ✓ Associées à d'autres maladies : Syndromes myélo-prolifératifs, syndromes myélodysplasiques, syndromes immunoprolifératifs, insuffisance rénale, cirrhose hépatique.

IV- LA MALADIE DE WILLEBRAND :

La maladie de Willebrand est une affection constitutionnelle liée à un déficit soit quantitatif soit qualitatif en facteur Von Willebrand.

1/ Physiopathologie :

Le facteur Willebrand assure deux fonctions principales :

- ✓ Rôle clé dans les interactions des plaquettes avec la paroi vasculaire
- ✓ Le transport et la protection dans le plasma du facteur VIII.

Donc le déficit en facteur Willebrand retentit :

- ✓ D'une part sur l'hémostase primaire
- ✓ Et d'autre part sur la coagulation.

2/ Génétique :

- ✓ Elle est de transmission le plus souvent autosomique dominante avec pénétrance et expression variable
- ✓ La plus fréquente des anomalies héréditaires de l'hémostase

3/ Clinique :

La maladie de Willebrand est très hétérogène dans son expression clinique et biologique. Le syndrome clinique de la maladie de Willebrand est composé :

- ✓ D'hémorragies cutané-muqueuses : épistaxis, gingivorragies, hémorragies gastro-intestinales, ménorragies, ecchymoses.
- ✓ Hémarthroses dans le type sévère (déficit sévère de Fact willebrand et Fact VIII)

Les manifestations hémorragiques surviennent souvent pour des traumatismes minimes parfois elles sont spontanées. Les pétéchies sont exceptionnelles.

4/ Diagnostic biologique :

- ✓ TS ou TOP allongé avec Plaquette normal
- ✓ TCA allongé avec FACT VIII bas (1 à 50%)
- ✓ TP normal et Fg normal
- ✓ Dosage fonctionnel du fact Willebrand de \simeq 1 à 50%

5/ Traitement :

- ✓ DDAVP (Minirin) agit par libération du facteur Willebrand des cellules endothéliales (forme de déficit modéré)
- ✓ Cryoprécipités : dérivé de plasma, contient du Fact Willebrand
- ✓ Concentrés de facteur Willebrand purifié

V- SYNDROMES HEMORRAGIQUES PAR ANOMALIE VASCULAIRE :

1/ Clinique : purpura pétéchial et ecchymotique généralement infiltré, atteignant les zones déclives.

2/ Biologie : Diagnostic essentiellement clinique, il est confirmé par la négativité des examens hématologiques : TS normal ou allongé, TP normal, TCA normal, taux de plaquettes normal.

3/ Etiologies :

- ◆ purpura infectieux
- ◆ Immuno-allergique
- ◆ Dysglobulinémies :
- ◆ Anomalies de la paroi vasculaire : purpura sénile, purpura cortisonique, fragilité capillaire constitutionnelle

VI- AFIBRINOGENEMIE :

◆ Le fibrinogène intervient dans l'hémostase primaire à l'état de traces et surtout dans la coagulation proprement dite.

◆ Biologie : Il retentit essentiellement sur la coagulation (cf cours maladies de la coagulation). TP bas, TCA allongé, TS allongé, Fibrinogène < 0,2 g/l.

Maladies hémorragiques de la coagulation

Pré requis : Physiologie et exploration de l'hémostase

Objectifs :

- 1) Reconnaître les caractéristiques génétiques, cliniques et biologiques des hémophilies
- 2) Planifier la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie
- 3) Décrire les complications de l'hémophilie
- 4) Citer les autres maladies de la voie intrinsèque et leurs principales caractéristiques
- 5) Exposer les maladies de la voie extrinsèque et du complexe prothrombinique
- 6) Indiquer la physiopathologie, les étiologies, le tableau clinico-biologique et le traitement des CIVD
- 7) Reconnaître les caractéristiques du syndrome de fibrinolyse primitive
- 8) Reconnaître les caractéristiques du déficit en facteur XIII
- 9) Reconnaître les caractéristiques clinico-biologiques de l'hémophilie acquise

Maladies hémorragiques constitutionnelles de la coagulation

Les pathologies hémorragiques constitutionnelles de la coagulation sont dominées par l'hémophilie, due à un déficit en FVIII ou en FIX. Plus rarement, elles concernent une autre protéine de la coagulation et sont diagnostiquées à un âge variable, parfois chez l'adulte.

I. HÉMOPHILIES CONGÉNITALES

1- Généralités :

- ✓ Les hémophilies sont dues à un déficit constitutionnel en facteur VIII (Hémophilie A) ou du Fact IX (Hémophilie B).
- ✓ Sur le plan génétique ce sont des maladies héréditaires de transmission récessive liée au sexe, les garçons sont atteints et les filles sont conductrices.
- ✓ Ce sont des maladies rares 1/10.000 naissances masculines
- ✓ Ce sont les maladies hémorragiques constitutionnelles les plus graves et les plus fréquentes en Tunisie
- ✓ 613 patients ont une hémophilie en Tunisie selon les données de la fédération mondiale de l'hémophilie de 2022

2- Clinique :

- ✓ Identique pour l'hémophilie A ou B
- ✓ Le tableau clinique est différent selon le taux de facteur définissant 3 formes cliniques :

a- Forme sévère : (Fact VIII ou IX <1 %) :

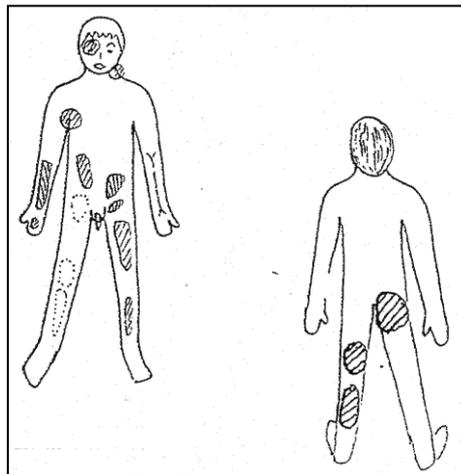
Syndrome hémorragique caractéristique fait d'hémarthroses et hématomes

- Hémarthroses : saignement intra-articulaire qui apparaît vers l'âge de 1 an (à l'apprentissage de la marche), touche les articulations non protégées par les muscles : genoux, coudes, chevilles. Il entraîne : gonflement, douleur et chaleur.



Hémarthrose du genou (gonflement, chaleur, douleur)

- Hématomes : superficiels ou profonds, certains sont dangereux par leur localisation : psoas, avant-bras (syndrome des loges), plancher buccal (asphyxie) etc...



Siège des hématomes dangereux

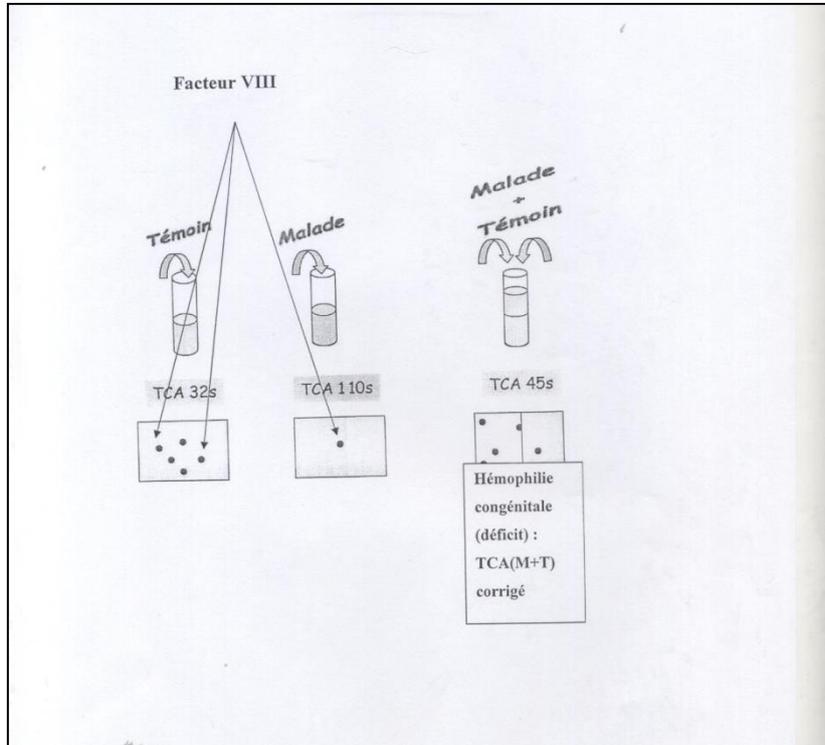
- Hémorragies viscérales : plus rares, digestive, hématurie etc....

b- Formes modérées (Fact VIII ou IX entre 2 à 5 %) **et mineures**(entre 6-40% de Fact VIII ou IX)

- Pas d'hémorragies spontanées
- Le diagnostic peut n'être fait qu'à l'âge adulte devant un saignement important post-opératoire ou post traumatique.
- De découverte fortuite lors d'un bilan pré-opératoire (TCA allongé et TP normal)

3- Biologie :

- ✓ Tests d'hémostase primaire normaux : TS normal, Pq normal
- ✓ TP normal, TCA allongé
- ✓ TCA (plasma malade + témoin) = correction du TCA



✓ Examen de confirmation, dosage spécifique du Fact VIII ou Fact IX :

Permet de spécifier :

- Le type d'hémophilie : A : dans 80-85 % des cas
B : dans 15-20 % des cas
- Et la sévérité selon le taux de Facteur : <1 % ⇒ sévère
1-5 % ⇒ modérée
5-30 % ⇒ mineure

4- Diagnostic différentiel :

a) Devant TP normal, TCA allongé, Fact VIII bas

On peut discuter la maladie de Willebrand mais TS ou TOP allongé et dosage Fact Willebrand bas.

b) Anti facteur VIII ou IX

TCA allongé, TP normal, Fact VIII ou IX bas

TCA (plasma Malade + témoin) non corrigé +++ (annexe 3)

5- Conduite à tenir et traitement :

a) **Donner une carte d'hémophile**

b) **Enquête familiale** : frères atteints, sœurs conductrices et/ou mères conductrices pour conseil génétique

c) **Conseils hygiéniques** : Pas d'Anti inflammatoires non stéroïdiens, pas d'injection IM

d) **Traitement des accidents hémorragiques** :

- C'est un **traitement substitutif** qui vise à corriger temporairement le déficit jusqu'à l'obtention de l'hémostase et arrêt du saignement. Il doit être précoce (auto-injection de facteur anti hémophilique à domicile).
- Les produits disponibles de facteurs anti hémophiliques sont :
 - PFC (hémophilie A ou B) ou Cryoprécipités (Hémophilie A)
 - ⇒ Risque de transmission virale hépatite B, C ou HIV
 - Concentrés plasmatiques de Facteur VIII (Hémophilie A) ou Facteur IX (Hémophilie B) purifiés viro-attenués
 - ⇒ Bonne sécurité virale+++
 - Produits recombinants de Fact VIII ou Fact IX fabriqués par génie - génétique : très bonne sécurité virale +++
- **Traitement local** : Compression prolongée +++

6- Complications :

a) **Complications orthopédiques** : arthropathie hémophilique secondaires aux hémarthroses

b) **Complications virales** : virus hépatite B, C ou HIV secondaire aux transfusions de PFC et/ou cryoprécipités. Ce risque de transmission est quasi nul avec les concentrés de facteurs et les produits recombinants

c) **Complications immunologiques** : développement d'un allo anticorps anti facteur VIII ou IX (inhibiteur) rendant le traitement substitutif inefficace.

II. AUTRES DÉFICITS CONSTITUTIONNELS DE LA COAGULATION, ENDEHORS DE L'HÉMOPHILIE

- ✓ Ils sont exceptionnels et caractérisés par une expression clinique et biologique variable. En règle, seuls les homozygotes sont symptomatiques.
- ✓ Bilan d'hémostase TP, TCA oriente le diagnostic
- Un allongement du TQ permet de dépister :
 - S'il est isolé (avec TCA normal), un déficit en FVII
 - S'il est associé à un allongement du TCA, oriente vers un déficit en FI, FII, FV, et/ou FX
- L'allongement isolé du TCA (avec TP normal) peut révéler :
 - Une anomalie à risque hémorragique (déficit en FVIII, FIX ou FXI)
 - Une anomalie à risque thrombotique (type anticoagulant circulant ACC de type lupique)
 - Un déficit asymptomatique, ne prédisposant pas à l'hémorragie (déficit en FXII)
- ✓ La confirmation se fait par le dosage du facteur de coagulation suspecté.
- ✓ A savoir que le déficit constitutionnel en Fact XIII est responsable d'hémorragies retardées et le bilan TP, **TCA est normal**. Confirmation se fait par dosage de fact XIII+++

Pathologies hémorragiques acquises de la coagulation

Les pathologies hémorragiques acquises de la coagulation surviennent dans des circonstances très variées, et sont en règle facilement évoquées.

Elles regroupent l'hypovitaminose K, l'insuffisance hépatocellulaire, les coagulopathies de consommation : les CIVD (coagulations intravasculaires disséminées) à distinguer des exceptionnelles fibrinolyse aiguës primitives, et les plus rares inhibiteurs acquis de la coagulation, dominés par l'hémophilie acquise.

I. Hypovitaminose K

- ✓ **Clinique** : syndrome hémorragique cutanéomuqueux ou viscéral
- ✓ **Biologie** : TP bas avec Fact II, VII, IX et X < 50 %, **Fact V normal +++**
allongement variable du TCA
- ✓ **Etiologies** :
 - Manque d'apport : dénutrition, nutrition parentérale prolongée
 - Antibiothérapie large
 - Malabsorption intestinale : par atrophie villositaire (maladie cœliaque) ou insuffisance biliaire (ictère retentionnel etc...)

Le test de Köller permet de distinguer entre carence d'apport et malabsorption

- Prise d'antivitamines K
- ✓ **Traitement** :
 - Vit K : 5-20 mg/j en IV ou IM si malabsorption
20 mg per os / jr en cas de carence d'apport
 - Plasma Frais Congelé (PFC) en urgence

II. Insuffisance hépatique sévère :

Les atteintes hépatiques (hépatite virale ou toxique, cirrhose) provoquent des déficits par défaut de synthèse des Fact I, II, V, VII, IX et X.

- ✓ **Biologie** : TP bas, allongement variable du TCA - **Fact V bas < 70 %**
- ✓ **Traitement** : plasma frais congelé (PFC)

III. Consommation ou destruction exagérée du fibrinogène :

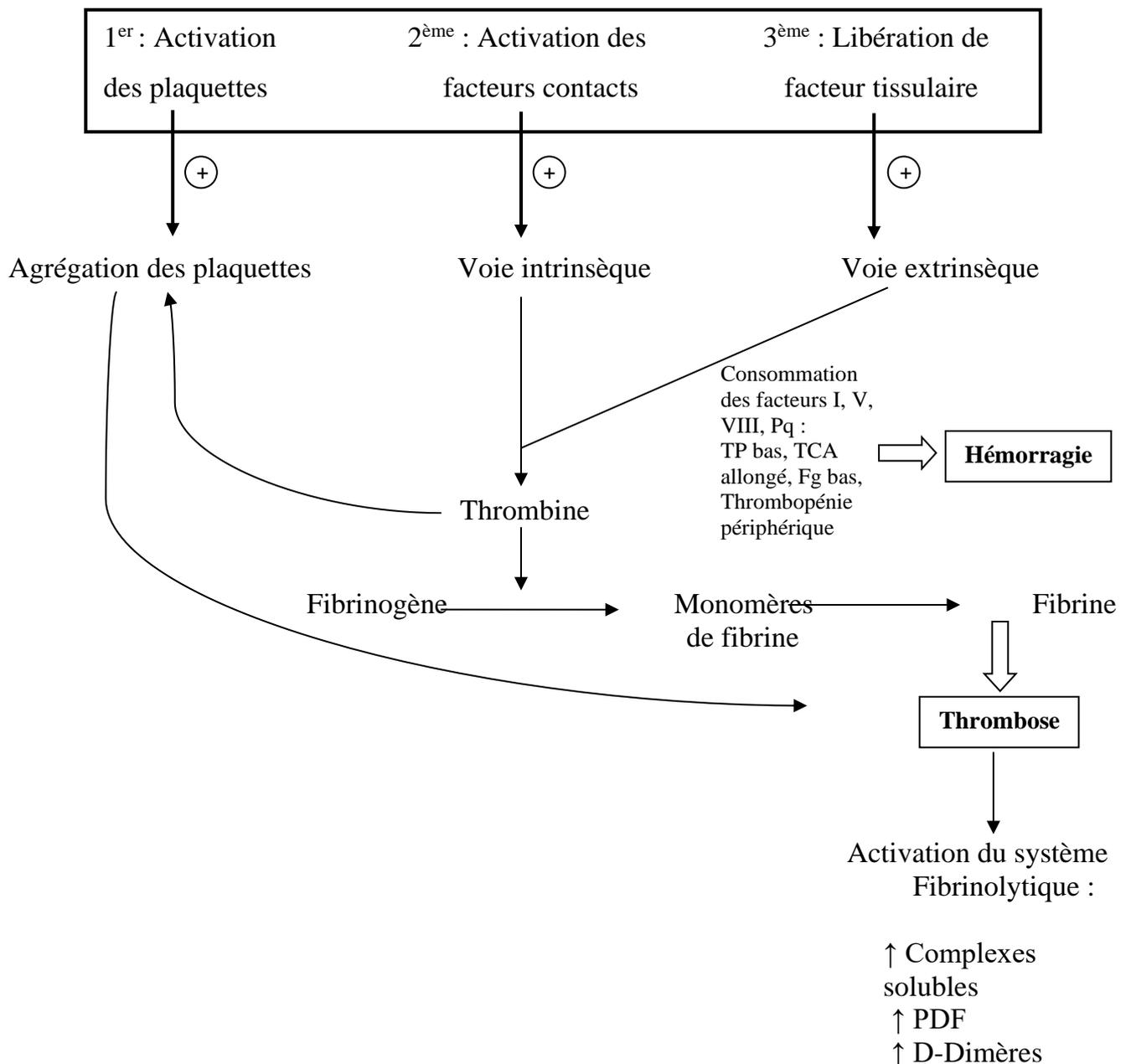
Syndromes de défibrination : CIVD+++ et rarement fibrinogénolyse primitive.

1- CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée ou coagulopathie de consommation.

C'est un syndrome caractérisé par une activation anormale de la coagulation, il en résulte une génération excessive de thrombine, une diminution des facteurs de la coagulation par hyper consommation, un dépôt de fibrine dans la circulation et activation du système fibrinolytique.

a) Physiopathologie :

Il existe 3 mécanismes physiopathologiques de l'hémostase dans les CIVD :



- ✓ Formes atypiques :
 - Syndrome inflammatoire ou infectieux qui font augmenter le fibrinogène : en cas de CIVD le **fibrinogène est normal** dans ces situations de syndrome inflammatoire associé
 - Insuffisance hépatique surajoutée : interprétation difficile des résultats

e) Traitement :

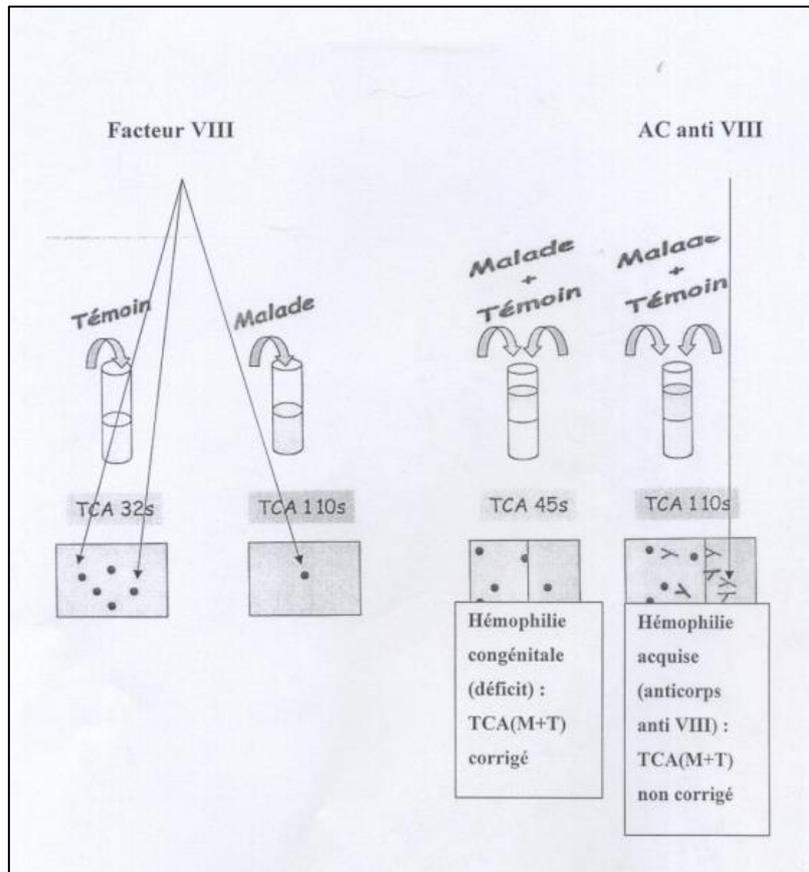
- ✓ Traitement étiologique : traitement spécifique du cancer ou leucémie, évacuation d'un mort-né, traitement antibiotique d'une septicémie etc...
- ✓ Traitement substitutif :
 - Si hémorragie :
 - PFC 2 à 3 fois/j
 - Culots plaquettaires 2 fois/j pour avoir un taux de plaquettes > 50.000/mm³
 - Si thrombose : héparine 100 U/kg/24 H (Pq doit être > 50.000)

2- Fibrinolyse primitive (fibrinogénolyse)

- ✓ C'est une situation rare, au cours de laquelle la fibrinogénolyse est primitive ne fait pas suite à une activation et au dépôt de fibrine.
- ✓ Ses étiologies : chirurgie pulmonaire ou hépatique, embolie amniotique
- ✓ C'est un diagnostic différentiel avec la CIVD mais Pq normal et D dimères normal

IV. HEMOPHILIE ACQUISE

- ✓ Le FVIII est la protéine de coagulation la plus fréquemment inhibée par un auto-anticorps ; le malade présente alors une hémophilie acquise.
- ✓ Elle est évoquée devant des saignements inexplicables : hématomes, hémorragie post opératoire.... chez un sujet sans antécédents hémorragiques
- ✓ Le TCA est allongé et non corrigé par l'apport de plasma témoin (présence d'anticorps anti-VIII)
- ✓ Le taux de FVIII est diminué, souvent < 5 %.
- ✓ Les principales étiologies de l'hémophilie acquise : les néoplasies, les maladies auto-immunes, certains médicaments et le post partum. Elle reste idiopathique dans 50% des cas.



Partie III : Onco-hématologie(Les hémopathies malignes)

- **Leucémies aiguës**
- **Myélome multiple**
- **Leucémie lymphoïde chronique**
- **Lymphomes**
- **Syndromes myéloprolifératifs**

LES LEUCEMIES AIGUËS



OBJECTIFS :

1. Définir les leucémies aiguës (LA).
2. Donner les caractéristiques épidémiologiques et les étiologies des LA.
3. Analyser la physiopathologie des leucémies aiguës et déduire leurs signes cliniques et biologiques
4. Planifier les examens complémentaires à visée de diagnostic positif, classification et à visée pronostique.
5. Planifier le traitement des LA.

Les leucémies aiguës

I- DEFINITION :

Les leucémies aiguës (LA) sont définies par la **prolifération monoclonale** de cellules hématopoïétiques jeunes (blastes), **avec arrêt de maturation, envahissant la moelle osseuse puis en extra-médullaire** et s'accompagnent, le plus souvent d'une insuffisance médullaire.

Elles comportent 2 grandes catégories :

- Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) : atteinte des progéniteurs lymphoïdes.
- Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) ou leucémies aiguës granuleuses : atteinte des progéniteurs granulo-monocytaires, érythroblastiques ou mégacaryocytaires.

II- EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE :

- Se voit à tout âge
- Sa fréquence augmente avec l'âge pour les LAM
- Pour les LAL, un pic d'incidence entre 2-10 ans. **La LAL est le premier cancer de l'enfant**
- Les 2 sexes sont également atteints.

