



DCEM1

HÉMATOLOGIE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE ONCOLOGIE

Enseignants ayant participé à l'élaboration du module d'enseignement

S. ABDENNEBI, M. AYADI, Z. BELHADJ ALI, H. BEN ABID, T. BEN DHIAB,
H. BELHADJ ALI RAIS, R. BENLAKHAL, F. BENNA, L. BEN JEMAA, T. BEN OTHMAN,
N. BEN ROMDHANE, N. BEN SALAH, W. BORGHI, H. BOUSSEN, N. CHRAIET,
M. DRISS, F. FENNIRA, H. FRIKHA, E. GOUIDER S. GUERMAZI, R. HAFSIA, M. HECHICHE,
D. HENTATI, K. KACEM, L. KOCHBATI, I. KRAIEM, S. LABIDI, S. LADEB, A. LAKHAL,
M. MAALEJ, S. MAHJOUR, B. MEDDEB, T. MESSAI, A. MEZLINI, H. RIFI, S. MNIF, K. MRAD,
R. MRAD, F. M'SADEK, C. NASR BEN AMMAR, I. OUERTANI, K. RAHAL, I. SAFRA, L. TORJEMANE,
M. TRABELSI, S. ZRIBA, F. Ben Lakhal, H. Baccouch, A. Belguith, A. Kedous, H. Ben Neji,
M. Zarrouk, N. Abdeljelil, R. Elfatmi, L. Hila, H. Jilani, L. Kraoua, A. Bel Aid, R. Doghri.

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2016-2017

www.fmt.rnu.tn

SOMMAIRE

5 HÉMATOLOGIE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Les groupes sanguins	6
La transfusion sanguine	11
Les accidents de la transfusion sanguine	21
Les anémies microcytaires	28
Les anémies macrocytaires	32
Introduction aux anémies hémolytiques	36
Les anémies hémolytiques constitutionnelles	38
Les anémies hémolytiques acquises	44
L'hémostase	48
Diagnostic des purpuras	54
Pathologie de la coagulation	58
La maladie de Willebrand	63
Syndromes myélodysplasiques	64
Les aplasies médullaires	65
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	68
Leucémies aiguës	70
Les syndromes myéloprolifératifs	74
Leucémie myéloïde chronique	75
Les polyglobulies	79
La thrombocythémie essentielle	82
La myélofibrose primitive	84
Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH)	86
Le lymphome de Hodgkin (LH)	89
Diagnostic d'une immunoglobuline complète ou incomplète monoclonale	94
Myélome multiple (maladie de Kahler)	96
Macroglobulinémie de Waldenstrom	100
Leucémie lymphoïde chronique	101
Adénopathies	103
Diagnostic d'une splénomégalie	106
Les soins de support en hématologie	109

111 ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les adénites	112
Lymphome de Hodgkin	115
Lymphome non hodgkinien	118

123 ONCOLOGIE

Épidémiologie des cancers	124
Diagnostic des cancers	129
Prévention et dépistage des cancers	133
Bilan d'extension et classifications des cancers	137
Facteurs pronostiques des cancers	140
Prise en Charge multidisciplinaire des Cancers	142
Principes et Indications de la Chirurgie carcinologique	145
Principes et Indications de la Radiothérapie carcinologique	148
Principes et Indications de la Chimiothérapie	157
La stratégie d'utilisation de la chimiothérapie	160
Urgences en Oncologie	162
Les autres thérapeutiques médicales en oncologie	170

175 GÉNÉTIQUE

Génétique et cancer	176
Génétique des hémoglobinopathies	185
Contrôle génétique de l'hémostase	190
Prévention des maladies héréditaires hématologiques	192

DCEM1

**HÉMATOLOGIE
CLINIQUE
ET BIOLOGIQUE
ONCOLOGIE**

**HÉMATOLOGIE
CLINIQUE
ET BIOLOGIQUE**

LES GROUPES SANGUINS

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Identifier les antigènes de groupes sanguins les plus immunogènes : ABO, Rhésus,...
2. Préciser l'intérêt clinique des anticorps anti-érythrocytaires naturels et immuns
3. Énoncer les règles de transfusion érythrocytaire dans les systèmes ABO et RH
4. Citer les méthodes de groupage sanguin ABO et RH
5. Préciser l'intérêt de la recherche d'une agglutination irrégulière
6. Identifier les anticorps responsables d'une réaction transfusionnelle
7. Établir le diagnostic de la MHNN
8. Énoncer les moyens de prévention de l'incompatibilité fœto-maternelle

Mise à jour, Mars 2015

1-INTRODUCTION

Les **antigènes** (Ag) de groupes sanguins (GS) sont des molécules qui couvrent la surface des hématies et participent à leur identité. Cette variabilité antigénique (ou polymorphisme) observée entre les individus est **généti-
quement** transmise et détermine le **phénotype érythro-
cytaire**.

L'ensemble des variants antigéniques d'un composé membranaire constitue un système : Ex système ABO avec les antigènes A ou B, système Rhésus avec les antigènes D, C, c, E et e, etc. Les individus présentant une même association d'antigènes érythrocytaires appartiennent à un même groupe sanguin érythrocytaire (ex : présence d'Ag A et d'Ag B = groupe AB).

Lorsqu'ils sont introduits dans un organisme qui les reconnaît comme étrangers, ces Ags peuvent être la cible d'anticorps sériques anti-érythrocytaires naturels ou immuns, dont la fixation entraînera une lyse des GR parfois grave, voire mortelle. Ceci s'observe dans 2 domaines de la pathologie : **les accidents immunologiques transfusionnels et la maladie hémolytique du nouveau-né**.

Actuellement 30 systèmes de GS sont répertoriés par la Société Internationale de Transfusion Sanguine (2012). Cependant, nous nous intéresserons, dans ce cours, aux systèmes de GS les plus importants en **médecine transfusionnelle** :

- Le premier, **ABO**, car il entraîne un accident immunologique transfusionnel immédiat en cas de transfusion incompatible.
- Le second, **Rhésus**, car l'immunogénicité de ses Ags entraîne très fréquemment des immunisations responsables d'accidents ultérieurs et d'incompatibilités fœto-maternelles.

2- SYSTÈME ABO ET RHÉSUS

2-1 SYSTÈME ABO

Découvert en 1900 par Landsteiner, le système ABO permet de classer les différents groupes sanguins selon :

- La présence ou non d'Ag A ou B à la surface des globules rouges.
- La présence ou non d'Ac naturels anti-A ou anti-B dans le sérum.

Leur détermination se base sur la caractérisation des **Ag** présents à la surface des érythrocytes par l'épreuve de Beth-Vincent et des **Ac** naturels sériques par l'épreuve de Simonin. Ces deux recherches sont obligatoires et doivent être concordantes pour établir un groupe sanguin ABO. Une exception toutefois chez le nouveau-né de moins de six mois dont les anticorps ne sont pas bien développés, et chez lequel les résultats donnés sont non définitifs.

2-1-1 Les antigènes du système ABO :

Les **Ag A, B et H** sont des sucres portés par des glycolipides membranaires des hématies, des cellules épithéliales et endothéliales. Ils sont également présents dans le plasma, la salive ou le lait.

Leur expression sur les hématies est contrôlée par 2 systèmes génétiques **ABO** et **H/h** qui fonctionnent sur un mode diallélique codominant.

a. Le locus Hh : 2 allèles H et h.

- **L'allèle H** code pour une enzyme qui forme l'antigène H. L'antigène H est nécessaire à la synthèse ultérieure des antigènes A et B.
- **L'allèle h** est un gène amorphe non fonctionnel extrêmement rare. Sa présence à l'état homozygote (h/h) est responsable du phénotype Bombay absence d'Ag H (voir plus loin).

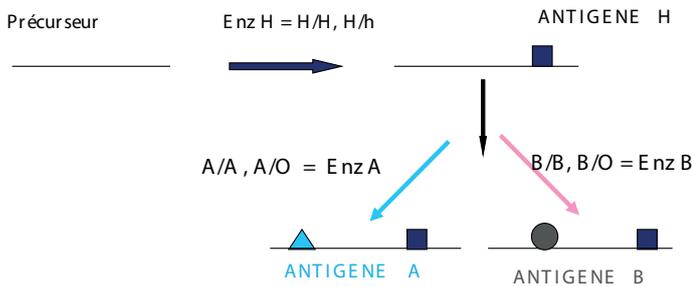
b. Le locus ABO : 4 principaux allèles A1, A2, B et O.

- **L'allèle A1 et A2** codent pour une même enzyme qui transforme l'Ag H en Ag A.
- La distinction A1/A2 n'a pas d'intérêt clinique majeur.
- **L'allèle B** produit une enzyme qui transforme l'Ag H en B.
- **L'allèle O** est non fonctionnel du fait d'une délétion importante de la séquence codante, et aucune enzyme active n'est produite. A l'état homozygote, il conduit à l'absence d'Ag A ou B sur les GR, correspondant au groupe O avec de l'AgH sur les hématies (cf schéma biosynthèse).

NB/ Chez les rares sujets h/h (Bombay), ces étapes, faisant intervenir le système génétique ABO, n'auront pas lieu faute de substance H.

f1

BIOSYNTHESE DES ANTIGENES H, A, B



A/B: Enz A + Enz B : **ANTIGENE A + ANTIGENE B**

O/O: pas Enz A, pas Enz B: **ANTIGENE H**

h/h = Bombay → Précurseur non modifié, pas d'Ag A pas d'Ag B



2-1-2 Les anticorps naturels Anti-A et Anti-B

Les Ac anti-A et anti-B, dirigés contre les Ag du système ABO, sont appelés **Ac naturels réguliers**, car ils sont **présents de façon constante chez tout individu qui ne possède pas le (ou les) Ag(s) correspondant(s)**.

- Sujets de groupe A ⇔ Ac Nat anti-B
- Sujets de groupe B ⇔ Ac Nat anti-A
- Sujets de groupe O ⇔ Ac Nat anti-A et anti-B
- Sujets de groupe AB ⇔ pas d'Ac Nat anti-A et anti-B

Ils sont de classe **IgM**, capables d'agglutiner les GR in vitro à froid, on parle d'**agglutinines**. A 37 °C, en particulier in vivo, ces IgM sont également capables de **lyser** les **GR** par activation du complément sanguin.

Anticorps naturels	Anticorps Immuns
Préexistent à toute stimulation antigénique	Suite à une allo-immunisation antigénique
Non hémolysant	Hémolysant
Titre faible	Titre élevé
Non opsonisant	Opsonisant
Optimum thermique : +4 °C	Optimum thermique : 37 °C
Surtout IgM IgG	Surtout IgG
Ne traversent pas la barrière fœto-placentaire	Traversent la barrière fœto-placentaire

Le système ABO

	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
Globule Rouge				
Anticorps	Anti-B	Anti-A	Aucun	Anti-A et Anti-B
Antigène	Antigène A	Antigène B	Antigène A et B	Bas d'antigène

Fréquence des 4 principaux phénotypes ABO

Groupes sanguins	Fréquence en Tunisie	Fréquence en Trance
a	% 32	45 %
B	17 %	9 %
AB	5 %	3 %
O	46 %	43 %

2-2 LE SYSTEME RHESUS (RH)

2-2-1 Les antigènes du système Rhésus :

Le système RH comprend une cinquantaine d'Ag de nature polypeptidique. Seuls 5 d'entre eux ont un intérêt clinique en médecine transfusionnelle. Il s'agit des antigènes D, C, E, c et e. L'expression de ces antigènes est contrôlée par 2 gènes (**RHD** et **RHCE**) adjacents (en tandem).

Le gène **RHD** détermine l'expression de l'Ag D. Il est présent chez 90 % des individus en Tunisie qui sont donc Rhésus positif ou D+. Les 10 % Rhésus négatifs ont une délétion complète du locus RHD, à l'état homozygote qui conduit à l'absence d'Ag D. Le phénotype de ces individus **s'écrit D-**.

Génotype		Phénotype	Fréquence
Allèle 1	Allèle 2		
D	D	D +	Rhésus positif ~ 90 %
D	(-) ou d	D +	
(-) ou d	(-) ou d	D -	Rhésus négatif ~ 10 %

- Le **gène RHCE** est responsable de l'expression des **Ag C, c, E et e**.
- Les gènes RHD et RHCE forment un haplotype transmis en bloc.
- Les hapotypes les plus fréquents sont : DCe, DcE et dce.

2-2-2 Les anticorps anti Rhésus :

Les Ac anti-rhésus résultent d'une réponse immunitaire induite par alloimmunisation : grossesse ou transfusion sanguine incompatible. Le risque d'alloimmunisation est

plus important pour les antigènes les plus immunogènes comme le rhésus D, mais aussi les autres Ag rhésus (C, E, c, e). Ce sont le plus souvent des IgG (IgG1 et/ou IgG3) qui traversent le placenta. Ils entraînent une hémolyse tissulaire.

- La fréquence d'apparition des Ac anti D suite à une erreur transfusionnelle ou à une incompatibilité Rh D fœto-maternelle et leurs conséquences justifient le respect systématique et obligatoire de la compatibilité RhD en transfusion sanguine.
- En pratique, on ne peut tenir compte de tous les antigènes pour réaliser une transfusion faute de quoi on ne disposerait jamais du bon groupe sanguin au bon moment. La transfusion standard ne tient compte que du groupe ABO et le Rhésus D (Rh+ ou Rh -). Dans les situations à risque d'apparition d'un alloAc ou celles où cet alloAc serait particulièrement dangereux, on tient compte d'un certain nombre d'autres systèmes dont au le Rhésus C, E, c, e. Il s'agit des enfants, des femmes en âge de procréer, et des malades transfusés à plusieurs reprises. Dans ce cas, la présence des Ac anti rhésus contre-indique une transfusion incompatible.

3- AUTRES SYSTÈMES D'INTÉRÊT CLINIQUE EN TRANSFUSION SANGUINE

Il s'agit des systèmes **Kell** (Kel), **Duffy**, **Kidd** et **MNS**. Certains antigènes de ces systèmes de groupes sanguins sont très immunogènes.

Ce sont :

- L'Ag Kel 1 pour le système Kell
- Les Ag Fya, Fyb pour le système Duffy
- Les Ag Jka, Jkb pour le système Kidd
- L'Ag S, s pour le système MNS

Leurs anticorps peuvent être impliqués dans des accidents transfusionnels immunologiques ou dans des problèmes d'incompatibilité fœto-maternelle. Une recherche d'anticorps irréguliers est donc indispensable pour les détecter avant toute transfusion de globules rouges (voir plus loin RAI). Lorsqu'ils sont présents, ils imposent la recherche de culots globulaires immunologiquement compatibles.

Ordre décroissant d'immunogénicité des Ag de GS : D>Kell>E>c>Fya>Jka

4- LES EXAMENS BIOLOGIQUES

4-1 LE GROUPE SANGUIN ABO/D :

Le groupage sanguin doit être effectué par deux techniciens différents, utilisant deux sérums tests différents et réalisant chacun :

- Une détermination des antigènes érythrocytaires (épreuve globulaire ou de Beth-Vincent)
- Une détermination des anticorps naturels plasmatiques (épreuve sérique ou de Simonin)
- Réalisation des témoins adéquats pour la validation des résultats

On doit chaque fois s'assurer de la **concordance** des 2 épreuves globulaire et sérique. En cas de discordance, des examens complémentaires sont nécessaires.

Phénotype	Épreuve globulaire Sérums-tests			Épreuve sérique Hématies-tests		
	Anti-A	Anti-B	Anti-A+B	A1	A2	B
A1	+++	-	+++	-	-	+++
A2	+++	-	+++	-	-	+++
B	-	+++	+++	+++	++	-
A1B/A2B	+++	+++	+++	-	-	-
O	-	-	-	+++	++	+++

- Une carte de groupe sanguin ne sera remise qu'après une deuxième détermination de groupe sanguin, réalisé sur un prélèvement différent (deux techniciens, deux lots de réactifs).
- L'analyse de l'Ag D suit les mêmes principes en se limitant à l'étude de la réactivité des hématies par de l'Ac anti-D (épreuve globulaire).
- A l'heure actuelle, l'utilisation d'automates de groupages et de validation informatique des résultats représente une avancée majeure dans la sécurité transfusionnelle.

4-2 TEST DE COMMBS (DIRECT ET INDIRECT)

4-2-1 test de coombs direct

Principe : mettre en évidence la présence d'Ac anti-GR (allo ou auto-Ac) fixés in vivo sur les hématies du patient par l'addition in vitro d'anticorps anti-Ig humain ou réactif de Coombs.

L'agglutination des hématies par le réactif de Coombs ou test de Coombs direct positif témoigne de la présence d'Ac fixé in vivo sur les GR du patient.

Ceci s'observe pour les alloanticorps lors de la maladie hémolytique du nné sur les GR du nné ou lors des transfusions incompatibles et pour les AAC dans les AHAI.

4-2-2 test de coombs indirect

Ce test se déroule en 2 étapes, une étape de sensibilisation des GR par un premier Ac anti-GR suivi de l'addition, dans une deuxième étape, de l'anti-Ig de Coombs.

Applications :

Phénotypage érythrocytaire

+Recherche de Du

+Phénotype rhésus complet, kell, Duffy.....

Épreuve de compatibilité au lit du malade (cf cours transfusion)

RAI (cf cours transfusion)

5- INTÉRÊT CLINIQUE DES GROUPES SANGUINS :

Les groupes sanguins sont impliqués dans deux domaines :

- La transfusion sanguine
- L'allo-immunisation fœto-maternelle

5-1-TRANSFUSION SANGUINE : RÈGLES IMMUNOLOGIQUES

La transfusion sanguine consiste à administrer par voie intraveineuse des préparations de concentré de globules

rouges obtenues à partir de sang de donneurs anonymes et non rétribués. Le risque central lors d'une transfusion sanguine est lié à la possibilité de réunir dans l'organisme du receveur un anticorps et son antigène érythrocytaire. **D'où la nécessité d'éviter le conflit antigène - anticorps.**

5-1-1 Les règles de compatibilité dans le système ABO :

Les globules rouges du donneur sont dits compatibles avec le sang du receveur si le receveur ne présente pas d'anticorps circulants dirigés contre un antigène érythrocytaire du donneur.

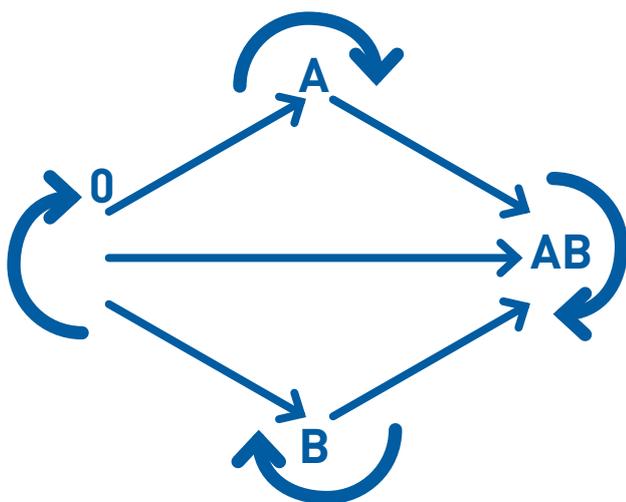
a. Risques liés aux Ac naturels anti-A et anti-B :

La présence d'**Ac naturels** dans le système ABO représente un obstacle infranchissable à toute transfusion « **incompatible** » dans ce système. Au mieux, le sang sera de même groupe ABO, on parle alors de transfusion **isogroupe**.

Le **non-respect de cette compatibilité ABO** provoque toujours un **accident transfusionnel grave** par lyse massive des globules rouges transfusés. L'hémolyse est due à l'activation du complément par la fixation des IgM anti-A ou B sur les GR incompatibles transfusés. Non seulement la transfusion est inefficace, mais les conséquences de l'hémolyse massive sont très graves voir mortelles. On comprend alors les lois de compatibilité ABO à respecter absolument avant toute transfusion de culots globulaires :

- Un sujet de groupe O possède des anti-A et anti-B et ne peut être transfusé qu'avec des globules O,
- Un sujet de groupe A possède des anti-B et ne peut être transfusé qu'avec des globules A ou O,
- Un sujet de groupe B possède des anti-A et ne peut être transfusé qu'avec des globules B ou O,
- Un sujet de groupe AB ne possède pas d'anticorps naturels et peut être transfusé avec des globules A, B, AB ou O

Règles de compatibilité ABO pour les transfusions de Concentrés de Globules Rouges



NB - CAS PARTICULIER : LE PHÉNOTYPE BOMBAY :

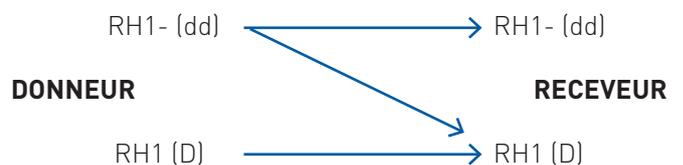
Ils ne peuvent donc être transfusés qu'avec des GR Bombay, car ils possèdent des Ac anti-A et anti-B, un Ac naturel anti-H et agglutinent donc tous les GR sauf les GR bombay

b. Risque lié aux hémolysines du sérum du donneur hémolysines anti A-ou B des donneurs O dangereux

Dans des transfusions non isogroupes, les **IgM** anti-A ou B présent dans les concentrés globulaires ne posent le plus souvent **pas de problème**, car elles ne sont pas en quantité suffisante pour provoquer une hémolyse et sont neutralisées par les Ag tissulaires et solubles.

Cependant il existe un **risque** d'accident hémolytique si le produit à transfuser provient d'un donneur présentant une **IgG anti-A ou B**. Ces IgG à un fort pouvoir hémolytique ou **hémolysine** se retrouvent surtout chez les donneurs de groupe O suite à une commutation de classe d'une IgM anti-A ou B vers une IgG. On parle de **donneur universel O dangereux** pour les individus de groupe O présentant une hémolysine du système ABO : leur sang est réservé à des transfusions isogroupes.

5-1-2 Les règles de compatibilité dans le système rhésus : Rh D



Cette règle ne peut en aucun cas être ignorée si le receveur est une petite fille ou une femme en âge de procréation.

a. Le cas du D faible ou Du :

La recherche du Du ou D faible doit systématiquement être recherché pour :

- les donneurs de sang : les produits sanguins issus de son don doivent être considérés comme D+ et transfusés comme tel.
- les femmes enceintes Rhésus standard négatif

5-1-2 Risque lié à la présence d'anticorps immuns irréguliers dans le sérum du Receveur

Les Ac dirigés contre les Ag érythrocytaires non ABO sont immuns et irréguliers. Leur présence dans le sang d'un individu est le résultat d'une immunisation contre un ou plusieurs Ag lors d'une transfusion sanguine antérieure ou lors d'une grossesse.

Le risque est plus important pour les Ag les plus immunogènes comme le rhésus D, mais aussi les Ag rhésus ainsi que des Ag appartenant à d'autres systèmes dont certains sont très immunogènes. Le respect de la compatibilité est indiqué chez les femmes en âge de procréation et les malades polytransfusés.

5-1 ALLOIMMUNISATION FŒTO-MATERNELLE ET MHNN

On connaissait depuis longtemps les ictères graves survenant à la naissance chez les enfants successifs d'une même fratrie. En général, la gravité des ictères augmentait d'un enfant au suivant. Levine expliqua cette maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) par un processus d'allo-immunisation fœto-placentaire mettant en cause l'antigène D dans 95 % des cas.

5-1-1 Mécanisme de l'immunisation fœto-placentaire

a- Dans le système Rhésus :

Prenons comme exemple l'immunisation par l'antigène D : mère Rh-, fœtus Rh+

Lorsque, dans les derniers jours de la grossesse, ou pendant l'accouchement, des hématies Rh+ de l'enfant parviennent dans la circulation de la mère Rh -, elles introduisent un Ag étranger, « D » et déclenchent une réponse immunitaire primaire. Celle-ci est lente, et les premiers Ac anti-D ne sont détectés que plusieurs semaines après la naissance de l'enfant, qui donc indemne. Si au cours d'une deuxième grossesse, des hématies fœtales Rh+ parviennent également dans la circulation maternelle, elles déclencheront une réponse secondaire, rapide et intense, avec production d'une grande quantité d'Ac anti-D de classe IgG capable de franchir la barrière placentaire mère→enfant. Parvenues dans la circulation du fœtus, elles sensibilisent les GR de ce dernier, et entraînent leur lyse tissulaire, d'où anémie et libération de bilirubine. Il peut s'ensuivre soit un décès rapide, soit la survie avec des séquelles neurologiques graves : la bilirubine, que le foie du Nné ne peut conjuguer, lèse de façon irréversible les noyaux gris centraux (ictère nucléaire).

Cette MHNN entraîne une anémie hémolytique et une augmentation de la bilirubine libre : risque d'ictère nucléaire (enfant à terme : ictère nucléaire si bilirubine à 250 mg/l de sérum, prématuré : 200 mg/l).

La gravité de la MHNN est fonction de l'hémolyse et de l'immaturité hépatique, 5 % des grossesses Rh incompatibles donnent lieu à une immunisation à cause :

- La rareté du transfert des hématies
- La réponse variable de la mère
- De la destruction rapide des GR fœtaux en présence de double incompatibilité ABO et rhésus.

b- Dans le système ABO :

- L'immunisation est fréquente, bénigne le plus souvent : Ac partiellement neutralisés par l'endothélium vasculaire et les Ag A et B du nouveau-né sont mal développés à la naissance.
- Mécanisme de l'immunisation : Voie transplacentaire ; transfusion incompatible ; ou hétéro-immunisation par vaccination, antérieurement à la grossesse.

c- Dans les autres systèmes :

L'implication d'autres anticorps du système Rhésus (c, E), du système Kell, ou plus rarement d'anticorps d'autres systèmes de groupes sanguins semble en augmentation.

5-2-2 Diagnostic positif de la MHNN :

Cliniquement : tableau variable (asymptomatique → tableau d'anasarque foetoplacentaire)

- Biologie : Anémie périphérique
- Signes d'hémolyse : hyperbilirubinémie à prédominance libre
- TCD positif chez le nouveau-né
- RAI positive chez la mère

5-2-3 Traitement de la MHNN grave : l'exsanguino-transfusion

L'ictère nucléaire doit être évité de façon absolue : il faut donc faire une exsanguino-transfusion de l'enfant, dès que le taux de bilirubine augmente.