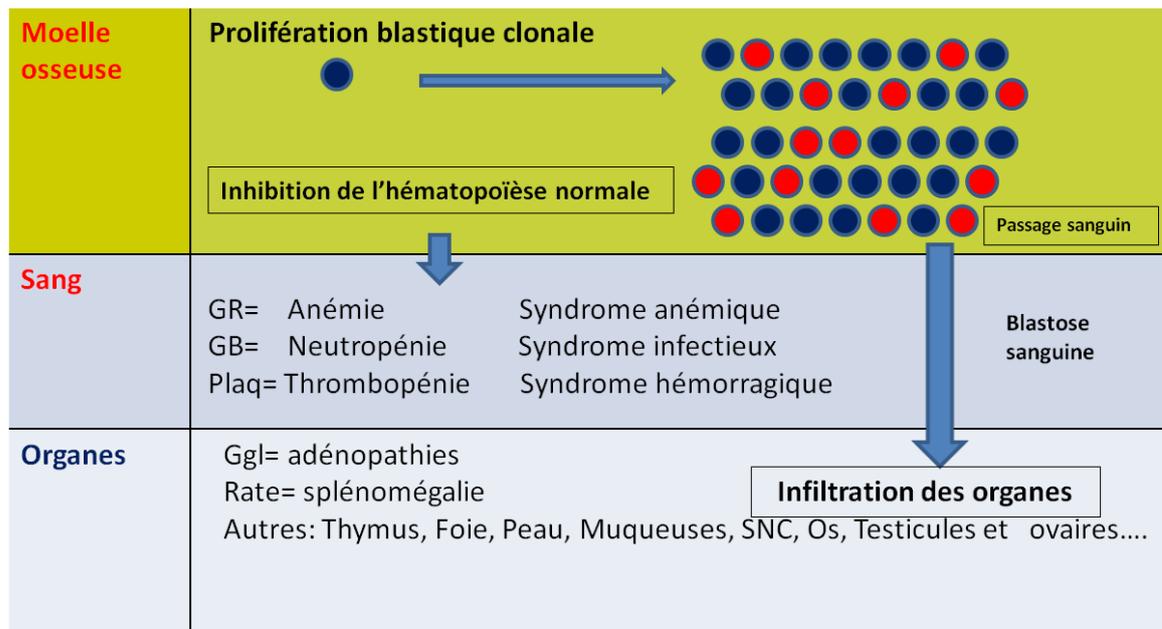
III- ETIOLOGIES :

- **Le plus souvent sans cause apparente : idiopathique**
- Des états préleucémiques qui évoluent dans un % variable en une LA :
 - syndromes myéloprolifératifs surtout LMC
 - syndromes myélodysplasiques
- Des affections constitutionnelles se compliquant fréquemment de LA :
 - trisomie 21
 - maladie de Fanconi
- Facteurs environnementaux incriminés dans la genèse de LA :
 - benzène
 - radiation ionisantes
 - chimiothérapie...

IV- PHYSIOPATHOLOGIE

La transformation maligne se produit au niveau d'une cellule-souche pluripotente ou d'un progéniteur. Une expansion clonale de ces cellules malignes (nommées blastes) bloquent l'hématopoïèse normale (donc anémie, neutropénie et thrombopénie), associé quasi constamment à un passage des blastes dans le sang (blastose circulante) ± infiltration secondaire des organes (ganglions, rate, foie, gonades, méninges.....)

physiopathologie



La prolifération des blastes peut engendrer aussi un syndrome de lyse tumorale (multiplication et lyse cellulaire blastique rapides) et / ou une activation de la coagulation par la sécrétion de substances pro coagulantes (tableau de CIVD qui aggrave le syndrome hémorragique et la thrombopénie)

V- DIAGNOSTIC POSITIF :

1- Signes cliniques :

Associés de façon variable :

- **Des signes d'insuffisance médullaire** : quasi constants :

- syndrome anémique de degré et de tolérance variable : pâleur, dyspnée, palpitation, asthénie, vertiges, céphalées.
- syndrome infectieux : en rapport avec la neutropénie sous forme de fièvre ± signes d'infection, sépticémie...
- syndrome hémorragique : purpura pétéchial et/ou ecchymotique cutanéomuqueux.
- **Syndrome tumoral** : n'est pas constant :
 - Hypertrophie des organes hématopoïétiques
 - Adénopathies superficielles disséminées : cervicales, axillaires, inguinales.
 - Adénopathies profondes : médiastinales (pouvant s'accompagner d'un syndrome de compression médiastinale avec dyspnée, dysphagie, syndrome cave supérieur) ou abdominales.
 - Splénomégalie
 - Hépatomégalie
 - Atteinte osseuse se manifestant par des douleurs surtout chez l'enfant (LAL)
 - Infiltration cutanée : nodules ou placards indolores
 - Atteinte neuro-méningée : atteinte des nerfs crâniens, signes d'hypertension intra-crânienne etc...
 - Organes génitaux : testicules gros indolores (LAL)
 - Hypertrophie gingivale ou amygdalienne
 - Epanchement pleural, péricardique, ascite.
- **Autres signes** : dans les formes très hyperleucocytaires, on peut voir des signes de leucostase pulmonaire (polypnée, détresse respiratoire) ou cérébrale (confusion, convulsions, coma).

2- Examens complémentaires :

Deux examens permettent à eux seuls de confirmer le diagnostic : hémogramme + myélogramme.

a- **Hémogramme** :

- Anémie normochrome normocytaire arégénérative.
- Thrombopénie sévère

- Le chiffre des globules blancs est variable : peut être diminué, normal ou augmenté (pouvant atteindre >100 000 GB).
- Formule sanguine (frottis sanguin) : neutropénie constante ± blastose circulante

b- Myélogramme :

- Une ponction de moelle osseuse au niveau sternal permet de faire un frottis de moelle sur lame coloré au MGG.
- Indispensable au diagnostic.
- Il permet de confirmer le diagnostic de LA en montrant **plus de 20% de blastes jusqu'à 100%**.
- Il permet une classification morphologique selon FAB (voir plus loin)
- D'autres examens complémentaires sur moelle osseuse sont faits : immunophénotypage, caryotype médullaire et étude en biologie moléculaire qui ont un intérêt diagnostique et pronostique.

c- Autres examens :

- Bilan d'hémostase à la recherche d'une CIVD qui est inconstante :
 - Fibrinogène (peut être normal en cas d'infection)
 - TP bas, TCA allongé,
 - DDimères ↗ +++
- Bilan bactériologique (si fièvre) : hémocultures, ECBU
- Bilan métabolique à la recherche d'un syndrome de lyse tumorale : acide urique, urée, créatinémie, ionogramme sanguin, calcémie, phosphorémie
- Ponction lombaire à la recherche d'une atteinte méningée (surtout LAL)
- Rx thorax : à la recherche d'un élargissement médiastinal (LAL T), épanchement pleural, foyer infectieux

VI- CLASSIFICATIONS :

-Il est important de préciser la lignée atteinte et le degré de différenciation, en effet la classification en LAM et LAL est déterminante pour le traitement.

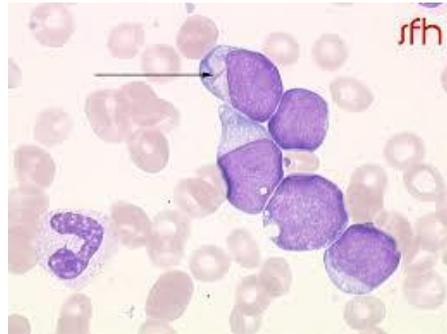
-L'identification de sous groupes dans les LAL et LAM a des incidences pronostiques et surtout thérapeutiques (traitement différent des LAL₃ et LAM₃).

1- Méthodes de détermination

a- Myélogramme coloré au MGG :

Permet d'apprécier le pourcentage de cellules blastiques, avec ou sans maturation, la morphologie cyto nucléaire. La présence de granulations azurophiles et corps d'Auer (granulations disposées en batonnets) au niveau du cytoplasme est en faveur de la nature myéloïde de la leucémie.

Blastes
granuleux
avec corps
d'Auer



b- Immunophénotypage :

Grâce aux anticorps monoclonaux, la classification des leucémies aiguës est devenu plus facile sur la base de différenciation lymphoïde (B ou T) ou myéloïde (myélo-monocytaires, érythroblastiques, mégacaryocytaire) en utilisant des marqueurs spécifiques pour chaque lignée appelés CD (Cluster of Differentiation) :

-**LAL** : la classification des LAL en LAL T et LAL B

-**LAM** : myéloblastique, monocyttaire, érythroblastique ou megacaryoblastique

c- Etude cytogénétique

- But : chercher des aberrations chromosomiques acquises portés par les cellules blastiques mises en évidence par le caryotype médullaire

- Indispensable essentiellement pour la détermination du pronostic et pour adapter le traitement.

Exemples : Chercher la t(9,22) ou chromosome philadelphie dans les LAL

Chercher la t(15,17) dans les LAM3.....

d- Etude en biologie moléculaire

- Elle permet d'identifier des équivalents moléculaires de certaines translocations chromosomiques portées par les cellules blastiques et qui auront pu passer inaperçues en cytogénétique et ainsi affiner le pronostic et de suivre leur évolution au cours du traitement. Exemples :

- Le transcrit bcr-abl reflet de la t(9,22) dans les LAL.
- Le transcrit PML-RAR reflet de la t(15,17) dans les LAM3.

2- Classifications

a- Classification FAB (Franco-Americano-Britannique) établie en 1984

C'est une classification morphologique (sur le myélogramme) mais il y'a des corrélations immunophénotypiques et cytogénétiques :

- ♦ **LAL** : LAL1, LAL2 et LAL3 (ou leucémie de Burkitt)
- ♦ **LAM**: on distingue 8 types : de LAM0 à LAM7

b- Classification OMS des leucémies aiguës en 2008 puis révisée en 2016

Le but de cette classification est d'identifier des groupes homogènes, de pronostic précis, permettant de définir des stratégies thérapeutiques adaptées.

VII- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

a- Rhumatisme articulaire aiguë, arthrite chronique juvénile, ostéomyélite dans les cas avec des douleurs osseuses.

b-Métastases médullaires de certains cancers : symphoblastome chez l'enfant, cancer bronchique à petites cellules chez l'adulte.

c-Syndromes mononucléosiques : lymphocytose sanguine atypique faisant confusion avec des lymphoblastes (LAL).

VIII- TRAITEMENT ET EVOLUTION :

- **La leucémie aigue est une urgence thérapeutique.**
- Son Traitement se fait en **milieu spécialisé**
- Le traitement comporte 2 volets :
 - Traitement spécifique antitumoral basé sur la chimiothérapie ± thérapies ciblées
 - Traitement de support, essentiel pour prévenir et traiter les complications de la maladie et de la chimiothérapie.

1- Traitement de support:

- Transfusion de culots de globules rouges CGR ou culots plaquettaires
- Prophylaxie anti-infectieuse (risque infectieux majeur si PNN < 500/mm³):
 - hospitalisation en secteur protégé

- alimentation protégée (propre)
- Antibiothérapie à large spectre si fièvre
- Hyperhydratation + alcalinisation au début de la chimiothérapie pour prévenir le syndrome de lyse tumorale

-Traitement hypouricémiant

-Si CIVD : transfusion par Plasma Frais Congelé PFC et culots plaquettaires

2- Principes du traitement antitumoral

- Basé sur **la chimiothérapie**

- **La chimiothérapie est associée :**

- A la **corticothérapie qui constitue un traitement majeur des LAL**

- A des traitements ciblés pour certains types de LA : Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase ITK pour LAL avec chromosome philadelphie positif (t(9,22)) ou Acide Tout trans Rétinoïque ATRA pour les LAM3.

- Le traitement comporte **2 ou 3 phases qui durent 6 à 24 mois:**

- Phase d'induction : son but est d'obtenir une rémission complète (RC), c'est à dire examen clinique, hémogramme, myélogramme corrects.
- Phase de consolidation : réduire la masse tumorale infraclinique pour obtenir une guérison basée sur la chimiothérapie ± allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Plus ou moins phase d'entretien : indispensable à la poursuite de la RC dans les LAL.

- Il existe de nombreux protocoles thérapeutiques souvent soumis à des modifications.

3- Résultats du traitement :

-Les décès sont fréquents se produisant au cours de la phase initiale de la maladie, pendant le traitement de consolidation ou en cas de rechute. Ils sont souvent liées à une infection sévère ou hémorragie la conséquence de l'insuffisance médullaire induite par la maladie ou la chimiothérapie.

- Les taux de guérison sont variables selon le type de LA et tranche d'âge :

- LAL enfant : 70-80 % des cas,

- LAL adulte : 20-30 %,
- LAM₃ : 80-90 %,
- Autres LAM : 30-40 %

Myélome multiple

Objectifs

- 1/ Définir le myélome multiple (MM)
- 2/ Connaitre la physiopathologie du myélome multiple
- 3/ Exposer les circonstances de découverte et le tableau clinique du myélome multiple
- 4/ Formuler les données du myélogramme en cas de myélome multiple

- 5/ Analyser le bilan protidique en cas de myélome multiple
- 6/ Exposer les autres examens biologiques et radiologiques à pratiquer en cas de myélome multiple et leurs résultats
- 7/ Donner les critères de confirmation de diagnostic de myélome multiple
- 8/ Classer le myélome multiple en forme symptomatique et asymptomatique
- 9/ Identifier les particularités du plasmocytome solitaire, du myélome à chaînes légères
- 10/ Enumérer les autres diagnostics à évoquer devant des anomalies osseuses, une gammopathie monoclonale
- 11/ Reconnaître les bases du traitement du myélome multiple

I/ INTRODUCTION ET DEFINITION :

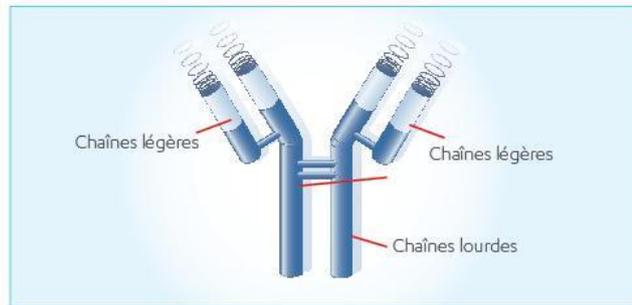
- Le myélome multiple, ou maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale maligne de plasmocytes dans la moelle osseuse. Elle est généralement d'emblée disséminée d'où la dénomination
- myélome multiple.
- Cette prolifération s'accompagne généralement :
 - *De la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète décelée dans le sérum et/ou les urines
 - *Responsable très fréquemment de manifestations osseuses douloureuses et lytiques
- ✓ C'est un cancer rare, du sujet adulte et âgé
- ✓ Malgré les avancées thérapeutiques, cette maladie reste incurable et mortelle dans la quasi-totalité des cas

II/ EPIDEMIOLOGIE, ETIOLOGIE

- ✓ Rare, atteint le sujet âgé avec un âge médian de 65 ans, très rare avant 40 ans, inexistante chez l'enfant.
- ✓ Prédominance masculine
- ✓ Aucun facteur étiologique n'est incriminé

III/ PHYSIOPATHOLOGIE

- ✓ Maladie liée à la prolifération (principalement dans la **moelle osseuse**) de **plasmocytes tumoraux monoclonaux** qui synthétisent tous la même Ig appelée Ig monoclonale ayant la même chaîne lourde et la même chaîne légère.



- ✓ Cette Ig monoclonale est soit : **Complète** de type IgG dans 55% des cas, IgA dans 25% des cas à chaînes légères Kappa ou Lambda **ou Incomplète** à chaînes légères isolées Kappa ou Lambda dans 15% des cas
- ✓ La prolifération des plasmocytes engendrent plusieurs types de conséquences :
 - La synthèse d'une Ig monoclonale complète ou incomplète engendre des manifestations propres :
 - *Hyperviscosité
 - *Insuffisance rénale par précipitation des chaînes légères dans les tubules rénaux
 - *Amylose AL (chaîne légère Lambda)
 - *Activité anticorps : neuropathie périphérique, cryoglobulinémie...
 - Libération par ces plasmocytes tumoraux de cytokines (Osteoclastic Activating Factor OAF...) responsables d'une ostéolyse. Une hypercalcémie peut se voir secondaire à cette résorption osseuse
 - Inhibition de l'hématopoïèse avec des manifestations d'insuffisance médullaire (anémie+++), une suppression de la lymphopoïèse B poly clonale normale (baisse des immunoglobulines poly clonales)
 - Une néoangiogenèse : par augmentation du facteur de croissance endothélial (VEGF) qui stimule les cellules endothéliales

IV/ DIAGNOSTIC POSITIF :

1/ circonstances de découverte : sont variables, le myélome peut être découvert à l'occasion de

a/ Manifestations osseuses : la plus fréquente (plus 70% des cas), avec douleurs de type inflammatoire touchant le rachis, côtes, bassin, des fractures pathologiques...

b/ Manifestations hématologiques : un syndrome anémique ou plus rarement hémorragique

c/ Manifestations néphrologiques : insuffisance rénale, protéinurie

d/ Infections : surtout urinaires et respiratoires

e/ Altération de l'état général, anorexie, amaigrissement

f/ Hypercalcémie asymptomatique ou symptomatique avec nausées, vomissements constipation

g/ Manifestations neurologiques : compression médullaire....

h/ Découverte fortuite d'une VS accélérée, d'un pic monoclonal à l'EPP

Ces circonstances diverses font que le myélome multiple peut être diagnostiqué par un hématologue, un rhumatologue, un interniste, un néphrologue, un orthopédiste, un neurologue...

2/ Signes cliniques :

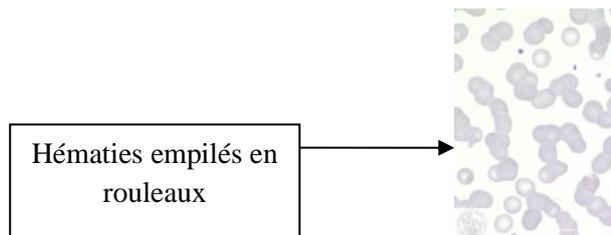
Il est généralement pauvre, il montre parfois :

- ✓ Douleurs à la pression des os, tuméfaction osseuse
- ✓ Signes du syndrome anémique et/ou hémorragique
- ✓ Pas d'adénopathie ni hépato-splénomégalie

3/ Signes biologiques :

a/ Hémogramme :

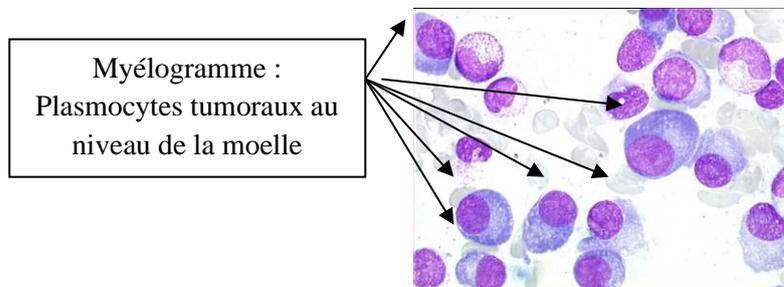
- ✓ Une anémie de degré variable normo ou macrocytaire arégénérative
- ✓ Leuconeutropénie et thrombopénie rares au diagnostic
- ✓ Frottis sanguin : phénomène de rouleaux des hématies



b/ Vitesse de sédimentation : très accélérée dépassant 100mm la 1^{ère} heure

c/ Myélogramme :

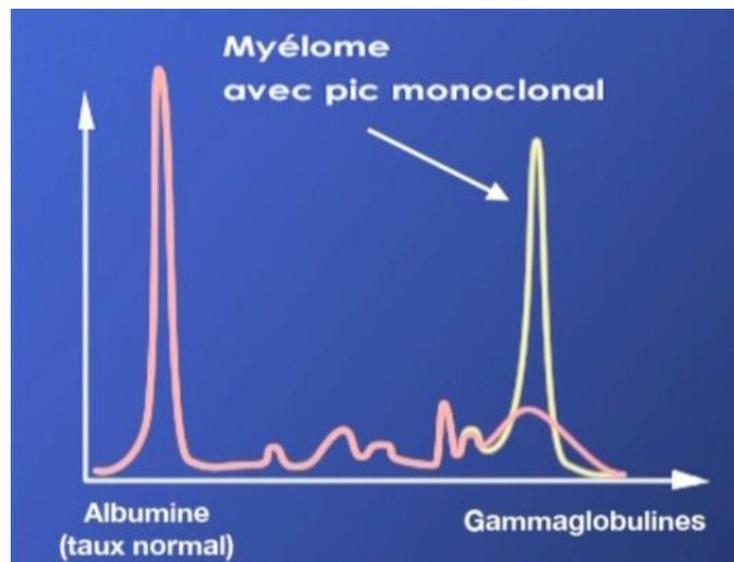
- ✓ Examen clé du diagnostic
- ✓ Il montre une infiltration de la moelle osseuse par des plasmocytes à un taux $\geq 10\%$ de morphologie normale ou dystrophique



d/ Bilan protidique : pratiqué dans le sérum et les urines

- ✓ Dans le sérum :
 - Une hyperprotidémie habituelle pouvant dépasser 100g/l
 - Une hypoalbuminémie plus ou moins sévère
 - A l'électrophorèse des protéines (EPP) : dans 85% des cas, un pic monoclonal à base étroite dans la zone gamma le plus souvent ou parfois β avec quantification approximative en g/l

EPP : Tracé
électrophorétique
avec aspect de pic
monoclonal



- Examens permettant de caractériser l'Ig monoclonale par sa chaîne lourde et sa chaîne légère :
 - * ImmunoElectroPhorèse des Protéines (IEPP) technique abandonnée

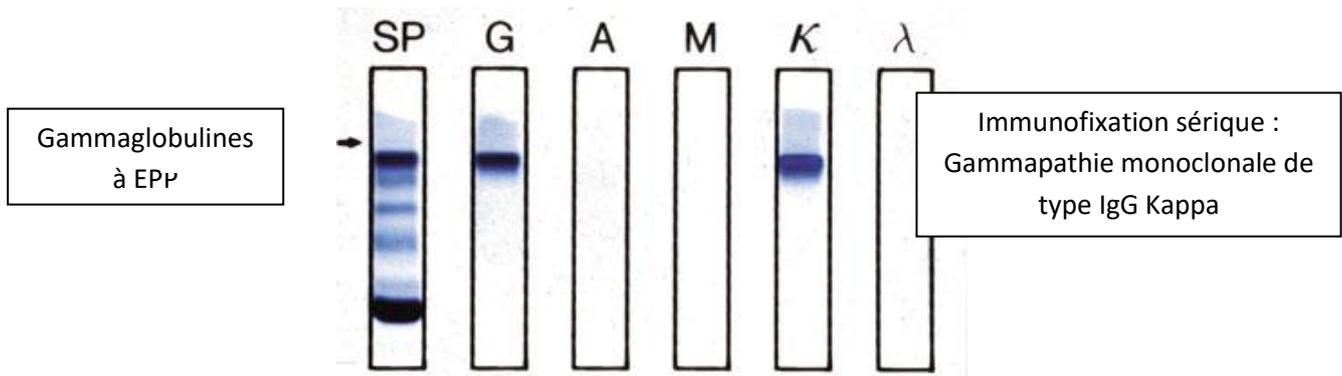
* Immunofixation (IF) sérique permettant de caractériser l'Ig monoclonale par sa chaîne lourde et sa chaîne légère.