Elle consiste à remplacer momentanément et progressivement le sang de l'enfant par du sang frais compatible avec le sérum de la mère, et dépourvu de l'Ag en cause, ce qui entraînera l'élimination de l'anticorps reçu de la mère et diminue le taux de bilirubine libre.

Ex : a : Mère O, dd/ enfant O D+

Présence d'Ac anti-D : exsanguiner par Odd

b : Mère O+/ enfant A+

Présence anti A immun : exsanguiner par O+

c : Mère O- / enfant A-

Présence anti A immun : exsanguiner par O -

5-2-4 Prévention de la MHNN

a. MHNN due à l'AgD

- Groupage ABO et Rhésus des parents
- Si mère RH neg et père Rh positif : le dépistage de l'allo-immunisation maternelle par une recherche d'anticorps irréguliers (RAI) réalisé par un test indirect à l'antiglobuline humaine au 3e, 6e, 8e, 9e mois de grossesse. Si on détecte des Ac anti D, et que leur titre augmente, il est préférable de provoquer la naissance avant terme d'un enfant indemne.
- Si à l'accouchement le nné est de groupe Rh+ et la RAI est négative (pas d'anticorps anti D dans le sérum de la mère), on injecte à la mère, dans les 72 H, des Ac anti D (IV, IM) pour lui éviter une éventuelle immunisation : les anticorps anti D se fixent sur les GR de l'enfant et provoquant leur destruction.
- Procéder de la même façon après un avortement, cerclage, fausse couche...

b. MHNN dues aux autres Ag d'allo-immunisation (C, c, E, e, K,.....)

- La mère RH rhésus positif : surveiller la grossesse en dépistant l'apparition d'un anticorps immun (RAI) au 3e, 8e, 9e mois de grossesse. Si on détecte des Ac, et que leur titre augmente, il est préférable de provoquer la naissance avant terme d'un enfant indemne.
- Pas de prévention.

LA TRANSFUSION SANGUINE

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Enoncer les principes du don de sang en Tunisie
2. Citer les différents types de don de sang et les produits sanguins primaires fournis par chaque type de don
3. Citer les examens biologiques à réaliser obligatoirement sur chaque don de sang
4. Décrire les modalités de préparation des produits sanguins labiles de base (CGR standard, CSP, PFC, CP) à partir d'un don de sang total
5. Définir les différents types de CGR et de concentrés plaquettaires qualifiés et transformés et préciser leurs principales indications
6. Préciser les caractéristiques et les conditions de conservation des CGR, des concentrés plaquettaires, du PFC et du CP
7. Citer les différents produits sanguins stables et préciser leurs principales indications
8. Remplir une demande de produits sanguins labiles
9. Préciser les examens immunohématologiques prétransfusionnels et leurs indications selon la réglementation tunisienne
10. Préciser les règles à respecter pour la réalisation de l'acte transfusionnel

1 – INTRODUCTION

La transfusion sanguine est une thérapeutique substitutive qui a pour objectif de compenser chez un malade (receveur), les pertes ou déficits connus en un ou plusieurs constituants du sang, par l'apport du (ou des) composant(s) sanguin(s) qui fait (font) défaut (globules rouges, plaquettes, globules blancs ou plasma). Ces composants sont préparés à partir d'un don de sang provenant d'un ou plusieurs sujets sains (donneurs).

La transfusion sanguine est une chaîne à plusieurs maillons : Donneur (don) → Produits sanguins → Receveur. Elle obéit à des règles de sécurité qui concernent tous les maillons de la chaîne et dont le but est de prévenir les complications ou effets inattendus de la transfusion. Ces règles de sécurité sont prévues par la loi Tunisienne et sont envisagés en particulier dans la circulaire n° 49/2005 relative à la sécurité transfusionnelle.

2- LE DON DE SANG

2-1 PRINCIPES DU DON

Le don de sang est effectué en respectant trois principes éthiques : Bénévolat, volontariat, et anonymat.

Il est obligatoirement pratiqué dans des établissements agréés. Un examen médical obligatoire est effectué avant tout don. Il comporte un entretien médical (habitudes, antécédents pathologiques) et un examen physique (état général, état cardiovasculaire, TA, poids...). Cet examen

permet une sélection clinique des donneurs ayant deux objectifs :

- préserver la santé du donneur en recherchant des affections contre-indiquant le don de sang
 - protéger le receveur en écartant les donneurs susceptibles de présenter des maladies transmissibles par le sang
- Tout individu sain âgé de 18 à 65 ans peut donner son sang.

2-2 – LE PRÉLÈVEMENT

Selon les modalités de prélèvements, on distingue 2 types de dons : le don de sang total et le don par aphérèse.

2-2-1 Le don de Sang total

Le sang prélevé chez le donneur est recueilli dans une poche en plastique contenant une solution anticoagulante et de conservation. Le volume maximal prélevé à chaque don est de 7ml/Kg de poids corporel sans dépasser un volume total de 450 ml.

L'intervalle minimum entre 2 dons est de 2 mois. L'homme peut donner jusqu'à 5 fois / an et la femme jusqu'à /an.

2-2-2 Le don par aphérèse

Le prélèvement est réalisé au moyen d'un appareil qui est un séparateur de cellules qui permet de recueillir seulement le composant sanguin voulu (plasma, plaquettes, globules rouges, globules blancs) les autres composants sont restitués au donneur. Il est effectué chez les sujets âgés de 18 à 60 ans.

a- Le don de plasma par aphérèse ou plasmaphérèse

On prélève un volume de plasma qui ne doit pas excéder 600 ml /don. L'intervalle minimum entre deux dons est de 2 semaines.

b- Le don de cellules par aphérèse ou cytaphérèse

• Le prélèvement des **plaquettes** par cytaphérèse (thrombaphérèse) est le plus indiqué.

Il est effectué chez les sujets âgés de 18 à 60 ans. Une numération des plaquettes et une mesure du TQ et du TCA doivent être pratiquées avant le don. Le nombre de plaquettes à prélever ne doit pas dépasser 9×10^{11} plaquettes/don et le volume maximum du prélèvement est de 600 ml. L'intervalle minimum entre 2 dons est de 2 semaines sans dépasser 12 fois/an.

• Le prélèvement de **globules rouges** et de **globules blancs** par cytaphérèse (érythraphérèse et leukaphérèse) a des indications plus limitées.

2-3 LA QUALIFICATION BIOLOGIQUE DU DON

Elle concerne l'ensemble des analyses biologiques et tests de dépistage obligatoires en Tunisie pour tout don de sang préalable à la distribution et à l'utilisation des produits sanguins issus de ce don.

2-3-1 Examens immunohématologiques

- Groupage sanguin ABO et Rh standard D.
- Recherche de D faible (Du) pour tout don Rh D négatif.

2-3-2 Tests sérologiques

- Dépistage de la syphilis (TPHA)
- Détection de l'Ag HbS
- Détection des anticorps anti-VIH
- Détection des anticorps anti-VHC

3- LES PRODUITS SANGUINS

Les produits sanguins ou dérivés sanguins sont des dérivés thérapeutiques obtenus à partir d'un don de sang (annexe 1). On distingue deux types de produits sanguins : les produits sanguins labiles et les produits sanguins stables.

3-1 LES PRODUITS SANGUINS LABILES

Les produits sanguins labiles (PSL) regroupent les composants sanguins cellulaires et plasmatiques obtenus par séparation physique du sang (Figure 1, annexe 2).

Les PSL se caractérisent par une conservation limitée dans des conditions spécifiques de chaque produit, des règles de compatibilité inhérentes au groupe sanguin et un risque résiduel de transmission de maladies virales.

3-1-1 Produits cellulaires labiles

a- Le Sang total

Il s'agit d'un produit dépassé de prescription exceptionnelle.

b- Le concentré de globules rouges (CGR)

b1- Le CGR standard

Il est obtenu à partir d'une unité de sang total après soustraction du plasma.

• Caractéristiques

Volume : 250 ml environ

Hématocrite : 65 % à 75 %

Hémoglobine : ≥ 45 g par CGR

• Conservation

Température : + 4 °C (+2 à + 8 °C)

Durée : 35 à 42 jours en fonction de la solution de conservation utilisée

Règles d'utilisation : la transfusion de CGR obéit aux règles de compatibilité ABO/Rh.

• Indications

- Les anémies chroniques : la décision de transfuser tient compte en particulier de la rapidité d'installation de l'anémie, de sa tolérance clinique, de l'éventualité d'une aggravation rapide et de son étiologie.

- Les anémies aiguës par hémorragie

• Posologie

Elle dépend de l'indication et du taux d'Hb post-transfusionnel souhaité. Elle peut être calculée selon la formule suivante :

$$\text{Nombre de CGR} = \frac{(\text{Hb post} - \text{Hb pré}) \times \text{VST}/100}{\text{Quantité Hb dans 1CGR}}$$

VST=volume sanguin total

1CGR contient environ 45 g d'Hb

À titre indicatif 1CGR de 250 ml transfusé à un adulte de 60 kg augmente l'Hb de 1.2 à 1.3 g/dl et l'Hte de 3 à 4 %.

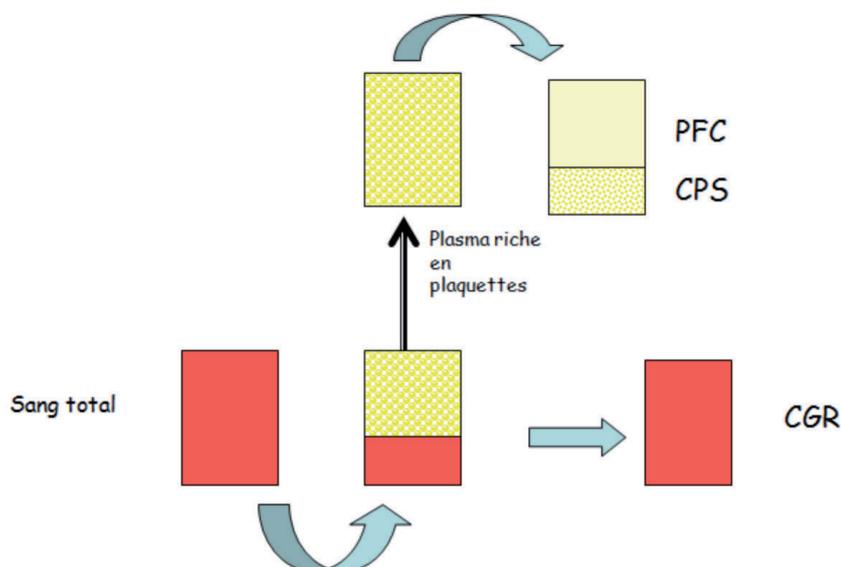


Figure 1 : Préparation des PSL issus du don de sang total

b2- Les CGR qualifiés (tableau 1)

Tableau 1 : Les CGR qualifiés

Qualificatif du C G R	Anti-A	Anti-B
Phénotypé	- Phénotype Rh-Kell : C, c, E, e, K - Phénotype élargi : Duffy, Kidd...	- Petite fille, femme jeune, polytransfusé - Patient alloimmunisé
Compatibilisé	Test de compatibilité au laboratoire	Obligatoire avant toute transfusion de CGR
CMV- Négatif	CGR préparé à partir de donneurs anti-CMV négatifs	Prévention de l'infection à CMV chez les immunodéprimés, les nouveau-nés

b3- Les CGR transformés (tableau 2)

Tableau 2 : Les CGR transformés

CGR Transformé	Caractéristiques	Indications
Déleucocyté (filtré)	- CGR contenant moins de 1.10 ⁶ leucocytes résiduels	- Prévention de la réaction frisson-hyperthermie - Prévention de l'allo-immunisation leucoplaquettaire - Prévention de la transmission du CMV
Déplasmatisé (lavé)	- CGR contenant moins de 0,5 g de protéines plasmatiques - A utiliser dans les 2 h	- Réaction allergique post-transfusionnelle sévère ou résistante à la prémédication - Déficit en IgA avec anti-IgA - Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne
Irradié	CGR exposé à une dose de rayonnement ionisant de 25 à 45 Gy	Prévention de la GVH chez les greffés et les immunodéprimés
Réduction de volume	- CGR pédiatriques (plusieurs unités issues d'un seul don) - CGR de volume réduit (milieu de suspension réduit)	- Transfusion en pédiatrie - Adaptation volémique
Congelé	CGR conservé avec un cryoconservateur à -80 °C ou -196 °C.	- Groupes rares - Polyimmunisés ou immunisés-contre les antigènes publics

c- Les concentrés plaquettaires

c1- Le concentré plaquettaire standard (CPS)

Il est préparé à partir d'un don de sang total

• Caractéristiques

Nombre de plaquettes : 0,5. 10¹¹/CPS

Volume : 40-60ml

• **Conservation** : à + 22 °C, sous agitation continue, pendant 5 jours

• **Indications** : Prévention et traitement des hémorragies liées aux thrombopénies centrales ou aux thrombopathies

• **Posologie** : 1 à 2 CPS / 10Kg de poids

Plusieurs CPS (2-12) peuvent être mélangés en un pool appelé mélange de plaquettes standard (MCP) afin d'obtenir une quantité adéquate de plaquettes pour un receveur donné.

c2- Le concentré plaquettaire d'aphérèse (CPA)

Appelé encore concentré unitaire de plaquettes (CUP), il est obtenu par cytophérèse.

• Caractéristiques

Nombre de plaquettes : 2 à 8 10¹¹/CPA

Volume : 200 à 600 ml

• **Conservation** : à + 22 °C, sous agitation continue, pendant 5 jours

• **Indications** : prévention et traitement des hémorragies liées aux thrombopénies centrales ou aux thrombopathies.

• **Règles d'utilisation** : le respect de la compatibilité ABO est souhaitable si possible. Il en est de même pour la compatibilité RhD. Mais étant donné la disponibilité limitée des concentrés plaquettaires les transfusions de plaquettes sont souvent réalisées sans tenir compte de ces compatibilités. Une prévention de l'immunisation anti-Rh

par injection d'anti-D doit être appliquée chez les femmes Rh négatif en âge de procréer recevant des plaquettes Rh positif.

c3- Concentrés de plaquettes qualifiés

- Concentré de plaquettes phénotypé (groupe HLA et/ou groupe plaquettaire (HPA) : indiqué chez les patients immunisés.

- Concentré de plaquettes compatibilisé : idem

- Concentré de plaquettes CMV négatif : mêmes indications que le CGR CMV négatif

C4- Concentrés de plaquettes transformés

Déleucocytés (CUP et MCP), irradiés, déplasmatisés (CUP et MCP), cryopréservés.

Indications : mêmes que les CGR transformés.

3-1-2 Produits plasmatiques labiles

a- Le plasma frais congelé (PFC)

Il est préparé à partir d'un don de sang total ou un don d'aphérèse.

• Caractéristiques

IL se présente sous forme d'unités de 200 ml pour le PFC issu de sang total et de 200 à 600 ml pour le PFC issu d'aphérèses.

Il est congelé dans les 6 h suivant le prélèvement.

Il contient tous les facteurs de l'hémostase en particulier les facteurs V, VIII et le fibrinogène

• **Conservation** : à -30 °C pendant 1 an

• **Règles d'utilisation** :

La transfusion de PFC obéit aux règles de compatibilité ABO de transfusion de plasma.

Les unités de PFC sont décongelées dans un bain-marie à 37 °C et transfusées dans les 6 heures.

• **Indications**

- Coagulopathies de consommation ;

- Hémorragies aiguës avec déficit global en facteurs de la coagulation ;

- Déficiences complexes et rares en facteurs de la coagulation en l'absence des concentrés de facteurs spécifiques.

Le PFC ne doit plus être utilisé comme solution de remplissage.

b-Le cryoprécipité

Il est préparé par cryoprécipitation d'un PFC congelé puis décongelé à + 4 °C.

• **Caractéristiques**

Unité de 10-20 ml.

Il est riche en facteur VIII, en fibrinogène, en facteur Willebrand et en facteur XIII.

• **Conservation** : à -30 °C pendant 1 an

• **Indications** :

Depuis la disponibilité des concentrés de facteurs de la coagulation spécifiques (voir infra), le cryoprécipité est de plus en plus abandonné du fait du risque viral résiduel.

Il était utilisé notamment pour le traitement de l'hémophilie A, de la maladie de Willebrand, des hypo- ou afibrinogénémies et des coagulopathies de consommation.

3-2 LES PRODUITS SANGUINS STABLES

Ce sont des médicaments obtenus par fractionnement du plasma. Ils se caractérisent par une conservation longue dans des conditions standard, une absence de risque viral résiduel, car ils subissent une inactivation virale au cours de la procédure de fabrication.

3-2-1 L'albumine plasmatique humaine

Elle existe sous 2 formes : 20 % et 4 %

L'albumine possède un pouvoir oncotique élevé et constitue donc une solution de remplissage de choix, mais son coût élevé limite son utilisation.

Elle est indiquée dans les hypo protidémies et dans les déficits volémiques importants.

3-2-2 Les facteurs de l'hémostase d'origine plasmatique

a- Le concentré de facteur VIII

Indiqué dans le traitement de l'hémophilie A et de la maladie de Willebrand

b-Le concentré de facteur IX

Indiqué dans le traitement de l'hémophilie B

c-Le concentré de facteur Willebrand

Indiqué dans le traitement de la maladie de Willebrand

d-Le concentré de fibrinogène

Indiqué dans le traitement des hypo ou l'afibrinogénémie

e-Le concentré du complexe prothrombique ou PPSB

Il contient la Prothrombine (facteur II), la Proconvertine (facteur VII), le facteur Stuart (facteur X) et le anti-hémophilique B (facteur IX).

Indiqué pour le traitement des déficits combinés (avitaminose K) ou isolés en ces facteurs.

f- Autres : concentrés de facteurs VII, d'antithrombine, de protéine C...

3-2-3 Les Immunoglobulines (Ig)

a- Les immunoglobulines polyvalentes

Indications : les déficits immunitaires, les cytopénies immunologiques...

b- Les immunoglobulines spécifiques

Plusieurs types : Ig anti-D pour la prévention de l'alloimmunisation anti-D, Ig anti-HBs pour prévention de l'hépatite B en cas de contamination accidentelle, Ig antitétanos, Ig anti-rubéole...

4- ACTE TRANSFUSIONNEL ET SÉCURITÉ DE LA TRANSFUSION

L'acte transfusionnel est acte médical qui engage responsabilité du médecin prescripteur et de la personne qui l'effectue sous sa responsabilité. Il doit être réalisé en respectant les règles de sécurité transfusionnelle. L'acte transfusionnel comporte plusieurs étapes : prescription du PSL, réalisation des examens prétransfusionnels, l'acte transfusionnel proprement dit et le suivi post-transfusionnel du receveur.

4-1 LA PRESCRIPTION

L'indication de la transfusion doit être bien posée afin d'éviter toute transfusion inutile. Il faut prescrire le PSL adéquat, à la posologie adéquate en tenant compte des besoins spécifiques de chaque patient.

La demande de PSL se fait au moyen d'un formulaire standard (annexe3) qui doit être soigneusement rempli.

4-2 LES EXAMENS PRÉTRANSFUSIONNELS

Cinq examens immunohématologiques clés réalisés chez le receveur permettent de prévenir les complications immunologiques de la transfusion érythrocytaire.

a- Le groupage sanguin ABO/RhD

Il est **obligatoire**. La transfusion de CGR implique obligatoirement le respect de la compatibilité ABO et Rhésus.

b- Le Phénotypage Rhésus et Kell

E, e, C, c, K

Il est indiqué chez la petite fille, la femme en âge de procréer et le polytransfusé.

c- La recherche d'anticorps irréguliers (RAI)

Elle consiste à tester le sérum du patient vis-à-vis de GR tests de phénotype connu permettant de détecter les anticorps correspondant aux antigènes érythrocytaires les plus immunogènes (Rhésus, Kell, duffy, Kidd...). En cas de positivité de la RAI, le résultat doit être consigné sur la carte de groupe sanguin.

La RAI est **indiquée** chez les polytransfusés et les femmes multipares.

d-L'épreuve de compatibilité au laboratoire (EDCL)

Elle consiste à tester le sérum du receveur vis-à-vis des hématies à transfuser par, au minimum, un test à l'anti-

globuline (Coombs indirect). Elle permet une attribution **nominative** du produit érythrocytaire compatible.

L'EDCL est **obligatoire** avant toute transfusion de produit érythrocytaire (CGR).

e- L'épreuve ultime au lit du malade

Cette épreuve est **obligatoire**. Elle permet d'éviter un erreur dans le système ABO

Elle comporte deux étapes :

- **Le contrôle de la concordance des documents**

- Demander au patient de décliner son identité
- Vérifier la concordance entre l'identité du patient et celle sur la carte de groupe sanguin
- Vérifier la concordance du groupe sanguin du patient (carte de groupe) avec celui du CGR
- Vérifier que l'épreuve de compatibilité au laboratoire a été effectuée
- Vérifier l'aspect, l'intégrité et la date limite de validité du CGR à transfuser
- S'assurer de la concordance entre les résultats des RAI et le phénotype du CGR

- **Le contrôle ultime de compatibilité en présence du patient**

Il peut se faire selon l'une des méthodes suivantes :

- un contrôle du groupe ABO du patient et du CGR à transfuser par une épreuve globulaire
- un contrôle direct de la compatibilité entre le plasma du patient et le CGR à transfuser.

4-3 L'ACTE TRANSFUSIONNEL

Il est réalisé sous la responsabilité d'un médecin.

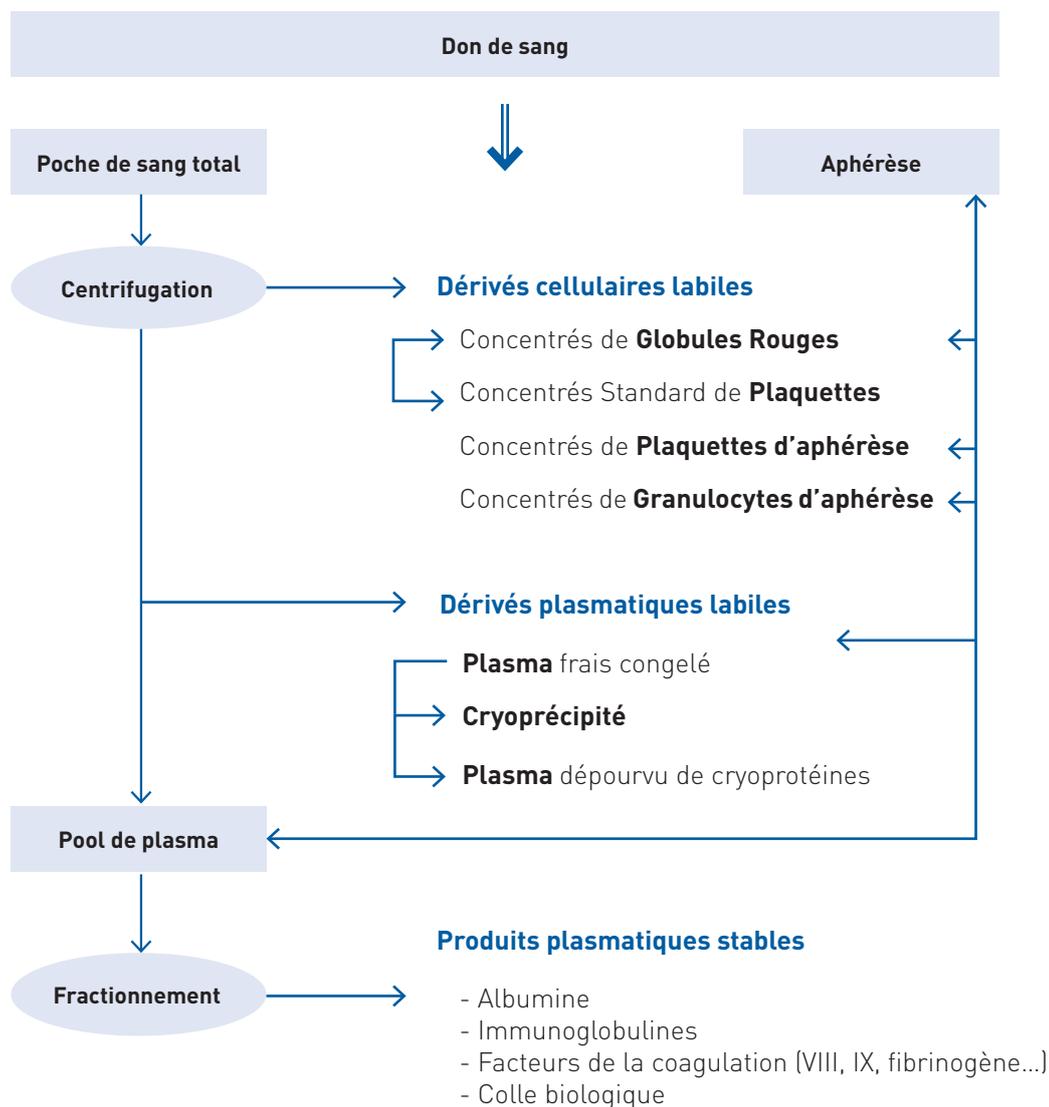
- Informer le patient du déroulement de l'acte transfusionnel, chaque fois que c'est possible.
- Prendre le pouls, la pression artérielle, la température et noter l'état de conscience du patient
- Le produit sanguin est réchauffé en le laissant s'équilibrer avec la T° ambiante ou au moyen d'un réchauffeur de tubulure. Il doit être transfusé dans les 6 heures suivant sa réception.
- Utiliser un transfuseur avec filtre adapté et une grosse veine
- Adapter le débit en fonction de l'état cardiovasculaire du patient (1 à 2 h)
- Ne pas injecter des solutés ou médicaments pendant la transfusion
- Surveiller le patient en continu pendant les 15 premières minutes puis de façon adaptée à la clinique
- A la fin de la transfusion, conserver la poche vide au frigidaire pendant 2heures
- Devant tout signe d'intolérance, arrêter la transfusion et brancher une perfusion de sérum physiologique
- Enregistrer la transfusion et son déroulement sur la fiche transfusionnelle du patient et le registre transfusionnel du service.