Il s'agit de : IgG 55% des cas

IgA 25% des cas

Chaines légères isolées λ ou κ = 15%

Exceptionnels : IgD, IgE, non sécrétant



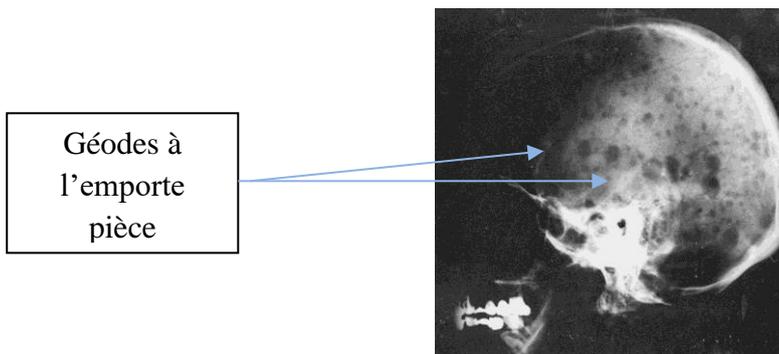
- Le dosage quantitatif pondéral des Ig permet d'évaluer le taux d'Ig monoclonal et la diminution des Ig polyclonales normales
 - Dosage des chaînes légères libres kappa et lambda dans le sérum
 - ✓ Bilan protidique urinaire :
 - Recherche d'une protéinurie des 24 heures. : dans ce cas, la protéinurie est mal détectée par des bandelettes réactives puisqu'elle est constituée de chaînes légères
 - Immunofixation des protéines urinaires : pour spécifier le type de chaînes légères
- e/ Autres anomalies:*
- Créatininémie : recherche d'une insuffisance rénale
 - Calcémie avec albuminémie (pour calculer la calcémie corrigée): recherche d'une hypercalcémie liée à l'ostéolyse.
 - Dosage sérique de la β 2 microglobuline, LDH et CRP : ce sont des paramètres pronostiques
 - Caryotype médullaire par technique conventionnelle ou FISH (Hybridation In Situ Fluorescente) à la recherche d'anomalie de mauvais pronostic (del 13q, t(4,14), del17p, hypo diploïdie)

4/ examens radiologiques :

- ✓ Des radiographies standards du squelette sont nécessaires comportant au une radiographie du squelette: crâne (Face et profil), bassin, gril costal, rachis cervico-dorso-lombo-sacré, 2 humérus et 2 fémurs permettant d'établir le bilan des lésions osseuses.

Elles peuvent montrer :

- Des geodes : lacunes arrondies à contours nets à l'emporte pièce, sans ostéo-condensation périphérique siégeant principalement dans la voute crânienne (Rx crâne Face et Profil)



- Images lytiques :



- Une déminéralisation diffuse
- Signes de fracture : tassement vertébraux, fractures des cotes
- Tumeurs osseuses érodant la corticale et soufflant l'os

- l'imagerie par résonance magnétique IRM est utile dans l'exploration du rachis et l'évaluation d'une compression médullaire

- La tomodensitométrie (avec contre indication des injections de produit de contraste iodé) peut être utile dans l'exploration du rachis.

5/ Confirmation du diagnostic

-Le diagnostic de myélome multiple est posé en fonction de deux critères :

- La présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou

les urines, quelle que soit sa concentration

Et

- La présence d'une plasmocytose médullaire \geq à 10 %.

-En fonction de l'existence ou non de signes cliniques, de l'importance quantitative du pic monoclonal et de la plasmocytose médullaire on classe les patients en :

a/ Myélome multiple symptomatique :

-Nécessite : Plasmocytose médullaire \geq 10%,

Et/ou pic Ig monoclonal

Et l'atteinte d'au moins 1 organe.

-Les atteintes d'organe correspondent aux critères **CRAB** :

- hyper**C**alcémie: > 2.75 mmol/L (110 mg/L)
- insuffisance **R**énale: créatininémie > 173 mmol/L (> 20 mg/L)
- **A**némie: hémoglobine < 10 g/dl
- lésions osseuses (**B**one disease) lytiques ou ostéopénie ou fractures (sur l'imagerie)

b/ Myélome multiple asymptomatique (MM indolent, smoldering myeloma)

Plasmocytose médullaire \geq 10%

Et/ou Pic Ig > 30 g/L (si IgG ou IgA)

Et absence de critères CRAB

V/ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

1/Devant des atteintes osseuses :

Ostéoporose, Tumeurs osseuses primitives malignes ou bénignes, Métastases osseuses

2/Devant une gammopathie monoclonale :

a/ Maladie de Waldenström : l'Ig monoclonale est une IgM et la prolifération médullaire est faite de lympho-plasmocytes

b/ Autres hémopathies malignes avec pic monoclonal : LLC, LH, LNH dans ces cas il y a un syndrome tumoral fait d'adénopathies, de splénomégalie...

c/ Maladies inflammatoires chroniques et infections chroniques

d/ Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée (GMSI) ou Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) :

Un pic monoclonal modéré est constaté sans plasmocytose médullaire (<10%) et sans aucun signe clinique, radiologique ou biologique. La présence d'un MGUS est décelée chez 3 à 4 % de la population générale après 50 ans. Les principaux arguments qualifiant un MGUS sont :

- ✓ La taille du pic (généralement < 30g/L)
- ✓ Une infiltration plasmocytaire médullaire < 10 %
- ✓ Le caractère asymptomatique
- ✓ La conservation des immunoglobulines poly clonales
- ✓ La stabilité dans le temps

L'évolution vers un myélome est de l'ordre de 1 % par an. Ainsi à 25ans de suivi, 1/4 des patients développeront un myélome multiple.

VI/ PRONOSTIC :

- ✓ **La classification de Durie et Salmon :** regroupe les patients en stades de pronostic de plus en plus péjoratif, elle est moins utilisée aujourd'hui (annexe1)
- ✓ **Score International Scoring System (ISS) :** plus utilisé, basé sur le taux d'albuminémie et $\beta 2$ micro globuline (Annexe 2)

VII/ FORMES CLINIQUES :

1/ Plasmocytome solitaire : Une seule tumeur plasmocytaire de localisation osseuse ou extra osseuse (ganglion, sinus, amygdale...) confirmé par l'étude histologique.

L'évolution se fait souvent vers un myélome multiple

2/ Myélome à chaînes légères : 15% des cas, le composant monoclonal fait de chaînes légères peut être sérique et/ou urinaire. Il n'ya pas d'hyperprotidémie ni de pic à EPP mais une hypogammaglobulinémie, la VS normale. Il est de mauvais pronostic à cause de la fréquence de l'atteinte rénale.

VIII/ TRAITEMENT ET EVOLUTION :

- Des urgences thérapeutiques : insuffisance rénale, hypercalcémie, compression médullaire

- Le traitement comporte 2 volets :

1/ Traitement symptomatique : est proposé avant le traitement spécifique au cours et en phase terminale

- ✓ Hyperhydratation en cas d'insuffisance rénale ou hypercalcémie
- ✓ Transfusion en cas d'anémie
- ✓ Bisphosphonates : pour diminuer les événements osseux (douleur, fracture) et pour le traitement de l'hypercalcémie
- ✓ Traitement antalgique : du Paracétamol jusqu'à la morphine pour les douleurs osseuses
- ✓ Antibiothérapie en cas d'infection
- ✓ Traitement chirurgical d'une fracture
- ✓ Radiothérapie : en cas de compression médullaire, en cas de plasmocytome, ou à titre antalgique

2/ Traitement spécifique :

- ✓ Le traitement anti tumoral s'adresse aux myélomes de forte masse tumorale : myélome symptomatique. Le myélome asymptomatique relève d'une surveillance simple
- ✓ Les traitements utilisés sont les suivants :
 - Inhibiteur du proteasome : Bortezomib (Velcade®) ;
 - Anti angiogéniques et immunomodulateurs : Thalidomide, Lenalidomide (Revlimid®)
 - Chimiothérapie : agents alkylants, Melphalan (*Alkeran*®), Cyclophosphamide (*Endoxan*®)
 - Corticothérapie : Dexaméthasone, prednisone
- ✓ Le choix du traitement est adapté selon l'âge. Les indications sont schématiquement :
 - Avant l'âge de 65 ans : cytoréduction de la masse tumorale par Dexaméthasone, Thalidomide/Lenalidomide ± Bortezomib puis chimiothérapie intensive par Melphalan avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
 - Après 65 ans : association Melphalan, Prednisone, Thalidomide/Lenalidomide ou Bortezomib

3/ Evolution :

- ✓ Sous traitement, la maladie évolue par passage en diverses étapes de rémission (complète ou partielle) et de poussées successives avec insensibilité progressive aux traitements jusqu'à l'état d'échappement terminal et décès
- ✓ Les avancées thérapeutiques ont permis d'allonger la survie, avec une survie à 5 ans de 60%

Annexe 1 : Classification de Durie et Salmon

	Stade I (myélome multiple asymptomatique) < $0,6 \times 10^{12}$ cellules/m ² de la surface corporelle	Stade II > $0,6 \times 10^{12}$ cellules/m ² de la surface corporelle	Stade III > $1,2 \times 10^{12}$ cellules/m ² de la surface corporelle
Critères	Tous les critères suivants : - Hb > 10 g/dL - structure osseuse normale à l'examen radiologique standard ou présence de lésions osseuses solitaires uniques - taux faible de l'immunoglobuline monoclonale IgG < 5,0 g/dL ou IgA < 3,0 g/dL Chaîne légère de l'immunoglobuline monoclonale urinaire détectée en électrophorèse < 4 g/24 h	Ne comprend pas les éléments du stade I ni ceux du stade III	Au moins un des critères suivants : - Hb < 8,5 g/dL - calcium sérique > 12 mg/dL lésions lytiques osseuses multiples (grade 3) - taux élevé de l'immunoglobuline monoclonale IgG > 7,0 g/dL ou IgA > 5,0 g/dL Chaîne légère de l'immunoglobuline monoclonale urinaire détectée en électrophorèse > 12 g/24 h
Le stade est complété d'une sous-classification en fonction de l'atteinte rénale			
Fonction rénale	Stade A : créatinine sérique < 2 mg/dL (< 177 µmol/L) : → pas d'atteinte de la fonction rénale	Stade B : créatinine sérique ≥ 2 mg/dL (≥ 177 µmol/L) : → atteinte de la fonction rénale	

Annexe 2 : Score pronostique International Scoring System ISS

Leucémie lymphoïde chronique

Objectifs :

- 1- Définir la leucémie lymphoïde chronique (LLC)
- 2- Reconnaître les circonstances de découvertes de la LLC
- 3- Etablir le diagnostic positif clinique et biologique de la LLC
- 4- Identifier les éléments du pronostic de la LLC
- 5- Reconnaître les complications de la LLC
- 6- Préciser les principes thérapeutiques de la LLC

I. Introduction :

La leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) fait partie des syndromes lymphoprolifératifs chroniques. Elle est caractérisée par la prolifération clonale et l'accumulation de cellules lymphocytaires B matures dans le sang, la moelle et les organes lymphoïdes.

II. Epidémiologie :

La maladie est deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme. La moyenne d'âge se situe autour de 65 ans. Sa fréquence augmente avec l'âge. Elle est plus rare avant 40 ans. Elle ne se rencontre pas chez l'enfant. Aucun facteur étiologique n'a été retrouvé.

III. Physiopathologie :

La LLC est une maladie accumulative des lymphocytes B bloqués en phase G0 du cycle cellulaire par dysfonctionnement des mécanismes régulateurs de l'apoptose. Les lymphocytes de LLC ont une morphologie de lymphocytes normaux matures mais sont anormaux au plan fonctionnel.

IV. Diagnostic positif :

1. Les circonstances de découvertes : Elles sont variables :

- Le plus souvent de découverte fortuite à l'occasion **d'un hémogramme** fait lors d'un bilan de santé. Elle objective une lymphocytose sanguine.
- La maladie peut aussi se manifester par la **découverte d'adénopathies superficielles ou de splénomégalie**
- La maladie peut aussi se révéler par des **complications infectieuses** : zona, pneumopathie récidivante...
- **Plus rarement** la maladie peut se révéler par **des complications hématologiques** (anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie).

2. Les signes cliniques :

L'état général est le plus souvent conservé.

2.1 Le syndrome tumoral :

Il est souvent absent au début de la maladie. Le syndrome tumoral est la conséquence d'une infiltration lymphocytaire diffuse pouvant toucher tous les organes. Il se manifeste principalement par des polyadénopathies **superficielles, symétriques, non compressives, fermes et indolores**. Touchant toutes les aires ganglionnaires, avec ou sans splénomégalie, et plus rarement une hépatomégalie.

2.2 Les signes d'insuffisance médullaire :

Un syndrome infectieux, un syndrome anémique peuvent se voir au diagnostic ou au cours de l'évolution de la maladie. Le syndrome hémorragique est beaucoup plus rare

3. Les signes biologiques

3.1 La numération formule sanguine :

Elle est suffisante pour évoquer fortement le diagnostic dans la majorité des cas. Elle montre une hyperleucocytose due à une hyperlymphocytose le plus souvent isolée, d'importance variable, toujours supérieure à 4 G/L ($> 4000/\text{mm}^3$), **persistant** sur plusieurs examens au-delà de 6-8 semaines.

Sur le frottis sanguin, les lymphocytes sont le plus souvent de morphologie normale et monomorphes. Fig. n°1

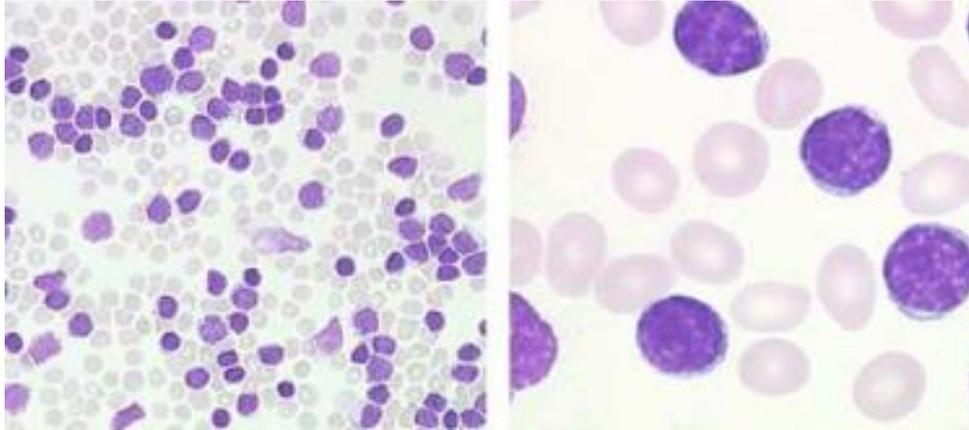


Fig 1: Frottis sanguin : lymphocytose sanguine faite de cellules lymphoïdes matures
 Les autres lignées sont normales, en dehors d'une complication. On note parfois une anémie et ou une thrombopénie

3. 2. L'immunophénotypage des lymphocytes sanguins :

C'est l'**examen essentiel pour confirmer le diagnostic**. Il est réalisé par cytométrie de flux (étude des marqueurs de membrane), il affirme la nature B (présence des antigènes CD19 et CD20) et la monotypie des lymphocytes (expression d'une seule chaîne légère d'immunoglobuline de faible intensité) et l'antigène CD5 est présent (habituellement marqueur de lymphocytes T).

Le diagnostic sera retenu devant la présence d'une lymphocytaire B monoclonale $\geq 5000/mm^3$, exprimant CD5, CD19 et CD23 avec une expression faible du CD20 et de l'immunoglobuline de surface.

3. 3 Le myélogramme :

Le myélogramme n'a pas d'intérêt et ne doit pas être réalisé pour affirmer la maladie (non indispensable). Il sera réalisé dans les cas de cytopénies mal expliquées (anémie, thrombopénie) pour en affirmer le caractère central ou périphérique.

3. 4 La biopsie médullaire :

Elle n'a pas d'intérêt au diagnostic (non indispensable).

Elle est utile en cas de difficulté de diagnostic.

3.5 La ponction ganglionnaire et la biopsie ganglionnaire:

La ponction et la biopsie ganglionnaire ne sont pas utiles au diagnostic.

Elles sont indiquées en cas de suspicion de transformation en un lymphome de haut grade : syndrome de Richter.

4. L'imagerie :

- **La radiographie thoracique** : permet de chercher un foyer pulmonaire, une pleurésie. La présence d'un élargissement médiastinale en rapport avec des adénopathies est rare et fait suspecter une transformation vers un syndrome de Richter.

- **L'échographie abdominale et le scanner thoraco-abdominale** : permettent la mise en évidence des adénopathies profondes mais sans intérêt dans la classification pronostique.

V. Diagnostic différentiel:

Chez un adulte, toute hyperlymphocytose sanguine doit être contrôlée.

Une hyperlymphocytose persistante au-delà de 6-8 semaines, elle évoque en premier lieu une leucémie lymphoïde chronique.

L'examen morphologique des lymphocytes sur le frottis sanguin et l'immunophénotypage (études des marqueurs de surface cellulaire) **permettront d'éliminer les autres syndromes lymphoprolifératifs**, correspondant souvent à la dissémination sanguine de lymphomes non hodgkiniens de bas grade de malignité :

- Le lymphome du manteau
- Le lymphome folliculaire
- Le lymphome de la zone marginale
- La leucémie à prolymphocyte
- La leucémie à grand lymphocytes granuleux

VI. Pronostic et évolution :

1. Classification clinico-biologique de Binet:

La **classification clinico-biologique de Binet** est utilisée pour apprécier le pronostic et participer aux indications thérapeutiques.

Dans cette classification, la notion d'aire ganglionnaire est bilatérale : par exemple des adénopathies axillaires droite et gauche constituent une aire ganglionnaire atteinte (figure n°2).

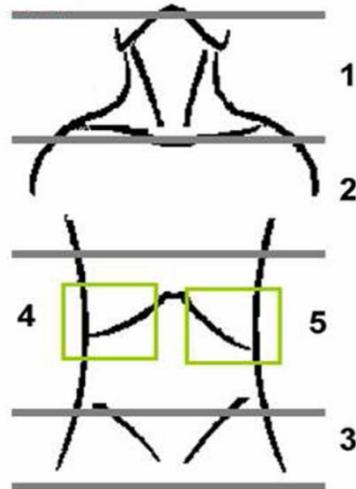


Fig n°2 : les aires ganglionnaires de la classification de Binet

La classification anatomo-clinique de Binet est la suivante :

- Stade A : < trois aires ganglionnaires atteintes.
- Stade B : \geq trois aires ganglionnaires atteintes.
- Stade C : taux d'hémoglobine < 10 g/dl
et/ou taux de plaquettes < 100.000/mm³

✓ **Au moment du diagnostic :**

- Plus de 70 % des patients sont au stade A,
- 20 % environ des patients sont au stade B,
- Moins de 10 % des patients sont au stade C.
- ✓ **Stades A :** resteront pour la majorité d'entre eux en stade A et auront une survie plus de 10 ans. Certains évolueront vers des stades B ou C.
- ✓ **Stades B** ont une survie de 5 ans
- ✓ **Stades C** ont une survie ne dépasse pas 2ans

2. Autres marqueurs pronostiques :

Il existe de nombreux autres marqueurs pronostiques, utiles pour essayer d'anticiper ces possibilités évolutives :

- Temps de doublement de la lymphocytose sanguine,
- Expression du CD38,
- Délétion ou non du gène p53,
- Détermination du profil muté ou non des gènes des immunoglobulines.

VII. Complications

- **Les infections** sont les complications majeures. La 1^{ère} cause de décès de la LLC. Elles sont le plus souvent bactériennes (principalement à germes encapsulés et en particulier le pneumocoque), mais aussi virales (herpes, zona). Elles sont favorisées par la présence d'une hypogammaglobulinémie ou d'une insuffisance médullaire (neutropénie) et par certains traitements (immunosuppresseurs, corticoïdes).
- **L'insuffisance médullaire** : exposera le patient aux complications infectieuses, anémiques et hémorragiques.
- **Les cytopénies auto-immunes** : anémie hémolytique auto-immune (TCD positif) ou une thrombopénie auto-immune .
Il existe également des érythroblastopénies auto-immunes (anémie avec réticulocytes effondrés).
- **Le syndrome de Richter** : progression de la maladie vers un lymphome de haut grade. Une évolution rare (moins de 5 % des patients) s'accompagne de l'apparition ou de l'augmentation rapide et asymétrique du syndrome tumoral et l'apparition des signes généraux.
- **Néoplasies secondaires** : une augmentation de l'incidence des tumeurs solides chez les sujets atteints de LLC.

VIII. Traitement

- ✓ **La prise en charge des LLC a pour buts de:**
 - Contrôler la maladie et de respecter la qualité de vie chez le sujet âgé,
 - Augmenter la survie chez le sujet jeune.
- ✓ **La chimiothérapie est indiquée pour les LLC :**
 - Stade C
 - Stade A ou B avec au moins un signe d'activité qui sont :
 - 1- Une insuffisance médullaire se manifestant par le développement ou l'aggravation d'une anémie et/ou d'une thrombopénie.
 - 2- Une splénomégalie (SMG) importante (> 6cm du rebord costal gauche) ou symptomatique ou progressive.

3- Une adénopathie volumineuse (le plus grand diamètre > 10cm) ou progressive ou symptomatique.

4- Une lymphocytose progressive avec une augmentation de plus de 50% en 2 mois ou un temps de doublement des lymphocytes (TDL) de moins de 6 mois (TDL non utilisable si lymphocytose initiale < 30 000/mm³)

5- Une AHAI et/ou une thrombopénie immune réfractaire à la corticothérapie et aux traitements standards.

6- Une atteinte extra-nodale symptomatique

7- Au moins un des symptômes suivants :

Amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes

✓ **Le traitement repose sur :** les agents alkylants (Chlorambucil, Cyclophosphamide), les analogues des purines (Fludarabine) et les anticorps monoclonaux (Rituximab ou antiCD20). On utilise une mono ou une polychimiothérapie.

Des intensifications thérapeutiques (greffes de cellules souches hématopoïétiques) viennent d'être proposées chez les patients jeunes à pronostics péjoratifs.

Les lymphomes

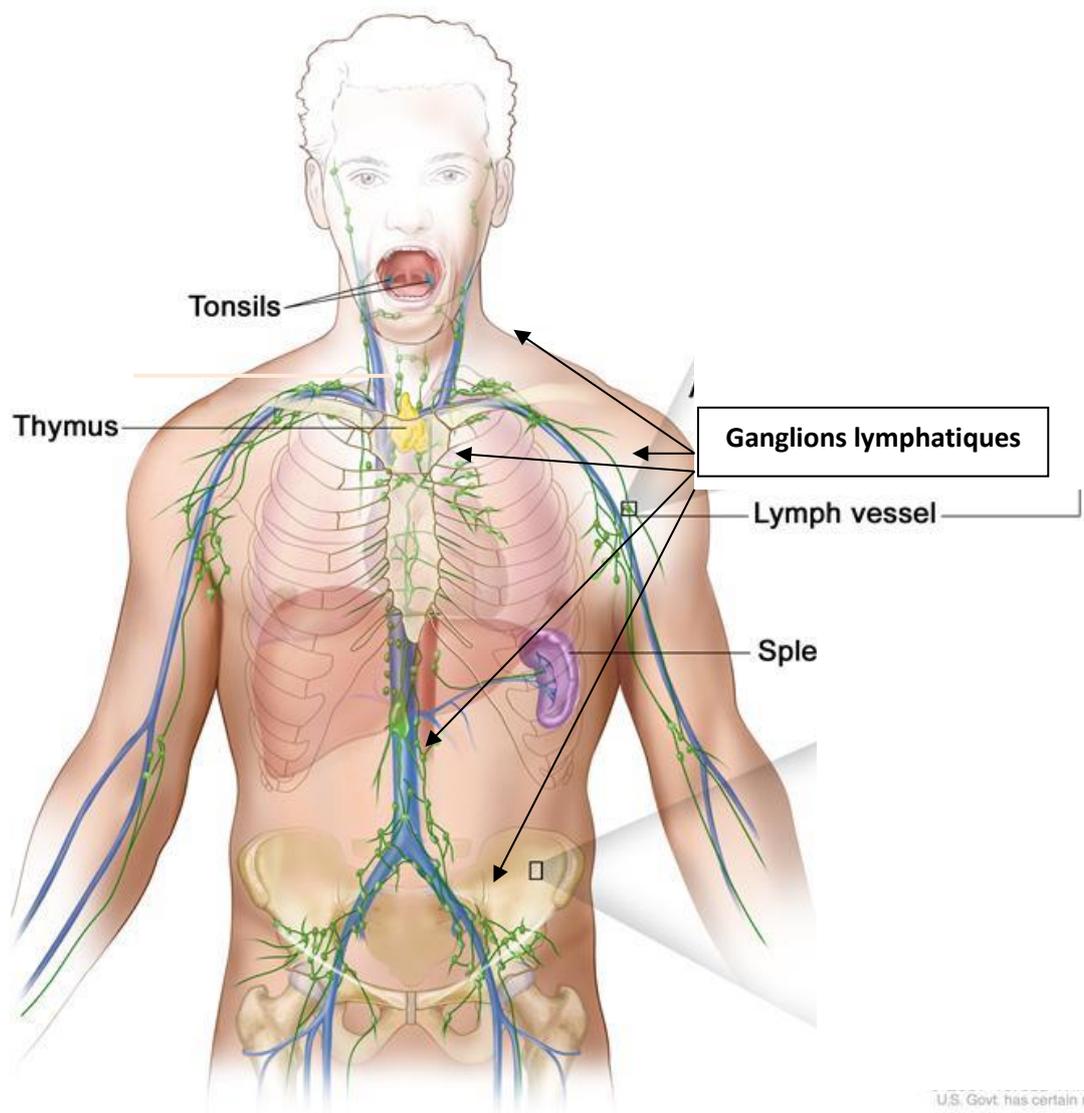
Pré requis : Système lymphoïde

Objectifs :

- 1/ Définir les lymphomes et préciser ses deux types
- 2/ Connaitre les caractéristiques épidémiologiques du lymphome hodgkinien (LH) et des lymphomes non hodgkiniens (LNH)
- 3/ Préciser le mode d'extension du LH
- 4/ Porter le diagnostic de LH sur des données cliniques et anatomopathologiques
- 5/ Connaitre les circonstances de découverte d'un LNH
- 6/ Reconnaître l'intérêt de l'examen anatomopathologique pour le diagnostic positif et la classification des LNH
- 7/ Reconnaître les 3 formes anatomo cliniques et évolutives des LNH
- 8 / Préciser le bilan pré thérapeutique en cas de LH et LNH
- 9/ Classer un LH et un LNH selon les données de l'examen clinique et du bilan d'extension
- 10/ Connaitre les moyens, les indications et les résultats thérapeutiques de LH et de LNH
- 11/ Identifier les complications précoces et tardives du traitement de LH

Introduction

- Ce sont des hémopathies malignes définies par une prolifération clonale maligne d'origine lymphoïde mature se développant au niveau des organes lymphoïdes secondaires : ganglionnaires ou en extra ganglionnaires
- On distingue deux entités ayant des différences dans leur présentation clinique biologique mais surtout évolutive, pronostique et thérapeutique :
 - Les lymphomes hodgkiniens (LH) ou maladie de Hodgkin (MDH)
 - Les lymphomes non hodgkiniens (LNH)



Lymphome de Hodgkin

I/ DEFINITION ET INTRODUCTION

- Décrite initialement en 1832 par Thomas Hodgkin : maladie de Hodgkin (MDH)
- Depuis 2000, confirmation de l'origine lymphoïde des cellules tumorales, d'où la dénomination actuelle (classification OMS2008) : lymphome hodgkinien (LH)
- Entité distincte au sein des lymphomes
- **Maladie maligne** du tissu lymphoïde **essentiellement ganglionnaire**
- Son diagnostic est anatomopathologique : présence de cellules de Reed Sternberg (CRS) ou ses 2 variantes
- C'est un cancer **potentiellement curable** depuis 1940, actuellement dans 70 à 80% des cas

II/ ÉPIDEMIOLOGIE

- Incidence : 2-3 nouveaux cas/100 000hab/an
- Age : - Exceptionnelle avant 3 ans
 - Pays en voie de développement, 2 pics :
 - * 5-15 ans (enfant)
 - * 25-35 ans (adulte jeune)
 - Pays développés, 2 pics plus tardifs:
 - * 20-30 ans
 - * > 50 ans

- Prédominance masculine

III/ PHYSIOPATHOLOGIE :

- Origine des cellules de Reed-Sternberg (CRS) : **lymphoïde B mature**
- Les CRS secrètent des cytokines responsables des manifestations de la maladie:
 - Signes généraux
 - Immunodépression cellulaire
 - Modifications de l'environnement cellulaire en ana-path

IV/ MODE D'EXTENSION

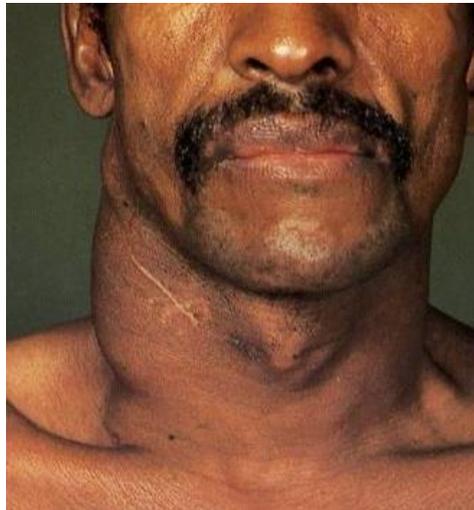
- Ganglionnaire par voie lymphatique de proche en proche
- Viscérale par contiguïté: pulmonaire, osseuse....
- Viscérale par voie hématogène : rate, moelle osseuse, foie, poumon...

V/ CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

- Adénopathies superficielles : 80 %
- Signes généraux : 10 %
- Signes compressifs : 10 %

VI/ EXAMEN CLINIQUE :

- Adénopathies superficielles : fermes, indolores, de taille modérée 1 à 2 cm jusqu'à 7 à 10 cm (Bulky), compressives si volumineuses, touchant un ou plusieurs territoires ganglionnaires superficiels (cervical, sus claviculaire, axillaire, inguinal...)



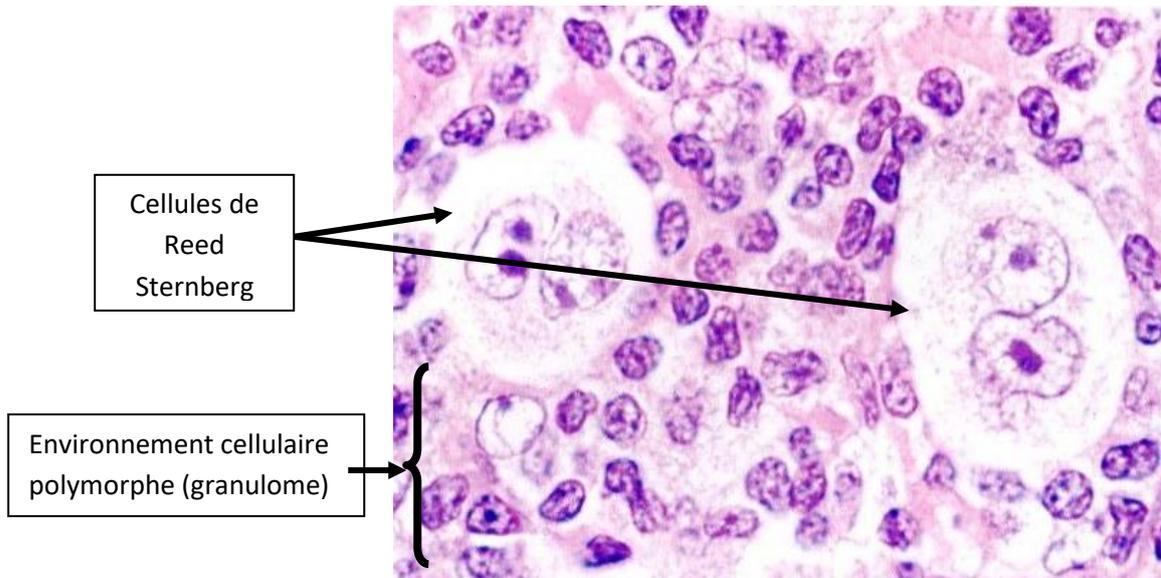
- Signes généraux: à rechercher
 - Fièvre $>38^{\circ}$ depuis plus 8 jours sans cause
 - Amaigrissement $>10\%$ du poids durant 6 mois
 - Sueurs profuses
 - Prurit
- Adénopathies profondes: révélées par des signes compressifs à l'examen clinique :
 - Syndrome cave supérieure



- Œdème des membres inférieurs....
- SMG modérée, HMG
- Autres : épanchements des séreuses, compression médullaire ...

VII/ EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE :

- C'est l'examen de confirmation
- Se fait sur biopsie
 - D'une adénopathie superficielle
 - Ou biopsie d'adénopathie profonde : écho ou scannoguidée, sous médiastinoscope, thoracotomie, laparotomie
 - Ou biopsie d'un organe atteint: biopsie ostéo-médullaire, hépatique, osseuse...
- Comporte 2 volets
 - Examen histologique d'une coupe de ganglion : présence de cellules tumorales (< 5 % de la totalité des cellules de la lésion) : Cellules de Reed-Sternberg ou ses 2 variants : cellules de Hodgkin et cellules lacunaires, dans un environnement cellulaire polymorphe (granulome) ± fibrose délimitant des nodules

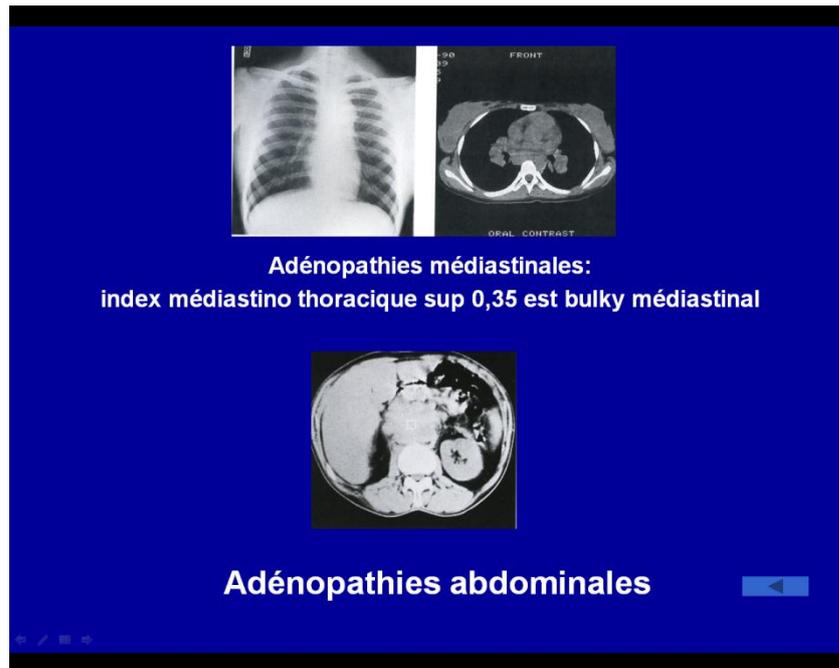


- Complément immunohistochimique obligatoire : Expression des cellules tumorales (CRS et variants) d'antigènes spécifiques mis en évidence par des anticorps sur coupes tissulaires: **CD15 positif et CD30 positif**

VIII/ BILAN PRE THERAPEUTIQUE :

1/ Bilan d'extension et stades d'extension de la maladie:

- Bilan d'extension : Étape principale dont dépendent le pronostic et le traitement comportant :
 - Examen clinique : examen des aires ganglionnaires périphériques
 - Bilan biologique : NFS, bilan inflammatoire (VS, EPP, Fg), bilan hépatique complet, LDH, CRP
 - Bilan radiologique :
 - *Radio thorax : recherche de d'adénopathies médiastinales avec calcul de l'index médiastino thoracique IMT
 - *Scanner thoraco-abdomino-pelvien : bilan des adénopathies profondes atteintes (médiastinales, abdomino pelviennes) et recherche d'une atteinte splénique ou viscérale (foie, os, poumon, ...)



- Biopsie ostéo-médullaire : à la recherche d'une infiltration de la moelle osseuse
- PET scan: examen devenu clé du bilan d'extension, mais d'introduction récente en Tunisie et de disponibilité encore limitée
- Autres examens : selon les signes d'appel...
- Classification anatomo-clinique d'Ann Arbor :

Classification anatomo-clinique d'Ann Arbor.

- **A:** absence de signes généraux
- **B:** présence d'un ou plusieurs signes généraux (prurit non compris)
- **a:** pas de signes biologiques d'évolutivité
- **b:** présence de signes biologiques d'évolutivité (VS accélérée)

Classification d'Ann Arbor	
Stade I	Un seul territoire ganglionnaire atteint
Stade II	Au moins 2 territoires ganglionnaires atteints du même coté du diaphragme (II ₂ , II ₃ ... selon le nombre de territoires atteints)
Stade III	Atteinte ganglionnaire sus- et sous-diaphragmatique
Stade IV	Atteinte viscérale (os, foie...) ou médullaire
Classification clinico-biologique	
A	Absence de signe clinique d'évolutivité
B	Présence d'au moins un des signes cliniques d'évolutivité
a	Absence de syndrome inflammatoire
b	Présence d'un syndrome inflammatoire

Noter que :

- la rate est assimilée à un ganglion
- E : si atteinte viscérale par contiguïté (IE, IIE, IIIIE)

2/ Bilan de l'hôte (du terrain) : pour prévoir la tolérance du traitement

- Evaluation de l'état général selon des échelles (**exemple échelle de l'ECOG en annexe 1**)
- Fonction rénale
- Fonction cardiaque : fraction d'éjection du VG à écho cardiaque
- Bilan sérologique : hépatite B, C, HIV
- Congélation de sperme ou d'ovocytes si traitement responsable de stérilité définitive

IX/ TRAITEMENT :

1/Moyens :

a/ Chimiothérapie CT : il s'agit d'une polychimiothérapie séquentielle et codifiée en protocoles. Les protocoles les plus utilisés actuellement :

- **ABVD :** Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Déticène
- **BEACOPP:** Bléomycine, Etoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisone

b/ Radiothérapie RT :

On utilise une dose tumoricide de 30 à 40 Grays (adulte) et 20 Gy (enfant)

2/ Indications :

Elles sont portées en milieu spécialisé dans des réunions de concertation pluridisciplinaire, et ce après résultats du bilan d'extension

Schématiquement :

- Dans les stades localisés : association CT+RT : 2 à 4 cures ABVD puis radiothérapie des territoires initialement atteints
- Dans les stades étendus: chimiothérapie seule, 6 à 8 cures ABVD ou BEACOPP

3/Résultats thérapeutiques

- Remissions complète prolongée à 5 ans = guérison dans :
 - 85 - 100 % stades localisés
 - 70 – 80 % stades étendus
- Il existe des formes graves : réfractaires ou qui rechutent précocement
- Préoccupations actuelles du traitement :
 - Alléger le traitement pour les formes de bon pronostic afin de diminuer la toxicité à court et long terme
 - Intensifier le traitement des formes graves pour améliorer leur pronostic

4/ Complications

- Précoces : surtout les infections liées à l'immunodépression cellulaire et la neutropénie chimio-induite :
 - Virales: Herpès, Zona
 - Bactériennes: pneumopathies, infections ORL...
- Tardives :
 - Gonadique : azoospermie et aménorrhée et stérilité (BEACOPP)
 - Leucémies secondaires : CT (BEACOPP), RT
 - Tumeurs secondaires : sein, poumon (RT)
 - Fibrose pulmonaire : RT, Bléomycine dans ABVD, BEACOPP
 - Insuffisance cardiaque : Adriamycine (ABVD, BEACOPP), RT
 - Hypothyroïdie : RT cervicale

Les lymphomes non Hodgkiniens (LNH)

I-INTRODUCTION ET DEFINITION

- Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) regroupent des tumeurs malignes dues à la prolifération monoclonale de cellules **lymphoïdes matures B, T ou rarement NK**
- Ils se développent dans les ganglions (**LNH ganglionnaires**) ou n'importe quel organe (**LNH extra-ganglionnaire**) : sphère ORL, tube digestif, peau, système nerveux central, os...
- Ils sont caractérisés par **une grande hétérogénéité** de leurs aspects cliniques, anatomo-pathologiques, évolutifs et pronostiques.
- Ils peuvent se rencontrer dans pratiquement toutes les disciplines médicales mais leur prise en charge devrait se faire dans des services spécialisés d'héματο-oncologie et de préférence dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

II-EPIDEMIOLOGIE :

1/ épidémiologie descriptive

- Les LNH se voient à tout âge
- Leur incidence augmente avec l'âge, elle est en moyenne de 12 cas/100.000/an
- Age médian 55-60 ans, prédominance masculine

2/Etiologies :

- Dans la majorité des cas sans étiologie retrouvée
- Les LNH peuvent compliquer :
 - Les déficits immunitaires congénitaux ou acquis : infection VIH, traitement immunosuppresseur, après transplantation d'organe ...
 - Les maladies auto-immunes : Gougerot Sjogran, thyroïdite d'Hashimoto...
 - Les infections : Virus EBV et leucémie/lymphome de Burkitt et LNH des immunodéprimés, Helicobacter pylori et lymphomes gastriques

III- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

1- soit d'un tableau ganglionnaire :

Par la découverte *d'adénopathies superficielles ou profondes (voir cours LH)*

2- soit d'un tableau extra-ganglionnaire :

- Soit sous forme d'une pathologie d'organe : **lymphome extra ganglionnaire** ORL, thyroïdien, pulmonaire, gastrique et digestif, rénal, testiculaire, mammaire, osseux, cutané, cérébral.....



Tumeur de l'amygdale gauche



Nodules cutanées tumorales

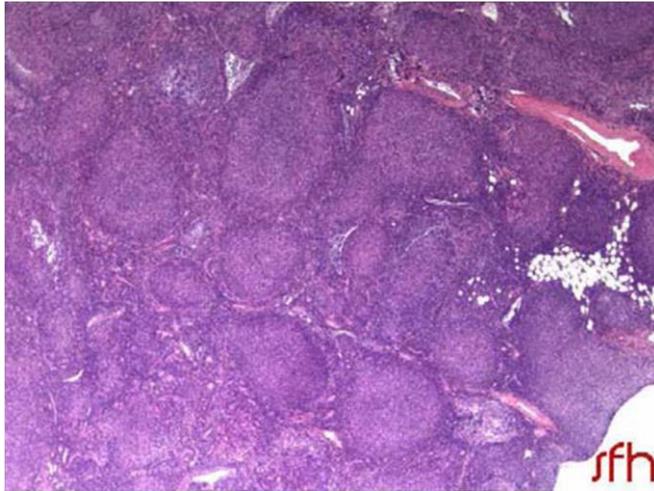
- ### 3- soit sous forme de signes généraux : fièvre non infectieuse prolongée surtout vespérale ; des sueurs nocturnes, un amaigrissement, une altération de EG avec asthénie et anorexie.

IV- DIAGNOSTIC POSITIF :

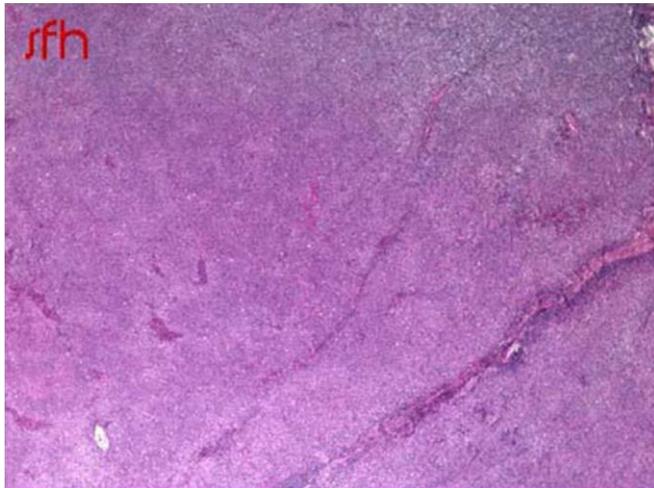
1/ Examen anatomopathologique :

- Constitue le diagnostic de confirmation
- Se fait sur biopsie :
 - D'une adénopathie superficielle
 - Ou biopsie d'adénopathie profonde : écho ou scannoguidée, sous médiastinoscope, thoracotomie ou laparotomie
 - ou biopsie d'un organe atteint: biopsie ostéo-médullaire, hépatique, osseuse...

- Biopsie tissulaire par voie endoscopique ou biopsie chirurgicale ou pièce d'exérèse chirurgicale d'une tumeur ORL ou digestive ou osseuse...
- Il existe plusieurs variétés de lymphomes classés selon différents critères :
 - a) Etude morphologique : sur coupes tissulaires colorées à HES pour apprécier surtout :
 - Architecture de la prolifération tumorale nodulaire (folliculaire) ou diffuse

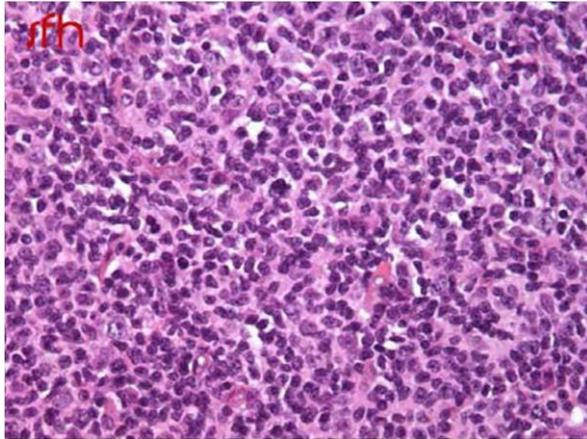


Architecture folliculaire
de la prolifération
tumorale

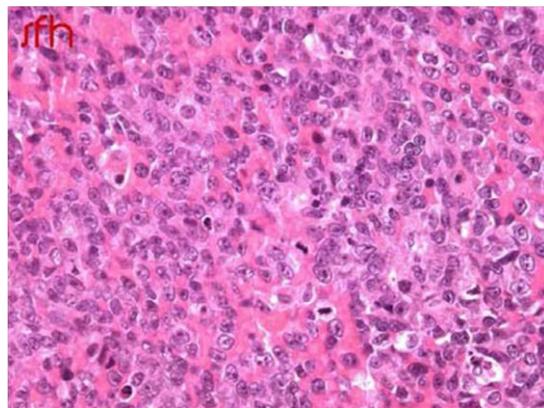


Architecture diffuse de la
prolifération tumorale

- La taille des cellules tumorales petites ou grandes



Prolifération tumorale
faite de petites cellules

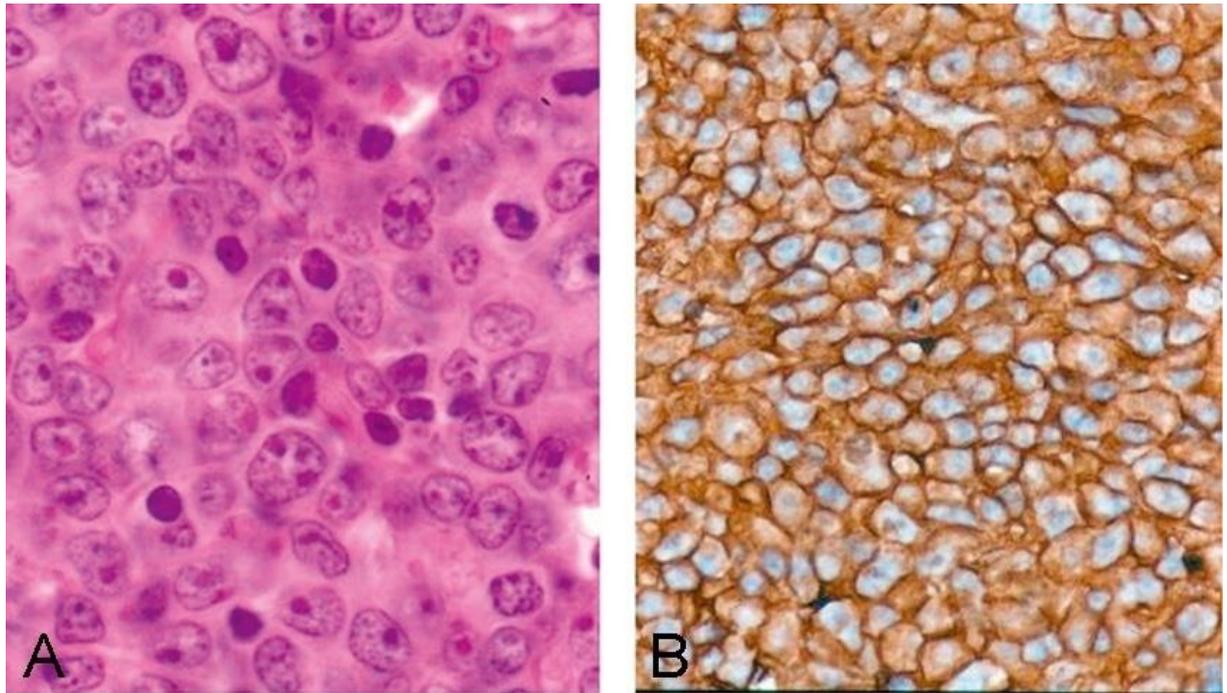


Prolifération tumorale
faite de grandes cellules

b) Etude immunophénotypique

- Cette étude est obligatoire, **se fait essentiellement en immunohistochimie** (sur coupes tissulaires) plus rarement par cytométrie en flux (moelle ou sang)
- Elle teste l'expression des cellules tumorales d'antigènes en présence d'anticorps appelés CD (Cluster Differentiation)
- Elles sont de :

Phénotype B : si marqueur B : CD20 est positif (LNH B :70 à 80% des LNH)



A : prolifération diffuse de grandes cellules. B : immunohistochimie : les cellules tumorales expriment le CD20 ($\times 20$) : **LNH diffus à grandes cellules B**

Phénotype T : si marqueur T : CD3 est positif (LNH T : 10 à 20% des LNH)

Phénotype NK : si marqueur NK CD56 est positif (LNH NK : moins de 5% des LNH)

- Elle permet aussi de préciser leur degré de maturité et d'autres spécificités afin de classer de façon précise l'entité de LNH (en utilisant d'autres anticorps appelés Cluster de Différenciation CD)

c) Autres examens sur le tissu tumoral :

Etude cytogénétique, moléculaire, étude d'expression de gènes viraux ou oncogènes.... dans quelques cas afin de classer de façon précise l'entité de LNH

2/ Classifications anatomopathologiques :

- Plusieurs classifications ont été élaborées depuis les années 80 sur des critères morphologiques séparant les LNH en :
 - Lymphomes de faible grade de malignité : sont généralement à petites cellules \pm architecture folliculaire
 - Les lymphomes de haut grade de malignité : sont généralement à grandes cellules \pm architecture diffuse
- Les progrès considérables de l'immunologie, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire.... ont permis une meilleure connaissance des formes déjà connues et

mise en évidence de nouvelles entités, d'où la classification de REAL (Revised European American Lymphoma) en 1994 puis OMS en 1999 puis en 2008 puis en 2016 qui a regroupé tous ces critères .