4-4 LE SUIVI POST-TRANSFUSIONNEL DU RECEVEUR

RAI : entre 7^e et 21^e jours post-transfusionnel.

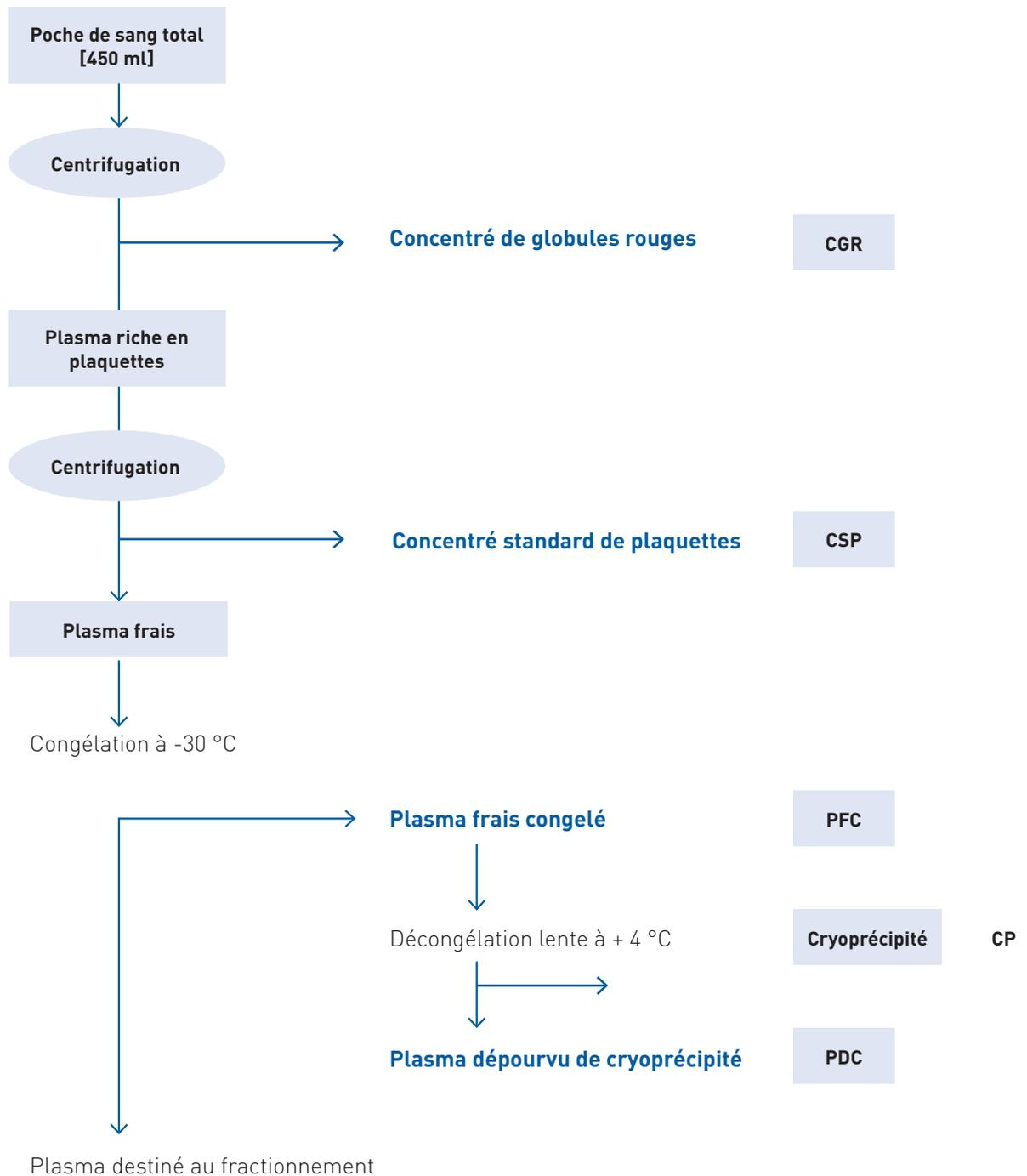
Sérologies virales : 3 mois après la transfusion

ANNEXE 1 CLASSIFICATION DES PRODUITS SANGUINS



ANNEXE 2 : PROCÉDURE INITIALE DE PRÉPARATION DES DÉRIVÉS SANGUINS LABILES À PARTIR D'UN DON DE SANG

TOTAL (DANS : LES DÉRIVÉS SANGUINS. J-Y MULLER)



ANNEXE 3

DEMANDE DE PRODUITS SANGUINS N° 0000126

Nom et prénom du malade _____ Date de naissance : _____ Sexe : _____
 Service : _____ Lit : _____ Matricule : _____ Dossier N° _____
 Groupe sanguin _____ Rhésus en toutes lettres _____ Phénotype

Diagnostic et motif de transfusion
 Polytransfusé : NON OUI Date de la dernière transfusion _____
 Date de dernière RAI _____ Résultats _____
 Réactions transfusionnelles antérieures NON OUI Type :
 Nombre de grossesses antérieures

PRODUITS DEMANDES	QUANTITE	QUALIFICATIFS
<input type="checkbox"/> Concentré de globules rouges (CGR)	<input type="checkbox"/> Déleucocyté
<input type="checkbox"/> Concentré plaquettaire standard (CPS)	<input type="checkbox"/> Phénotypé
<input type="checkbox"/> Concentré plaquettaire d'aphérèse (CUP)	<input type="checkbox"/> Irradié
<input type="checkbox"/> Plasma frais congelé (PFC)	<input type="checkbox"/> Autres :
<input type="checkbox"/> Cryoprécipité

Nom du médecin prescripteur	Téléphone	Signature	Cachet

Joindre à la demande : - Carte de groupe sanguin _____ Date : _____
 - Echantillon de sang du malade pour test de compatibilité
 - Bons des donneurs ou carte de donneur de sang

NUMEROS DES UNITES DISTRIBUEES
 Date / / _____ Nom et signature de porteur

Heure :

NB : - Avant toute transfusion, s'assurer que les numéros des unités à transfuser correspondent à ceux inscrits sur la présente demande.
 - Effectuer le contrôle prétransfusionnel ultime au lit du malade.
 - Consigner toute transfusion d'un produit sanguin sur le registre transfusionnel du service et sur la fiche transfusionnelle du receveur.

TESTS D'AUTO-ÉVALUATION

QROC

1. Énumérer les principes du don de sang en Tunisie

2. Préciser les objectifs de la visite médicale pré don

3. Citer trois indications du test de Coombs indirect

4. Quelles sont les indications du phénotypage Rh-Kell en Tunisie

5. Préciser les conditions de conservation des plaquettes

6. Décrire brièvement les différentes étapes de réalisation du test ultime au lit du malade

QCM

1- Les examens immunohématologiques obligatoires avant toute transfusion de globules rouges sont :

- A. Groupage ABO et Rh standard D
- B. Phénotypage Rh-Kell
- C. Recherche d'anticorps irréguliers [RAI]
- D. Épreuve de compatibilité au laboratoire [Cross match]
- E. Test de coombs direct [TCD]

2- Parmi les transfusions suivantes, la ou lesquelles est [ou sont] possible [s] :

- A. Un patient de groupe A est transfusé par du PFC de groupe AB
- B. Un patient de groupe B est transfusé par un PFC de groupe O
- C. Un patient de groupe AB est transfusé par un PFC de groupe B
- D. Un patient de groupe O est transfusé par un PFC de groupe A

3- Parmi les circonstances cliniques suivantes, la ou lesquelles constitue [ent] une indication du phénotypage érythrocytaire Rhésus-Kell :

- A. Patientes de sexe féminin avant la ménopause
- B. Hémoglobinopathie constitutionnelle
- C. Aplasie médullaire idiopathique
- D. Sujet âgé
- E. Polytraumatisé de sexe masculin âgé de 30 ans

4- Vous devez transfuser une femme âgée de 33 ans de groupe O+ et de phénotype C+ c+ E neg e+ K neg.

Vous pouvez utiliser un CGR :

- A) O+ C neg c+ E+ e+ K neg
- B) A+ C+ c+ E neg e+ K neg
- C) O + C neg c+ E neg e+ K neg
- D) O+ C+ c neg E neg e+ K neg

5-L'épreuve de compatibilité au laboratoire :

- A. Se fait par méthode de coombs indirect en mélangeant le sérum du malade avec les globules rouges à transfuser
- B. Dispense de la pratique du test ultime au lit de malade
- C. Prévient une immunisation anti- érythrocytaire
- D. Permet d'éviter un accident hémolytique

6- La RAI

- A- Consiste à tester Le sérum du malade + panel de globules rouges
- B- Dispense de la pratique de l'épreuve de compatibilité au laboratoire si elle est négative.
- C- Peut être négative 2 jours après un accident hémolytique post transfusionnel
- D- Recherche des anticorps fixés sur les globules rouges

7- L'épreuve ultime pré-transfusionnelle se fait en mélangeant :

- A. Sang total malade + globules rouges du CGR
- B. Sérum du malade + globules rouges du CGR
- C. Globules rouges malade + globules rouges du CGR

8- L'irradiation des PSL permet de prévenir :

- A- le choc hémolytique d'incompatibilité ABO
- B- la réaction du greffon contre l'hôte
- C- la réaction à type frissons hyperthermie
- D- urticaire ou généralisé
- E- ictère du 5e jour

9- La prévention des réactions frissons hyperthermie repose sur :

- A- l'irradiation du CGR
- B- la déleucocytation du CGR
- C- le lavage du CGR
- D- le phénotypage du CGR
- E- la congélation du CGR

10- La déplasmatisation d'un CGR est indiquée dans la prévention post-transfusionnelle de :

- A- la réaction du greffon contre l'hôte
- B- l'œdème pulmonaire de surcharge
- C- le choc anaphylactique
- D- l'ictère retardé
- E- le purpura thrombopénique

11- Au cours d'un syndrome hémorragique la transfusion de concentrés plaquettaires est justifiée en cas de :

- A- thrombopénie périphérique à 10000/mm³ sans signes de gravité
- B- CIVD
- C- leucémie aiguë en aplasie post-chimiothérapie
- D- thrombopathie de Glanzmann
- E- maladie de Willebrand

<p>OROC</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Bénévolat, anonyme, volontariat 2- Préserver la santé du donneur en recherchant des affections contre-indiquant le don de sang Protéger le receveur en écartant les donneurs susceptibles de présenter des malac : transmission les par le sang 3- Épreuve de compatibilité au laboratoire, RAI, recherche du Du 4- Petites filles, femmes en âge de procréer, et polytransfusés 5- 5 jours en agitation continue à température ambiante (22 °C) 6- Étape 1 : Le contrôle de la concordance des documents - Demander au patient de décliner son identité - Vérifier la concordance entre l'identité du patient et celle sur la carte de groupe sanguin - Vérifier la concordance du groupe sanguin du patient (carte de groupe) avec celui du CGR - Vérifier que l'épreuve de compatibilité au laboratoire a été effectuée 	<p>GCM</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- A, D 2- A, D 3- A, B, C 4- C, D 5- A, D 6- A, C 7- B 8- B 9- B 10- C 11- B, C, D <p>patient et le CGR à transfuser</p> <p>Étape 2 : Le contrôle ultime de compatibilité en présence du phénotype du CGR</p> <p>- s'assurer de la concordance entre les résultats des RAI et le à transfuser</p> <p>- Vérifier l'aspect, l'intégrité et la date limite de validité du CGR effectuée</p> <p>Il peut se faire selon une des méthodes suivantes :</p> <p>- un contrôle du groupe ABO du patient et du CGR à transfuser par une épreuve globulaire</p> <p>- un contrôle direct de la compatibilité entre le plasma du patient et le CGR à transfuser</p>
--	---

LES ACCIDENTS DE LA TRANSFUSION SANGUINE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir un accident transfusionnel
2. Enoncer la classification des accidents transfusionnels
3. Reconnaître le tableau clinique des différents types d'accidents transfusionnels
4. Préciser la conduite à tenir devant chaque type d'accident transfusionnel
5. Planifier l'enquête étiologique d'un accident transfusionnel
6. Remplir une fiche d'incident transfusionnel
7. Énumérer les maladies infectieuses transmises par le sang
8. Préciser les mesures de prévention des différents accidents transfusionnels

1- INTRODUCTION

La transfusion sanguine est une thérapeutique qui comporte des risques ou complications qui sont fréquents et parfois graves.

Les accidents transfusionnels correspondent à des événements inattendus ou indésirables dus ou susceptibles d'être dus à l'utilisation d'un produit sanguin labile.

Ces accidents peuvent être de mécanisme immunologique, infectieux, métabolique ou par surcharge. Cliniquement on distingue les accidents immédiats survenant dans les 8 jours suivant la transfusion et les accidents retardés survenant après le 8^e jour post-transfusionnel. Tout accident transfusionnel doit être déclaré à l'établissement de transfusion sanguine producteur du PSL au moyen d'une fiche d'incident transfusionnel ou FIT (voir annexe)

2- CLASSIFICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE (TABLEAU 1)

Tableau 1 : Classification physiopathologique des accidents transfusionnels

Les accidents immédiats (dans les 8 jours post-transfusion)	Les accidents retardés (après le 8 ^e jour post-transfusion)
Immunologiques Le choc hémolytique Les accidents hémolytiques retardés L'inefficacité transfusionnelle Les réactions frissons-hyperthermie Les réactions allergiques L'œdème pulmonaire lésionnel (TRALI)	Immunologiques L'allo-immunisation anti-érythrocytaire L'allo-immunisation anti-leuco plaquettaire La réaction du greffon contre l'hôte (GVH) Le purpura post-transfusionnel
Infectieux Le choc septique ou endotoxinique La surcharge volémique Les complications métaboliques	Infectieux La contamination virale La contamination bactérienne La contamination parasitaire La surcharge en fer

3- LES ACCIDENTS IMMUNOLOGIQUES DE LA TRANSFUSION

Ces incidents surviennent généralement chez un receveur possédant des anticorps dirigés contre les antigènes du donneur absents chez le receveur. Ils sont la conséquence d'un conflit antigène- anticorps chez le patient provoqué par le produit sanguin labile transfusé.

3-1 LES ACCIDENTS PAR INCOMPATIBILITÉ ÉRYTHROCYTAIRE

3-1-1- L'accident hémolytique aigu ou choc hémolytique

Il est souvent la conséquence d'une **incompatibilité majeure ABO**. Plus rarement, il est lié à une incompatibilité dans d'autres systèmes (Lewis, P...). Le conflit antigène-anticorps conduit à une hémolyse intravasculaire par activation du complément.

L'accident hémolytique par incompatibilité ABO est **très grave** parfois **mortel**. Il s'agit toujours d'une **erreur humaine** :

- erreur de prélèvement, d'étiquetage, d'enregistrement ;
- erreur dans la réalisation des tests prétransfusionnels et du transfert des résultats ;
- erreur d'attribution du PSL ou lors du contrôle ultime au lit du malade.

a-Signes cliniques

Tableau d'hémolyse intravasculaire aiguë très grave survenant généralement durant la transfusion et pouvant associer de façon variable :

- Malaise, angoisse
- Frissons, hyperthermie
- Sensation d'oppression thoracique
- Douleurs lombaires
- Chute de TA, tachycardie, polypnée, sueurs
- Chez le patient anesthésié : choc hémodynamique avec signes hémorragiques
- Collapsus cardiovasculaire
- urines rouge porto (hémoglobinurie)
- Coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) avec syndrome hémorragique
- Insuffisance rénale avec oligoanurie

b- Conduite à tenir en urgence

- Arrêter immédiatement la transfusion et conserver la voie veineuse,
- Alerter le médecin,
- Traiter le choc : oxygénothérapie, remplissage, amines vasopressives, transfert en réanimation
- Vérifier l'identité du malade, son groupe (carte) et celui des poches de sang (étiquettes)
- Vérifier l'épreuve ultime au lit du malade
- Recueillir les urines
- Retour de toutes les unités transfusées et non transfusées au laboratoire

c- Diagnostic biologique

c1- Affirmer l'hémolyse

- Plasma de teinte rosée
- Hémoglobinurie
- Hémoglobinémie
- LDH élevées
- Haptoglobine effondrée
- L'élévation de la bilirubinémie libre est retardée

c2- Affirmer son origine immunologique

- Vérification du groupe ABO-RHD, du phénotype Rh-Kell du malade et du reste de la poche
- Test de Coombs direct
- Test d'élution
- RAI et test de compatibilité sur les prélèvements pré et post-transfusionnels

d- Prévention

Respecter les règles de sécurité transfusionnelle : réalisation correcte du groupe sanguin et de l'épreuve ultime au lit du patient.

3-1-2 L'accident hémolytique retardé

Il est lié à la présence chez le receveur d'alloanticorps immuns (ou plus rarement naturels irréguliers), souvent de titre faible voire non décelables avant la transfusion laquelle induit une réponse secondaire avec hémolyse retardée intratissulaire.

a- Signes cliniques

Des réactions de type frissons-hyperthermie sont souvent observées au moment de la transfusion. Ictère à J5-J7 post-transfusionnel avec urines foncées.

b-Diagnostic biologique

- Diminution du taux d'Hb
- Hyperbilirubinémie
- Test de coombs direct positif
- RAI positive

c- Prévention

RAI dans le suivi des polytransfusés
Respect des anticorps identifiés à vie

3-2 LES ACCIDENTS PAR INCOMPATIBILITE LEUCOPLAQUETTAIRE

3-2-1 La réaction frisson-hyperthermie

- Réaction fréquente.
- Elle survient pendant ou dans les 2 heures qui suivent la transfusion et associe :
 - fièvre et frissons
 - parfois urticaire avec prurit

L'évolution est en règle favorable, exceptionnellement des manifestations pulmonaires ou un choc sont observés.

- La réaction-hyperthermie est généralement liée à la présence d'anticorps anti-HLA ou anti-leucoplaquet-taires, mais aussi à la libération de cytokines pyrogènes par les granuleux et les plaquettes. Elle peut également résulter d'une incompatibilité érythrocytaire et précéder un accident hémolytique.
- Elle peut être prévenue par la transfusion de PSL dé-leucocytés et la sélection de PSL HLA-compatibles.

Elle est traitée par les antihistaminiques voire les corticoïdes

3-2-2 L'alloimmunisation anti-HLA

Les leucocytes contenus dans les CGR et les concentrés plaquet-taires sont susceptibles d'immuniser le receveur contre les Ag HLA. Les anticorps anti-HLA produits peuvent être à l'origine de mauvais rendement transfusionnel.

3-2-3 La réaction du greffon contre l'hôte (GVH)

C'est un accident rare, mais très grave. Il s'agit de l'attaque de l'organisme d'un receveur immunodéprimé par les cellules immunocompétentes stimulées (lymphocytes T) contenues dans le PSL transfusé.

Cliniquement, la GVH se manifeste sous une forme aiguë ou chronique.

Elle comporte une atteinte hépatique avec ictère et cytolysse, cutanée allant de l'érythrodermie au syndrome de Lyell, digestive avec diarrhée et saignement digestif.

Elle est prévenue par la transfusion de PSL irradiés chez les patients immunodéprimés.

3-2-4 L'œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel ou Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)

Il s'agit d'un accident rare, mais grave. Il est secondaire à une altération des cellules endothéliales pulmonaires rattachée à la présence dans le PSL d'anticorps anti-granuleux ou anti-HLA ou de substances biologiques

(cytokines, fractions lipidiques) relarguées par les cellules durant la conservation.

- L'accident survient 4 à 6 heures après la transfusion de PSL et se traduit par :
 - une détresse respiratoire aiguë avec hypoxie
 - un œdème pulmonaire non cardiogénique avec infiltrats alvéolaires et interstitiels bilatéraux diffus
 - fièvre, hypotension
- Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'anticorps anti-granuleux et/ou anti-HLA qui sont inconstamment retrouvés.
- La prévention repose sur l'éviction des femmes multipares du don, la transfusion de PSL déplasmatisés en cas de TRALI et le recours aux substituts de plasma.

3-2-5 Le purpura post-transfusionnel aigu

Complication rare, il est secondaire à la transfusion de concentré plaquettaire (ou de CGR contenant des plaquettes) chez un malade immunisé contre un antigène plaquettaire qu'il ne possède pas (généralement patient HPA-1b ayant des anti-HPA-1a). Cette transfusion de plaquettes incompatibles suscite un phénomène immunologique où les propres plaquettes du receveur sont détruites en même temps que les plaquettes transfusées.

Cet accident survient en général 8 à 15 jours après la transfusion chez un sujet polytransfusé ou une femme multipare. La thrombopénie est en général sévère responsable d'un syndrome hémorragique grave. La prévention repose sur la transfusion de plaquettes phéno-compatibles chez les patients immunisés.

3-3 LES REACTIONS ALLERGIQUES

Elles constituent les réactions les plus fréquentes en transfusion sanguine et sont le plus souvent bénignes. Elles surviennent pendant la transfusion ou 1 à 2 h après (dans les 24 h).

Sur le plan clinique, toutes les formes existent entre la simple réaction urticarienne et le choc anaphylactique mettant en jeu le pronostic vital :

- urticaire, érythème et prurit
- sensation de malaise, parfois d'oppression thoracique
- réaction anaphylactoïde avec bronchospasme et œdème de la glotte
- choc avec hypotension, tachycardie

Mécanismes invoqués :

- présence dans le plasma du receveur d'IgE réagissant contre les protéines du plasma contenu dans le PSL transfusé
- présence dans le plasma du donneur d'IgE dirigées contre un allergène du plasma du receveur
- réaction concomitante en terrain atopique
- réaction concomitante à une substance médicamenteuse ou alimentaire à laquelle le receveur a été exposé avant ou pendant la transfusion
- existence d'anticorps anti-IgA chez le receveur ayant un déficit en IgA

Conduite à tenir :

- arrêter la transfusion
- injection d'antihistaminiques et de corticoïdes
- rechercher un déficit en IgA et les anticorps anti-IgA si réaction de type-choc anaphylactique

Prévention :

- Prescription systématique d'antihistaminiques avant la transfusion
- Transfusion de CGR déplasmatisés chez les patients ayant déjà développé des réactions allergiques importantes sévères et résistantes à la prémédication ou ayant un déficit en IgA avec anticorps anti-IgA.

4-LES ACCIDENTS INFECTIEUX DE LA TRANSFUSION

4-1 LE CHOC SEPTIQUE OU ENDOTOXINIQUE

Accident **gravissime** secondaire à la transfusion d'un PSL contaminé par des bactéries : un germe Gram négatif le plus souvent.

La contamination bactérienne du produit sanguin peut être liée au matériel de prélèvement du donneur, à des mesures d'asepsie insuffisantes, au non-respect de la chaîne du froid ou des conditions de stockage des PSL, à l'ouverture d'un système clos ou à une bactériémie chez le donneur.

Signes cliniques

Ils sont d'apparition brutale généralement en cours de transfusion. Il peut s'agir de :

- frisson intense et prolongé avec ou sans fièvre
 - signes cutanés : cyanose et refroidissement des extrémités
 - signes digestifs : diarrhées, vomissements, douleurs abdominales
 - signes hémorragiques : tableau de CIVD
 - signes de défaillance circulatoire : collapsus
 - signes d'insuffisance rénale : oligoanurie
- Évolution souvent fatale.

Conduite à tenir

- Arrêter immédiatement la transfusion
- Entamer les mesures de traitement et de surveillance
- Réaliser le bilan nécessaire pour confirmer le diagnostic :
 - Adresser le PSL incriminé correctement clampé au plus vite au laboratoire de bactériologie pour examen direct et mise en culture
 - Prélever le patient pour pratiquer des hémocultures (souvent négatives, car choc toxique)
 - Éliminer une incompatibilité érythrocytaire

4-2 LA TRANSMISSION DES MALADIES INFECTIEUSES

4-2-1 Maladies bactériennes

La syphilis transfusionnelle

Agent causal : *Treponema Pallidum*

Tous les produits sanguins frais, conservés moins de 3 jours à + 4 °C ou -20 °C peuvent être vecteurs du tréponème. Actuellement, le risque majeur est associé aux concentrés plaquettaires.

Elle se manifeste après 1-4 mois d'incubation par une éruption généralisée avec fièvre et adénopathies. Le diagnostic est confirmé par la positivité de la sérologie (TPHA, VDRL)

La syphilis est dépistée systématiquement chez tout donneur de sang.

4-2-2 Maladies virales

a- Hépatites virales B et C

Agents en cause : virus de l'hépatite B (VHB) et virus de l'hépatite C (VHC)

Après une incubation de 30 à 150 jours pour l'hépatite virale B et de 4-12 semaines pour l'hépatite virale C, le tableau clinique est celui des formes cliniques des hépatites (asymptomatique, aiguë, chronique).

Les produits sanguins vecteurs sont tous les PSL non viroatténués. Les produits sanguins stables sont sans risque.

Le risque résiduel actuel de transmission des virus des hépatites est devenu très faible grâce aux mesures de prévention : sélection des donneurs, dépistage systématique de l'Ag HBs et des anticorps anti-VHC chez tout donneur de sang.

b- L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Actuellement le risque de transmission transfusionnel du VIH est également très réduit grâce au dépistage systématique chez les donneurs.

c- Autres infections virales

L'infection par le parvovirus B19 : elle est à redouter chez les receveurs immunodéprimés et les patients atteints d'anémie hémolytique chronique qui pourront développer une érythroblastopénie.

L'infection à cytomégalovirus (CMV) : grave chez les immunodéprimés. Elle peut être prévenue par la transfusion de PSL déleucocytés et/ou CMV négatif.

4-2-3 Les maladies parasitaires

a- Le paludisme transfusionnel :

le risque peut exister avec le PSL contenant des hématies (CGR et concentrés plaquettaires).

La prévention repose sur l'exclusion des donneurs ayant séjourné en zone d'endémie et le dépistage sérologique des donneurs à risque.

b- Autres parasitoses

La toxoplasmose (grave chez l'immunodéprimé), la trypanosomiase (Amérique latine)...

4-2-4 Les infections émergentes

- Le Virus West Nile (WNV).
- Les agents non conventionnels (« prions ») responsables de l'encéphalopathie spongiforme bovine ou variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

5-LES COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES ET DE SURCHARGE

5-1 LA SURCHARGE VOLÉMIQUE

Circonstances : transfusion rapide et/ou massive de produits sanguins, particulièrement chez un patient insuffisant cardiaque.