V FORMES ANATOMOCLINIQUES ET EVOLUTIVES:

1/Lymphomes indolents :

- Ce sont les lymphomes de bas grade de malignité à l'histologie : LNH folliculaire, LNH lymphocytaire....
- Age de survenue tardif
- Présentation d'emblée disséminée (stade III et IV)
- Phénotype B prépondérant
- Possibilité de transformation vers un LNH agressif (syndrome de Richter)
- Le traitement permet d'améliorer les symptômes et de prolonger la survie, pas de guérison
- Durée de survie longue de 10 à 15 ans

2/ Les lymphomes agressifs :

- Ce sont les lymphomes de haut grade de malignité : LNH B diffus à grandes cellules (le plus fréquent), LNH T
- Evolution rapide
- Bonne réponse au traitement avec possibilité de guérison dans 50 à 100% des cas

3/ Les lymphomes hautement agressifs :

- Ce sont les LNH de Burkitt et LNH lymphoblastiques T ou B qui sont assimilés et traités comme des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)
- Bonne réponse à la chimiothérapie avec possibilité de guérison dans plus que 90% des cas

VI BILAN PRE THERAPEUTIQUE :

1/ Bilan d'extension :

- Les mêmes explorations que pour la maladie de Hodgkin seront réalisées
- Compte tenu de la fréquence des sites extraganglionnaires, une attention particulière sera portée à l'examen ORL et à l'exploration du tube digestif.
- La classification d'Ann Arbor est utilisée (cf cours LH)

2/ Bilan du terrain : Le même qu'en cas de LH

VII- TRAITEMENT :

1/ La chimiothérapie :

- Outil thérapeutique majeur
- Monochimiothérapie : chloraminophène
- Polychimiothérapie : Protocole CHOP (Cyclophosphamide, Adriamycine, Oncovin, Prednisone)

2/ Les anticorps monoclonaux : anti CD20 (Rituximab)

- Indiqué dans les LNH phénotype B CD20+
- Associés à la chimiothérapie CHOP : protocole R-CHOP est le standard pour le ttt des LNH B CD20+

3/Intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

4/ Evolution et résultats thérapeutiques :

- **LNH agressifs :**
 - Stratification en groupes pronostiques avec intensification du traitement dans les formes de mauvais pronostic
 - Un espoir de guérison de 50% (formes de mauvais pronostic) à 100% (forme de bon pronostic)
- **LNH indolents :**
 - Le traitement permet d'améliorer les symptômes et de prolonger la survie, pas de guérison
 - Durée de survie longue de 10 à 15 ans

Annexe 1: Echelle d'activité (Performance Status PS) selon l'ECOG « Eastern Cooperative Oncology Group »

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

Les syndromes myéloprolifératifs

I- DEFINITION ET GENERALITES :

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) se définissent par une prolifération clonale et maligne des lignées myéloïdes (granuleuse, érythroïde et mégacaryocytaire) prédominante sur l'une d'entre elles, et différenciation terminale des cellules. Il s'agit d'une pathologie de la cellule souche hématopoïétique totipotente.

Le terme de SMP regroupe 4 entités :

- 1) Prolifération myéloïde prédominante sur la lignée granuleuse : La leucémie myéloïde chronique (**LMC**)
- 2) Prolifération myéloïde prédominante sur la lignée érythroïde : La polyglobulie primitive ou la polyglobulie de Vaquez (**PV**)
- 3) Prolifération myéloïde prédominante sur la lignée mégacaryocytaire : La thrombocytémie essentielle (**TE**).
- 4) Prolifération myéloïde associée à une fibrose : La myélofibrose primitive (**MFP**) ou splénomégalie myéloïde chronique (SMC)

II- CARACTERISTIQUES COMMUNES DES SMP :

- Les SMP ont en commun :
 - a) Ils touchent préférentiellement l'adulte quel que soit son sexe, rares et même exceptionnels chez l'enfant.
 - b) Une hyperplasie des 3 lignées myéloïdes sans blocage de maturation prédominant sur l'une des 3 lignées : érythroïde, granulocytaire ou mégacaryocytaire et donnant l'une de ces entités.
 - c) Une ressemblance dans la présentation clinique avec splénomégalie habituelle
 - d) L'existence de formes de transition entre elles.
 - e) Une évolution chronique avec possibilité de transformation en leucémie aigüe dont la fréquence est variable selon l'affection en cause
 - f) Un risque de thromboses vasculaires mais aussi d'hémorragies essentiellement pour la TE et la PV.

Leucémie myéloïde chronique (LMC)

Objectifs :

- 1- Définir la LMC et citer les trois principales caractéristiques
- 2- Expliquer les mécanismes physiopathologiques de la leucémie myéloïde chronique et le rôle du chromosome Philadelphie.
- 3- Etablir le diagnostic positif d'une leucémie myéloïde chronique à partir des données cliniques, biologiques, cytogénétique et de la biologie moléculaire.
- 4- Identifier les trois phases évolutives d'une LMC
- 5- Citer les principales complications de la leucémie myéloïde chronique.
- 6- Reconnaître les moyens et les indications thérapeutiques de la LMC

I- Introduction et définition :

- La leucémie myéloïde chronique est un syndrome myéloprolifératif chronique caractérisée par une prolifération clonale myéloïde prédominante sur la lignée granuleuse associée à une anomalie cytogénétique spécifique acquise quasi-constante : le chromosome Philadelphie.
- **Elle est caractérisée par :**
 - 1) Une prolifération des éléments de la lignée granuleuse au niveau de la moelle osseuse, mais aussi au niveau des organes qui normalement en sont dépourvus tel que le foie et la rate (métaplasie myéloïde). Cette prolifération exagérée aboutit à la formation de polynucléaires neutrophiles avec passage de ces éléments granuleux dans le sang définissant ainsi la myélémie.
 - 2) Existence d'une anomalie cytogénétique acquise quasi constante correspondant à une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 : **t(9-22)** définissant **le chromosome philadelphie**. Cette translocation entraîne la formation d'un gène hybride bcr-abl qui constitue le déterminant pathogénique de la maladie.
 - 3) En l'absence de traitement, évolution inéluctable vers la transformation en leucémie aigüe de très mauvais pronostic.

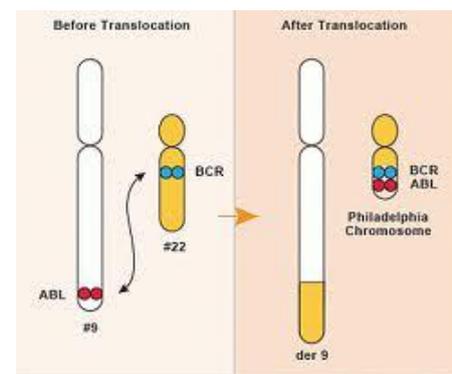
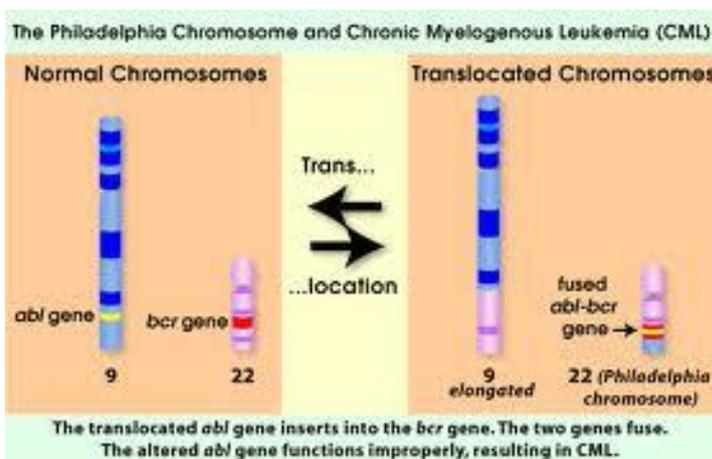
De sa physiopathologie (la t(9,22)), découle une cible de thérapeutiques innovantes qui ont transformé le pronostic de la maladie.

II- Epidémiologie :

- Maladie du sujet jeune avec un âge médian de 50 ans
- Rarissime chez l'enfant
- Également répartie entre les 2 sexes
- 20 % de l'ensemble des leucémies.
- Peut être secondaire à une exposition aux radiations ionisantes, Benzène.
- La plupart des cas sans étiologie.

III – Physiopathologie :

Le chromosome Philadelphie résulte d'une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22. Il correspond donc au chromosome 22 dont le bras long est raccourci par cette translocation : 22q-. Ce chromosome Philadelphie réunit l'oncogène Abelson (abl) situé sur le chromosome 9 et une partie du gène bcr (break point cluster region) du chromosome 22. Ce gène hybride bcr-abl est à l'origine d'un ARN messager, codant pour une tyrosine-kinase dont le rôle est bien établi dans la physiopathologie de la maladie et responsable de l'augmentation de la prolifération et diminution de l'apoptose de la moelle beaucoup plus marquée sur la lignée granuleuse.



IV- Diagnostic positif :

1) Circonstance de découverte :

- Symptomatologie non spécifique : Baisse de l'état général, pesanteur de l'hypochondre gauche

- Assez souvent (40%) à l'occasion d'un examen :
 - * clinique systématique (SMG)
 - * ou biologique (NFS)
- A l'occasion de complication : Crise de goutte, accident thrombotique
- Exceptionnellement au stade de leucémie aigue

2) Signes cliniques :

- Etat général conservé
- La splénomégalie : est le signe fondamental mais inconstante (50%), souvent modérée, parfois volumineuse.
- Hépatomégalie : plus rare
- Douleur à la pression du sternum (signe de Craver)
- Absence d'adénopathies+++

3) Examens Biologiques :

a/ Hémogramme et frottis sanguin: permet d'évoquer fortement le diagnostic.

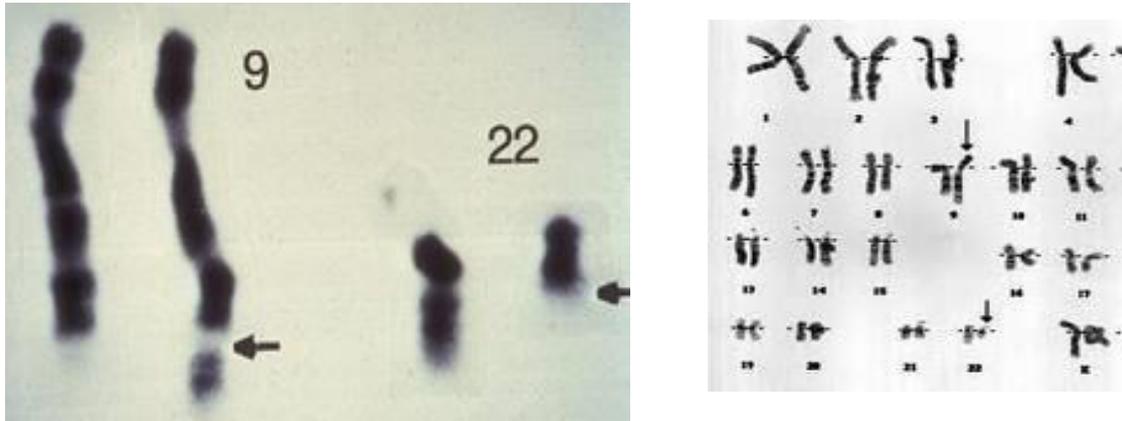
- **Globules blancs** : hyperleucocytose importante le plus souvent supérieure à $50.000/mm^3$ et peut aller jusqu'à 100 à $300\ 000/mm^3$. Elle est faite de PNN à 30-40 %, d'une myélémie importante (c'est le passage d'éléments jeunes immatures de la lignée granuleuse à tous les stades de maturation au niveau du sang), une discrète éosinophilie et une basophilie. Les lymphocytes et monocytes sont normaux.
- **Lignée rouge** : normale ou anémie modérée (anémie normochrome normocytaire arégénérative), rarement polyglobulie.
- **Plaquettes** : normales ou thrombocytose modérée.

b/ Le myélogramme :

- N'est pas indispensable au diagnostic.
- Le prélèvement de moelle permet une étude cytogénétique, fondamentale pour le diagnostic de LMC
- Montre un frottis riche avec hyperplasie granuleuse **à tous les stades de maturation.**
- Permet de déterminer **la phase de la maladie.**

c/ L'étude cytogénétique:

- Examen fondamental
- Se fait sur prélèvement de moelle osseuse (ponction sternale)
- L'étude chromosomique par la culture des cellules médullaires permet de mettre en évidence le chromosome Philadelphie dans 95 % des cas qui est retrouvé dans les mitoses de toutes les cellules hématopoïétiques



d/ Etude en biologie moléculaire

La biologie moléculaire permet la détection par RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) de la translocation en mettant en évidence le gène hybride **bcr-abl** (protéine cytoplasmique avec une action **tyrosine kinase** responsable de la leucémogénèse) présent dans 100 % des cas. Cet examen se fait sur un prélèvement sanguin.

Son intérêt : **1. diagnostique** revêt une importance primordiale dans les 5% des cas au cours desquels le chromosome Philadelphie est absent en cytogénétique.

2. Suivi de la maladie résiduelle par RT-PCR quantitative.

V. Diagnostic différentiel :

1) Devant une myélémie :

- Infection sévère.
- Tuberculose des organes hématopoïétiques.
- Métastase médullaire.
- Phase de régénération (sortie d'aplasie, hémolyse et hémorragie aiguë)

2) Autres syndromes myéloprolifératifs :

- Myélofibrose primitive
- Thrombocytémie essentielle

- Polyglobulie de Vaque

VI- Evolution : en l'absence de traitement la LMC évolue en 3 phases

1/ phase chronique : durée moyenne 2 à 4 ans

- Phase habituelle de découverte de la maladie
- Maladie cliniquement bénigne, asymptomatique ou peu symptomatique
- Bien contrôlée par le traitement

2/ Phase d'accélération : C'est une phase intermédiaire qui peut durer plusieurs mois, caractérisée par :

- Augmentation de la SMG,
- Un doublement rapide des GB (<5j), la nécessité de renforcer le traitement pour contrôler le taux des GB, avec $PNE+PNB \geq 20\%$ (Sg)
- Les Blastes et promyélocytes $\geq 20\%$ (sang ou moelle osseuse),
- Une anémie
- Une thrombopénie ou une thrombocytose résistante au traitement
- Des anomalies chromosomiques additionnelles.

3/Phase d'acutisation en leucémie aigüe : définie par

- Un taux de blastes sup à 20 % au niveau de la moelle et/ou sang.
- La LMC évolue dans 1/3 des cas vers une LA lymphoblastique et dans 2/3 des cas vers une LA myéloïde de pronostic très péjoratif.

VII- Complications :

- Thromboses : veineuses profondes ou superficielles, infarctus splénique...
- Hémorragies : en rapport avec des anomalies de l'hémostase primaire par défaut d'agrégabilité des plaquettes.
- Liées à l'hyperuricémie : crise de goutte, colique néphrétique, insuffisance rénale.

VIII- Pronostic :

En l'absence de traitement curatif, la maladie évolue constamment vers une leucémie aigüe terminale, fatale

Le score pronostique de **Sokal** calculé à partir de certains paramètres (âge, taille de la rate, taux de plaquettes, le % de blastes dans le sang) et il définit trois groupes de malades : Haut risque, Risque intermédiaire et faible risque

IX- Traitement :

Il vise à éradiquer le chromosome Philadelphie et à retarder la survenue de la transformation.

1/ Moyens thérapeutiques :

a/ Chimiothérapie orale :

→ Hydroxyurée : Hydréa®

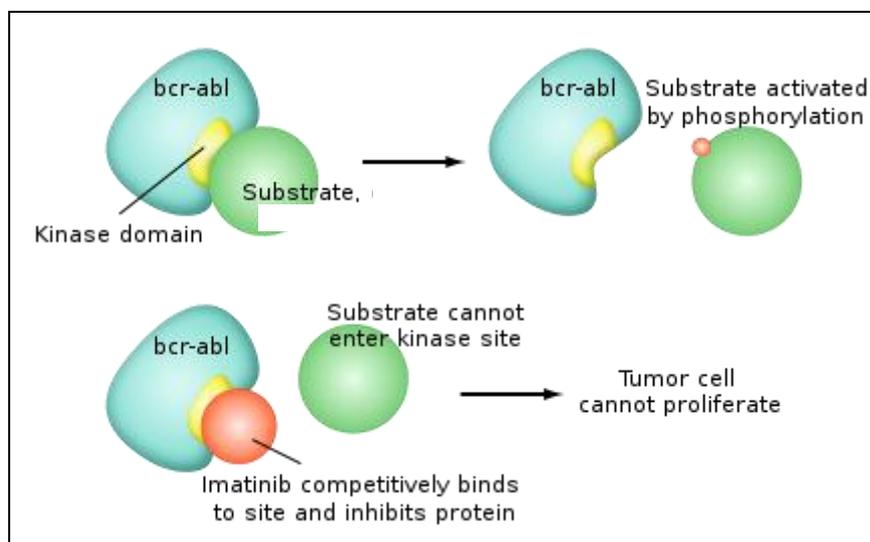
Il permet de normaliser NFS, faire disparaître la SMG donc prévenir les complications, mais elle ne permet pas l'éradication du chromosome PH. Pas d'effets sur la survie ni le délai de la transformation aigue.

b/ Médicaments visant à éradiquer ou réduire les cellules tumorales Phi+ :

α/ Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) :

→ Imatinib (GLIVEC ®): ITK de 1^{ère} génération

C'est un inhibiteur compétitif puissant de l'activité tyrosine kinase de la protéine bcr/abl.



Cette nouvelle molécule, introduite en l'an 2000, constitue le premier traitement physiopathologique de la maladie et donnant d'excellente réponse hématologique (NFS normale et disparition de la SMG), cytogénétique (Disparition complète ou partielle du chromosome Philadelphie au caryotype) et même moléculaire (Diminution ou disparition du transcrit bcr-abl en RT PCR) avec une bonne tolérance devenant le

traitement de référence de 1^{ère} ligne de la LMC. Cependant, en raison de recul insuffisant certaines questions restent ouvertes en ce qui concerne son potentiel curateur et la durée du traitement

→ Inhibiteurs de tyrosine kinase de 2^{ème} génération : Dasatinib, Nilotinib.

Ils sont souvent indiqués en 2^{ème} intention après échec de l'Imatinib ou mal tolérance.

β/ Allogreffe de MO : était le seul traitement curateur de la LMC. Elle doit être discutée chez les sujets jeunes ayant un donneur HLA compatible dans la fratrie. La mortalité liée à la greffe n'est pas négligeable (10 à 30 %). Ses indications sont de plus en plus restreintes depuis l'avènement des ITK.

c/ Traitement associé

- Boissons abondantes
- Traitement hypouricémiant : par l'allopurinol (zyloric®)
- Aspirine faible dose si thrombocytose

2/ indications :

***Phase chronique**

- En première ligne : Imatinib 400 mg/jr constitue le traitement de choix.
- En cas d'échec, on peut discuter : les autres inhibiteurs de la tyrosine kinase surtout ou rarement l'allogreffe de MO.

***Phase accélérée :**

- Imatinib 600 ou 800 mg/j
- ITK 2^{ème} Génération (Dasatinib ou Nilotinib)
- Allogreffe

***Phase aiguë :**

- Chimiothérapie intensive de type LAL ou LAM associé à l'Imatinib : dose 600 à 800mg /j ou Dasatinib 140 mg /j.
- La greffe de moelle est indiquée si donneur HLA compatible.

La polyglobulie de vaquez

Objectifs :

- 1/ Définir une polyglobulie et expliquer les différents mécanismes physiopathologiques
- 2/ Réunir les éléments cliniques et biologiques permettant de poser le diagnostic de la maladie de vaquez (PV) devant une polyglobulie
- 3/ Indiquer les modalités évolutives et les principales complications de la PV
- 4/ Enumérer les principales thérapeutiques de la PV
- 5/ Reconnaître la polyglobulie secondaire et les principales étiologies

I- Définition :

La maladie de Vaquez ou polyglobulie primitive (PV) est un syndrome myéloprolifératif résultant de l'expansion clonale d'une cellule-souche hématopoïétique pluripotente, à l'origine d'une prolifération non régulée du tissu myéloïde prédominant sur la lignée érythrocytaire.

La polyglobulie correspond à une élévation permanente de la masse globulaire totale au-dessus des valeurs normales. Seule cette élévation démontrée par la mesure isotopique du volume total des GR circulants permet de parler sans réserve de polyglobulie. L'élévation de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine et du nombre des GR au-dessus des valeurs considérées comme physiologiques peut suggérer la polyglobulie sans l'affirmer.

II- Epidémiologie :

- Incidence ~ 1/100 000 habitants/an.
- Fréquence d'âge entre 50-60 ans.
- Touche les 2 sexes avec une discrète prédominance masculine.

III- Physiopathologie :

La prolifération érythroblastique est en rapport avec une anomalie clonale des cellules souches. La moelle osseuse échappe à tout contrôle par l'érythropoïétine. La mutation **JAK2** (Janus-Activated Kinase) **V617F** qui est une mutation d'une tyrosine kinase constitutive associée aux récepteurs de l'érythropoïétine, G-CSF,

thrombopoïétine (panmyélose). Cette mutation est retrouvée dans 95% des cas de PV

Dans la PV: une mutation ponctuelle sur le gène JAK2 provoque une activation **durable** de JAK2, ce qui stimule la STAT5 responsable de la prolifération excessive cellulaire indépendamment de l'EPO (La présence d'EPO n'est plus nécessaire pour stimuler les érythroblastes, et les autres cellules médullaires).