Clinique :

Au début : sensation d'oppression thoracique, céphalées, dyspnée, toux sèche.

Puis tableau d'œdème aigu du poumon (OAP) avec dyspnée, cyanose, turgescence des jugulaires, râles crépitants.

Conduite à tenir :

- arrêter la transfusion
- installer le malade en position assise
- administration de diurétiques (furosémide)

Prévention :

- Transfusion lente avec injection de diurétiques si besoin chez les patients exposés notamment les insuffisants cardiaques ou pulmonaire.
- Surveillance régulière du patient.

5.2 LA SURCHARGE EN CITRATE

Le citrate de la solution anticoagulante présente dans les PSL peut par chélation du calcium provoquer chez le receveur une acidose et une hypocalcémie.

Elle est observée essentiellement dans les transfusions massives de plasma.

Clinique : elle se manifeste par des paresthésies péri-buccales ou des tremblements, plus rarement une crise de tétanie voire des troubles du rythme cardiaque.

Conduite à tenir :

- arrêt de la transfusion
- injection de gluconate de calcium à 10 % en IV lente
- reprise plus lente de la transfusion

Prévention :

- éviter les transfusions rapides
- injection préventive de Ca²⁺ dans les transfusions à risque

5.3 LA SURCHARGE POTASSIQUE

Pendant la conservation, le potassium (K⁺) fuit progressivement des hématies et augmente la kaliémie du produit sanguin.

La surcharge potassique s'observe essentiellement lors des transfusions massives de sang conservé particulièrement chez l'insuffisant rénal qui a déjà une kaliémie élevée.

5-4 L'HÉMOCHROMATOSE SECONDAIRE

Un CGR apporte 200 à 250 mg de fer.

Chez les polytransfusés (thalassémique, syndromes myélodysplasiques...), il existe un risque de surcharge en fer lequel peut se déposer au niveau des tissus de divers organes : foie, rate, pancréas, et cœur

Clinique : hépatosplénomégalie, diabète, pigmentation cutanée..

Prévention : chélation du fer systématiquement associée aux transfusions

Déféroxamine : voie injectable

Défériprone, déférasirox : voie orale

Pour en savoir plus : www.dondusang.tn

ANNEXE : FICHE D'INCIDENT TRANSFUSIONNEL (FLT)

1- Structure déclarante

1 - 1 Etablissement de soins :

1 - 2 Service :

Unité :

2- Patient

2 - 1 Nom, nom de jeune fille, prénom :

Dossier médical N°:

2 - 2 Date de naissance :

Sexe: M F

2 - 3 Diagnostic médical :

2- 4 Antécédents :

Obstétricaux Non Oui Préciser :

Transfusionnels Non Oui Préciser :

Chirurgicaux Non Oui Préciser :

Autres (préciser) :

3- Contrôles prétransfusionnels

3 - 1 Groupage sanguin ABO et Rh :

3 - 2 Phénotype : C c E e Kell Autres :

3 - 3 RAI : Non Oui Date : Résultat :

3 - 4 Ag HBs : Non Oui Date : Résultat :

Anti-HCV : Non Oui Date : Résultat :

Anti-HIV : Non Oui Date : Résultat :

3 - 5 Epreuve de compatibilité au laboratoire : Non Oui Date : Résultat :

3 - 6 Contrôle ultime au lit du malade : Non Oui Date : Résultat :

4- Transfusion sanguine

4 - 1 Date et heure de la transfusion sanguine :

4 - 2 Transfusion Sanguine : homologue autologue Volume transfusé :

4 - 3 Indication (s) de la transfusion sanguine :

5- Produit(s) sanguin(s) susceptible(s) d'avoir causé l'incident (transfusionnel)

Nature du produit et qualification	Numéro de poche	Groupe sanguin	ETS producteur	Imputabilité de l'incident*

* 1 : douteux

2 : possible

3 : vraisemblable

4 : certain

6- Incident transfusionnel

6 - 1 Incident survenu pendant la transfusion sanguine après la transfusion sanguine = Délai :

6 - 2 Gravité de l'incident transfusionnel 1 _ 2 _ 3 _ 4

- 1 : absence de menace vitale immédiate ou à long terme (frissons-hyperthermie, urticaire...)
 2 : morbidité à long terme (maladies virales, paludisme...)
 3 : menace vitale immédiate (état de choc, détresse respiratoire...)
 4 : décès

6 - 3 Manifestations cliniques et/ou biologiques :

Agitation <input type="checkbox"/>	Fièvre <input type="checkbox"/>	Nausées/vomissements <input type="checkbox"/>
Angoisse <input type="checkbox"/>	Frisson <input type="checkbox"/>	OAP <input type="checkbox"/>
Choc <input type="checkbox"/>	Hémoglobinurie <input type="checkbox"/>	Oligo-anurie <input type="checkbox"/>
Douleur <input type="checkbox"/>	Hypo TA <input type="checkbox"/>	S. hémorragique diffus <input type="checkbox"/>
Préciser :	Ictère <input type="checkbox"/>	Sueurs <input type="checkbox"/>
Dyspnée <input type="checkbox"/>	Malaise <input type="checkbox"/>	Urticaire <input type="checkbox"/>
Autres manifestations (préciser) :		

6 - 4 Diagnostic suspecté ou retenu :

INCIDENT IMMEDIAT (dans les 8 jours)	INCIDENT RETARDE
Manifestations allergiques :	Sérologie positive (négative avant transfusion) :
‡ Réactions allergiques	‡ VHC
‡ Réactions anaphylactiques	‡ VHB
‡ Choc anaphylactique	‡ VIH
Incompatibilité immunologique :	‡ Autres virus (préciser)
‡ ABO <input type="checkbox"/> ‡ RH <input type="checkbox"/>	‡ Syphilis
‡ Autres systèmes (préciser)	‡ Paludisme
Inefficacité transfusionnelle	‡ Parasitaire (préciser)
Infection bactérienne :	‡ Bactérienne (préciser)
‡ Culture positive (préciser)	Autres infections (préciser)
‡ Culture en cours	Réaction du greffon contre l'hôte
Surcharge volémique	Allo-immunisation :
Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)	‡ Anti-érythrocytaire (RAI positive)
Complications métaboliques	‡ Anti-HLA
Purpura post-transfusionnel	‡ Autres (préciser)
Autres (préciser)	Hémochromatose
Inconnu	Autres (préciser)

Date :.../.../...

Nom, prénom, signature et cachet du médecin responsable de la transfusion sanguine

TESTS D'AUTO EVALUATION

1) -Parmi les propositions suivantes la (ou lesquelles) représente un accident transfusionnel immédiat :

- A- Le choc endotoxinique
- B- La réaction frisson-hyperthermie
- C- L'alloimmunisation anti-HLA
- D- La séroconversion virale
- E- Le TRALI

2) -Parmi les propositions suivantes concernant la GVH post-transfusionnelle la (ou lesquelles) est (sont) vraie(s) :

- A- Il s'agit d'un accident bénin
- B- Il s'agit d'un accident fréquent
- C- Elle survient chez les patients immunodéprimés
- D- Elle survient chez les patients déficitaires en IgA
- E- Elle est prévenue par l'irradiation des PSL

3) -L'hémochromatose :

- A- Survient chez les polytransfusés
- B- Fait suite aux transfusions itératives de plaquettes
- C- Est un accident immédiat de la transfusion
- D- Est un accident immunologique de la transfusion
- E- Est prévenue par la déleucocytation des PSL

4)- La surcharge en citrate

- A- Survient surtout chez l'immunodéprimé
- B- Peut être responsable d'hyperkaliémie
- C- Engendre une hypercalcémie
- D- Se manifeste au début par des tremblements
- E- Est prévenue par la déleucocytation

5) -Le TRALI :

- A- Correspond à un œdème de surcharge
- B- Est une réaction fréquente
- C- Survient chez les déficitaires en Ig A
- D- Survient généralement à J7 post transfusionnel
- E- Est un accident immunologique de la transfusion

6)- Parmi les propositions suivantes concernant l'accident hémolytique retardé la ou lesquelles est (sont) vraie (s) :

- A- IL est généralement lié à des anticorps anti-HLA
- B -Il survient quelques jours après la transfusion
- C- Il est prévenu par le lavage des PSL
- D- Il se manifeste par une hémolyse intratissulaire
- E- La RAI est positive

7- Parmi les propositions suivantes concernant l'incompatibilité ABO la (lesquelles) est (sont) vraie(s) :

- A- Il s'agit d'un accident bénin
- B- Il survient suite à une transfusion de plaquettes
- C- Il se manifeste par une hémolyse intravasculaire
- D- Est un accident retardé de la transfusion
- E- Peut être prévenu par le test ultime au lit du malade

1- A, B, E
2- C, E
3- A
4- D
5- E
6- B, D, E
7- C, E

Réponses

ANEMIES MICROCYTAIRES

Pré-requis

1. Globule rouge : structure et physiologie
2. Métabolisme du fer (annexe 5)
3. Hémogramme normal et pathologique
4. Sémiologie des anémies

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir une anémie microcytaire et hypochrome
2. Citer les 4 mécanismes des anémies microcytaires
3. Identifier les signes cliniques de sidéropénie
4. Interpréter un bilan martial :
 - Un taux de fer sérique
 - Un coefficient de saturation de la sidérophiline
 - Un chiffre de ferritinémie
5. Citer les mécanismes responsables d'une anémie ferriprive.
6. Rechercher une étiologie d'une anémie ferriprive.
7. Traiter une anémie ferriprive.

1. DÉFINITION

L'anémie est définie par la baisse du taux de l'hémoglobine :

<13g/dl chez l'homme

<12g/dl chez la femme et l'enfant

<10.5 g/dl chez la femme enceinte

<14g/dl chez le nouveau-né

Une anémie microcytaire est une anémie avec un volume globulaire moyen (VGM) inférieure aux limites de la normale (<80 fl).

2. MÉCANISME :

Une anémie microcytaire est une anémie due à une insuffisance de synthèse de l'hémoglobine soit par :

- **Carence en fer** : anémie par carence martiale = anémie ferriprive.
- **Séquestration du fer par les macrophages** : anémies inflammatoires.
- **Déficit de synthèse d'une des chaînes de la globine** : thalassémies.
- **Trouble de synthèse de l'hème** : anémies sidérolastiques.

3. ANÉMIE FERRIPRIVE :

3.1. DIAGNOSTIC POSITIF :

a. Les signes cliniques : le début est progressif et insidieux :

a.1. Le syndrome anémique :

- longtemps bien toléré
- Asthénie d'aggravation progressive
- signes de souffrance cardio-respiratoire :
 - dyspnée d'effort puis dyspnée permanente
 - souffle systolique fonctionnel apexien sans irradiation
 - tachycardie
- ECG : troubles ischémiques, inversion de l'onde T (sujet âgé)
- troubles neuro-sensoriels : céphalées, vertiges, lipothymies bourdonnement d'oreilles.

L'examen physique : pâleur des téguments et des muqueuses

a.2. Les signes de sidéropénie :

Ils sont spécifiques de la carence martiale. Ils s'observent chez des malades dont l'anémie évolue depuis plusieurs années.

- **Les anomalies des phanères :**

- Les ongles sont fins, mous, cassants, d'abord aplatis puis relevés latéralement perdant leur convexité naturelle pour réaliser l'aspect en petite cuillère ou la koïlonychie.
- Les cheveux sont secs, cassants avec chute fréquente.

-Les anomalies des muqueuses :

- Glossite : langue lisse, décapillée, brillante.
- Stomatite angulaire : perlèche (fissuration des commissures labiales).
- Gastrite atrophique.
- Syndrome de Plummer-Vinson : chez la femme de plus de 40 ans, ayant une carence martiale, se manifeste par une dysphagie haute d'abord modérée et intermittente puis devenant permanente, évoluant en un rétrécissement du haut œsophage avec risque de cancérisation.

a.3.Splénomégalie :

10 % des cas. Plus fréquente chez l'enfant.

b.Les anomalies hématologiques et biochimiques :

b. 1. L'hémogramme :

- Anémie
- Microcytose (VGM < 80 fl)
- Diminution des CCMH et TCMH = hypochromie
- Réticulocytes < 120 000/mm³
- Les GB normaux ou leucopénie
- Les plaquettes normales ou hyperplaquettose

Le frottis sanguin : anisocytose, microcytes, annulocytes, poïkilocytose, hématies cibles et hypochromie.

b.2.Bilan martial :

- Le fer sérique : est franchement abaissé : < 60 µg/100ml (normal = 100 ± 30 µg/100ml)
- CTF : est franchement augmentée : 450 à 600 µg/ml (normal = 300µg/100 ml)
- Coefficient de saturation de la sidérophiline très diminué.
- Ferritinémie : diminuée < 10 µg/l (normal = 80 à 250 µg/l)

3-2 DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE :

L'enquête étiologique est indispensable et repose sur l'interrogatoire, l'examen physique et les examens complémentaires. Quatre mécanismes étiologiques sont incriminés :

a. La carence martiale par pertes chroniques :

Hémorragies minimes et répétées sont retrouvées dans 90 % des cas.

Les hémorragies sont parfois évidentes à l'interrogatoire, mais parfois uniquement décelées par des examens spécialisés.

a.1.Les hémorragies d'origine gynécologique chez la femme en période d'activité génitale doivent être explorées par un examen spécialisé et peuvent être en rapport avec :

- Le port d'un stérilet
- Un dérèglement hormonal
- Un Fibrome utérin
- Un cancer du col ou du corps utérin

a.2.Les hémorragies d'origine digestive :

La fibroscopie gastrique, la rectoscopie et la colonoscopie sont des examens essentiels dans l'exploration des anémies ferriprives de la femme âgée, de la femme jeune n'ayant pas de saignement gynécologique et chez

l'homme. Ces examens permettent en effet d'identifier l'hémorragie, de localiser son siège et sa cause :

Les principales étiologies sont :

- Les varices œsophagiennes
- Les gastrites médicamenteuses
- Les ulcères gastro-duodénaux
- Les cancers digestifs (adénocarcinomes ou lymphomes)
- La hernie hiatale
- Les angiomes du grêle
- La Rectocolite Ulcérohémorragique (RCH)
- Les parasites entraînant des saignements digestifs : ankylostomiase, anguillulose.
- Les hémorroïdes

a.3.Autres types de saignements :

- Maladies de l'hémostase (thrombopathie, purpura thrombopénique périphérique chronique, hémophilie, maladie de Willebrand...)
- Hématuries
- Épistaxis répétées (maladie de Rendu-Osler).
- Hémodialyse chronique.
- Dons de sang fréquents et répétés.
- Scarifications volontaires et répétées.

b. La carence martiale d'apport :

Elle constitue l'étiologie la plus fréquente des anémies ferriprives du nourrisson. Elle survient chez le nourrisson au 2^e trimestre sous régime lactofarineux non enrichi en fer, souvent favorisée par la prématurité, la gémellité et la carence martiale maternelle. Elle peut retentir sur le développement psychomoteur de l'enfant.

La carence d'apport est aussi incriminée chez :

- Le sujet âgé socialement démuné.
- Les populations sous-alimentées.
- Au cours de l'anorexie mentale.

c. La carence martiale par accroissement des besoins :

Elle se voit essentiellement en cas de Grossesses multiples, surtout rapprochées.

d.La carence martiale par malabsorption :

C'est le mécanisme incriminé dans les situations suivantes :

- Gastrectomie totale ou partielle avec gastrite atrophique.
- Syndrome de malabsorption d'origine grêlique (carence mixte en fer-folates ou en vit B12) :
 - Résection étendue
 - Maladie cœliaque
 - Tuberculose, maladie de Crohn
 - Géophagie

3.3. TRAITEMENT :

Il repose **obligatoirement** sur les 2 volets suivants :

a. Le traitement de la cause :

chaque fois qu'elle est accessible à un traitement médical ou chirurgical afin d'éviter la récurrence de la carence martiale après l'arrêt du traitement.

Par exemple :

- Traitement médical d'un ulcère gastrique.
- Traitement chirurgical d'un cancer colique
- Ablation d'un dispositif intra-utérin.

b. Le traitement de la carence martiale :

a pour objectif de corriger les anomalies hématologiques et de reconstituer les réserves en fer de l'organisme. Il repose sur l'apport de sels de fer ferreux.

• Voie d'administration :

- Voie orale
- Le fer injectable (I.M) n'est utilisé qu'à titre exceptionnel en cas de malabsorption.

• Posologie

- Adulte : 100 – 200 mg de fer métal/j
- Enfant : 3 –5 mg/kg/j

• Effets secondaires :

- Coloration noire des selles, à ne pas confondre avec un melæna
- Troubles digestifs possibles (nausées, diarrhée, constipation, douleurs épigastriques).
- Accidents graves par ingestion massive de fer chez le jeune enfant (troubles digestifs et neurologiques)

c. Surveillance du traitement :

• Critères d'efficacité :

Crise réticulocytaire après 5 – 8 j de traitement, témoin de l'efficacité du traitement martial.

- Se corrigent successivement :
- Le taux d'Hb
- La microcytose (VGM)
- Le fer sérique
- La CTF
- La ferritinémie : seule la normalisation de ce dernier paramètre permet de s'assurer que les réserves en fer de l'organisme ont été reconstituées et que le traitement martial peut être arrêté.

• Durée du traitement : 3 à 4 mois

• Surveillance après l'arrêt du traitement :

- Un contrôle biologique est nécessaire 2 à 4 mois après l'arrêt du traitement pour s'assurer de l'absence de récurrence de la carence martiale.

d. Traitement préventif des carences martiales :

Les sujets à risque sont :

- Les femmes en période d'activité génitale notamment en cas de grossesses répétées et rapprochées et durant le dernier trimestre.
- Les nourrissons, surtout en cas de prématurité, de prématurité.

Les mesures préventives sont essentiellement :

- La diversification précoce de l'alimentation des nourrissons et l'utilisation de lait enrichi en fer.
- La prescription systématique de fer chez les prématurés de quelques semaines à partir de l'âge de 1 mois.
- La prescription de fer au cours du dernier trimestre de la grossesse dans les populations exposées (grossesses multiples).

4. ANÉMIE INFLAMMATOIRE :

- L'anémie inflammatoire peut accompagner toutes les maladies infectieuses et chroniques particulièrement, inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde...), les maladies du système et les cancers.
- **Le mécanisme est complexe** et est lié essentiellement à la séquestration du fer par les macrophages (excès de synthèse hépatique d'hepcidine).
- Elle est modérée au début, elle est d'abord normochrome, normocytaire arégénérative, mais, si la cause persiste, elle peut devenir microcytaire hypochrome. Elle est souvent associée à une polynucléose neutrophile et une thrombocytose.
- Le diagnostic doit être étayé par le contexte clinique et biologique : syndrome inflammatoire biologique avec : VS accélérée, hyper alpha-2 globulinémie, hyperfibrinémie et élévation de la CRP.
- Le bilan martial montre :
 - Un fer sérique bas.
 - La CTF est normale ou diminuée
 - La ferritinémie est augmentée
 - Le traitement est essentiellement étiologique.

5. AUTRES ANÉMIES MICROCYTAIRES :

5.1. LES SYNDROMES THALASSÉMIQUES (voir cours anémies hémolytiques constitutionnelles)

5.2. LES ANÉMIES SIDÉROBLASTIQUES :

Elles sont très rares et sont dues à une insuffisance de synthèse de l'hémoglobine par anomalies de synthèse de l'hème. L'anémie peut être normocytaire, macrocytaire ou microcytaire. Le taux sérique du fer est normal ou élevé.

Le myélogramme avec la coloration de Perls met en évidence des sidéroblastes en couronne (érythroblastes avec des grains de fer entourant le noyau comme une couronne) traduisant une accumulation de fer dans les mitochondries

Le risque d'hémochromatose est important dans les formes chroniques d'autant que l'érythropoïèse inefficace entraîne une hyperabsorption digestive du fer.

a. Anémies sidéroblastiques acquises :

a.1. Toxiques

- Saturnisme (intoxication au plomb)
- Alcoolisme aigu
- Les antituberculeux : Isoniazide

a.2. Idiopathiques : se voient surtout chez le sujet âgé et font partie des syndromes myélodysplasiques.

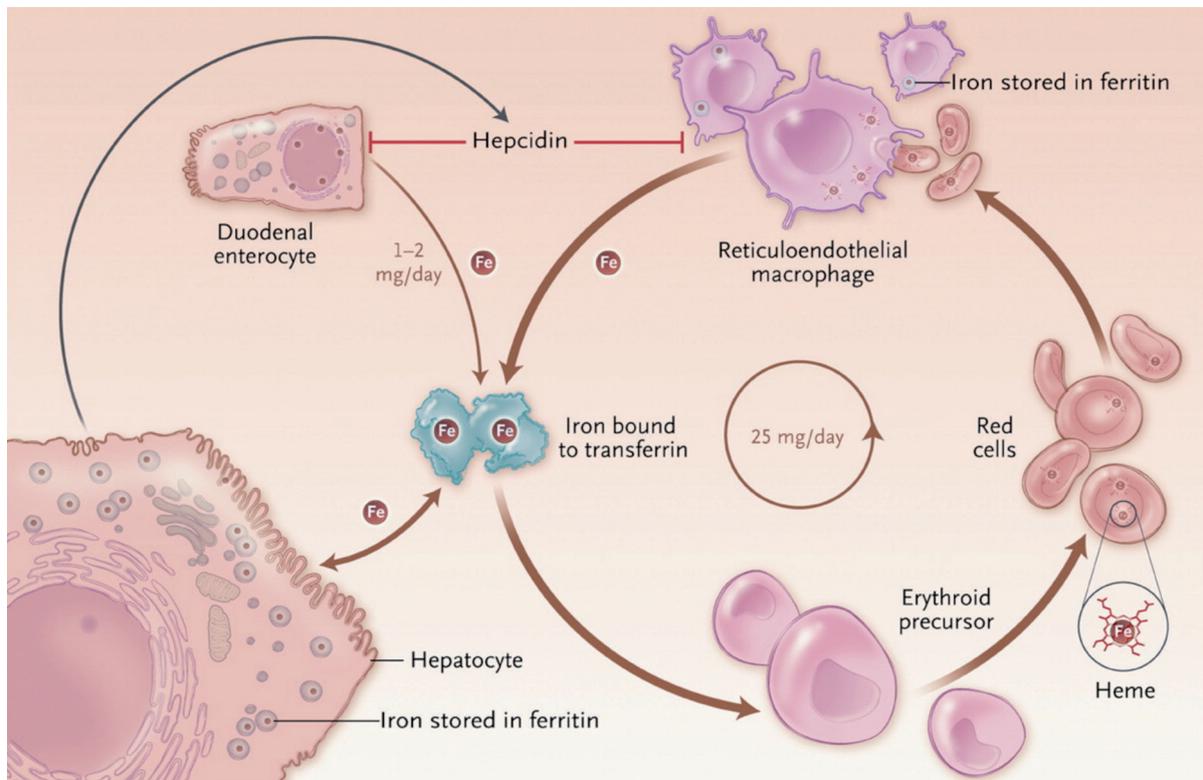
a.3. Associées à diverses hémopathies

- Les syndromes myéloprolifératifs
- L'érythroleucémie (LAM6)
- La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC).

b. Anémies sidéroblastiques congénitales.

ANNEXE 5. MÉTABOLISME DU FER

(Référence : N Engl J Med 2012; 366:348-59.)



Commentaire :

Les entérocytes duodénaux absorbent environ 1 à 2 mg de fer par jour pour compenser les pertes. Le Fer absorbé circule lié à la transferrine et est utilisé principalement par les précurseurs érythroïdes dans la synthèse de l'hème. Les macrophages du système réticuloendothélial captent le fer libéré par les érythrocytes sénescents (hémolyse physiologique) pour l'exporter dans la circulation ou le conserver dans la ferritine. Les hépatocytes sont un autre site de stockage du fer sous forme de ferritine et le site principal de production de l'hormone peptidique l'hepcidine. L'hepcidine bloque la libération de fer des entérocytes et des macrophages.

LES ANÉMIES MACROCYTAIRES

Pré-requis

- 1- Métabolisme de la vitamine B12 et des folates (annexe 6)
- 2- Hémogramme normal et pathologique
- 3- Sémiologie des anémies

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir une anémie macrocytaire
- 2- Procéder à une démarche diagnostique d'une anémie macrocytaire
- 3- Définir une anémie mégaloblastique
- 4- Identifier un syndrome neuro-anémique.
- 5- Citez les causes d'une carence en B12 et d'une carence en folates.
- 6- Définir une maladie de Biermer
- 7- Traiter une anémie de Biermer.
- 8- Traiter une anémie par carence en folates.

Une anémie macrocytaire est une anémie avec un volume globulaire moyen (VGM) \rightarrow $100 \mu^3$ ou fl chez l'adulte. La macrocytose est physiologique chez le nouveau-né. Une fausse macrocytose peut être observée dans certaines situations (Immunoglobuline monoclonale, agglutinine froide). Une enquête étiologique est indispensable (algorithme)

- Elle peut être **régénérative** (Réticulocytes $> 120000/\text{mm}^3$). Les principales causes sont : une hémorragie aiguë, les anémies hémolytiques et la régénération d'une anémie centrale.

- Elle peut être **arégénérative**, liée à un défaut de synthèse de l'ADN. En l'absence d'étiologie connue parmi les causes suivantes :

- Hypothyroïdie
- Affections hépatiques : cirrhose, hépatite chronique
- Alcoolisme
- Médicamenteuses : antinéoplasiques, immunosuppresseurs...