IV- **Diagnostic positif :**

1/ signes cliniques :

- ✓ Signes en rapport avec l'hyperviscosité sanguine :
 - Céphalées, acouphènes, vertiges
 - Troubles visuels, paresthésies
 - Somnolence, parfois accidents ischémiques
- ✓ Signes cutanéomuqueux : érythrose cutanéomuqueuse, coloration pourpre de la peau et des muqueuses, nettement plus accentuée au niveau des lèvres, nez, menton, oreilles. Prurit surtout après un bain chaud.
- ✓ Splénomégalie : souvent modérée, présente dans 75 % des cas. Elle constitue un argument de valeur du caractère primitif de la polyglobulie.
- ✓ Discrète HTA en rapport avec l'hypervolémie

2/ signes biologiques :

- ✓ **Hémogramme** : Augmentation du taux des GR, Hb et Hte avec :
 - Hb > 16.5 g/dl chez l'homme et > 16 g/dl chez la femme
 - Hte > 49 % chez l'homme et > 48 % chez la femme
 - GB: normal ou peu augmenté (jusque 20 G/L) avec polynucléose neutrophile, éosinophilie, basophilie modérée (< 3%). Myélémie absente ou une discrète myélémie (<5%)
 - **Plaquettes : normales ou** thrombocytose fréquente mais modérée (jusque 600 G/L), mais parfois > 1000 G/L avec présence de macro-plaquettes
- ✓ **Mesure isotopique de la masse globulaire totale (VGT) au chrome 51** : le seul examen qui affirme le diagnostic d'une polyglobulie. Il n'est pas pratiqué de routine. **VGT ≥ 36 ml/kg chez l'homme, ≥ 32 ml/kg chez la femme**

- ✓ **Myélogramme** : a peu d'intérêt (augmentation globale du tissu myéloïde, donc décompte normal, sans anomalies morphologiques).
- ✓ **BOM : hyperplasie globale** et souvent excès de mégacaryocytes. Trame réticulinique habituellement normale au début. La fibrose médullaire apparaît avec l'évolution (après 10-15 ans et plus)
- ✓ **Etude en biologie moléculaire** :
Présence d'une mutation du JAK₂ (plus que 90 % des cas) et constitue actuellement l'examen clé de confirmation de la nature primitive de la polyglobulie.
Absence de transcrit bcr-abl.

✓ **Autres :**

VS basse, hyperuricémie, hémostase primaire perturbée (thrombopathie)

3/ Critères diagnostiques selon OMS 2022 :

Critères majeurs:

1. Hémoglobine > 16,5 g/dL chez l'homme ou > 16 g/dL chez la femme
Ou
Hématocrite > 49% chez l'homme ou > 48% chez la femme
2. BOM montrant une hypercellularité pour l'âge avec prolifération excessive des 3 lignées myéloïdes (**panmyélose**), incluant une prolifération de mégacaryocytes polymorphes et matures.
3. Présence d'une mutation JAK2V617F ou JAK2 exon 12

Critère mineur :

EPO sérique normale ou subnormale.

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

V- Diagnostic différentiel :

1/ les fausses polyglobulies : caractérisées par une augmentation des constantes érythrocytaires à l'hémogramme avec une masse sanguine normale.

a) Hémococoncentration :

- Brûlures étendues
- Déshydratation sévère

La masse globulaire est dans ce cas normale avec une masse plasmatique diminuée.

b) Les pseudopolyglobulies microcytaires de la thalassémie mineure :

Le taux de GR est > 6 milles/mm³ et le taux d'Hb est normal ou diminué avec une microcytose franche.

c) Erythrocytose de stress.

2/ Les polyglobulies secondaires :

- ✓ Il s'agit de polyglobulies vraies avec augmentation du volume globulaire total.
- ✓ Les polyglobulies secondaires résultent d'une production exagérée d'hématies en rapport avec une hypersécrétion appropriée ou inappropriée d'érythropoïétine.
- ✓ Elles sont isolées, sans splénomégalie ni les autres critères biologiques de la maladie de Vaquez.

a) Hypersécrétion appropriée d'érythropoïétine :

Secondaire à une hypoxie tissulaire avec désaturation du sang artériel $\text{satO}_2 \leq 92\%$ (tabagisme chronique, insuffisance respiratoire chronique, cardiopathie congénitale...), ou secondaire à une hypoxie tissulaire avec satO_2 normale par anomalie de l'Hb touchant le transport ou la libération d'oxygène.

b) Hypersécrétion inappropriée d'érythropoïétine:

En rapport avec certaines tumeurs (tumeur rénale, hépatocarcinome, hémangioblastome du cervelet, tumeur utérine : fibrome et leiomyome, tumeurs ovariennes) ou endocrinopathie (phéochromocytomes, adénomes de la surrénale, maladie de Cushing...)

- ✓ Le traitement de ces polyglobulies est celui de l'affection en cause.

3/ Polyglobulie familiale :

Il s'agit d'une érythrocytose pure, une polyglobulie secondaire isolée, probablement due à une anomalie héréditaire de production de l'érythropoïétine ou du récepteur érythroblastique à l'érythropoïétine.

VI- Evolution et complications:

Traitée, la maladie de Vaquez peut évoluer sur de nombreuses années avec une qualité de vie satisfaisante.

Cependant, des complications peuvent survenir :

- Thrombose artérielle ou veineuse secondaires à l'élévation de la masse globulaire ± la thrombocytose : Syndrome de Budd Chiari, thrombose porte, infarctus du myocarde....
- Hémorragie cutanéomuqueuse ou viscérale : généralement en rapport avec une thrombopathie associée
- Hyperuricémie : crise de goutte, lithiase rénale
- Complications hématologiques tardives : transformation en myélofibrose (rare) ou transformation en leucémie aigüe (10 à 15 % des cas).

VII- Traitement :

a) Traitement symptomatique :

- traitement hypouricémiant : zyloric 100-300 mg/j
- traitement antihistaminique si prurit
- traitement anti-agrégant plaquettaire pour prévention des complications thrombotiques de la micro-vascularisation.

b) Traitement de fond :

- Saignées : 300-400 ml/saignée afin de maintenir l'Hte ≤ à 45%, l'effet est immédiat sur l'hyperviscosité
- Traitement myélosuppresseur : Hydroxyurée (Hydréa®) est le traitement de choix
- Ruxolitinib : (JAKAVI) anti JAK 2 indiqué si intolérance ou résistance à l'hydroxyuré

Thrombocytémie essentielle (TE)

Objectifs :

1. Définir la TE
2. Réunir les éléments cliniques et biologiques permettant de poser le diagnostic de TE devant une thrombocytose.
3. Citer les principales étiologies des thrombocytoses secondaires
4. Indiquer les modalités évolutives et les complications de la TE.
5. Enumérer les modalités thérapeutiques de la TE.

1. Définition :

La thrombocytémie essentielle est définie par une prolifération myéloïde prédominante sur la lignée mégacaryocytaire et responsable d'une augmentation franche et permanente du chiffre des plaquettes qui dépassent 600 et souvent 1 Million/mm³.

Cette thrombocytémie essentielle doit être distinguée des thrombocytoses secondaires aux autres syndromes myéloprolifératifs ou au cours de certains états pathologiques.

2. Epidémiologie :

Incidence : 1 à 2 cas / 100.000 habitants

Age : tous les âges, surtout après 50 ans.

Touche les 2 sexes avec une discrète prédominance masculine.

3. Physiopathologie:

La protéine JAK2 est impliquée dans la signalisation du récepteur de la thrombopoïétine et de l'EPO, la même mutation JAK2 que dans la maladie de Vasquez est donc impliquée (dans 50 % des cas).

Plus récemment, des mutations du gène CALR (codant la calréticuline) ou MPL (récepteur de la thrombopoïétine) ont été découvertes.

- ✓ Ces mutations somatiques → prolifération myéloïde clonale
- ✓ Augmentation de la sensibilité des progéniteurs aux cytokines (thrombopoéitine)

II- Clinique :

1) Circonstances de découverte :

- Le Début est insidieux, souvent découverte fortuite à l'hémogramme.

- Erythromélgies : signe fonctionnel très évocateur, douleurs à type brûlure avec rougeur des orteils et de la plante des pieds ou des doigts et de la paume des mains calmées par l'aspirine
- Complications :
 - * accidents ischémiques transitoires
 - * syndromes hémorragiques diffus.

2) **Examen clinique** : Le plus souvent normal, splénomégalie rare

III- Examens biologiques :

a) **Hémogramme** :

- Thrombocytose supérieure à $600\ 000/\text{mm}^3$ dépassant souvent $1\ \text{M}/\text{mm}^3$, persistante sans cause de thrombocytose secondaire identifiée.
- Taux de GB est normal, parfois hyperleucocytose avec discrète myélémie
- L'hémoglobine est normale.

b) **Biopsie ostéomédullaire** :

- Une forte densité cellulaire
- Une hyperplasie mégacaryocytaire disposée le plus souvent en amas
- La myélofibrose collagène est absente, et la fibrose réticulinique est absente ou modérée.

c) **Cytogénétique et biologie moléculaire.**

- **Caryotype** : Anomalies cytogénétiques retrouvées dans 15 à 20% des cas peu spécifiques.
- **Recherche de réarrangement BCR-ABL** : systématique pour éliminer les formes thrombocytémiques de LMC. Il est absent dans la TE habituelle.
- **Mutation du gène JAK2 V617F** : présente dans **50% des cas.**
- **Mutation du gène MPL**: retrouvée dans **5 % des cas.**
- **Mutation du gène de la calréticuline** : retrouvée dans **25 % des cas.**

d) **Critères diagnostiques selon OMS 2022 :**

1. Critères majeurs :

1. Numération plaquettaire $> 450\ \text{G}/\text{L}$
2. BOM montrant une prolifération prédominante sur la lignée mégacaryocytaire

3. Pas de critères OMS évoquant une LMC (BCR-ABL1+), une PV, une MFP, un syndrome myélodysplasique ou une autre néoplasie myéloïde
4. Présence d'une mutation JAK2, CALR ou MPL

2. Critère mineur : absence de signe en faveur d'une thrombocytose réactionnelle

→ **Le diagnostic de TE nécessite soit l'ensemble des 4 critères majeurs, soit les trois premiers et le critère mineur.**

IV- Evolution et complications

→ Evolution chronique avec survie prolongée et bonne qualité de vie

→ Complications :

a/ Thromboses artérielles ou veineuses

b/ Hémorragies

c/ Hématologiques : - transformation en LA < 5 %

- transformation en myélofibrose rare

V- Diagnostic différentiel :

Devant une thrombocytose $\geq 450.10^3/\text{mm}^3$

a/ Autres syndromes myéloprolifératifs avec thrombocytose : LMC, PV, MFP

b/ thrombocytoses secondaires=réactionnelles : 80 à 90% des thrombocytoses, dépassent rarement 800 G/L

- ✓ La carence martiale
- ✓ Les syndromes inflammatoires
- ✓ Splénectomie : thrombocytose chronique modérée avec corps de Jolly au frottis
- ✓ Régénération médullaire

VI- Traitement :

Le but du traitement est la prévention du risque thrombotique et hémorragique

a) Traitement symptomatique :

- Antiagrégants et anticoagulants :

Aspirine à dose anti-agrégante (75-100 mg/j)

Anti-coagulants : en cas d'ATCD thrombotique

- Prise en charge des facteurs de risque de thrombose (équilibre d'HTA, diabète..)

b) Traitement de fond :

Objectif : normalisation du chiffre de plaquettes (< 450 G/L)

Hydroxyurée (1^{ère} intention)

Anagrélide (2^{ème} intention)

Myélofibrose primitive (MFP)

Objectifs :

- 1- Définir la myélofibrose primitive et expliquer les mécanismes physiopathologiques
- 2- Reconnaître le tableau clinique et biologique de la SMC
- 3- Indiquer les modalités évolutives et les principales complications de la SMC
- 4- Planifier la prise en charge de MFP

I- Définition :

La myélofibrose primitive ou la splénomégalie myéloïde chronique est un syndrome myéloprolifératif, caractérisé par une fibrose primitive de la moelle osseuse associée à une métaplasie myéloïde de la rate et du foie. C'est une pathologie relativement rare par rapport aux autres néoplasies myéloprolifératives Philadelphie-négatives, mais dont le pronostic reste préoccupant.

II- Epidémiologie :

Incidence = environ 1 nouveau cas / 100 000 H / an.

Fréquence d'âge : atteint l'adulte après 60 ans (médiane = 64 ans)

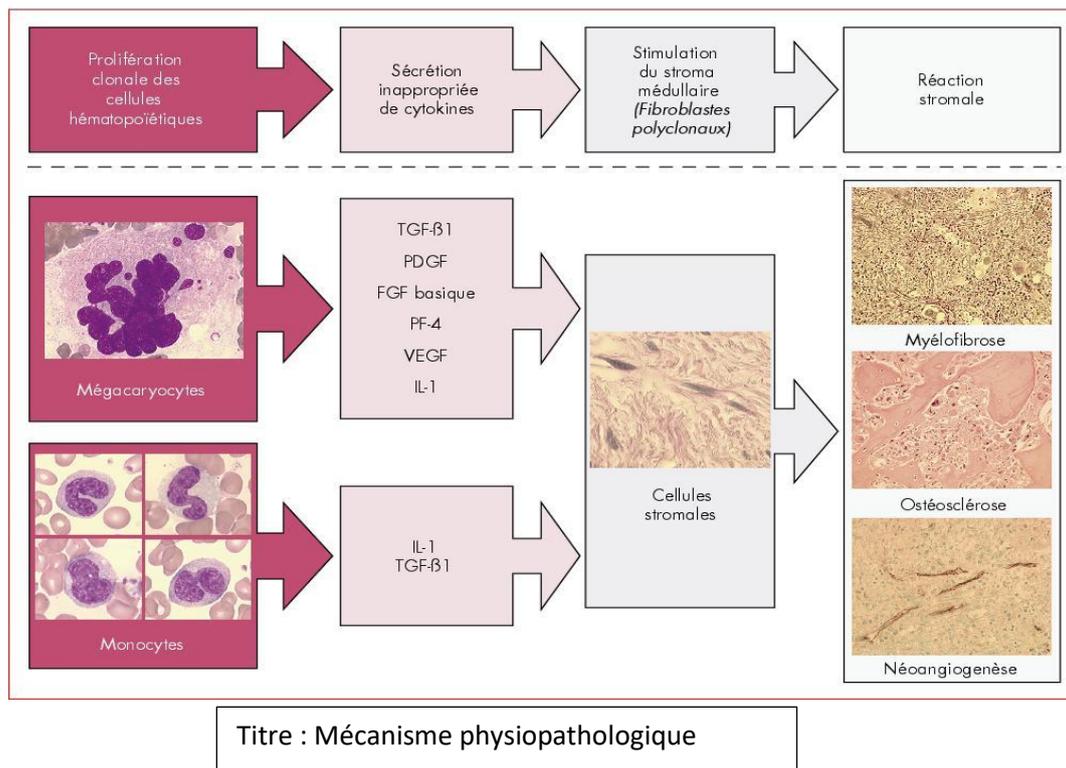
Touche les 2 sexes avec une discrète prédominance masculine.

III- Physiopathologie:

Cette néoplasie myéloproliférative est caractérisée par la prolifération d'une cellule souche hématopoïétique clonale se différenciant en cellules hématopoïétiques myéloïdes notamment mégacaryocytaires.

Le relargage de cytokines lié à la prolifération clonale notamment **mégacaryocytaire** entraîne **une néoangiogenèse et une ostéogenèse** ainsi qu'une prolifération de cellules stromales non clonales à l'origine de l'apparition d'une fibrose médullaire.

Les cytokines libérées participent également à la mobilisation des progéniteurs hématopoïétiques des niches médullaires vers les niches spléniques, conduisant à l'hématopoïèse splénique.



IV- Clinique :

- Signes liés aux cytopénies : anémie (asthénie, dyspnée), plus rarement infections ou saignements
- Splénomégalie quasi constante le plus souvent volumineuse dépassant l'ombilic,
- Responsable de pesanteur de l'hypocondre gauche, troubles digestifs, hypertension portale
- Hépatomégalie dans 50% des cas (hématopoïèse extra-médullaire)
- Signes généraux chez 30 % des cas : perte de poids, fatigue, fièvre, sueurs nocturnes, cachexie
- Absence d'adénopathie.

V- Examens biologiques :

1/ hémogramme :

- Anémie normochrome normocytaire arégénérative, présence de dacryocytes au frottis sanguin (hématies en larme). Le mécanisme de l'anémie est composite : diminution de l'hématopoïèse, séquestration splénique, parfois érythropoïèse inefficace, discrète hémolyse.
- Lignée leucocytaire : le taux de GB est variable. Hyperleucocytose modérée de l'ordre de 20.000-50.000/mm³ chez 50 % des patients avec myélémie modérée et

érythroblastes circulants, mais nombre normal chez 25 % des patients et leucopénie chez 25 %. Maladie initialement plutôt proliférative avec hyperleucocytose, puis progressivement cytopénique (granulopoïèse inefficace + splénomégalie).

- Le taux de plaquettes est variable (normal, augmenté ou diminué) avec présence des plaquettes géantes au frottis.

2/ Myélogramme : souvent hémodilué, l'os est dur à la ponction car aspiration difficile

3/ La biopsie médullaire : Confirme le diagnostic en montrant une fibrose de la moelle osseuse à la coloration de réticuline



4/Biologie moléculaire :

- Recherche de transcrit bcr-abl négative
- Mutation JAK2 V617f positive dans 50% des cas
- Autres mutations : MPL (5-10%) et CALR (30%)

5/ Cytogénétique : Réalisation du caryotype souvent difficile (ponction sternale très difficile). Des anomalies cytogénétiques présentes dans 40 % des cas (valeur pronostique).

6/ Critères diagnostiques selon OMS2022 :

Critères majeurs :

1. Prolifération de mégacaryocytes avec atypies sans fibrose réticulinique > au grade 1, accompagnée d'une augmentation de la cellularité médullaire compte tenu de l'âge, d'une prolifération granulocytaire et souvent d'une diminution de l'érythropoïèse
2. Pas de critères OMS évoquant une LMC (BCR-ABL1+), une PV, une TE, un syndrome myélodysplasique ou une autre néoplasie myéloïde

3. Présence d'une mutation de JAK2, CALR or MPL mutation ou, en l'absence de ces mutations, présence d'un autre marqueur clonal OU absence de fibrose réticulinique minime

Critères mineurs :

Au moins l'un des suivants :

- Anémie
- Leucocytose > 11 g/l
- Splénomégalie palpable
- LDH augmentée au-dessus de la limite supérieure de la normale pour l'âge
- Présence d'une érythromyélie

→ Le diagnostic d'une myélofibrose primitive nécessite l'ensemble des 3 critères majeurs, et au moins l'un des critères mineurs

VI- Evolution et complications:

→ Chronique mais une survie courte de 2 à 3 ans

→ Complications :

- Complications de l'insuffisance médullaire : anémie, hémorragie, infection
- Thromboses veineuses
- Complications liées à l'hépto-splénomégalie : hypersplénisme majorant les cytopénies, hypertension portale, insuffisance cardiaque, compressions digestives
- Transformation en leucémie aigüe : dans 10 % des cas

VII- Diagnostic différentiel :

1/ Autres SMP :

- **TE** : taux de plaquettes parfois nettement augmentée ; dans la TE la splénomégalie est absente ou de volume modéré ;
- **LMC**, si l'hyperleucocytose + myélémie est franche
- **Maladie de Vaquez** : parfois Hte et Hb augmentés et splénomégalie de plus faible volume.

2/ Autres maladies hématologiques :

- Leucémie à tricholeucocytes (pancytopénie et splénomégalie)
- Lymphomes (Waldenström, Hodgkin, autres)

- Myélodysplasies avec myélofibrose (pas de SMG)

3/ Tumeurs solides avec métastases médullaires :

VI-Traitement : Pas de standard, de la simple surveillance à l'allogreffe de moelle osseuse

1/ Traitement symptomatique :

Transfusion (CGR et PLQ)

EPO

Les androgènes : améliore l'anémie dans 30 à 50 % des cas.

2/ Traitement de fond :

Traitement myélosuppresseur :

- ✓ L'hydroxyurée (Hydréa) :
- ✓ Ruxolitinib : (JAKAVI) anti JAK2++

L'allogreffe de MO : doit être discutée chez des patients les plus jeunes, qui disposent d'un donneur HLA identique avec 50 % de survie à 3 ans.

Partie IV : Orientation diagnostique et synthèse

- **Diagnostic des splénomégalies**
- **Diagnostic des adénopathies**
- **Aplasies médullaires**
- **Les anomalies de l'hémogramme**

Diagnostic des splénomégales

Les objectifs

- 1) Etablir le diagnostic positif d'une splénomégalie à partir des données cliniques et radiologiques.
- 2) Reconnaître les mécanismes physiopathologiques à l'origine d'une splénomégalie
- 3) Enumérer les circonstances de découverte d'une splénomégalie.
- 4) Différencier par l'examen clinique et l'imagerie médicale une splénomégalie d'une autre masse de l'hypochondre gauche.
- 5) Enumérer les causes d'une splénomégalie
- 6) Réunir les arguments anamnestiques, cliniques et biologiques permettant l'orientation du diagnostic étiologique

I. Introduction :

- ❖ La splénomégalie est définie par l'augmentation de la taille de la rate. Toute rate palpable est considérée comme pathologique, sauf chez l'enfant et dans de rares cas de malposition.
- ❖ La rate est un organe lymphoïde très vascularisé étroitement lié au système porte, riche en macrophage de 150 à 200 g, de grand axe= 12 cm.
- ❖ La rate possède plusieurs fonctions :
 - Stockage et réservoir : 30% de pool de plaquettes, 1-2% des globules rouges
 - Phagocytose des particules étrangères et des globules rouges normaux
 - Eliminations des débris cellulaires (corps de Jolly, corps de Heinz)
 - Production d'anticorps (surtout immunoglobulines M (IgM) et anticorps dirigés contre des bactéries encapsulées)
 - Siège mineur de l'hématopoïèse durant la vie fœtale

II. Physiopathologie:

La splénomégalie apparaît du fait de nombreux mécanismes :

- Une hyperplasie splénique liée à l'augmentation de la fonction macrophagique réactionnel à une hyperhémolyse, un agent infectieux, une pathologie inflammatoire

- Une augmentation de la pression dans le système porte ou dans la veine splénique : Splénomégalie congestive (HTP)
- Infiltration tumorale de la rate : lymphome...
- Métaplasie myéloïde : la rate devient un organe d'hématopoïèse (myélofibrose primitive)
- Surcharge métabolique (dépôts spléniques)

III. Diagnostic positif

A. Les circonstances de découverte

- Découverte fortuite lors d'un examen clinique, ou radiologique (échographie).
- A l'occasion de quelques signes fonctionnels tel qu'une sensation de pesanteur de l'hypochondre gauche ou des troubles digestifs type constipation, troubles dyspeptiques
- Rarement, par des complications tel que la rupture splénique ou l'infarctus splénique.

B. Examen clinique

- ❖ Le diagnostic d'une splénomégalie **est avant tout clinique** et repose sur la palpation.

Il doit être fait:

- Soit sur un patient allongé en décubitus dorsal sur un plan dur, cuisse gauche fléchi à 45° par rapport à la ligne horizontale, l'examineur placé à sa droite, main droite à plat au niveau du plan cutané de l'HCG et perçoit le bord inférieur de la rate à l'inspiration profonde.
- Soit malade en décubitus latéral droit, genoux fléchis avec bras gauche levé au-dessus de la tête.

- ❖ **Les caractéristiques sémiologiques de la SMG** : c'est une masse de l'hypochondre gauche, superficielle, mobile avec la respiration, au bord antérieur crénelé, ne donnant pas le contact lombaire.

Le débord splénique est mesuré en centimètre par rapport au rebord costal sur la ligne mamelonnaire.

C. Les examens radiologiques

Non obligatoires sauf si le malade est obèse ou en cas de doute sur la splénomégalie.

On demande souvent une échographie abdominale qui constitue un examen performant

pour l'exploration de la rate, elle permet de mesurer son grand axe ainsi que la densité et l'échogénicité du parenchyme (homogène ou hétérogène)

IV. Diagnostic différentiel

Le diagnostic de SMG peut être confondu avec :

- Tumeur de l'angle colique gauche
- Tumeur du rein gauche : **la masse est plus postérieure et donnant le contact lombaire.**
- Hypertrophie du lobe gauche du foie : **masse de l'HCD qui dépasse la ligne médiane**
- Tumeur de la queue du pancréas

V. Diagnostic étiologique :

L'étiologie d'une splénomégalie peut s'envisager selon les principales situations cliniques rencontrées (tableau 1).