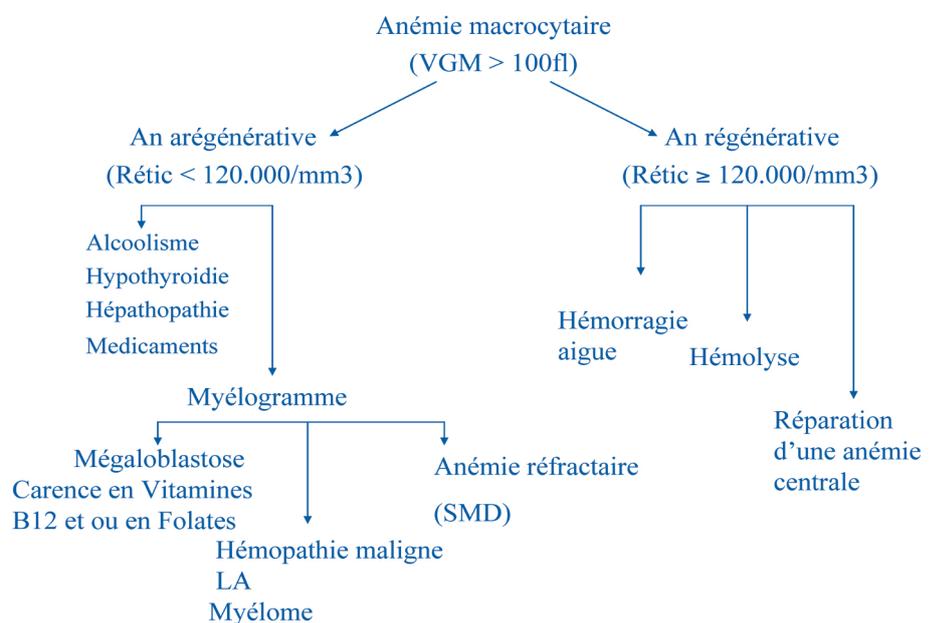
Elle constitue une indication à la réalisation d'un myélogramme qui permet de distinguer :

- **Les anémies mégaloblastiques** : les anémies macrocytaires associées à une mégaloblastose médullaire
- Les autres causes d'anémies macrocytaires arégénératives :
 - Les syndromes myélodysplasiques
 - Certaines hémopathies peuvent s'accompagner d'une macrocytose (Leucémie aiguë myéloïde, Myélome multiple, Aplasie médullaire).

LES ANÉMIES MÉGALOBLASTIQUES

1. DÉFINITION ET GÉNÉRALITÉS :

Elles sont définies par la présence de mégalo blastes dans la moelle osseuse. Elles correspondent à un trouble de synthèse de l'ADN qui entraîne un ralentissement des divisions cellulaires alors que celle de l'ARN est conservée. Ceci entraîne un asynchronisme de maturation entre



Algorithme : Orientation étiologique devant une anémie macrocytaire

le noyau et le cytoplasme des érythroblastes expliquant la grande taille de ces derniers (mégalo-blastes) et des autres cellules.

Le trouble de synthèse de l'ADN est responsable d'une érythropoïèse inefficace avec avortement intra médullaire. Cette anomalie touche l'ensemble du système hématopoïétique ainsi que les tissus à renouvellement rapide (épithéliums des muqueuses, peau, phanères).

Elles sont dans la majorité des cas secondaires à une carence en Vitamines B12 (cobalamines) et/ou en vitamine B9 (folates) qui sont nécessaires pour la synthèse de l'ADN (schéma 2).

- **La vitamine B12** est présente dans la viande, le poisson, les abats, les œufs et les laitages, elle est absorbée au niveau de l'**iléon terminal** à condition qu'elle soit associée au **facteur intrinsèque** sécrété par les cellules fundiques gastriques. Les réserves de l'organisme assurent les besoins durant 4 à 5 ans. La vitamine B12 est nécessaire pour la synthèse de S- adénosyl méthionine (SAM), constituant de la myéline. Une carence en vitamine B12 est à l'origine de trouble neurologique.
- **La vitamine B9 ou folates** est présente dans les légumes, les fruits et le foie, elle est absorbée au niveau du jéjunum proximal. Les réserves de l'organisme assurent les besoins durant 3-4 mois uniquement. Les carences en folates sont les plus fréquentes.

2. DIAGNOSTIC POSITIF :

2-1- Signes cliniques communs aux carences en vitamines B12 et folates :

a-un syndrome anémique

Les signes cliniques d'anémie s'installent insidieusement et progressivement :

- l'asthénie
- la dyspnée notamment à l'effort
- la tachycardie
- la pâleur cutanée et muqueuse

Dans les anémies sévères, on peut noter :

- une polypnée
- un souffle systolique fonctionnel.
- des œdèmes des membres inférieurs
- et des signes liés à l'hypoxie du cerveau (céphalée, vertiges, bourdonnement d'oreilles, mouches volantes).

b-des signes digestifs :

- Des troubles digestifs non spécifiques : troubles dyspeptiques, diarrhée, œsophagite..
- **La glossite de Hunter** : langue décapillée et d'aspect vernissé, avec brûlures au contact de certains aliments est fréquente.

2-2- Manifestations cliniques propres à la carence en Vitamine B12 ou syndrome neuro-anémique :

Ce syndrome neuro-anémique se voit essentiellement dans les carences en vit B12. Il semble dû à défaut de synthèse de S- adénosyl méthionine (SAM) entraînant démyélinisation. Il associe à l'anémie macrocytaire un tableau de sclérose combinée de la moelle :

- un syndrome cordonal postérieur : avec des paresthésies des extrémités (signe le plus précoce), un signe de Romberg, des troubles de l'équilibre, une diminution du sens de position des orteils dans l'espace.

- un syndrome pyramidal : souvent limité au signe de Babinski et aux réflexes vifs, mais risquant de se compliquer de déficits moteurs plus au moins réversibles.
- parfois des neuropathies périphériques, rarement des signes psychiatriques.

Dans les carences en Folates, les signes neurologiques sont le plus souvent limités à des neuropathies périphériques et/ou des signes psychiques.

2-3- Signes biologiques :

2-3-1 Signes hématologiques :

a- Hémogramme :

- Anémie macrocytaire normochrome arégénérative (VGM parfois >120 fl).
- Leucopénie, Neutropénie et thrombopénie modérées
- l'indice de distribution des volumes des globules rouges (IDR) est généralement augmenté > 15 témoins d'une anisocytose.
- Anomalies morphologiques sur le frottis de sang :
 - Aniso-poïkilocytose, macrocytes, ovalocytes, crops de Jolly (débris nucléaires), anneau de Cabot (vestiges du fuseau).
 - Polynucléaires polysegmentés
 - Plaquettes géantes

b- Myélogramme :

- Doit être pratiqué avant tout traitement vitaminique +++
- La moelle osseuse est riche avec un excès d'érythroblastes immatures (érythroblastose), de grande taille d'où les termes de mégalo-blastes et anémie mégalo-blastique. Les mégalo-blastes se caractérisent par un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique. Le noyau garde une chromatine fine et peu condensée à tous les stades de maturation alors que la maturation du cytoplasme est normale. Les précurseurs de la lignée granuleuse sont aussi de grande taille (myélocytes et métamyélocytes géants).

2-3-2 Autres signes :

- bilirubinémie libre (non conjuguée indirecte) et LDH modérément élevées, témoignant de l'avortement intra médullaire.

2-3-3- Dosages vitaminiques = apportent la preuve d'une carence vitaminique :

	Taux normal	Carence en B12	Carence en folates
Vit. B12 sérique	200-500 ng/l	très diminuée	normale
Folates sériques	12 µg/l	N ou ↗	très diminués
Folates érythrocytaires	> 200µg/l	Diminués*	très diminués

* La vit B12 est nécessaire à l'incorporation des folates dans les cellules (Schéma 2)

3. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE :

3.1. Carences en Vit B12 :

3-1-1 Carence d'apport : exceptionnelle

En effet les réserves hépatiques en B12 (1000 fois supérieures aux besoins quotidiens moyens) accordent une autonomie d'environ 5 ans.

3-1-2) Carences d'absorption :

a-Causes gastriques :

a-1- La maladie de Biermer :

- C'est une **gastrite atrophique auto-immune** avec apparition d'auto-anticorps anti-facteur intrinsèque et/ou anticorps anti-cellules pariétales gastriques.
- Elle est plus fréquente chez la femme au-delà de 50 ans. Elle peut être associée à **d'autres affections auto-immunes** (myxœdème, thyroïdite d'Hashimoto, diabète, vitiligo, anémie hémolytique, etc..).
- Clinique : syndrome neuro-anémique, glossite,
- **Le diagnostic positif :**

- **Dosage vitaminique** : carence en vitamine B12

- **Bilan auto-immun+++ :**

La présence d'anticorps anti facteur intrinsèque est spécifique, mais peu sensible, au contraire la présence d'anticorps anti cellules pariétales gastriques est sensible, mais peu spécifique.

- **La fibroscopie gastrique** avec biopsies montre une **gastrite atrophique fundique**.

- Le tubage gastrique, met en évidence une achlorhydrie ou hypochlorhydrie résistante à l'histamine et une absence de sécrétion de FI.

- **Le test de shilling** (souvent abandonné) : test qui explore l'absorption de vitamine B12 radiomarquée au Cobalt. Le passage urinaire de vit B12 marquée est nulle ou faible corrigée par l'adjonction de facteur intrinsèque.

- **Traitement** (voir chapitre traitement) : vitamine B12 injectable **à vie**
- **Une surveillance gastrique** (tous les 2 à 3 ans) s'impose étant donné le risque accru de dégénérescence cancéreuse.

a-2 Autres causes gastriques :

- Gastrectomies totales
- Gastrectomies partielles avec gastrite atrophique du moignon
- Non-dissociation de la vit B12 des protéines alimentaires.

a-3 Causes intestinales ou pancréatiques

- Résection iléale étendue
- Pullulation microbienne sur anse borgne
- Affections iléales : Crohn, tuberculose, lymphomes malins.
- Insuffisance pancréatique
- Causes médicamenteuses : néomycine, colchicine.

3-1-3 Causes congénitales de malabsorption de vitamine B12

Elles se manifestent tôt dans la vie :

- **Déficit congénital en facteur intrinsèque** : absence d'atrophie gastrique et d'auto-anticorps (contrairement à la maladie de Biermer). Le test de shilling est perturbé et corrigé par l'adjonction de facteur intrinsèque.

- **La maladie d'Immerslund** : sa transmission est autosomale récessive. Le facteur intrinsèque est normal, il existe une anomalie du récepteur iléal, la cubiline, pour le complexe (B12 - facteur intrinsèque). Le test de Schilling est perturbé non corrigé par l'adjonction de FI.

3-2 CARENCE EN FOLATES :

3-2-1 Carence d'apport : fréquente

- Dénutrition des sujets âgés, malnutrition
- Alcoolisme,
- Mauvaises habitudes alimentaires (absence de crudités, ébullition et cuisson prolongées).

3-2-2 Carence par malabsorption :

- Maladies du jéjunum et de l'intestin : maladie cœliaque, résections du grêle, affections iléales, etc. Le diagnostic est évoqué sur la constatation d'autres signes de malabsorption
- Médicaments : hydantoïne, gardenal.

3-2-3 Augmentation des besoins

- grossesses (surtout répétées et rapprochées ou chez des femmes malnutries).

3-2-4 Iatrogène (médicaments antagonistes) :

- Méthotrexate®, hydréa, purinéthol
- Bactrim® (triméthoprim), Pyriméthamine, Triamtérène: L'adjonction de **l'acide folinique** évite la toxicité hémato-logique du médicament.

4 - TRAITEMENT DES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES PAR CARENCE :

4-1 Traitement des carences en Vit B12 :

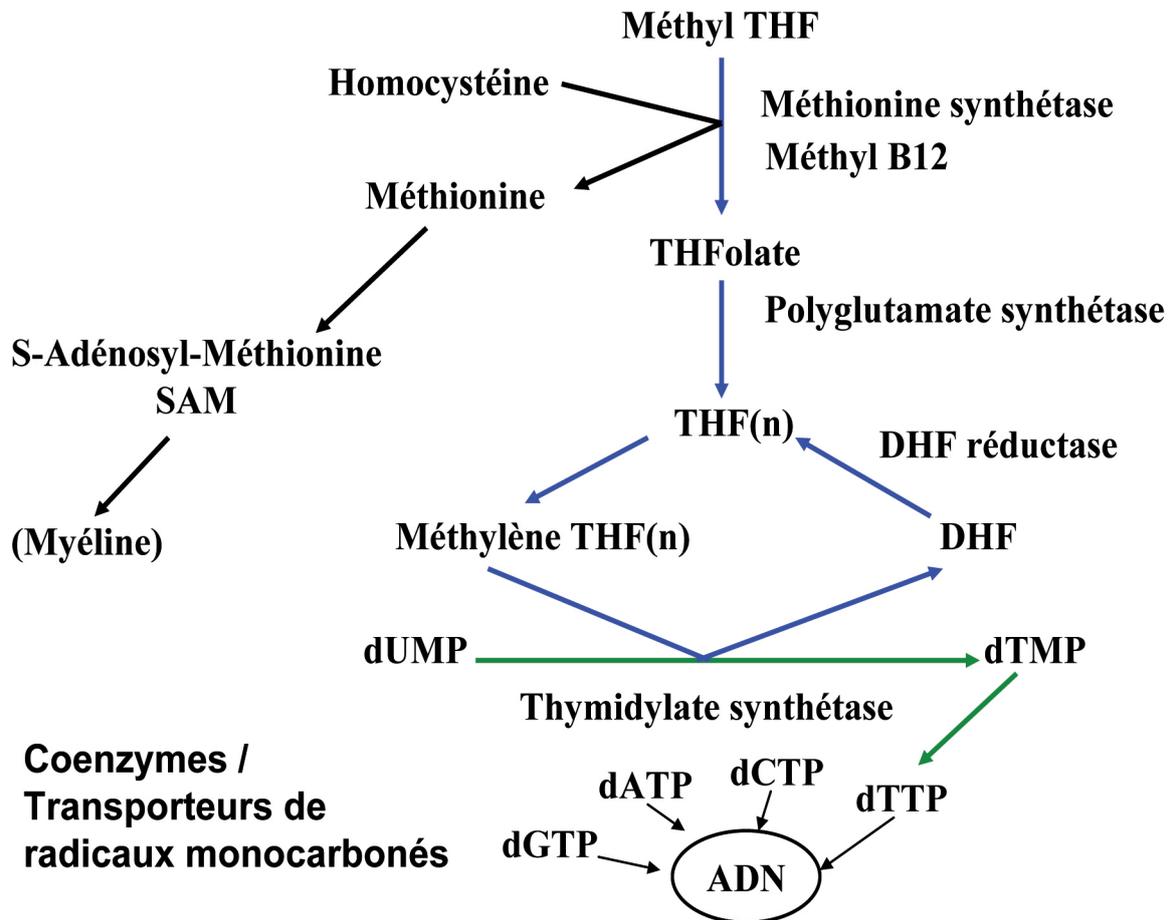
- **Traitement d'attaque** : hydroxocobalamine 1000 gamma/jour x 10 jours ou 1000 gamma/2 jours x 5 semaines, toujours par voie intramusculaire, pour la réplétion des réserves puis **une fois par mois à vie** +++(sinon risque de troubles neurologiques irréversibles).
- **Traitement préventif++** : vit B12 IM à vie, après gastrectomie ou résection iléale
- **Traitement associé** : traitement martial si apparition d'une microcytose au cours du traitement, démasquant une carence martiale associée.

4-2 Traitement des carences en folates :

- **Acide folique (foldine®)** : 5 mg/j per os suffit pour corriger l'anémie et la réplétion des réserves. Il doit être associé au **traitement de la cause**. Un traitement d'entretien est nécessaire à vie lorsque la cause est incurable.
Un traitement préventif est recommandé : chez les femmes enceintes multipares des milieux défavorisés, dans les hémolyses chroniques surtout constitutionnelles
- **Acide folinique injectable** (IM ou IV, Ap à 5, 50 mg) : indiqué dans les grandes malabsorptions digestives (Un traitement d'entretien est nécessaire à vie lorsque la cause est incurable), dans les alimentations parentérales totales et pour la neutralisation d'un traitement antifolique.

ANNEXE 6. RÔLES DE LA VITAMINE B12 ET DES FOLATES DANS LA SYNTHÈSE DE L'ADN

Fonctions de la vitamine B12 et des Folates



INTRODUCTION AUX ANÉMIES HÉMOLYTIQUES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Distinguer une hémolyse physiologique d'une hémolyse pathologique
- 2- Énumérer les différents mécanismes de l'hémolyse pathologique
- 3- Décrire le devenir de l'hémoglobine au cours de l'hémolyse pathologique
- 4- Identifier un tableau clinique d'une hémolyse aiguë intravasculaire
- 5- Identifier un tableau clinique d'une hémolyse aiguë intratissulaire

1. DÉFINITION :

- Hémolyse physiologique = destruction, par phagocytose, des globules rouges (GR) dont la durée de vie a atteint une moyenne de 120 jours.
- Hémolyse pathologique = un raccourcissement de la durée de vie des GR et leur destruction exagérée dépassant les capacités compensatrices de l'érythro-poïèse.

2. HÉMOLYSE PHYSIOLOGIQUE :

Elle survient après un vieillissement des GR qui se traduit par des modifications des lipides membranaires, un épuisement enzymatique et une altération de la pompe Na⁺/K⁺. Le GR devient plus petit, plus dense, moins déformable et donc plus fragile.

La majorité des GR sont détruits par phagocytose dans les macrophages de la moelle osseuse, du foie et de la rate (Hémolyse intratissulaire essentiellement dans → 80 %). Une faible partie a lieu dans la circulation sanguine (Hémolyse intravasculaire dans ← 20 %).

La régénération médullaire réactionnelle compense les pertes.

3. HÉMOLYSE PATHOLOGIQUE :

3.1. PHYSIOPATHOLOGIE :

L'hémolyse pathologique est soit **corpusculaire** liée à une anomalie intrinsèque du GR lui-même, soit **extra corpusculaire** liée à un agent exogène (immunologique, infectieux, mécanique, toxique...).

- **Les anémies hémolytiques corpusculaires** (AHC) sont constitutionnelles sauf la maladie de Marchia Fava Micheli = Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) qui est la seule AHC acquise.
- **Les anémies hémolytiques extracorporelles** (AHEC) sont acquises et sont dues à un agent pathogène sauf dans l'Abêta lipoprotéïnémie.

3.2. LIEUX DE DESTRUCTION ET DEVENIR DES CONSTITUANTS DES GR :

- En cas d'hémolyse intratissulaire : la destruction des GR a lieu par phagocytose dans les macrophages de la rate essentiellement, du foie et de la moelle osseuse. L'hémoglobine libérée (Hb) est transformée en bilirubine libre qui est transportée par l'albumine vers le foie ou elle est transformée en bilirubine conjuguée.
- En cas d'hémolyse intravasculaire : la destruction des GR a lieu dans la circulation sanguine. L'Hb libérée se complexifie avec l'haptoglobine (Dde l'haptoglobine) pour être captée dans le foie. Si l'haptoglobine est insuffisante, l'Hb se trouve à l'état libre dans le sang (Hémoglobulinémie) et est filtrée par les glomérules rénaux et passe dans les urines (Hémoglobinurie). Une partie est réabsorbée par les tubules rénaux qui se chargent en fer et donnent une hémossidérinurie quelques jours plus tard.

3.3. RÉGÉNÉRATION MÉDULLAIRE RÉACTIONNELLE :

C'est un phénomène de compensation, se traduisant par une érythroblastose médullaire et une hyperréticulocytose sanguine.

4. DIAGNOSTIC POSITIF DES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES :

L'hémolyse pathologique se manifeste par des symptômes d'anémie aiguë ou chronique.

4.1. HÉMOLYSE INTRAVASCULAIRE :

a. Clinique :

il peut s'agir :

- **un tableau aigu** réalisant une véritable urgence médicale associant :
 - Signes d'anémie aiguë avec retentissement cardio-respiratoire (tachycardie, polypnée..)
 - Asthénie intense et malaise ± état de choc hypovolémique

- Pâleur subite.
- Douleurs abdominales atroces et « coup de barre » lombaire.
- Urines rouges foncées en rapport avec une hémoglobinurie
- Oligurie voir anurie et insuffisance rénale aiguë.

• **Soit un tableau d'hémolyse chronique** avec **hémoglobinurie intermittente**

b. Biologie :

• **L'AH intravasculaire aiguë** se manifeste par :

- Anémie normochrome normocytaire arégénérative initialement avec augmentation des réticulocytes dans les 48 à 72heures suivant l'hémolyse aiguë.
- Hémoglobinémie.
- Hémoglobinurie.
- LDH sanguine augmentée.
- Haptoglobine diminuée voir effondrée = signe spécifique d'une hémolyse**

• **Une AH intravasculaire chronique** se manifeste par :

- Anémie régénérative
- Haptoglobine très diminuée voir effondrée
- Fer sérique diminué (fuite urinaire)
- Hémosidérinurie (coloration de Perls)**
-

4.2. HÉMOLYSE INTRATISSULAIRE CHRONIQUE :

a. Clinique :

Elle se manifeste par la **Triade** : Pâleur + Ictère + Splénomégalie.

b. Biologie :

- Anémie normocytaire ou macrocytaire régénérative.
- Bilirubine libre augmentée.
- LDH sanguine augmentée.
- Haptoglobine diminuée.**

INTRODUCTION AUX ANÉMIES HÉMOLYTIQUES

Pré- requis

1. Physiologie du globule rouge
 - Hémoglobine : structure, synthèse, variants de l'hémoglobine humaine, fonction
 - Enzymes érythrocytaires et fonction
 - Membrane : structure et fonction
2. Hémostase physiologique

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir une anémie hémolytique constitutionnelle (AHC)
- 2- Classer les AHC par anomalies de l'hémoglobine, de la membrane et des enzymes
- 3- Préciser les différents mécanismes physiopathologiques des AHC
- 4- Réunir les données anamnestiques, cliniques et paracliniques permettant d'orienter et de confirmer le diagnostic des AHC
- 5- Préciser les moyens de prise en charge des AHC

1- DÉFINITION

Les anémies hémolytiques constitutionnelles sont des anémies hémolytiques corpusculaires résultant d'une anomalie génétique du globule rouge.

2- CLASSIFICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE

Hémoglobi-nopathies	<ul style="list-style-type: none">- Les anomalies de synthèse des chaînes de globine ou syndromes thalassémiques : β-thalassémies, α-thalassémies, δ-thalassémies, δ β-thalassémies...- Les anomalies de structure des chaînes de globine ou hémoglobines anormales : drépanocytose, hémoglobinoses C, hémoglobinoses O, Hb instables, HbM...
Anomalies de la membrane	Sphérocytose héréditaire Elliptocytose héréditaire, acanthocytose...
Enzymopa-thies érythro-cytaires	<ul style="list-style-type: none">- Déficit en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase (G6PD)- Déficit en Pyruvate Kinase (PK)

3- LES HÉMOGLOBINOPATHIES

Elles sont de loin les anémies hémolytiques constitutionnelles les plus fréquentes en Tunisie (Nord-Ouest +++). Ce sont des anomalies constitutionnelles de l'Hb soit en rapport avec une anomalie quantitative ou de synthèse

des chaînes de globine (thalassémies) soit avec une anomalie qualitative ou de structure des chaînes de globine (drépanocytose). Elles constituent un problème de santé publique.

3-1 LES SYNDROMES THALASSEMiques

Les syndromes thalassémiques sont un groupe hétérogène de maladies héréditaires, de transmission autosomique récessive, caractérisées par un déficit de synthèse partiel ou total, d'une ou plusieurs chaînes de globine : chaîne β pour les β -thalassémies, chaînes α pour les α -thalassémies.

Il en résulte un déséquilibre entre les chaînes β et non α (normalement Ratio α /non α =1) avec déficit quantitatif global de la synthèse d'hémoglobine et microcytose.

3-1-1 Les β -thalassémies

a- Épidémiologie

Elles sont surtout fréquentes autour du bassin méditerranéen en particulier en Tunisie (2 %), dans le Moyen-Orient, en Asie du Sud ou Sud-Est.

b- Physiopathologie

b1-Mécanisme génétique

Il existe un seul gène β par chromosome. De nombreuses mutations du gène β -globine responsables de β -thalassémie ont été décrites, il s'agit le plus souvent de mutations ponctuelles, rarement de délétions : β^0 -thalassémie déficit total avec absence de synthèse des chaînes β -globine (HbA [$\alpha_2\beta_2$]=0), β^+ -thalassémie déficit partiel avec persistance d'une synthèse modérée de chaînes β -globine (HbA =+)

Ces mutations peuvent toucher toutes les étapes de la synthèse protéique : transcription, maturation de l'ARN, traduction, étape post-traductionnelle. Il peut s'agir en

particulier de mutations des sites d'épissage, mutations non-sens, mutation du codon d'initiation.

Les mutations les plus fréquentes en Tunisie sont : codon 39 (C→T) et IVS1-110 G→A.

b2-Conséquences

Le déficit partiel ou total en chaînes β -globine s'accompagne d'un excès relatif en chaînes α -globine qui précipitent dans les précurseurs érythroblastiques et altèrent leur membrane entraînant la destruction intramédullaire des cellules et une érythropoïèse inefficace (avortement intramédullaire) ainsi que l'hémolyse périphérique des globules rouges passés dans la circulation (hémolyse intratissulaire). L'anémie de la β -thalassémie résulteraient de ces deux mécanismes.

- L'anémie stimule la sécrétion d'érythropoïétine induisant une hyperplasie érythroblastique responsable de déformations squelettiques (faciès mongoloïde...), d'une érythropoïèse extra médullaire (splénomégalie, hépatomégalie et gouttières vertébrales), de troubles de la croissance (trouble endocrinien et calcique) et d'anomalies métaboliques (augmentation de l'absorption du fer...).

- Le déficit de synthèse des chaînes β et l'excès relatif de chaînes α entraînent une augmentation compensatrice de la production de l'HbF ($\alpha_2\gamma_2$).

c- Diagnostic des β -thalassémies

On distingue 3 formes cliniques de β -thalassémies en fonction du degré du déséquilibre du rapport α /non α .

c 1- β -thalassémie majeure ou Maladie de Cooley

Il s'agit de formes homozygotes ou hétérozygotes composites pour la mutation.

• Signes cliniques

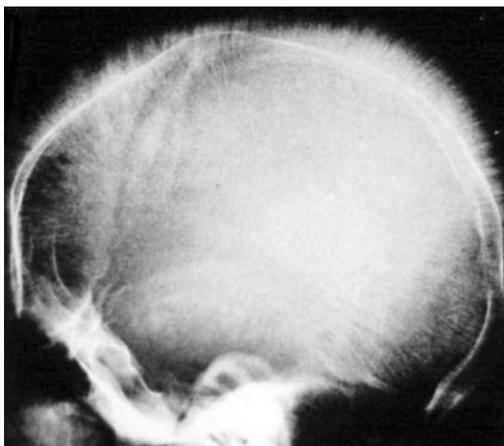
Début précoce dans la 1^{re} année de la vie (6è-12è mois). Signes d'hémolyse chronique : pâleur, ictère, splénomégalie, et hépatomégalie d'installation progressive pouvant devenir énorme.

Chez l'enfant non traité, on note :

- Un faciès mongoloïde ou asiatique avec un élargissement des malaires, une protrusion du maxillaire supérieur, un aspect du crâne en « tour ».
- Un retard statur pondéral et pubertaire important

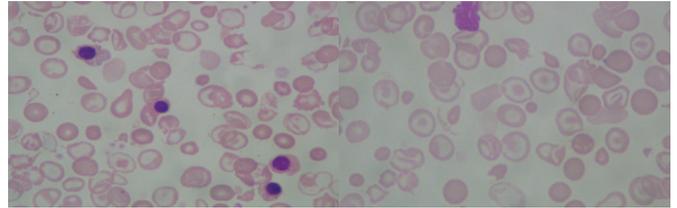
• Signes radiologiques

- Ostéoporose
- Les espaces médullaires sont élargis et les corticales sont amincies
- La voûte crânienne est épaissie avec un aspect de poil de brosse [radio].



• Signes biologiques

- Anémie sévère (Hb<7g/dl) microcytaire hypochrome peu régénérative (réticulocytes : 90-100.000/mm³).
- Frottis sanguin : poïkilocytose, hypochromie hématies cibles, hématies polychromatophiles, corps de Jolly, nombreux érythroblastes circulants



- Électrophorèse de l'Hb (EPHb) :

=> β_0 -thalassémie : HbA₂= 4 %, HbF 96 %, HbA= 0

=> β^+ -thalassémie : HbA₂=4%, HbF > 50 %, HbA variable

• Complications

- Hémochromatose (secondaire à l'érythropoïèse inefficace et transfusion) : complication majeure fatale (2^e décade) si non correctement prévenue par un traitement chélateur du fer : cardiopathie, diabète, insuffisance endocrinienne.
- Infections à répétition

c 2- β -thalassémie intermédiaire

- Le mécanisme moléculaire en cause est complexe où le gène β -thal est atténué : forme homozygote (β^+/β^+ , β^+/β_0), association β -thal hétérozygote à une α - ou δ -thalassémie, ou à une persistance de HbF.

- L'expression clinique de la β -thalassémie intermédiaire est atténuée : varie des formes asymptomatiques aux formes dépendantes des transfusions.

Le plus souvent le tableau est celui d'une anémie hémolytique de découverte tardive après l'âge de 2 ans, modérée, bien tolérée (Hb=7-10g/dl), nécessitant pas ou peu de transfusions.

c3- Trait β -thalassémique

Il s'agit de la forme hétérozygote. Elle est cliniquement asymptomatique.

L'anémie est modérée (Hb \geq 10 g/dl) microcytaire associée à une pseudopolyglobulie.

L'EPHb montre une élévation modérée de l'HbA₂ : 3,5-5 % et de l'HbF : 2-4 %, Hb A variable (D90 %)

3-1-2 Les α -thalassémies

a- Épidémiologie

Elles sont fréquentes dans le Sud-Est asiatique, en Chine, en Afrique équatoriale; moins fréquentes en Afrique du Nord.

b- Physiopathologie

Le gène α est dupliqué (α_1 et α_2 par chromosome) et il s'exprime dès la vie fœtale. Le déficit de synthèse des chaînes α -globine résulterait de la délétion d'un ou plusieurs gènes α .

L'expression clinique dépend du nombre de gènes α délévés.

Le déficit de chaîne α entraîne la formation de tétramère γ_4 ou Hb bart et β_4 ou Hb H.

c- Diagnostic des α -thalassémies

Le tableau clinique varie en fonction du nombre de gènes α présents.

Il existe 4 formes cliniques :

c1. α^+ -thalassémie hétérozygote ($-\alpha, \alpha\alpha$) → Délétion d'un seul gène

Forme cliniquement asymptomatique.

A la naissance, l'EPHb montre : 1-2 % d'Hb Bart (γ_4).

Hémogramme normal ou microcytose isolée.

c2. α^0 -thalassémie hétérozygote ($--, \alpha\alpha$)

ou α^+ -thalassémie homozygote ($-\alpha, -\alpha$) → Délétion de deux gènes

Formes cliniquement asymptomatiques

A la naissance, l'EPHb montre : 5-10 % d'Hb Bart (γ_4).

A l'âge adulte : anémie modérée + microcytose avec hypochromie, HbA2 normale ou diminuée

c3. Hémoglobinose H ($--, -\alpha$) → Délétion de trois gènes
Tableau d'anémie hémolytique chronique (Thalassémie intermédiaire) avec hépatosplénomégalie et modifications squelettiques.

Hémogramme : anémie (Hb : 6-10g/dl) microcytaire régénérative.

Corps de Heinz (bleu de crésyl) positif sous forme de balle de golf.

EPHb: Nouveau-né → 10-30 % Hb Bart (γ_4)

Adulte → 1-30 % Hb H (β_4)

HbA en quantité variable

c4- L'hydrops foetalis ($--, --$) → Délétion de quatre gènes

Anémie hémolytique profonde. Incompatible avec la vie.

Diagnostic : Hb Bart (γ_4) = 90%

3-1-3 Traitement des thalassémies majeure et intermédiaire

a. Transfusion-chélation

- Transfusions mensuelles de concentrés érythrocytaires (CGR) phénotypés Rh-Kell, déleucocytés 20ml/kg/mois afin de maintenir en permanence un taux d'Hb à 10 g/dl.
- Chélation du fer : parentérale ou peros
Déféroxamine (desféral®) : perfusion sous-cutanée par pompe, au moins 5 jours sur 7 pour éviter l'hémochromatose mortelle.
Défériprone (ferriprox®), déférasirox (EXJADE®) : voie orale

b. L'allogreffe de moelle osseuse +++

Seul **traitement curateur** des patients disposant d'un donneur HLA identique.

c. Le Conseil génétique

Le diagnostic anténatal doit être proposé pour les couples à risque. Il est réalisé par étude de l'ADN fœtal sur un prélèvement des villosités chorales à la 10^e semaine de grossesse.

d. Autres moyens

- La splénectomie (après l'âge de 5 ans) en cas d'augmentation des besoins transfusionnels (>200ml/Kg/an)
- Prévention des infections (pénicillino-thérapie, vaccins)
- Traitement à base d'acide folique.

3-2 LES HÉMOGLOBINES ANORMALES

Elles sont la conséquence d'une mutation généralement ponctuelle dans l'un des gènes codant une chaîne de globine. Plus de 900 variants ont été répertoriés. L'HbS responsable de la drépanocytose représente le variant le plus fréquent.

3-2-1 La drépanocytose

La drépanocytose résulte d'une anomalie de structure de la chaîne β -globine avec production d'une Hb anormale, l'HbS. C'est l'hémoglobinopathie la plus fréquente et la plus grave.

a- Épidémiologie

La drépanocytose a une distribution ubiquitaire. Elle affecte essentiellement les sujets de race noire. Elle est très fréquente en Afrique équatoriale, elle est aussi présente en Afrique du Nord (Tunisie, Algérie), au sud de l'Italie, en Turquie, en Arabie saoudite et en Inde. En Tunisie la drépanocytose est fréquente dans la région Nord-Ouest.

b- Physiopathologie

b1-Mécanisme génétique

L'HbS résulte d'une substitution au niveau de la chaîne β -globine de l'Hb d'un acide glutamique par une valine ($\beta_6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$), conséquence de la mutation ponctuelle du 6^e codon GAG en GTG. La drépanocytose est transmise sur un mode autosomique récessif. Les hétérozygotes sont A/S et les homozygotes sont SS. La mutation drépanocytaire peut s'associer à d'autres mutations de la chaîne β -globine formant des doubles hétérozygotes ou hétérozygotes composites $S\beta$ -thal, SC, SO,...

La mutation drépanocytaire dans le pourtour méditerranéen est liée à un haplotype de restriction qui est l'haplotype bénin.

b2-Conséquences

L'HbS ($\beta_6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$) possède des propriétés physicochimiques modifiées. Lorsqu'elle est à l'état désoxygéné ou en cas de déshydratation, acidose, froid, stress... elle polymérise (se gélifie) à l'intérieur des érythrocytes et déforme les GR en faux ou banane, et augmente sa rigidité. Les faucilles deviennent déshydratées indéformables avec pour conséquence une altération ultérieure de l'endothélium vasculaire et une augmentation de la viscosité sanguine favorisant ainsi les thromboses au niveau des micros vaisseaux expliquant les complications vaso-occlusives (douleurs, infarctus de la rate des os et des viscères)

c- Diagnostic de la drépanocytose

c1- Les syndromes drépanocytaires majeurs

• La drépanocytose homozygote

Elle constitue avec les formes hétérozygotes composites les syndromes drépanocytaires majeurs dont la symptomatologie est comparable. La drépanocytose homozygote SS est la forme la plus sévère. C'est une anémie hémolytique évoluant sur un mode chronique avec des complications aiguës et chroniques.

C1.1.1. Diagnostic clinique

Il est habituellement fait vers l'âge de 6 mois-1an. On retrouve des signes d'anémie hémolytique chronique avec

pâleur, ictère et splénomégalie. La splénomégalie disparaît vers l'âge de 6 ans du fait d'une atrophie de la rate par infarctus spléniques répétés (asplénie).

• Complications aiguës :

- Les crises vaso-occlusives (CVO) : elles correspondent à des accidents ischémiques et se traduisent par des crises douloureuses spontanées ou déclenchées par une hypoxie, un stress, une infection, une déshydratation. La douleur représente la principale cause de morbidité des patients drépanocytaires. Il peut s'agir de :

- CVO ostéo-articulaires touchant les os longs, les pieds, les mains, le rachis, le thorax
- CVO abdominales liées à des infarctus mésentériques, spléniques ou rénaux et entraînant un tableau pseudo-chirurgical
- accidents vasculaires cérébraux (AVC)
- syndrome thoracique aigu (STA) : il est multifactoriel pouvant correspondre à une infection, une embolie pulmonaire parfois mortelle, des infarctus pulmonaires.

- Aggravation aiguë de l'anémie pouvant être en rapport avec :

- Une crise aiguë de séquestration splénique avec pâleur subite, augmentation du volume de la rate mettant en jeu le pronostic vital nécessitant des transfusions en urgence.
- Un épisode d'érythroblastopénie lié à une infection à parvovirus B19

- Les infections

Elles sont favorisées par l'asplénie. Le germe en cause est surtout le pneumocoque, mais aussi le méningocoque, le staphylocoque, les salmonelles...

• Complications chroniques

Il s'agit de lésions dégénératives viscérales qui sont la conséquence des infarctus répétés. Elles peuvent toucher en particulier :

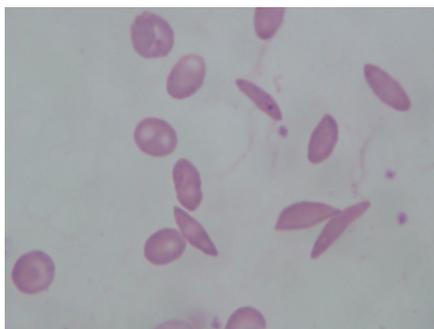
- la rétine : rétinopathie ischémique
- les poumons : insuffisance respiratoire avec syndrome restrictif
- la peau : ulcères de jambe
- les reins : néphropathie glomérulaire, insuffisance rénale, nécrose papillaire
- les os : ostéonécrose aseptique (fémur, humérus, vertèbres)
- la rate : atrophie

C.1.1.2. Diagnostic biologique

• Hémogramme :

- Anémie (Hb : 7-9g/dl) normochrome, normocytaire ou macrocytaire fortement régénérative [réticulocytes > 200.000/mm³].
- Une hyperleucocytose (15-20.000/mm³) à PNN est fréquente en l'absence d'infection.

- Frottis sanguin (MGG) : présence d'hématies falciformes ou drépanocytes.



• **Test de solubilité** (test d'Itano) : HbS à l'état désoxygéné (milieu réducteur) est insoluble et précipite dans le tube.

• **Test de falciformation** (test d'Emmel) sur lame avec réducteur : provoque la formation des drépanocytes après 30 min.

• **EPHb** : présence d' l'HbS > 50 %, HbA = 0, HbF 5 à 15%, HbA2 variable

• **Autres syndromes drépanocytaires majeurs :**

Hétérozygote composite Sβ-thal

La splénomégalie persiste, l'anémie est microcytaire hypochrome et l'EPHb montre une proportion majoritaire d'HbS :

Sβ0-thal :

Hb^s > 50 %, HbF 10-20 %, HbA2 4 % HbA=0

Sβ+-thal : HbS > 50 %, HbF 10-20 %, HbA2 4 % HbA=+

Hétérozygote composite SC

L'anémie est modérée, l'EPHb montre la présence d'HbS et d'HbC.

c2- La drépanocytose hétérozygote

Elle est habituellement asymptomatique. L'hémogramme est normal avec absence de drépanocytes au frottis sanguin. Le test de falciformation est positif.

L'EPHb montre : 40-45 % d'HbS, de l'HbA (60-55 %) et de l'HbA2.

d- Traitement des syndromes drepanocytaires majeurs

d1- Traitement symptomatique

- Traitement des CVO : antalgiques, anti-inflammatoires, Hydroxyurée, éviter les facteurs déclenchants.
- Prophylaxie des infections : vaccination, pénicillino-thérapie
- Transfusions : indiquées seulement en cas de complications notamment séquestration aiguë, complications cardiaques, néphropathies, AVC, STA, grossesse... CVO rebelles.
- Splénectomie en cas d'hypersplénisme au cours de la drépano-thalassémie (Sβ).

d2- L'allogreffe de moelle osseuse

Elle est indiquée dans les formes avec complications graves chez les patients disposant d'un donneur HLA identique.

d3- Le conseil génétique

3-2-2 Autres hémoglobines anormales

HbC (β6Glu→Lys); HbO; HbD; HbE; hémoglobines instables.

4- LES ANOMALIES DE LA MEMBRANE ÉRYTHROCYTAIRE

4-1 LA SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE OU MALADIE DE MINKOWSKI-CHAUFFARD

C'est une maladie qui est très répandue. Sa transmission est le plus souvent autosomique dominante.

4-1-1 Physiopathologie

La sphérocytose héréditaire est liée à un déficit quantitatif ou qualitatif de certaines protéines de la membrane érythrocytaire notamment : l'ankyrine, la protéine bande

3, la spectrine, la protéine 4.2. Ce déficit entraîne une déstabilisation de la bicouche lipidique, avec comme conséquence une perte de matériel membranaire par microvésiculation. Il en résulte une diminution du rapport surface/volume et une sphérisation des cellules. Les sphérocytes sont des globules rouges déshydratés et rigides, ils sont séquestrés au niveau de la rate et phagocytés prématurément par les macrophages.

4-1-2 Diagnostic

Le diagnostic de sphérocytose repose sur un faisceau d'arguments : histoire familiale, données cliniques et signes biologiques.

a- Interrogatoire

Il doit rechercher en particulier des antécédents familiaux de sphérocytose héréditaire.

b- Signes cliniques

L'expression clinique de la maladie est très variable allant des formes asymptomatiques aux formes nécessitant des transfusions régulières. Elle peut se révéler à tout âge.

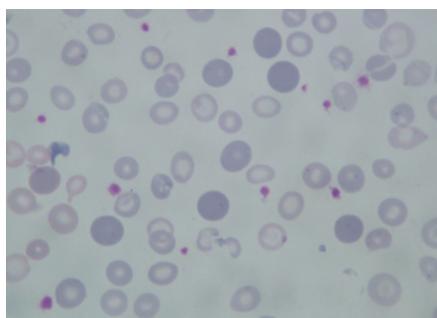
- Chez le nouveau-né : ictère néonatal.
- Dans l'enfance ou à l'âge adulte : tableau d'anémie hémolytique plus ou moins marquée avec pâleur, ictère et splénomégalie.

Certaines complications peuvent se voir au cours de l'évolution ou être révélatrices :

- Séquestration au niveau de la rate,
- Lithiase pigmentaire,
- Crises aiguës d'hémolyse au cours de certaines infections,
- Erythroblastopénie liée à une infection par le parvovirus B19,
- Ulcères de jambes.

c- Diagnostic biologique

- Anémie hémolytique normocytaire régénérative avec parfois CCMH élevée (36 %)
- Présence de sphérocytes (GR sphériques sans centre clair) sur le frottis sanguin



- Résistance osmotique des globules rouges (en milieu hypotonique) : diminuée.
- Autohémolyse spontanée des globules rouges à 37 °C : augmentée, corrigée par le glucose.
- Test de Coombs direct (pour éliminer une anémie hémolytique auto-immune) : négatif.
- Autres examens complémentaires réservés à des laboratoires spécialisés :

L'éktacytométrie révèle une déformabilité diminuée des globules rouges en gradient osmolaire, elle permet de confirmer le diagnostic.

L'électrophorèse des protéines membranaire met en évidence la protéine déficitaire.

La cytométrie en flux.

d-Traitement

- Transfusion en cas d'anémie mal tolérée ou d'anémie aiguë.
- La splénectomie est indiquée dans les formes avec anémie sévère
- Prophylaxie des infections.

4-2 ELLIPTOCYTOSE HÉRÉDITAIRE

Affection rare due à une mutation du gène de la spectrine ou de la protéine 4.1. Elle se traduit par une hémolyse généralement modérée. Cependant, certaines formes sont graves et d'autres asymptomatiques. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'hématies en forme d'ellipse.

5- ENZYMOPATHIES ÉRYTHROCYTAIRES

Il s'agit de déficits enzymatiques érythrocytaires qui touchent pour la plupart des enzymes de la voie de la glycolyse, mais aussi d'autres voies métaboliques. Parmi les déficits enzymatiques responsables d'anémie hémolytique, deux sont fréquents : le déficit en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase (G6PD), enzyme de la voie des pentoses et le déficit en Pyruvate Kinase (PK), enzyme de la voie d'Embden-Meyerhoff.

5-1 LE DEFICIT EN G6PD

Il représente l'enzymopathie érythrocytaire la plus fréquente. Il touche particulièrement la race noire, les populations du bassin méditerranéen et certaines populations d'Extrême-Orient. Le déficit en G6PD est une affection héréditaire liée à l'X due à des mutations du gène de la G6PD entraînant la production de nombreux variants responsables de déficits de sévérité variable.

Les hématies déficitaires en G6PD sont incapables, en cas d'agression oxydante, de fournir la quantité de NADPH nécessaire à l'élimination des peroxydes, car la G6PD (voie des pentoses) est la seule source de production du NADPH. Il en résulte une oxydation de la globine et des protéines du stroma qui précipitent au niveau de la membrane érythrocytaire sous forme de corps de Heinz d'où hémolyse.

5-1-1 Signes cliniques

Le déficit en G6PD se présente dans la plupart des cas comme une crise d'hémolyse aiguë survenant 1 à 3 jours après l'ingestion de fèves ou l'inhalation de leur pollen, la prise d'un médicament oxydant (antipaludéens de synthèse, sulfamides, analgésiques, antibiotiques, vitamines...), ou après une infection. Plus rarement elle se traduit par une anémie hémolytique chronique ou se révèle à la naissance par un ictère néonatal.

a- Accident hémolytique aigu

Chez les sujets de race noire dont le déficit est de type A- avec une activité enzymatique de 10 -20 %, les crises hémolytiques surviennent après prise d'oxydants.

L'hémolyse se traduit par une asthénie brutale, des douleurs abdominales et des urines foncées. Elle s'arrête brutalement. La reprise ou la poursuite du médicament dans les jours suivant l'accident ne provoque pas de nouvelles crises. En effet les hématies âgées au stock enzymatique épuisé ont été détruites pendant la crise et remplacées par des GR jeunes dont le contenu en G6PD est voisin de la normale.

Chez les sujets méditerranéens dont le déficit est de type B- avec une activité enzymatique très réduite de 0 à 5 %, l'accident hémolytique est typiquement induit par l'ingestion de fèves (favisme), mais aussi par d'autres facteurs. Le tableau clinique est celui d'une hémolyse intravasculaire sévère avec douleurs abdominales et lombaires, malaise général, fièvres, urines noirâtres (coca) et parfois un état de choc.

b- Anémie hémolytique chronique

Manifestation rare due à des variants sporadiques de G6PD. Le tableau est celui d'une anémie hémolytique chronique non sphérocytaire à début précoce. L'hémolyse peut s'aggraver au cours des infections ou lors de la prise de certains médicaments.

c- Ictère néonatal

Le déficit en G6PD est retrouvé chez environ 1/3 des nouveau-nés de sexe masculin présentant un ictère.

5-1-2 Diagnostic biologique

- Anémie profonde normochrome normocytaire fortement régénérative (tardivement).
Frottis sanguin (bleu de Crésyl) : présence de corps de Heinz au moment de la crise.
- Hyperbilirubinémie libre, LDH augmentées et haptoglobine diminuée.
- Dosage de l'activité enzymatique G6PD à distance de la crise : confirme le déficit. Un dosage normal au moment de l'hémolyse doit être refait après 2 à 3 mois.

5-1-3 Traitement

Transfusion de CGR en cas d'anémie sévère.

Le traitement est avant tout préventif : éviter les médicaments oxydants et les fèves

5-2 LE DEFICIT EN PYRUVATE-KINASE

Le déficit en pyruvate-kinase (PK) se transmet selon le mode autosomique récessif. Les manifestations cliniques ne s'observent que chez les homozygotes. La forme hétérozygote est asymptomatique.

Le déficit en PK entraîne une insuffisance de production d'ATP source d'énergie pour le globule rouge. Il en résulte des perturbations au niveau de la membrane érythrocytaire notamment un dysfonctionnement des pompes à sodium avec modification des échanges ioniques, une diminution de la déformabilité des globules rouges d'où leur destruction.

• Clinique

Anémie hémolytique chronique de sévérité variable révélée à la naissance, dans les premières années de la vie ou plus tardivement.

• Biologie

Anémie d'intensité variable

Autohémolyse spontanée des globules rouges à 37 °C : augmentée, non corrigée par le glucose, mais corrigée par l'ATP.

Activité de la PK : très abaissée

• Traitement

Transfusion

Splénectomie dans les formes sévères.

LES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES ACQUISES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir les anémies hémolytiques acquises.
- 2- Citer les différents mécanismes des Anémies Hémolytiques acquises.
- 3- Citer les différents types immunologiques des AH acquises.
- 4- Poser le diagnostic d'AH auto-immune (AHA).
- 5- Faire une enquête étiologique devant une AHA en fonction du type d'auto-anticorps.
- 6- Connaître les principes du traitement des AHA.
- 7- Poser le diagnostic des anémies hémolytiques acquises non immunologiques et énumérer les principes du traitement.

Mise à jour Mars 2015

1. DÉFINITION :

Ce sont des anémies secondaires à un raccourcissement de la durée de vie des hématies lié à une cause acquise. Le mécanisme de l'hémolyse est le plus souvent **extra capsulaire** d'origine :

• Immunologique du à :

- Un auto-anticorps
- Un allo anticorps
- Un complexe immun d'origine immunoallergique induit par un médicament

• Non immunologique en rapport avec :

- Un agent infectieux
- Un produit toxique
- Ou un obstacle mécanique dans la circulation

Il faut distinguer à part la maladie de Marchiafava-Micheli (hémoglobinurie paroxystique nocturne ou H.P.N) qui est la seule anémie hémolytique acquise (AHA) corpusculaire.

2. ANÉMIES HÉMOLYTIQUES IMMUNOLOGIQUES :

2.1. ANÉMIES HÉMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES (A.H.A.I) :

a -Définition :

États d'hyper hémolyse acquis dus à la fixation sur les globules rouges d'auto-anticorps produits par le malade et dirigés contre ses propres antigènes érythrocytaires.

b-Diagnostic positif :

Le diagnostic d'A.H.A.I repose sur l'association de :

- Syndrome anémique
- Syndrome hémolytique intravasculaire et /ou intratissulaire (voire cours précédent).
- La mise en évidence d'auto-anticorps anti-érythrocytaires par les **TESTS IMMUNOLOGIQUES**.

C. les Tests immunologiques :

c.1 : Test de Coombs direct (TCD) :

Réalisé suivant deux méthodes :

- en tube (ancienne)
- sur des cartes en gel avec des puits contenant des anti globulines polyvalentes ou spécifiques (anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-complément).

On utilise des anti globulines polyvalentes pour détecter la présence de globules rouges sensibilisés (GR recouverts d'anticorps ou / et de complément). La réaction anti globulines – GR sensibilisés se traduit par une agglutination.

Le TCD est de type complément lorsque les anticorps sont de type IgM, car ces derniers s'éluent facilement et ne sont pas alors détectés à la surface des GR.

Le TCD est réalisé à température variable : à 37°, et à +4 °C.

Les anticorps sont dits :

- Chauds : lorsque leur activité maximale in vitro est à 37 °C.
- Froids : lorsque leur activité maximale in vitro est à + 4 °C.

c.2 : Test d'élution-fixation :

Ce test permet de définir la spécificité des anticorps fixés sur les GR. On procède à une élution (décrocher l'Ac par méthode physique ou chimique) puis les Ac sont mis en contact des GR de phénotype connu (GR tests du laboratoire) afin de déterminer avec quel antigène on observe une agglutination.

c.3 : Test de coombs indirect (TCI) :

Il détecte la présence d'Ac dans le sérum du malade et précise leur classe en présence d'un panel de GR de phénotype connu. Il permet de détecter les Ac libres non identifiés par le test de coombs direct (comme les IgM).

D. Classification des A.H.A.I) :

Cette classification repose essentiellement sur des caractéristiques immunologiques, évolutifs et selon l'étiologie. (Voir tableau).

d.1 Classification immunologique :

Les auto-Ac anti-érythrocytaires sont dits chauds ou froids lorsque leur capacité de fixation sur les GR est optimale à 37 °C ou entre 4° et 25 °C.