Tableau 1: Etiologies d'une splénomégalie

<p>Les splénomégalies post-infectieuses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bactérien : septicémie, typhoïde, tuberculose, maladie d'Osler - Viral : mononucléose infectieuse (virus d'Epstein-Barr, CMV), VIH, hépatite virale - Parasitaire : paludisme, leishmaniose viscérale, toxoplasmose, bilharziose, - Fongique
<p>Splénomégalie par hypertension portale liée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un obstacle préhépatique (thrombose porte, compression tumorale) - Un obstacle intrahépatique (cirrhose, hémochromatose, sarcoïdose, bilharziose) - Un obstacle post hépatique (thrombose des veines sus-hépatiques : syndrome Budd-Chiari), insuffisance cardiaque droite)
<p>Les splénomégalies hématologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémolyse constitutionnelle ou acquise - Syndrome myéloprolifératif : leucémie myéloïde chronique, splénomégalie myéloïde chronique, maladie de Vaquez, thrombocytémie essentielle, leucémie myélomonocytaire chronique - Syndrome lymphoprolifératif : lymphome (maladie de Hodgkin ou lymphome non Hodgkinien), leucémie lymphoïde chronique, leucémie à tricholeucocytes, lymphome splénique - Leucémie aigue
<p>Pathologie inflammatoire :</p> <p>Polyarthrite inflammatoire, syndrome de Felty, Lupus, sarcoïdose, maladie périodique,</p>
<p>Divers : métastase de tumeur solide, traumatismes, kystes, hémangiome, maladie de surcharge (maladie de Gaucher ou de Niemann-Pick)</p>

A. Démarche diagnostique :

La démarche diagnostique d'une splénomégalie va nécessiter un interrogatoire minutieux, un examen clinique et la prescription des examens complémentaires.

1. L'interrogatoire

Constitue une étape essentielle, permet de préciser: l'âge du patient, les antécédents personnels et familiaux, la notion de séjour en zone d'endémie palustre, leishmaniose, l'existence ou non de signes généraux, syndrome hémorragique, ictère, les facteurs de risque de VIH....

2. L'examen clinique

Recherchant un syndrome infectieux (fièvre, frisson), une hépatomégalie, des signes d'hypertension portale, des adénopathies, un ictère, ...

3. Les examens complémentaires

✓ En première intention :

- **Hémogramme avec numération des réticulocytes, frottis sanguin**, test de coombs direct
- Etude de la fonction hépatique (transaminase, phosphatase alcaline, gammaGT, électrophorèse des protides, taux de prothrombine)
- Bilan d'hémolyse (bilirubine total et libre, haptoglobine, taux de LDH)
- Bilan inflammatoire (fibrinogène, CRP, VS)

✓ **En fonction du contexte** : hémocultures, sérologies virales (hépatites B, C, HIV, CMV, typhoïde, brucellose), goutte épaisse, myélogramme +/- biopsie ostéomédullaire, échographie abdominale, radiographie thoracique, scanner, fibroscopie oeso-gastroduodénale.

B. Apport de l'hémogramme :

1. Anomalies de l'hémogramme liées à l'hypersplénisme

L'hypersplénisme est une manifestation pathologique liée à l'augmentation de volume de la rate, indépendamment de la cause de la splénomégalie, qui associe:

- Une ou plusieurs cytopénies de séquestration, à des degrés variables
- Une hémodilution : inconstante proportionnelle au volume de la rate

2. Autres anomalies de l'hémogramme pouvant orienter le diagnostic étiologique, exemples :

- Une modification du nombre des leucocytes : polynucléose neutrophile suggérant une infection bactérienne, une leucopénie évoquant une infection virale, une brucellose...une hyperleucocytose avec lymphocytose et nombreux lymphocytes activés dans contexte d'angine et adénopathie fébrile, fait évoquer un syndrome mononucléosique
- Une anémie régénérative oriente vers une hémolyse
- Une hyperlymphocytose chronique chez un adulte orientera vers un syndrome lymphoprolifératif
- La présence de cytopénie et de cellules anormales conduiront à proposer un myélogramme pour rechercher une leucémie aigue ou pratiquer une biopsie ostéomédullaire à la recherche d'un syndrome lymphoprolifératif chronique

V. Splénomégalies isolées sans signes d'orientation :

Dans cette situation, la ponction et ou la biopsie ostéomédullaire doivent être envisagées. Cet examen peut montrer une maladie de surcharge (la maladie de Gaucher ou de Niemann-Pick), une infiltration lymphomateuse.

VI. Splénectomie à visée diagnostique :

Cette décision doit tenir du contexte clinique. Après prophylaxie, l'intervention doit comporter une exploration complète de l'abdomen , une biopsie hépatique et de toute adénopathie intra-abdominale.. Une étude anatomopathologique attentive de la pièce opératoire recherchera un éventuel lymphome splénique, une maladie de surcharge...

Diagnostic des adénopathies

Objectifs :

- 1- Définir une adénopathie
- 2- Reconnaître les mécanismes physiopathologiques à l'origine d'une adénopathie
- 3- Reconnaître les caractéristiques cliniques d'une adénopathie superficielle
- 4- Différencier par l'examen clinique, une adénopathie superficielle d'une tuméfaction non ganglionnaire dans la région cervicale axillaire et inguinale
- 5- Etablir par l'examen clinique et les examens complémentaires le diagnostic étiologique d'une adénopathie unique ou d'une polyadénopathie.
- 6- Reconnaître par les données de l'examen clinique, les caractéristiques orientant vers une origine maligne d'une adénopathie superficielle

I- Définition

Une adénopathie est une augmentation du volume d'un ganglion. Un ganglion est pathologique si sa taille est >1cm.

II- Mécanismes physiopathologique

L'augmentation du volume ganglionnaire peut être liée à:

- Une prolifération lymphocytaire physiologique réactionnelle à une stimulation antigénique
- Une prolifération tumorale lymphoïde primitive
- Un envahissement ganglionnaire par des cellules tumorales non lymphoïdes
- L'accumulation par des cellules granuleuses et ou histiocytaires lors de réaction inflammatoires

III- Diagnostic d'adénopathies :

1. Les circonstances de découverte:

Une adénopathie superficielle peut être révélée par:

- une douleur localisée ou une gêne fonctionnelle liée à la compression d'un tissu ou un organe de voisinage ou une structure vasculaire ou nerveuse
- le malade lui même

- la présence de signes généraux: sueurs nocturnes profuses, fièvre, amaigrissement significatif

2. Diagnostic positif :

Il est clinique en présence d'une tuméfaction dans l'un des territoires ganglionnaires superficiels: jugulo-carotidien, sous mandibulaire, occipital, sus claviculaire, axillaire, épi trochléen ou inguinal (schéma1)

❖ Il faudra éliminer :

- En territoire cervical : une lésion de la glande salivaire (tumeur, lithiase), un nodule thyroïdien (mobile à la déglutition), un lipome, un anévrisme, des kystes congénitaux au niveau du cou
- En territoire axillaire : un kyste sébacé, une hydrosadénite
- En territoire inguino-crural : une hernie, un anévrisme, un lymphangiome, une ectopie testiculaire

❖ Il faut préciser les caractères sémiologiques de l'adénopathie:

- Sa localisation (cervicale, sus claviculaire, axillaire, inguinale,)
- La taille de l'adénopathie (en cm)
- Sa consistance (molle, élastique, ferme ou dure)
- Sa mobilité ou sa fixité (par rapport à la peau, aux plans profonds)
- L'existence ou non de signes inflammatoires

Les données de l'examen clinique doivent être consignées sur **un schéma daté**.

IV. Démarche étiologique devant une adénopathie :

1. Recueillir des éléments d'interrogatoire :

- L'âge, les ATCD personnels, la profession mode de vie, vaccination récente...
- Mode de début de l'adénopathie (récent et rapide ou ancien et progressif)
- Existence de douleurs et de signes compression (toux, dyspnée)
- Autres signes d'accompagnement : (signes généraux, signes digestifs ou urinaires, signes inflammatoires...)

2. Examen clinique complet comprend :

- Un examen clinique régional : des téguments, des muqueuses drainées par l'adénopathie à la recherche d'une porte d'entrée infectieuse ou néoplasique

- Un examen clinique général : intéresse l'ensemble des organes lymphoïdes à la recherche d'autres adénopathies, d'une splénomégalie, d'une hépatomégalie
Au terme du bilan clinique, le contexte parfois peut porter un diagnostic étiologique. Le cas des adénopathies localisées où la lésion primitive responsable d'adenopathie est décelable.

3. Pratiquer des examens complémentaires :

❖ en 1^{er} intention :

- Un hémogramme sera pratiquement systématique à la recherche de signes en faveur d'une infection (polynucléose), d'une inflammation ou d'une hémopathie
- Un bilan inflammatoire (VS, CRP, fibrinogène, EPP)
- Une radiographie thoracique

❖ D'autres explorations seront demandées en fonction du contexte :

- Sérologies virales (CMV, toxoplasmose, VIH, syphilis)
- Imageries: échographie abdominale, scanner

Ces examens complémentaires permettent de poser un certain nombre de diagnostics tel que la mononucléose infectieuse, la toxoplasmose, une infection à VIH ..

❖ L'étude cyto-histologique de l'ADP devient obligatoire lorsqu'on ne met en évidence aucune cause décelable

4. Ponction ganglionnaire : il s'agit d'un geste simple dont les résultats sont limités en raison de la dimension réduite de tissu ganglionnaire exploré. Elle permet de mettre en évidence de PUS, des cellules métastatiques des blastes, des cellules lymphoïdes. Dans ces cas, elle doit être compléte obligatoirement par une biopsie. La seule contre-indication est l'existence d'une tuméfaction battante d'allure vasculaire.

5. Biopsie ganglionnaire doit concerner un ganglion supérieur à 1 cm, l'adénopathie doit être prélevée en totalité. Elle est indispensable si

- ADP d'évolution chronique sans cause évidente
- Lymphome est probable
- Suspicion d'une TBK (ponction non concluante)
- Ponction en faveur de métastase et K primitif inaccessible

IV. Démarche étiologique devant une adénopathie :

Il faut préciser s'il s'agit d'une adénopathie unique ou d'une polyadénopathie.

1. Adénopathie unique ou limitée à une aire ganglionnaire:

L'étude minutieuse du territoire physiologique de drainage lymphatique est essentielle à la recherche d'une pathologie infectieuse ou tumorale (tableau 1).

Il s'agit soit:

- D'une adénopathie superficielle inflammatoire : réaction à une cause locale (infection bactérienne): les adénites à pyogènes ou à mycobactéries, la maladie de griffe de chat
- D'une adénopathies superficielle localisées tumorales: Hémopathie maligne ganglionnaire (Lymphome) ou Métastase d'un cancer (primitif est proche)

Les éléments cliniques en faveur de l'origine maligne : le caractère isolé, persistante plus d'1 mois, augmentation rapide de volume, absence de porte d'entrée infectieuse associée, non douloureuse, non inflammatoire de consistance dure, pierreuse dans les métastases, ferme caoutchouteuse dans les lymphomes, limites difficiles à préciser, adhère aux plans profonds.

Tableau1 : territoire physiologique de drainage lymphatique

Ganglion	Territoire physiologique de drainage
Axillaire	Sein, poumon, dos, MS
Cervical	ORL (cavum), thyroïde, dent, cuir chevelu, langue
Sus claviculaire gauche	Digestif (→ troisièr)
Inguino curale	Fesse, Organes génitaux externes, périnée, membre inferieur
Epitrochleen	Membre supérieur

2. Polyadénopathies superficielles disséminées

L'*hémogramme* est l'examen d'orientation principal dans ce contexte. Il peut retrouver :

- Des blastes de leucémie aiguë
- Une hyperlymphocytose constituée de lymphocytes morphologiquement normaux très évocatrice de leucémie lymphoïde chronique (LLC).
- Un syndrome mononucléosique révélant souvent une mononucléose infectieuse (Avec classiquement fièvre, angine et splénomégalie ; la sérologie EBV (virus Esptein-Barr) sera demandée). Il peut également être en rapport avec une autre cause : virus de l'immunodéficience humaine (VIH), toxoplasmose (adénopathies cervicales postérieures surtout ; la sérologie sera demandée) ;

Lorsque l'hémogramme n'oriente pas, il faudra rechercher :

- Une infection VIH ou une toxoplasmose
- Une syphilis secondaire
- Une brucellose
- Une leishmaniose viscérale
- Une sarcoïdose
- Un lupus, une polyarthrite rhumatoïde
- Un médicament (hydantoïnes)
- Une histiocytose sinusale...

Chacune de ces étiologies aura ses investigations complémentaires propres.

La *biopsie ganglionnaire* reste l'examen de recherche étiologique à pratiquer en l'absence de diagnostic précis.

3. Polyadénopathies profondes :

❖ Les adénopathies médiastinales :

✓ *Les circonstances de découverte :*

- Soit à l'occasion d'un syndrome de compression médiastinale:
 - Syndrome cave supérieur:
 - Signes de compression trachéo-bronchique et/ou pulmonaire: toux sèche, quinteuse et tenace, dyspnée et douleurs thoraciques.
 - Compression des troncs nerveux : dysphonie, hoquet, voix bitonale

- Elargissement médiastinal sur une radiographie du thorax
 - Découverte d'adénopathies médiastinales sur une TDM thoracique
- ✓ **Étiologies** : La tuberculose, la sarcoïdose, les lymphomes hodgkiniens, les adénopathies métastatiques des tumeurs solides

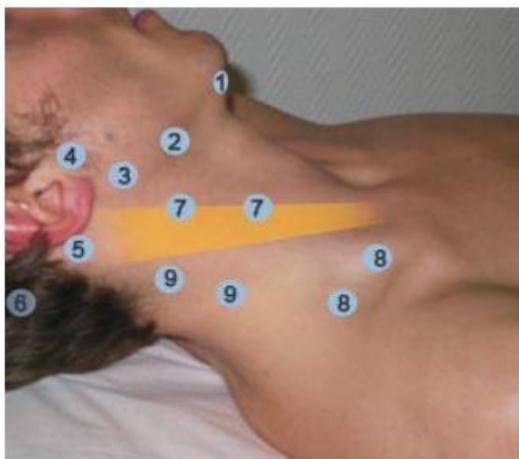
❖ **Les adénopathies rétropéritonéales :**

✓ **Les circonstances de découverte :**

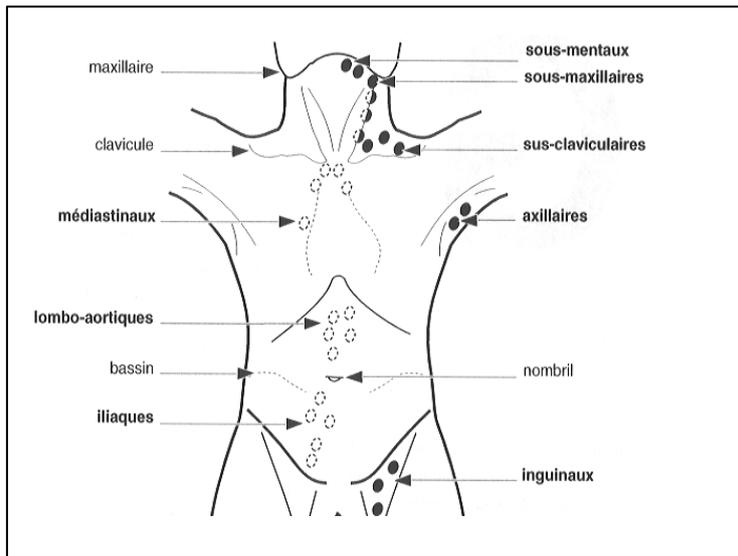
- Douleur abdominale diffuse.
- Signes digestifs (Vomissements, diarrhée, Constipation...)
- Signes de compression nerveuse : Douleurs lombaires par compression rachidienne ou radiculaire ou tronculaire, dysesthésies, paresthésies.
- Signes compression vasculaire : Compression au niveau de la veine cave inférieure avec œdèmes des membres inférieurs.
- Découverte d'une masse abdominale

Les examens morphologiques importants dans l'investigation de ces adénopathies sont : l'échographie abdominale et l'étude tomодensitométrique abdomino-pelvienne.

- ✓ **Étiologie** : Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens (lymphome de Burkitt, lymphome B diffus à grandes cellules), tumeurs rétro-péritonéales et pelviennes tuberculose.



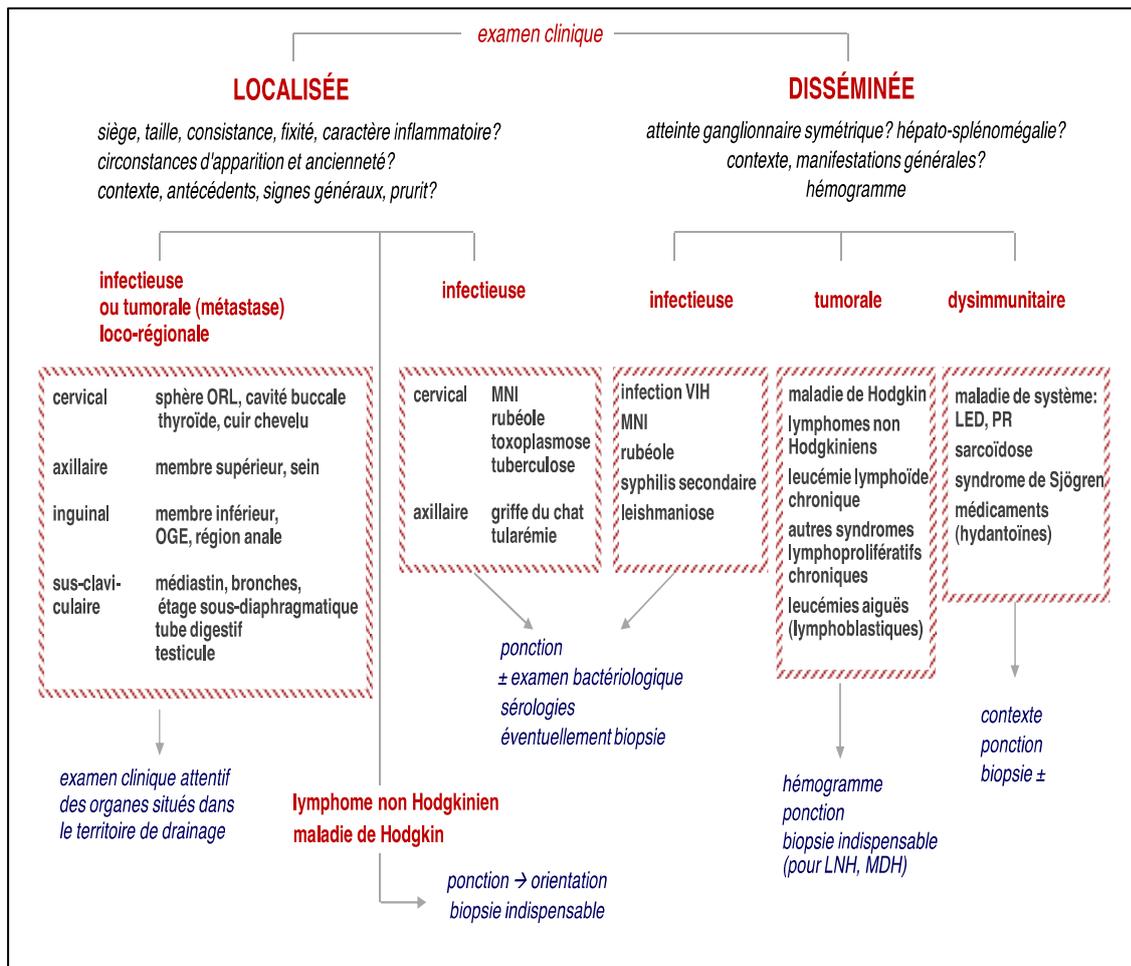
- 1 : Sous-mentonnier.
 2 : Sous-maxillaire.
 3 : Parotidien.
 4 : Pré-tragien.
 5 : Rétro-auriculaire ou mastoïdien.
 6 : Occipital.
 7 : Cervical antérieur (jugulo-carotidien).
 8 : Sus-calviculaire.
 9 : Cervical postérieur (spinal).



- Adénopathie superficielle
- Adénopathie profonde

Schéma : Les territoires ganglionnaires

Approche diagnostique d'une adénopathie



Les aplasies médullaires

Pré requis :

- Hématopoïèse
- Hémogramme
- Myélogramme

LES OBJECTIFS

2. Définir une aplasie médullaire (AM)
3. Décrire les mécanismes physiopathologiques des aplasies médullaires
4. Poser le diagnostic de l'AM sur des éléments cliniques et biologiques.
5. Reconnaître les étiologies des AM et planifier l'enquête étiologique.
6. Souligner les caractéristiques de la maladie de Fanconi.
7. Evaluer la sévérité d'une AM selon les critères de Camitta.
8. Préciser le traitement à proposer à un patient atteint d'une AM, selon l'âge, l'étiologie et la sévérité de la maladie.

I-Introduction-Définition :

L'aplasie médullaire (AM) est une insuffisance médullaire quantitative, secondaire à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique sans prolifération tissulaire anormale. Elle se traduit par une pancytopenie périphérique.

C'est une maladie rare (incidence : 2 cas/ 1Million d'habitant), avec deux pics de fréquence : 5-20 ans (formes héréditaires) et après 60 ans (formes acquises)

II- Physiopathologie :

Les AM peuvent être héréditaires ou plus fréquemment acquises. Il existe un déficit des précurseurs morphologiquement identifiés au myélogramme et des progénitures hématopoïétiques identifiés par les cultures de moelle (CFU-S, CFU-GEMN...). Ce déficit est à l'origine d'une pancytopenie au niveau du sang.

Le mécanisme exact de ce déficit n'est pas bien précisé, plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'arrêt de production médullaire :

- * Atteinte directe de la cellule souche : en cas de chimiothérapie, d'irradiation, ou d'utilisation de certains médicaments

- * Atteinte du micro environnement fait de macrophages, adipocytes, fibroblastes...

- * Anomalie auto-immune : médiée par les lymphocytes T suppresseurs.

III-Etude clinique :

- * Le début est souvent brutal, plus rarement insidieux.

*** Signes d'insuffisances médullaires :**

- syndrome anémique

- syndrome infectieux : toute fièvre doit faire rechercher un foyer infectieux sous jacent en particulier ORL, pulmonaire, périnéal.

- syndrome hémorragique : sont les plus fréquents : purpura pétéchial ou ecchymotique cutanéomuqueux, épistaxis, gingivorragies, hématurie, ménométrorragie, hémorragie rétinienne au fond d'œil.

- * **Pas de syndrome tumoral** : pas d'adénopathie, ni hépato-splénomégalie

IV- Examens complémentaires :

1- Hémogramme :

Il montre une pancytopenie plus au moins sévère. Parfois ; au début il n'existe qu'une bicytopenie, la pancytopenie se complète progressivement en quelques semaines.

L'anémie est en général profonde (majorée par l'hémorragie); elle est normochrome normocytaire arégénérative, une macrocytose modérée peut apparaître du fait du ralentissement des mitoses.

Les leucocytes : du fait que la demi-vie des PNN est la plus courte, apparaît au début une neutropénie, puis une monocytopenie, puis une lymphopénie.

En dessous de 500 PNN, le risque d'infection est important.

La thrombopénie est franche, le chiffre de plaquettes est très souvent $< 20.000/mm^3$

Le frottis sanguin ne montre ni cellules anormales, ni anomalies morphologiques

2- Myélogramme : évoque une AM en montrant

- * Moelle pauvre ou désertique
- * Mégacaryocytes rares ou absents
- * Diminution nette des cellules érythroblastiques et granulaires
- * Présence de cellules lymphocytaires, des cellules graisseuses et des plasmocytes

matures

- * Surtout absence de cellules anormales

3- Biopsie ostéo-médullaire(BOM) : confirme le diagnostic d'AM

- * Elle est **obligatoire pour le diagnostic**
- * Montre une raréfaction et un appauvrissement des cellules hématopoïétiques au profil des cellules graisseuses et absence de cellules anormales ou de myélofibrose.

4- Autres examens :

- Phénotypage érythrocytaire avant toute transfusion sanguine
- Electrophorèse de l'hémoglobine : Hb F augmentée en cas d'AM constitutionnelle
- Cytométrie en flux à la recherche d'un clone HPN associé
- Caryotype sur lymphocytes sanguins, à la recherche de cassures ou instabilités chromosomique en faveur de maladie de Fanconi
- Caryotype médullaire : anomalie type délétion ou trisomie en cas d'AM acquises

V- Diagnostic différentiel :

Devant une pancytopénie on peut évoquer :

➤ Des causes centrales :

- Envahissement médullaire par des hémopathies malignes : LA, myélome, lymphome
- Métastase médullaire d'origine cancéreuse : thyroïde, cavum, sein, poumon, sympathoblastome, prostate...
- Myélofibrose
- Syndrome myélodysplasique : insuffisance médullaire qualitative (moelle riche + anomalies morphologiques)
- Anémie mégaloblastique.