Ils sont appelés hémolysines ou agglutinines lorsqu'ils provoquent une hémolyse des GR en présence de complément.

On décrit 3 principaux types d'auto-Ac :

* IgG chauds, * IgM froids

* IgG bi-phasique (IgG qui fixent à froid et hémolysent à chaud).

d.2 Classification selon le mode évolutif :

• **Les formes aiguës transitoires** se voient surtout chez l'enfant. Le début est brutal et l'hémolyse peut être sévère, voire intravasculaire. Cependant, elle évolue en quelques semaines vers la guérison.

• **Les formes chroniques** sont plus fréquentes chez l'adulte. Le début est plus progressif et la maladie évolue de façon chronique, avec aggravation par poussées. Elles évoluent durant plusieurs mois ou années. La guérison est peu fréquente.

d.3 Classification étiologique : (voir tableau)

Il existe une bonne corrélation entre la classification immunologique, les modes évolutifs et les étiologies des AHAI.

e. Étiologie des A.H.A.I :

e.1 étiologies des A.H.A.I à Anticorps chauds :

C'est la forme la plus fréquente (80 % des A.H.A.I.) l'hémolyse est le plus souvent intratissulaire.

• **Idiopathiques** (>50 %)

- **Maladies auto-immunes** : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, rectocolite hémorragique, périarthrite noueuse, sclérodermie.
- **Hémopathies lymphoïdes** : leucémie lymphoïde chronique, lymphomes, maladie de Waldenstrom..)
- **Médicaments** : alpha-Méthyl-Dopa, L-Dopa, Ibuprofène, Voltarène®, Interféron...
- **Tumeurs** : Thymome, cancer de l'ovaire, estomac, colon, pancréas. L'exérèse de la tumeur fait disparaître l'hémolyse.
- **Syndrome d'Evans** (association AHAI et thrombopénie auto-immune).
- **Viroses** : VIH, VHB, grippe, EBV...
- **Déficits immunitaires** primitifs ou secondaires.

e.2 étiologies des A.H.A.I à Anticorps froids :

L'hémolyse est souvent intravasculaire.

• **Pneumopathie atypique à mycoplasme+++** : 15 jours après l'infection, apparition brutale de l'hémolyse.

Maladie chronique des Agglutinines Froides (MCAF) : le cas typique est celui d'un homme de 50 ans, hémolyse modérée avec poussée d'hémolyse lors du contact avec le froid associant troubles des extrémités (acrocyanose, Raynaud..). Elle est idiopathique ou associée à un Waldenstrom, lymphome.

- **Viroses** : mononucléose infectieuse ++(CMV, oreillons, rougeole..).
- **Tumeurs solides.**

e.3. AHAI à Anticorps bi phasique H.P à Frigore.

• **Hémoglobinurie Paroxystique à Frigore** : touche l'enfant atteint d'une virose. Hémolyse aiguë intravasculaire déclenchée par le froid avec douleurs abdominales, de la fièvre et des céphalées.

Tableau : Classification étiologique des AHAI

	Ac chauds	Ac froids		Hémolysine Biphasique
Particularité de l'Ac	IgG fixant ou non le complément	IgM Monoclonale	IgM Polyclonale	IgG Fixation à 4° Hémolyse à 37°
Spécificité du TCD	IgG IgG+C'	C'	C'	IgG+C'
Antigène cible	Antigène du Système Rhésus	Anti-I, i, P	Anti-I, i, P	Antigène P
Manifestation Clinique et évolution	AH chronique + Poussée d'hémolyse	Hémolyse chronique +épisodes aiguë déclenché par le froid +Troubles vasomoteurs	Hémolyse aiguë transitoire	Hémolyse aiguë secondaire à l'exposition au froid
Étiologies	-Idiopathiques -Secondaires	-Maladie Chronique des Agglutinines Froides (MCAF) -Secondaires	-Viroses -Pneumopathie Atypique à mycoplasme	Hémoglobinurie Paroxystique Aigue A frigore

f. Traitement des A.H.A.I :

f.1 Traitement symptomatique :

- Transfusion si anémie brutale et sévère mal tolérée mettant en jeu le pronostic vital (décompensation cardio-vasculaire, trouble de la conscience, état de choc..). Elle exige une détermination du groupe sanguin et un phénotypage érythrocytaire par un biologiste averti et expérimenté (risque d'erreur de groupage par agglutination spontanée) et une recherche systématique d'un alloanticorps associée (RAI) avant toute transfusion.
- Réchauffement des CGR et transfusion à 37 °C si Ac froids.
- Hyper diurèse (éviter la nécrose tubulaire aiguë en cas d'AH intravasculaire).
- Supplémentation en folates per os (prévenir la carence secondaire à la régénération médullaire).

f.2 Anticorps chauds :

- Traitement étiologique+++
- Si idiopathique : corticothérapie. En cas d'échec : splénectomie, immunosuppresseurs.

f.3 Anticorps froids :

- Traitement étiologique+++ , protection contre le froid
- En cas de MCAF idiopathique : protection contre le froid, Rituximab.

2.2. ANEMIES HEMOLYTIQUES ALLO-IMMUNES :

a-Allo-immunisation fœto-maternelle :

La maladie hémolytique du nouveau-né (M.H.N.N.) est une AH allo-immune fœtale en rapport avec une allo-immunisation maternelle à l'antigène Rhésus standard (Antigène D) dans la majorité des cas : Mère Rh -(dd), père Rh+ (D) et fœtus Rh+.

Plus rarement d'autres Ag érythrocytaires (système Rh, [C, c, E, e], Ag Kell, Duffy, Kidd, MNSs) peuvent être à l'origine d'une allo-immunisation fœto-maternelle.

L'allo-immunisation fœto-maternelle dans le système ABO est souvent bénigne.

a-1. Physiopathologie :

Au cours d'une 1re grossesse d'un enfant Rh+, des hématies fœtales passent dans la circulation maternelle lors de l'accouchement ou l'avortement, et produisent une réponse immune primitive tardive sans conséquence chez le nouveau-né.

Au cours d'une 2e grossesse d'un enfant Rh+, le passage de GR fœtales dans la circulation maternelle entraîne une réponse immune secondaire immédiate avec synthèse d'Ac de type IgG. Les Ac anti-D maternel traversent la barrière placentaire, se fixent sur les hématies fœtales et déclenchent une anémie hémolytique chez le nouveau-né.

a-2. Les manifestations cliniques chez le nouveau-né sont variables :

- In Utero : anasarque fœto-placentaire conduisant au décès.
- Nouveau-né : une anémie hémolytique intratissulaire de sévérité variable avec un risque d'ictère nucléaire (séquelles neurologiques) dans les formes graves.

a-3. Diagnostic positif :

- Pendant la grossesse : présence d'anti-D chez la mère.
- A la naissance : Test de Coombs direct positif chez l'enfant (avec élution d'un anti-D) et RAI positive (anti-D) chez la mère.

a-4. Traitement :

- **Curatif** : Exanguino-transfusion par du sang compatible O Rh-, Immunoglobulines IV.
 - **Préventif +++** : **injection d'immunoglobuline anti-D** chez les mères Rh- (dd) non encore immunisées, dans les 48 h qui suivent un avortement ou un accouchement d'un enfant Rh+ et après tout geste obstétrical invasif.
- Surveillance pendant la grossesse** : RAI chez la mère Rh- au 3e, 6e, 8e et 9e mois de grossesse

b-Anémie hémolytique par allo-immunisation post-transfusionnelle :

b.1. physiopathologie :

Toute transfusion de CGR non phénotypés ou autres produits sanguins peut être à l'origine d'une allo-immunisation. A l'occasion d'une nouvelle transfusion apportant l'antigène contre lequel le malade a développé un allo-Ac, les globules rouges transfusés sont immédiatement hémolysés ou phagocytés dans la rate réalisant un accident hémolytique, de sévérité variable.

b.2. Clinique :

l'hémolyse des GR transfusés se manifeste par un tableau clinique très variable allant de l'inefficacité transfusionnelle avec ou sans ictère retardé jusqu'au tableau d'AH intra vasculaire aiguë avec un état de choc et une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD).

b.3. diagnostic positif repose sur l'ensemble des tests suivants :

- TCD : positif de type IgG ou C'
- Élution + : allo-Ac dirigé contre un antigène érythrocytaire des GR transfusés
- TCI (RAI) positif : allo-Ac
- Phénotypage érythrocytaire du patient et de la poche transfusée
- Tests de compatibilité au laboratoire.

b.4. Traitement :

- Arrêt de la transfusion et hyperdiurèse et contrôle du collapsus et la CIVD
- Préventif+++++ : transfusion de CGR phénotypés et recherche d'anticorps irréguliers (RAI) avant toute transfusion, test de compatibilité.

2.3. ANEMIE HEMOLYTIQUE IMMUNO-ALLERGIQUE :

L'anémie hémolytique survient lors de la réadministration d'un médicament dit allergène après une première prise dite sensibilisante qui remonte à plus de 8 jours.

Deux mécanismes en cause :

- a) Premier mécanisme : par formation de complexes immuns circulants (médicament- anticorps anti-médicament) qui se fixent sur la membrane du globule rouge et activent le complément (exemple : quinine, phénacétine, INH..)
- b) Deuxième mécanisme (haptène-cellule) : fixation du

médicament sur la membrane du GR et développement d'un anticorps dirigé contre le médicament (pénicilline, céphalosporine).

Le tableau clinique est celui d'une hémolyse aiguë intravasculaire ou intratissulaire.

Le diagnostic repose sur :

L'anamnèse, la positivité du TCD (type complément ou IgG selon le mécanisme), la positivité du TCl qu'en présence du médicament.

La guérison survient à la suppression immédiate et définitive du médicament

3. ANÉMIES HÉMOLYTIQUES NON IMMUNOLOGIQUES :

Le contexte clinique et le TCD négatif orientent vers l'origine non immunologique de l'hémolyse (syndrome infectieux, intoxication, chirurgie, obstétrique...). Les étiologies sont nombreuses :

3.1. LES CAUSES INFECTIEUSES :

- Dues le plus souvent au *Perfringens*, germe saprophyte des organes génitaux qui à l'occasion d'avortements ou d'accouchements, provoque une septicémie avec libération de toxines qui agissent sur les couches phospholipidiques de la membrane du GR provoquant une hémolyse aiguë intravasculaire. D'autres germes peuvent être à l'origine d'une anémie hémolytique (*streptocoque*, *staphylocoque*, etc.).
- Le paludisme : au cours de l'accès palustre simple et de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Le diagnostic repose sur la goutte épaisse.

3.2. LES CAUSES TOXIQUES :

Les toxiques agissent par altération du métabolisme cellulaire ou par lyse de la membrane du GR, réalisant un tableau clinique d'hémolyse intravasculaire.

a) Les toxiques chimiques :

- toxiques industriels : hydrogène arsénié, Chlorates, Plomb (saturnisme), cuivre
- toxiques domestiques = naphthaline
- toxiques médicamenteux = sulfones

b) toxiques physiques :

- eau distillée (quantité > à 100 ml par voie veineuse)
- brûlures étendues

c) toxines animales = les venins.

d) toxines végétales = certains champignons

e) médicaments : sulfamides

3.3. LES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES MÉCANIQUES (MICROANGIOPATHIES) :

Ce sont des états d'hémolyse intravasculaire liés à la fragmentation des hématies sur les obstacles situés au niveau du cœur ou des vaisseaux (gros vaisseaux ou artérioles).

Le tableau associe :

- Des manifestations systémiques : fièvre, HTA, manifestations neurologiques (convulsions, signes de localisation neurologique), insuffisance rénale
- Des stigmates biologiques d'hémolyse intravasculaire plus ou moins associés à ceux d'une hémolyse intratissulaire, une thrombopénie.

- La présence de schizocytes (hématies fragmentées) témoignant du caractère mécanique de l'hémolyse.

Étiologies :

- Formes idiopathiques :

Sont le plus souvent dues à un déficit en métalloprotéase, enzyme clivant le facteur Von Willebrand. Ce sont les purpuras thrombotiques thrombocytopéniques (PTT ou Moschowitz), et les syndromes hémolytiques et urémiques (SHU).

- Formes secondaires :

Chirurgie extracorporelle, prothèse cardiaque, éclampsie, cancer, greffe (rein, moelle), maladie systémique (lupus...), médicament (ciclosporine, ticlopidine, quinine mitomycine c..)

Traitement :

- traitement de la cause+++
- symptomatique : transfusion de PFC sécurisé, échanges plasmatiques

4. L'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE ACQUISE DE MARCHIAFAVA- MICHELI OU HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE (H.P.N.) :

Liée à une expansion clonale d'une cellule souche hématopoïétique porteuse d'une mutation somatique acquise du gène PIG-A (phosphatidyl-Inositol, Glycane de classe A) avec une synthèse anormale des protéines d'ancrage à la surface des cellules circulantes (GR, plat, PNN Monocytes). Par conséquent, il y a un défaut d'ancrage de CD55 et de CD59 à la surface du GR responsable d'une hypersensibilité de ces derniers à l'action lytique du complément avec une hémolyse intra vasculaire.

4.1. CLINIQUE :

La Forme hémolytique classique se manifeste chez le sujet jeune par un tableau d'hémolyse intravasculaire chronique paroxystique ou intermittent favorisé par des situations activant le complément : infection, stress, grossesse, chirurgies, effort intense..

Elle est associée à des douleurs abdominales et une susceptibilité aux infections.

Plusieurs complications font la gravité de cette maladie et sont parfois inaugurales :

- Thromboses veineuses profondes (veines sus-hépatiques, abdominales et cérébrales) : 40 %
- Aplasie médullaire 20 %
- Rarement leucémie aiguë myéloblastique.

4.2. DIAGNOSTIC POSITIF :

Le diagnostic de l'HPN repose sur la mise en évidence de stigmate d'hémolyse intravasculaire chronique avec un déficit en protéines membranaires (DAF=CD55 et MIRL=CD59) sur les GR ou autres protéines membranaires les globules blancs et les monocytes par cytométrie en flux.

4.3. TRAITEMENT :

- Traitement symptomatique : Foldine, fer, transfusion de CGR phénotypés récemment prélevés
 - Eculizumab (Ac anti fraction C5 du complément)
- Formes compliquées : Greffe de moelle osseuse (patients de moins de 50 ans) ou traitement immunosuppresseur.

L'HÉMOSTASE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Connaître les différentes étapes de l'hémostase
- 2- Préciser les paramètres mis en jeu et les méthodes courantes d'exploration de l'hémostase primaire.
- 3- Préciser l'étape de l'hémostase ainsi que les facteurs de la coagulation explorés par le TQ.
- 4- Préciser l'étape de l'hémostase ainsi que les facteurs de la coagulation explorés par le TCA.
- 5- Préciser l'étape de l'hémostase ainsi que les facteurs de la coagulation explorés par le TT.
- 6- Connaître les facteurs de l'hémostase vitamine k dépendants.
- 7- Connaître le rôle de la thrombine dans l'hémostase.
- 8- Décrire les mécanismes régulateurs de la coagulation

1. PHYSIOLOGIE :

1.1 INTRODUCTION :

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux.

Elle vise à arrêter les hémorragies (spontanées ou suite à une brèche vasculaire) et à empêcher les thromboses.

L'hémostase se déroule classiquement en trois temps :

- **l'hémostase primaire** ferme la brèche vasculaire par un « thrombus blanc » ou clou plaquettaire
- **la coagulation proprement dite** : formation d'un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge),
- **la fibrinolyse** : permet la destruction des caillots une fois sa fonction hémostatique effectuée et après réparation de la brèche vasculaire.

Ces 3 temps qui se succèdent sont en réalité intriqués in vivo (Fig 1).

Cette fonction physiologique essentielle à la vie nécessite l'intervention de plusieurs facteurs :

- les vaisseaux
- les plaquettes
- le système de la coagulation
- le système fibrinolytique.

Une anomalie congénitale ou acquise au niveau de l'un ou de plusieurs de ces 4 intervenants peut entraîner des manifestations hémorragiques ou au contraire thrombotiques.

L'hémostase est mise à l'épreuve plusieurs fois par jour à l'occasion de ruptures spon-

tanées de fins vaisseaux (par microtraumatismes), mais chez le sujet normal, l'arrêt rapide du saignement explique l'absence de traduction clinique.

1.2. PARTENAIRES (OU ACTEURS) DE L'HÉMOSTASE :

1.2.1. Hémostase primaire :

Quatre éléments principaux sont impliqués dans l'hémostase primaire :

- deux éléments cellulaires : cellules endothéliales et plaquettes
- deux éléments plasmatiques : facteur Von Willebrand et fibrinogène

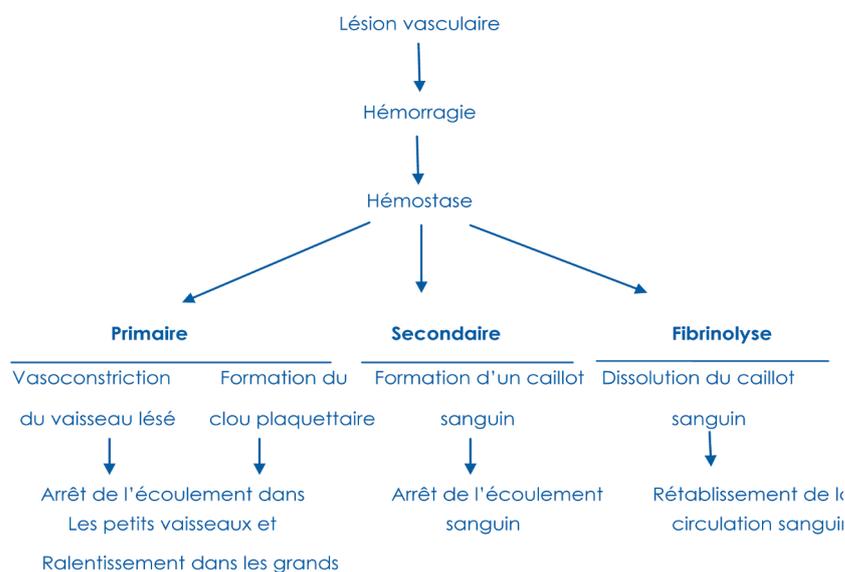


Fig 1 : Les étapes de l'hémostase

a) Le vaisseau :

- **La cellule endothéliale vasculaire** possède des propriétés antithrombotiques, car elle prévient l'activation des plaquettes et des facteurs de la coagulation.
- **Le sous-endothélium** est, à l'inverse, une surface thrombogène ; le collagène, en particulier, peut activer les plaquettes.

b) Les plaquettes :

- Elles apparaissent sur frottis sanguin coloré au MGG comme des éléments cellulaires anucléés en forme de disque de 2 à 4 µ de diamètre.
- Les plaquettes se disposent en amas sur le frottis de sang prélevé au bout du doigt. La **constatation de ces amas** est **très importante**, car elle constitue une preuve de leur valeur fonctionnelle.

Certaines glycoprotéines de membranes ont un rôle physiologique important ;

- * Glycoprotéine Ib, capable de se fixer au facteur de willebrand.
- * Glycoprotéine IIb/IIIa, capable de se fixer au fibrinogène.

c) Le facteur Von Willebrand (vwF)

- Synthétisé par la cellule endothéliale (70 %) et le mégacaryocyte (30 %).
- Présent dans les granules **a** des plaquettes, l'endothélium, le sous-endothélium et le plasma.
- Rôles :
 - Adhésion des plaquettes au sous-endothélium.
 - Transport et protection du facteur VIII (anti-hémophilique A)

d) Le fibrinogène :

- Il s'agit d'une protéine soluble synthétisée par le foie, substrat final de la coagulation qui est transformé en fibrine insoluble par la thrombine.
- Le fibrinogène exerce un rôle important au niveau de l'hémostase primaire en assurant les ponts moléculaires inter plaquettaires à l'origine des agrégats plaquettaires.

1.2.2. Coagulation :

a) Les phospholipides anioniques (PL) :

ils sont exposés par les plaquettes, mais aussi les leucocytes ou les cellules endothéliales vasculaires. Ils sont appelés, par habitude, « facteur 3 plaquettaire ».

b) Les facteurs de la coagulation :

- Ils sont au nombre de 10 auxquelles on ajoute la prékallicréine (PK) et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM), impliqués dans la phase contact.
- Ce sont des protéines plasmatiques participant au processus de la coagulation et on distingue trois groupes différents :
 - **Proenzymes** (Les protéines à activité enzymatique) : II, VII, IX, X, XI, XII, XIII, PK.
 - **Les cofacteurs** (Les protéines dénuées d'activité enzymatique) : V, VIII, KHPM
 - **Substrat** : Le fibrinogène

c) Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation :

- L'antithrombine, synthétisée par le foie sans le concours de la vitamine K ;
- La protéine C et son cofacteur la protéine S sont synthétisées par le foie en présence de vitamine K.
- Le TFPI (tissue factor pathway inhibitor) est un inhibiteur du facteur VIIa en présence de facteur X.

1.2.3. Fibrinolyse :

Plasminogène, plasmine, activateurs du plasminogène, inhibiteurs du système fibrinolytique.

1.3. DÉROULEMENT DE L'HÉMOSTASE :

1.3.1. Hémostase primaire :

Dès qu'une brèche vasculaire se constitue, le processus d'hémostase primaire se met rapidement en jeu et se déroule schématiquement en deux temps aboutissant à la formation d'un thrombus blanc fragile.

• Temps vasculaire :

Correspond à la vasoconstriction réflexe immédiate, mais transitoire des petits vaisseaux qui ont été lésés. Cette vasoconstriction réflexe est entretenue par certains médiateurs libérés par les plaquettes au niveau de la lésion : adrénaline, noradrénaline, sérotonine et thromboxane A₂.

• Temps plaquettaire :

Le contact des plaquettes avec les structures sous-endothéliales mises à nu lors de la lésion vasculaire entraîne leur activation.

Nom usuel	Facteur	Lieu de synthèse	1/2 vie (heures)
Prothrombine	II	Hépatocyte + vit K	65-80
Proconvertine	VII	" + vit K	5
Facteur anti hém. B	IX	" + vit K	18-24
Facteur Stuart	X	" + vit K	40
Fibrinogène	I	"	90
Proaccélélerine	V	"	15-36
Facteur antihém. A	VIII	ganglions, rate, reins	12-16
Fact. stab.de la fibrine	XIII	hépatocyte	140
PTT. A	XI	hépatocyte	45-70
Fact. Hageman	XII	hépatocyte	50

• **L'adhésion des plaquettes :**

Les plaquettes adhèrent aux structures sous-endothéliales et en particulier au collagène par l'intermédiaire du facteur Willebrand. Cette adhésion n'est possible que si le facteur Willebrand se fixe sur un récepteur de la membrane plasmique plaquettaire, la glycoprotéine Ib.

• **L'activation plaquettaire :**

Elle va se traduire par les événements suivants :

- Changement de forme : la plaquette, discoïde au repos, va devenir sphérique, émettre des pseudopodes et centraliser ses granules.
- Réaction sécrétoire ou « release » : le contenu des granules denses (ADP, ATP, sérotonine, Ca++) et des granules alpha (fibrinogène, facteur Willebrand, F4 plaquettaire, etc.) va être libéré dans le milieu extérieur.
- Synthèse du thromboxane A2, puissant agent agrégant et vasoconstricteur.
- Remaniement membranaire : phénomène de « flip-

flop », permettant aux PL chargés négativement de devenir disponibles pour la fixation des facteurs de la coagulation vit-K dépendants.

• **L'agrégation plaquettaire :**

C'est l'accolement des plaquettes les unes aux autres pour former un agrégat cellulaire.

La libération de l'ADP, du thromboxane A2 et de la sérotonine par les plaquettes adhérentes au sous-endothélium permet un recrutement de plaquettes circulantes in situ qui vont alors s'accoler aux premières plaquettes adhérentes.

L'agrégation plaquettaire, d'abord réversible, devient irréversible en présence de thrombine.

L'agrégation plaquettaire fait intervenir :

- le fibrinogène qui relie les plaquettes entre elles
- la glycoprotéine IIb-IIIa qui devient un récepteur du fibrinogène en présence de calcium, après une activation plaquettaire.