- Des causes périphériques :
 - Pancytopénie d'origine immunologique,
 - Splénomégalie

VI- Diagnostic étiologique :

A- Etiologies :

1-Les causes médicamenteuses

* Médicaments myélotoxiques de manière prédictible

- Produit de chimiothérapie anti-cancéreuse
- Chloramphénicol et dérivés

* Médicaments myélotoxiques de manière non prévisible avec une susceptibilité individuelle : D-penicillamine, sulfamides, anti-thyroïdiens de synthèse...

* Mécanismes d'action :

- action directe sur la cellule souche le cas de la chimiothérapie
- action immuno-allergique, le cas du Chloramphénicol

2- Causes toxiques non médicamenteuses :

Radiations ionisantes quelque soit le type

Hydrocarbures aromatiques : benzène, toluène, colle...

Insecticides, herbicides...

3- Causes infectieuses : rares et surtout virales

- Virus de l'hépatite : non A non B non C : AM sévère quelques semaines après l'épisode aiguë
- VIH, EBV, CMV

4- AM constitutionnelles : La maladie de Fanconi est la plus fréquente :

- Se voit chez l'enfant
- Elle est héréditaire ,de transmission autosomique récessive

Elle associe :

- Aplasie Médullaire progressive
- Syndrome malformatif : faciès triangulaire, microcéphalie, anomalie du pouce (souvent bifide), malformations rénales et cardiaques. Tache café au lait.....
- Cassures chromosomiques au caryotype sanguin

B- Démarche étiologique :

Interrogatoire : doit être minutieux, précisant : mode de début, notion d'exposition professionnelle ou domestique, prise médicamenteuse, épisode de jaunisse

Examen clinique à la recherche d'un syndrome dysmorphique

Examens complémentaires : bilan hépatique, sérologie virales HAV, HBV, HCV, HIV, recherche de clone HPN, caryotype sanguin et médullaire...

Dans 85% des cas l'étiologie est non retrouvée et on parle d'AM idiopathique.

VII- Pronostic -Evolution :

A- Eléments de pronostic :

* Critères de Camitta : les plus validés

- PNN < 500/mm³
- Plaquettes < 20.000/mm³
- Réticulocytes < 20.000/mm³
 - Si présence de deux critères : AM sévère
 - Si PNN < 200/mm³ : AM très sévère
 - Si moins de deux critères : AM modérée

C- Evolution:

- Non traitée : décès constant par saignement et/ou infection
- La guérison peut être obtenue dans plus de la moitié des cas en fonction de la sévérité et du traitement
- Les complications iatrogènes sont fréquentes

VIII- Traitement :

Il dépend de la sévérité, de l'âge et de disponibilité d'un donneur HLA identique.

A- Traitement de support : traitement symptomatique :

1- Traitement de l'anémie :

Transfusion de Culots globulaires phénotypés déleucocytés et irradiés

2- Prévention et traitement des hémorragies :

-Transfusion par de concentré unitaire plaquettaire (CUP) déleucocytés et irradiés si possible ou de concentrés standard de plaquettes

-Maintenir un chiffre de plaquettes $>10.000/\text{mm}^3$ par des transfusions préventives si possible

-Oestroprogestatifs en continu pour les femmes en activité génitale

- Interdire les injections IM, les anti inflammatoires non stéroïdiens AINS...

3- Prévention et traitement des infections : +++ si PNN $< 500/\text{mm}^3$

-Isoler le patient dans une chambre individuelle avec alimentation protégée ou stérile

-Tout épisode fébrile nécessite une hospitalisation, une enquête bactériologique puis une bithérapie parentérale à large spectre.

B- Traitements spécifiques :

1- Allogreffe de moelle osseuse :

Elle constitue le meilleur traitement

Elle est limitée par :

-Age du patient : $< 40 - 45$ ans

-Disponibilité d'un donneur HLA identique familial

- Disponibilité d'une unité de greffe de moelle osseuse

Elle doit être réalisée très tôt, taux de **guérison : 90%**

2- Traitement immunosuppresseur :

Il bloque l'activité inhibitrice des lymphocytes T. Il est Indiqué si impossibilité d'allogreffe dans les AM sévères ou en cas d'AM modérée par :

* *Sérum anti-lymphocytaire (SAL)* + ciclosporine

* ou *Ciclosporine* seule

3-Androgènes

Indiqué surtout dans les AM constitutionnelles (Fanconi) en l'absence d'allogreffe

Les anomalies de l'hémogramme

OBJECTIFS :

- 1) Reconnaître sur les données de l'hémogramme les différentes lignées hématopoïétiques.
- 2) Indiquer les caractéristiques d'une anémie ou d'une polyglobulie à l'hémogramme, orientant vers une étiologie spécifique
- 3) Préciser les principales anomalies de la lignée granuleuse neutrophile.
- 4) Enumérer les différentes anomalies et leurs etiologies correspondantes des lignées éosinophiles, basophiles, monocytaires et lymphoïdes.
- 5) Identifier à l'hémogramme les deux anomalies quantitatives des plaquettes et leurs etiologies.
- 6) Savoir évoquer les différentes étiologies d'une pancytopenie à l'hémogramme

I- Définition et généralités :

Les anomalies de l'hémogramme sont très fréquentes, elles peuvent être :

- Quantitatives et/ou qualitatives
- Simples (exp : anémie isolée) ou complexes (exp : pancytopenie)
- De mécanisme central ou périphérique
- Acquises ou héréditaires

Ces anomalies peuvent intéresser :

- La ligne rouge : anémie ou polyglobulie
- La ligne blanche : leucopénie ou hyperleucocytose
- La ligne plaquettaire : thrombopénie ou thrombocytose

Le tableau suivant récapitule les valeurs normales et pathologiques de l'hémogramme

Service d'hématologie clinique, Laboratoire d'hématologie, CHU Hédi Chaker

Valeurs normales et anormales de l'hémogramme**

	Hommes	Femmes
GR (Millions/mm ³)	4,3-5,7 (5±0,7)	3,8-5,2 (4,5±0,7)
Hb (g/dl*)	13-17 (15±2) Anémie : Hb<13	12-16 (14±2) Anémie : Hb<12
Hématocrite (%)	39-49 (44 ±5)	35-45 (40±5)
VGM (fl*)	80-100 (90 ± 10)	
TCMH (pg*)	27-33 (30±3)	
CCMH (g/dl)	32-36 (34±2)	
GB (elt/mm ³)	4000 - 11000	
PNN (elt/mm ³)	1700 - 7000 Neutropénie : PNN < 1500 Polynucléose : PNN > 8000	
PNE (elt/mm ³)	50-600 Eosinophilie : PNE > 700	
PNB (elt/mm ³)	PNB < 100 Basophilie : PNB >200	
Monocytes (elt/mm ³)	200-800 Monocytose : Monocytes >1000	
Lymphocytes (elt/mm ³)	1200-4000 lymphopénie : Lymphocytes <1200 lymphocytose : Lymphocytes >4000	
Plaquettes (elt/mm ³)	150-450 Thrombopénie : plaquettes <150.000 Thrombocytose : plaquettes >450.000	

* valeurs plus basses chez l'enfant de moins de 10 ans.

**X. Troussard, Annales de Biologie Clinique 2014, vol 72, n°5 : 561-81

Septembre 2020

II- Les anomalies de la lignée rouge :

1- Les anémies :Taux d'Hémoglobine <13g/dl chez l'H et <12g/dl chez la Femme :

a) Les anémies d'origine périphérique :

- les anémies hémorragiques(hémorragie abondante)
- les anémies hémolytiques :
 - ➔ Peuvent être héréditaires
 - Par anomalie de la membrane du GR (microsphérocytose héréditaire)
 - Par anomalie de l'hémoglobine : syndrome thalassémique
Syndrome drépanocytaire
 - Par déficit enzymatique (déficit en G6PD ou en PK)
 - ➔ Peuvent être acquises :
 - Immunologiques :
 - Mécaniques (maladie de Moschowitz)

b) Les anémies d'origine centrale :

- Les anémies carencielles
 - Anémies ferriprives
 - Anémies mégalo-blastiques
- Les anémies par envahissement médullaire
 - Par hémopathie maligne
 - Par un cancer solide
 - Par une fibrose....
- Les anémies réfractaires
- Les aplasies médullaires

2 - Les polyglobulies :

➔ Polyglobulie primitive :

- Maladie de Vaquez
- Autres syndromes myéloprolifératifs

➔ Polyglobulies secondaires :

- Par sécrétion appropriée d'EPO (hypoxie)
- Par sécrétion inappropriée d'EPO (tumeur)

II- Les anomalies de la lignée granuleuse neutrophile

1) Fonctions :

La fonction essentielle du PNN est de contribuer à éliminer de l'organisme tout élément étranger, et plus spécifiquement d'empêcher le développement d'agents infectieux surtout bactériens (particulièrement bactéries dites pyogènes).



Les PNN constituent la base essentielle de la défense cellulaire non spécifique.

2) Neutropénies :

2.1. Définition :

- Diagnostic biologique: $\text{PNN} < 1500/\text{mm}^3$ (jamais PNN en %)
- Neutropénie sévère : $\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$
- Agranulocytose si $\text{PNN} < 300/\text{mm}^3$

2.2. Circonstances de découverte :

- Dépendent de la sévérité de la neutropénie :

↓		↓		↓		↓
0	↑	500	↑	1000	↑	1500
PNN/ mm^3						
infections quasi		infections rares		pas de risque infectieux		
constantes et sévères		et non sévères				

- Infections bucco-pharyngées, ORL, respiratoires, septicémies, cellulites, infections périnéales

2.3. Etiologies :

2.3.1 -Causes toxiques et médicamenteuses : sont les plus fréquentes

Ces neutropénies peuvent être soit prévisibles, soit imprévisibles, de mécanisme toxique ou immuno-allergique :

- Exposition professionnelle à des produits chimiques toxiques(benzene)
- Radiations ionisantes
- Les médicaments :
 - Drogues antinéoplasiques
 - Antalgiques et anti-inflammatoires (amidopyrine, profenid...)
 - Antibiotiques : Peni, Cephalosporine, Chloramphénicol, Vancomycine
 - Sulfamides : hypoglycémiant,ou antibactérien (Bactrim)
 - Diurétiques
 - β bloquants
 - Anticonvulsivants et anxiolytiques
 - Allopurinol

2.3.2 -Infectieuses :

- Virales : neutropénie modérée et transitoire : grippe, zona, maladies virales éruptives, parvovirus B19, hépatite virale, MNI, VIH (neutropénie prolongée)
- Bactériennes : rares = brucellose, fièvre typhoïde, tuberculose
- Parasitaires : paludisme, leishmaniose

2.3.3 -Les causes hématologiques :

- Hypersplénisme
- Aplasie médullaire
- Anémie mégaloblastique
- Syndrome myélodysplasique
- Fibrose médullaire
- Hémopathies malignes
- Métastases ostéo-médullaires

2.3.4 -Causes inflammatoires /Collagénoses :

- Felty (PR et neutropénie)
- Lupus érythémateux systémique (LES)
- Syndrome de Sjogren

2.3.5 -Causes endocriniennes :

- Dysthyroïdie
- Maladie de Hashimoto
- Insuffisance surrénalienne
- Insuffisance antéhypophysaire

2.3.6 -Neutropénie de l'enfant :

- Neutropénie de Kostmann
- Neutropénie cyclique
- Neutropénie des déficits immunitaires héréditaires
- Neutropénie néonatale par allo-immunisation foeto-maternelle

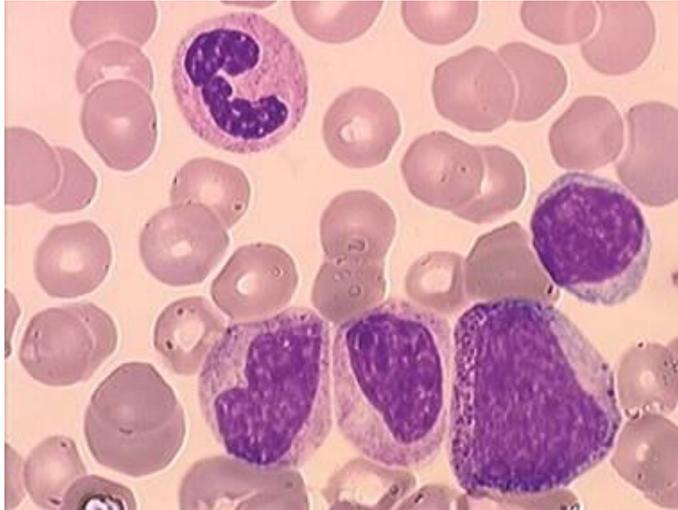
3)Agranulocytose :

- $PNN < 300/mm^3$
- Cause : médicamenteuse, les plus fréquemment
- Mécanisme immuno-allergique
- Urgence médicale
- Infections sévères très fréquentes

4)Polynucléoses et myélémie :

4.1.Définition :

- Polynucléose neutrophile : $PNN > 8000/mm^3$ chez l'adulte
 $PNN > 5000/mm^3$ chez le petit enfant
Jamais de valeur relative en% (toujours valeur absolue)
- Myélémie : passage dans le sang circulant d'éléments immatures de la lignée granuleuse surtout métamyélocytes et myélocytes, mais aussi quelques promyélocytes et myéloblastes



4.2 Fausses polynucléoses :

Par la présence d'érythroblastes dans le sang, pour les compteurs automatiques : toute cellule nucléée (avec un noyau) est comptée comme un globule blanc

4.3 Polynucléoses physiologiques :

- Polynucléose physiologique du nouveau né : jusqu'à 15000 PNN régressant en une semaine
- Grossesse : jusqu'à 9000-15000 PNN/mm³ surtout au 3^{ème} trimestre
- Adulte après efforts physiques et digestifs (post prandiale)

4.4 Causes des polynucléoses neutrophiles et des myélémies :

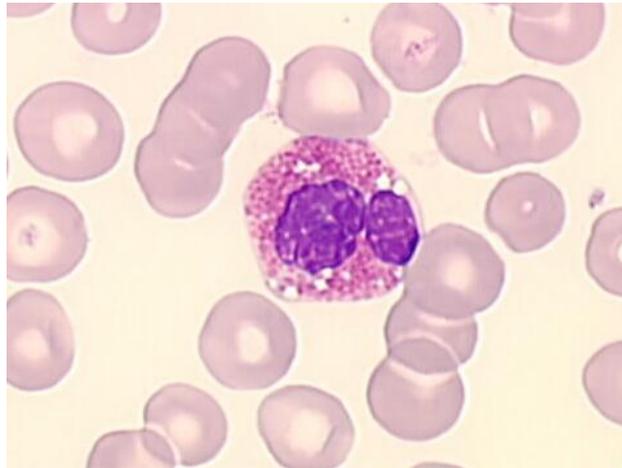
- Infections bactériennes localisées ou généralisées
 - 20.000 , parfois plus si infection severe
- Cancers : - bronches, estomac, colon, pancréas → 50.000/mm³
 - mécanisme : syndrome paranéoplasique (infection, inflammation, nécrose tumorale) ou métastase ostéomédullaire.
- Syndromes myéloprolifératifs
- Lymphomes
- Myélofibrose primitive
- Régénération médullaire : - anémies hémolytiques
 - Hémorragie aigue
 - Après agranulocytose
- Causes iatrogènes : - corticoïdes (15-20000)

- adrénaline, lithium, plasmagel, héparine
- splénectomie
- Syndromes inflammatoires : maladie de système, nécrose tissulaire (IDM..)
- Tabac (cause fréquente → 15000)
- Maladies métaboliques : acidose diabétique, insuffisance rénale, goutte, cushing

IV- Les anomalies de la lignée éosinophile :

1) Fonctions et valeurs normales:

- Les PNE matures se répartissent en 3 secteurs :
 - secteur médullaire (5 % des cellules)
 - secteur vasculaire : 1/300 de l'ensemble des cellules éosinophiles,
 - secteur tissulaire : surtout tissus respiratoire, digestif, cutané



- Fonctions :
 - activités de bases identiques à celles des PNN,
 - activité spécifique : hypersensibilité immédiate, défense anti-parasitaire
- Valeurs normales : 50 à 600 elt /mm³

2))Eosinophilie :

2.1. **Définition** :- Eosinophilie :PNE > 700/mm³

- Hypereosinophilie (HE) si PNE > 1500/mm³ sur 2 prelevements
a un mois d'intervale

- Syndrome hypereosinophilique(SHE) si PNE>1500 pendant plus de
6 mois et atteinte de plusieurs organes

2.2. **Causes** : sont nombreuses

1. Parasitaires :

- L'éosinophilie est nette dans le cas des parasites qui ont un contact tissulaire étroit et prolongé, le cas du larva migrans viscéral
- Si migration tissulaire puis digestive (ascaris) \Rightarrow éosinophilie modérée et transitoire régressant lorsque le ver est installé dans le tube digestif
- Si le parasite est purement endocavitaire (oxyure, taenia, trichocéphale) \Rightarrow éosinophilie modérée
- Distomatose hépatique (régions d'élevage), ascarirose (zones rurales, végétaux souillés), larva migrans viscéral (toxocarose : température, HMG, manifestations pulmonaires, PNE \rightarrow 30.000, VS \nearrow , hyper γ), helminthiases, oxyurose (chez l'enfant), taeniasis (viande de bœuf), hydatidose (élevage de mouton), ankylostomiase (zone humide et chaude), anguillulose (climat tropical), filarioses, bilharziose, trichine (viande de porc), gale.

2. Allergique : allergies respiratoire, cutanée, digestive

3. Médicamenteuse : l'éosinophilie apparaît 2 à 8 semaines du début de la prise médicamenteuse : lactamines, anti tuberculeux, antifongiques, psychotropes, sulfamides, allopurinol...

4. Les collagénoses : PAN, angéites allergiques, fasciite à éosinophile (maladie de Shulman) Polyarthrites Rhumatoïde, vascularites

5. Hémopathies malignes : LMC, LAM surtout M4 éosinophile, LAL, LNH, MDH

6. Cancers : surtout cancers anciens et métastatiques

7. Syndrome hyperéosinophilique essentiel :SHE

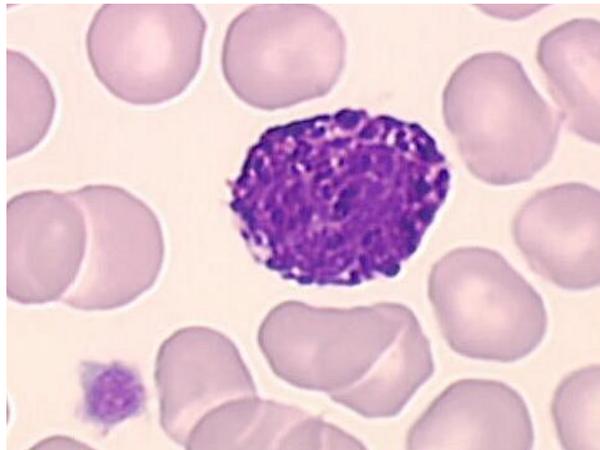
- Définition : PNE $>$ 1500 pendant plus de 6 mois sans autres causes
- Surtout sexe masculin
- Atteinte multiviscérale : cardiaque : cardiomyopathie, cutanée, pulmonaire : micronodule (syndrome de Loeffler), hépatique, rénale, neurologique
- Mutation FIP1L1-PDGFR α
- Corticorésistance et sensibilité aux inhibiteurs de la Tyrosine Kinase
- Evolution péjorative par l'atteinte cardiaque

- Parfois, il ressemble aux SMP avec SMG, polynucléose, myélémie et anomalie cytogénétique.

V- Les anomalies de la lignée basophile :

1) Fonctions et valeurs normales :

- PNB < 1 % = 10-100/mm³
- PNB sanguin = mastocyte au niveau des tissus
- Répartition dans l'organisme : moelle osseuse, sang, tissus (revêtement extérieur : peau, tube digestif, voies respiratoires)
- Fonctions de base : migration, phagocytose, sécrétion, dégranulation
- Fonctions spécifiques : - hypersensibilité
 - inflammation



2) Basophilie :

→ PNB > 200/mm³

→ Causes : - Syndromes myéloprolifératifs : LMC

- Mastocytose systémique
- Colite ulcéreuse
- Insuffisance thyroïdienne

VI- Les anomalies de la lignée monocyttaire :

1) Fonctions et valeurs normales :

- Monocytose normale : 4 à 10 % (100-800 voir 1000/mm³)

- Monocytopoïèse : 2 j
- Répartition : moelle osseuse, sang, tissus (macrophages)
- Fonctions :
 - phagocytose et épuration
 - réaction inflammatoire
 - immunité : présentation de l'antigène, activité anti tumorale



2)) Monocytose

- Monocytose : monocytes $> 1000/\text{mm}^3$
- Etats infectieux chroniques = surtout tuberculose, syphilis et endocardites
- Etats inflammatoires chroniques :
 - connectivites et vascularites
 - maladies granulomateuses (sarcoïdose...)
- Tumorales : + leucémie myélomonocytaire chronique
 - + LAM4
 - + maladie de Hodgkin

VII- Les anomalies de la lignée lymphoïde :

1) Fonctions et valeurs normales :

- Lymphocytes sanguins : 20-40 % = $1200-4000/\text{mm}^3$

majorité de lymphocytes T

- Fonction : LB : immunité humorale

LT : immunité cellulaire



2) Lymphopénies :

- Lymphocyte $< 1200/\text{mm}^3$
- **Héréditaires :**
 - *Syndrome de Di George (aplasie ou hypoplasie thymique)*
 - *Déficits immunitaires mixtes :*
 - + Déficit immunitaire combiné sévère (DISC)
 - + A lymphocytose avec agammaglobulinémie
 - + Ataxie-télangiectasie
 - + Syndrome de Wiskott-Aldrich
- **Acquises : - iatrogène :** radio-chimiothérapie, corticoïdes,
 - **VII**
 - les maladies de système et connectivites
 - certaines hémopathies : lymphome de Hodgkin..

3) Lymphocytoses :

- + Lymphocytose : Lymphocytes $> 4000/\text{mm}^3$
- + **Lymphocytose physiologique de l'enfant et du nourrisson**
- + **Cause des lymphocytoses pathologiques :**
- Causes infectieuses : → Syndrome mononucléosique (post viral, ou post parasitaire)
 - Coqueluche (jusqu'à 40.000 lymphocytes)

→Lymphocytose de Carl-Smith : post infectieuse :: syndrome grippal +lymphocytose,sans syndrome mononucléosique(adénovirus, coxakie)

- Lymphocytoses tumorales :syndromes lymphoproliferatifs :

- Leucémie lymphoïde chronique**

- Leucémie prolymphocytaire

- Lymphome splénique à lymphocytes villeux

- Lymphome à petites cellules

- Maladie de Waldenstrom

VIII- Les anomalies de la lignée plaquettaire :

1) Fonctions et valeurs normales

- plaquettes normales : 150-450/mm³
- fonction : hémostase

2) Thrombopénies

- Plaquettes < 150.000/mm³
- Causes (voir cours thrombopénie)

3)Thrombocytoses : Plaquettes > 450.000/mm³

- Etats infectieux sévères et/ou chroniques
- Etats inflammatoires : maladies de système
- Carence martiale
- Syndrome myéloprolifératif : LMC, myélofibrose primitive, polyglobulie de vaquez et la thrombocytémie essentielle
- Cancer (syndrome paraneoplasique + état inflammatoire)
- Splénectomie
- Régénérations médullaires

IX- Pancytopénie :

+ **Pancytopenie de mecanisme central :**

- Aplasie médullaire
- Anémie mégaloblastique
- Aplasie médullaire
- Envahissement médullaire
- Syndromes myélodysplasiques
- Myélofibrose.....

+ **Pancytopenie de mecanisme périphérique :**

- Pancytopenie d'origine ou de causes immunologiques :Lupus.....
- Hypersplénisme

X- Exemples d'hémogramme