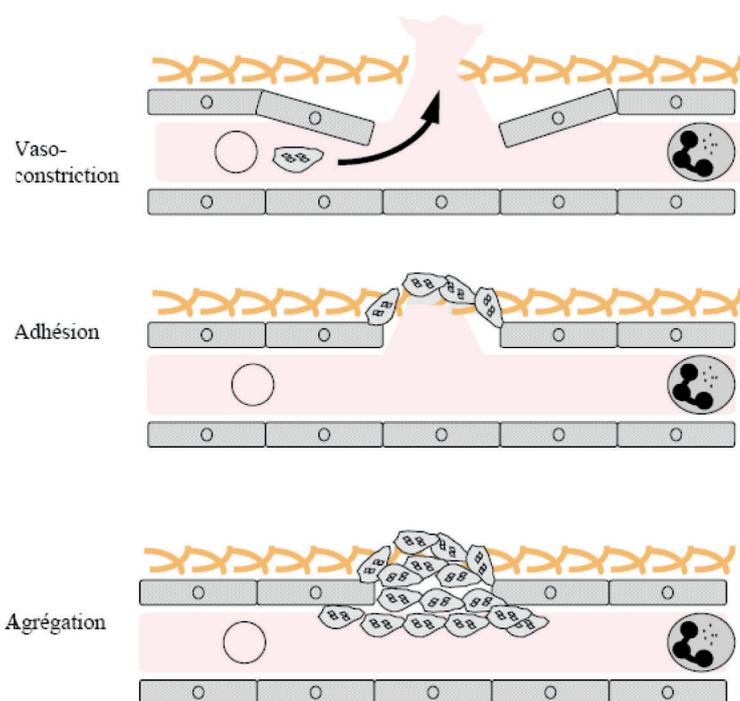
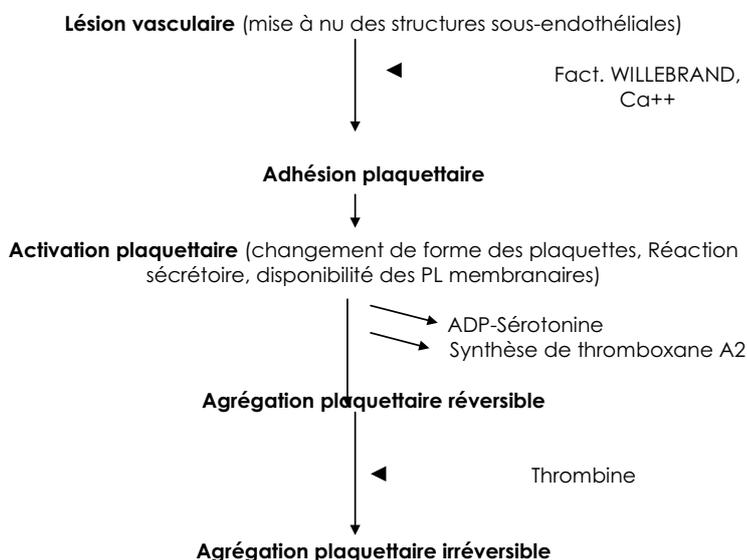


Fig 2 : Déroulement de l'hémostase primaire



1.3.2. Coagulation proprement dite :

Elle a pour but la formation d'un thrombus solide. C'est donc la transformation d'un liquide, le plasma, en un gel. La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques. L'enzyme qui permet de transformer le fibrinogène en fibrine est la thrombine. Son processus de formation est complexe. Il comprend une série d'activations enzymatiques en cascade qui surviennent à la surface des phospholipides membranaires de certaines cellules (plaquettes ++, cellules endothéliales, monocytes).

a. La conception classique du phénomène de coagulation comportait 2 voies d'activation

• **Voie intrinsèque :**

L'initiation de cette voie se fait par le contact du sang avec les structures sous-endothéliales. Cette étape, appelée phase contact, fait intervenir le kinogène de haut poids moléculaire, la prékallïcérine et le facteur XII. Ce dernier, activé, va lui-même activer le facteur XI en présence d'ions Ca++. En présence du XIa, le facteur antihémophilique B (IX) est à son tour activé en IXa. Il se forme alors un premier complexe à la surface de la membrane plaquettaire, capable d'activer le facteur X en Xa («tenase» des anglosaxons). Ce complexe fait intervenir le IXa, le Ca++, le facteur 3 plaquettaire et un cofacteur qui est le facteur VIII activé par les premières traces de thrombine.

• **Voie extrinsèque :**

La paroi vasculaire contient de la thromboplastine tissulaire capable d'activer, en présence de Ca++, le facteur VII en facteur VIIa. Celui-ci active très rapidement le facteur X en Xa.

Fig 3 : Hémostase primaire et formation du clou plaquettaire

• **Voie commune** : Formation de la prothrombinase :

Le facteur Xa adsorbé à la surface des phospholipides d'origine tissulaire (fraction lipidique de la thromboplastine tissulaire qui est une lipoprotéine) ou d'origine plaquettaire (facteur 3 plaquettaire) va, en présence de facteur Va, constituer la prothrombinase. Le facteur Va provient du facteur V activé par la thrombine.

La prothrombinase est donc un complexe enzymatique faisant intervenir le Xa, le Va, le Ca⁺⁺ et des phospholipides. Il existe donc une similitude avec le complexe activateur du facteur X.

La prothrombinase permet la formation de thrombine (IIa) à partir de la prothrombine (II).

Les deux voies extrinsèque et intrinsèque de la coagulation ne sont pas indépendantes. Il existe entre elles des interrelations.

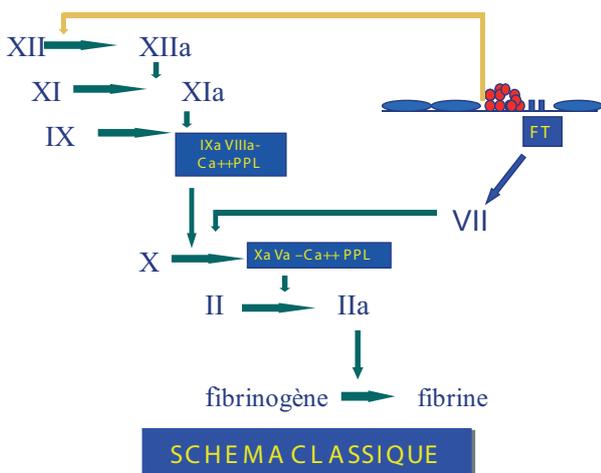


Fig 4 : Schéma classique de la coagulation

b. La conception actualisée de la coagulation

• L'initiation se fait au niveau de la voie extrinsèque de la théorie classique, tandis que la voie intrinsèque permet l'amplification du processus.

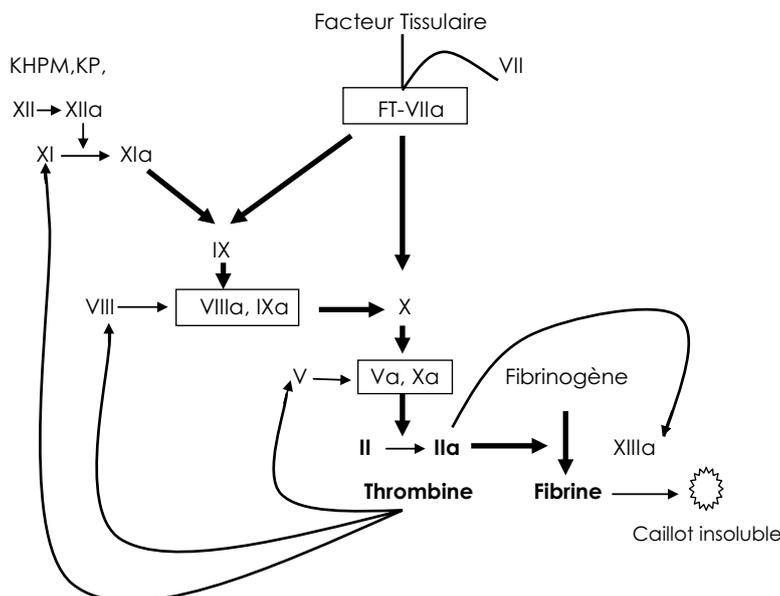


Fig 5 : Schéma actualisé de la coagulation

Dans cette théorie, le facteur XIIIa n'intervient pas. Ce qui explique qu'un déficit de ce facteur ne soit pas responsable d'hémorragie.

Le FT est donc le démarreur du processus de coagulation : lors d'une brèche vasculaire, l'exposition du FT entraîne l'initiation de la cascade de coagulation.

Remarque : Fonctions de la thrombine (FIIa) :

- Procoagulantes : la thrombine active les facteurs I (fibrinogène), V, VIII, XIII, XI, et aussi les plaquettes.
- Anticoagulantes (après fixation à la thrombomoduline) : activation de la protéine C, inhibiteur des FVa et FVIIIa, et activation de la fibrinolyse.

c. Fibrinoformation:

Action de la thrombine : la thrombine provoque une hydrolyse du fibrinogène avec formation de monomères de fibrine et libération des fibrinopeptides A et B.

Polymérisation des monomères de fibrine et formation de la fibrine soluble, Le facteur XIII activé par la thrombine en XIIIa transforme la fibrine soluble en fibrine insoluble par transformation des liaisons instables reliant les monomères de fibrine en liaisons covalentes stables.

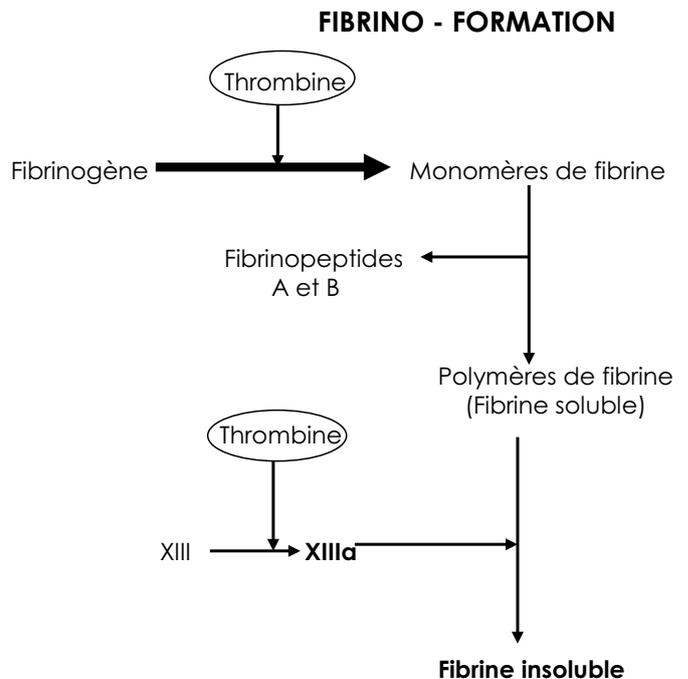


Fig 6 : La fibrinoformation

d. Rôle des inhibiteurs physiologiques de la coagulation :

La génération de thrombine serait indéfinie lorsque le processus de la coagulation est déclenché, s'il n'y avait pas des inhibiteurs pour localiser et limiter dans le temps la formation de la thrombine.

- **L'antithrombine** a un effet inhibiteur qui s'exerce essentiellement sur la thrombine (IIa), le facteur Xa et, à un moindre degré, sur les facteurs XIIa, IXa et XIa. L'action de l'antithrombine est immédiate en présence d'héparine.
- **Les protéines C et S** ont une action inhibitrice sur les facteurs Va et VIIIa, activée par la thrombine. Cependant, cette action n'est possible qu'après activation de la protéine C (par la thrombine en présence d'une protéine de la cellule endothéliale, la thrombomoduline).
- **Le TFPI** assure l'inhibition du facteur VIIa

Ainsi, l'antithrombine, les protéines C et S et le TFPI ont une action inhibitrice complémentaire sur les facteurs activés de la coagulation.

1.3.3. Fibrinolyse :

La fibrinolyse est le dernier temps de l'hémostase. Elle est chargée de débarrasser l'organisme des dépôts de fibrine. Elle permet donc une repermeabilisation du vaisseau. Le plasminogène (globuline plasmatique synthétisée par le foie), sous l'action d'activateurs plasmatiques ou tissulaires, est activé en une enzyme protéolytique, la plasmine. La plasmine agit sur la fibrine (et le fibrinogène) et donne naissance à des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène : PDF.

Les D-Dimères sont une variété particulière de PDF provenant exclusivement de la fibrine

Le système de la fibrinolyse comporte, à côté des activateurs, des inhibiteurs qui peuvent être :

- soit des anti-activateurs du plasminogène,
- soit des antiplasmines.

Les activateurs de la fibrinolyse présentent un intérêt thérapeutique majeur, car ils sont utilisés comme agents thrombolytiques au cours de certains accidents thrombotiques graves.

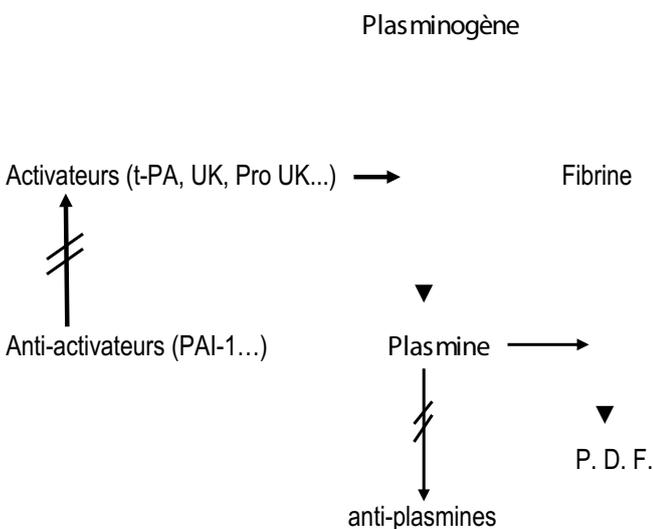


Fig 7 : La fibrinolyse

1.3.4. Conclusion :

Les systèmes de la coagulation et de la fibrinolyse constituent une balance hémostatique en équilibre parfait à l'état physiologique. Chacun de ces deux systèmes est sous la dépendance d'activateurs et d'inhibiteurs dont les variations, en pathologie, peuvent entraîner un déséquilibre de la balance hémostatique et entraîner, selon le cas, des accidents hémorragiques ou au contraire thrombotiques.

2. EXPLORATION DE L'HÉMOSTASE :

2.1. EXPLORATION DE L'HÉMOSTASE PRIMAIRE :

a. Le temps de saignement (TS) :

La sensibilité de ce test est insuffisante, même par la méthode d'Ivy incision horizontale au niveau de l'avant-bras. De plus, la reproductibilité est médiocre, même entre les mains expérimentées. Il ne doit pas être considéré prédictif du risque hémorragique et se doit d'être abandonné.

b. Temps d'occlusion membranaire ou PFA-100 (valeur normale <110sec)

- Permet de reproduire le test du temps de saignement in vitro grâce à un appareil
- Avantage : plus sensible et reproductible que le temps de saignement.

Permet un bon dépistage du déficit en facteur de Willebrand

Plus sensible que le TS à la baisse de l'agrégation induite par les antiagrégants plaquettaires. Il pose un problème de coût et de disponibilité.

c. Numération des plaquettes :

Le prélèvement sanguin est fait soit par ponction veineuse soit par piqûre au bout du doigt.

Taux normal : 150.000 - 400.000/mm³

L'examen des plaquettes sur frottis de sang (prélevé au bout du doigt). Il permet :

- De vérifier la richesse ou la pauvreté du sang en plaquettes
- D'apprécier la taille, la morphologie des plaquettes qui sont normalement groupées en petits amas.

d. Rétraction du caillot :

- Le sang prélevé est incubé au bain-marie à 37 °C pendant 4 h. La rétraction du caillot est appréciée de 0 à +++++. Ce test explore les plaquettes, mais est influencé également par l'hématocrite et le fibrinogène.

e. Etude de l'agrégabilité plaquettaire :

in vitro en présence de différents agents agrégant : ADP, collagène, adrénaline, qui explorent l'agrégation proprement dite, et la ristocétine qui explore l'interaction GP1b -facteur Willebrand (réaction d'agglutination).

2.2. EXPLORATION DE LA COAGULATION PROPREMENT DITE :

2.2.1. Recommandations concernant le prélèvement ++ :

- Prélèvement par ponction veineuse franche, garrot peu serré, maintenu peu de temps.
- Le prélèvement s'effectue sur tube citraté : citrate de sodium liquide avec un rapport anti coagulant/sang=1/9.
- L'échantillon doit être porté au laboratoire le plus rapidement possible. L'analyse doit être effectuée 4 heures maximum après le prélèvement.

2.2.2. Exploration des différentes étapes :

Aucun test n'est capable d'explorer seul toutes les étapes de la coagulation plasmatique.

a. Exploration de la voie extrinsèque :

• Le temps de Quick :

C'est le test principal d'exploration de cette voie. Ce temps est un temps de coagulation du plasma citraté en présence d'un excès de thromboplastine calcique. Il explore le VII, X, V, II et I.

Il est le plus souvent exprimé en pourcentage d'activité. NI : 70 à 100 %.

Chez les patients soumis à un traitement anticoagulant oral par antivitamines K, le temps de Quick est réalisé pour évaluer le degré d'hypocoagulabilité induit par la baisse des facteurs II, VII, et X (le facteur IX qui est aussi abaissé n'est pas exploré par ce test). Les résultats exprimés en pourcentage peuvent varier selon le réactif utilisé. Pour établir une standardisation, un autre mode d'expression des résultats est recommandé ; l'INR (International Normalized Ratio) où le rapport des temps du malade et du témoin est rapporté à la puissance ISI. L'ISI (index de sensibilité international) est une constante qui caractérise le réactif utilisé.

$$\text{INR} = (\text{M en sec} / \text{T en sec})^{\text{ISI}}$$

L'expression des résultats en INR est exclusivement réservée aux malades sous antivitamines K. La zone thérapeutique varie entre 2 et 4, selon l'indication.

- **Dosage différentiel des facteurs du complexe prothrombinique : II, V, VII, X.**

b. Exploration de la voie intrinsèque :

• Le temps de céphaline activée (TCA) :

C'est le test principal d'exploration de la voie intrinsèque. Il explore les facteurs : XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I. Ce temps est un temps de coagulation du plasma citraté en présence d'un extrait de céphaline (phospholipides), d'un activateur (kaolin par exemple) et de calcium. Les résultats sont exprimés en secondes, en comparant plasma malade et plasma témoin (normal voisin de 30 secondes). Le TCA est pathologique si le rapport des temps **M/T > à 1,2**.

Le TCA peut s'allonger du fait d'un déficit en facteurs ou de la présence d'un inhibiteur de la coagulation. Le TCA réalisé sur le mélange de plasmas **malade + témoin (M+T)** est corrigé en cas de déficit en facteurs, non corrigé s'il y a un anticoagulant circulant.

- **Dosage différentiel des facteurs XII, XI, IX, VIII.**

c. Exploration de la fibrinoformation

• Le temps de thrombine :

C'est le temps de coagulation du plasma en présence d'un excès de thrombine. Il explore le fibrinogène et les inhibiteurs de la fibrinoformation (antithrombines : telle que l'héparine), mais non le facteur XIII.

Les résultats sont exprimés en secondes (malade et témoin) : normal environ 20 sec.

- **Dosage du fibrinogène** : taux normal de 2 à 4 g/l
- **Test de redissolution du caillot** : Explore le facteur XIII et ne détecte que les déficits majeurs < 1 %
- **Dosage du facteur XIII.**

2.3. EXPLORATION DE LA FIBRINOLYSE :

- Mesure du temps de lyse des euglobulines (NI > 3 h). L'acidification du plasma permet d'obtenir un précipité (les euglobulines) contenant le fibrinogène (que l'on fera coaguler) et les activateurs de la fibrinolyse.
- Dosage du plasminogène, des activateurs et des inhibiteurs de ce système.
- Dosage des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF totaux). Les D-Dimères sont une variété de PDF spécifiques de la fibrine.

DIAGNOSTIC DES PURPURAS

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Diagnostiquer un purpura à partir des seules données de l'examen clinique
- 2- Distinguer le purpura d'autres lésions cutanées.
- 3- Suspecter sur les données sémiologiques cliniques l'origine vasculaire ou plaquettaire du purpura.
- 4- Confirmer par des examens complémentaires les différents mécanismes du purpura
- 5- Apprécier la gravité du tableau hémorragique du purpura thrombopénique
- 6- Décrire la conduite à tenir devant un purpura aigu thrombopénique idiopathique.
- 7- Connaître les étiologies des purpuras thrombopéniques d'origine centrale
- 8- Poser le diagnostic d'un purpura thrombopénique autoimmunitaire primitif
- 9- Indiquer selon l'évolution, la démarche thérapeutique à adopter devant un PTAI primitif
- 10- Connaître les étiologies des purpuras thrombopéniques périphériques
- 11- Enumérer les étiologies des thrombopathies acquises
- 12- Citer les caractères biologiques distinctifs des différentes thrombopathies
- 13- Connaître les mécanismes des purpuras vasculaires
- 14- Connaître les étiologies des purpuras vasculaires

1. DIAGNOSTIC POSITIF :

Le purpura est une extravasation du sang hors des vaisseaux de la peau et des muqueuses. Il ne s'efface pas à la vitropression ni à l'étirement de la peau. Il apparaît spontanément. **Il est le signe spécifique d'une pathologie de l'hémostase primaire.**

Le diagnostic positif repose sur la définition sémiologique. On distingue 3 formes de purpura :

- Les pétéchies : petites taches hémorragiques punctiformes de 1 à 4 mm rouge pourpre
- Les ecchymoses : nappes hémorragiques aux contours mal limités (hémorragies du derme) évoluant vers la disparition en suivant les différents stades de la biligénèse.
- Les vibices : stries pourpres de longueur variable prédominant aux plis de flexion

2. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

L'examen clinique permet de distinguer le purpura des lésions suivantes :

- Les piqûres d'acariens et d'insectes
- Les angiomes : tumeurs vasculaires
- Les télangiectasies : dilatations pulsatiles anormales et permanentes des petits vaisseaux des muqueuses

3. DIAGNOSTIC DU MÉCANISME DU PURPURA :

3.1. ETUDE CLINIQUE :

L'examen clinique est une étape fondamentale du diagnostic du mécanisme du purpura

a. L'interrogatoire : recherche l'existence :

- d'une pathologie connue
- d'une infection récente
- d'une prise médicamenteuse

b. L'examen clinique précise :

- Le siège principal : déclive ou plus disséminé
- L'association à d'autres lésions cutanées polymorphes
- L'existence d'une altération de l'état général, d'une fièvre, des signes méningés et d'une défaillance hémodynamique
- L'existence d'une splénomégalie et/ou d'adénopathies périphériques
- La présence ou non de signes de gravité du purpura : caractère rapidement extensif, bulles hémorragiques intrabuccales

3.2. ETUDE BIOLOGIQUE :

Deux examens complémentaires sont indispensables pour préciser le mécanisme du Purpura : la numération plaquettaire et le temps de saignement

On distingue :

- Les purpuras thrombopéniques caractérisés cliniquement par des pétéchies diffuses souvent associées à

des ecchymoses et parfois à des hémorragies muqueuses et biologiquement par un chiffre de plaquettes < 50.000/mm³ et un temps de saignement allongé.

- Les purpuras thrombopathiques : caractérisés cliniquement par l'absence de pétéchies et l'association à des ecchymoses et d'hémorragies muqueuses. Biologiquement l'association d'un temps de saignement allongé à un taux de plaquettes normal évoque fortement ce diagnostic qui sera confirmé par une étude de la fonction plaquettaire.
- Les purpuras vasculaires : sont liés à une pathologie de la paroi vasculaire en dehors de toute anomalie des plaquettes. Le temps de saignement ainsi que la numération plaquettaire sont normaux.

4. LES PURPURAS THROMBOPENIQUES :

Le purpura ne survient que si le chiffre des plaquettes est bien inférieur à 50.000/mm³.

Le risque hémorragique est d'autant plus important que la thrombopénie est sévère et d'origine centrale.

Les signes de gravité du purpura sont l'existence de bulles hémorragiques endobuccales, d'hémorragies sous conjonctivales et d'hémorragies viscérales dont la plus redoutable est la cérébroméningée.

Devant toute thrombopénie deux étapes sont indispensables :

- Analyse minutieuse de la numération formule sanguine qui recherche des anomalies quantitatives et/ou qualitatives des autres lignées.
- Réalisation rapide du myélogramme qui permet de préciser le mécanisme de la thrombopénie :
- Origine centrale : caractérisée par la rareté ou l'absence des mégacaryocytes
- Origine périphérique : caractérisée par la présence et même l'augmentation du nombre des mégacaryocytes (hyperplasie mégacaryocytaire).

4.1. LES PURPURAS THROMBOPENIQUES D'ORIGINE CENTRALE :

- Les thrombopénies d'origine centrale sont le plus souvent associées à l'atteinte des autres lignées :
 - Aplasie médullaire acquise ou constitutionnelle (maladie de Fanconi)
 - Envahissement médullaire au cours des hémopathies malignes ou au cours des métastases médullaires
- La thrombopénie d'origine centrale est exceptionnellement isolée : l'amégacaryocytose congénitale.

4.2. LES PURPURAS THROMBOPENIQUES PÉRIPHÉRIQUES :

4.2.1. Immunologiques :

a. PT auto-immunes :

a.1. La forme primitive :

- Elle constitue 80 % des PT d'origine périphériques néanmoins son diagnostic nécessite l'élimination de toute autre étiologie.
- Elle est due à l'existence d'auto Ac dirigés contre les glycoprotéines de la membrane plaquettaire.
- Elle se voit aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte avec une prédominance féminine.

- On distingue deux formes évolutives :
 - une forme aiguë (< 6 mois)
 - une forme chronique (>6 mois).
- La corticothérapie constitue le traitement de 1^{ère} intentionné, mais ne modifie pas l'évolution de la maladie :
- Dans les formes aiguës, la cortico-sensibilité est habituelle.
- Dans les formes chroniques, on observe en règle une corticodépendance ou une corticorésistance.
- La splénectomie est le traitement de choix des formes chroniques avec un taux de succès de 60 à 70 %.
- Les immunoglobulines polyvalentes ou anti D ont une action rapide et transitoire et sont utilisées dans deux situations : en cas de syndrome hémorragique mettant en jeu le pronostic vital ou dans un but d'améliorer la numération plaquettaire avant splénectomie.
- Les immunosuppresseurs et les androgènes ne sont indiqués qu'après échec de la splénectomie.

a.2. Les formes secondaires :

- Les maladies auto-immunes : LED, maladie de Basedow...
- Les syndromes lymphoprolifératifs ; LLC, MDH, Waldenstrom
- Les infections virales : infection à HIV, La MNI, les hépatites B, C, la rougeole, la rubéole... (ou leur vaccin).

b. PT allo-immuns :

- L'alloimmunisation fœtomaternelle.
- L'alloimmunisation post-transfusionnelle : le mécanisme de ces thrombopénies est complexe. Il apparaît après la transfusion de produits sanguins chez des femmes multipares ou chez des sujets polytransfusés possédant un allo Ac actif contre les Ag plaquettaires du donneur. Le purpura est la conséquence de la destruction des plaquettes du receveur après fixation du complexe Ag-Ac.

c. PT immunoallergique :

Le purpura est d'apparition brutale après une durée variable de prise médicamenteuse.

La guérison est obtenue à l'arrêt du médicament. Les médicaments le plus souvent en cause : quinine, rifampicine, héparine, pénicilline.

d. PT néonataux :

Les PT peuvent se voir chez les nouveau-nés après passage placentaire d'auto Ac maternels (PTAI ou LED chez la mère).

Ils doivent être distingués des PT par alloimmunisation fœtomaternelle ou secondaire à une infection néonatale par la rubéole, toxoplasmose ou septicémie.

4.2.2. Non immunologiques :

a. PT par anomalie de la répartition : (hypersplénisme)

En fait, le plus souvent la thrombopénie est modérée et ne s'accompagne jamais de purpura.

b. PT par hyperconsommation :

- La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)
- Le syndrome hémorragique et urémique chez l'enfant
- La microangiopathie thrombotique chez l'adulte ou syndrome de Moschowitz : en rapport avec des thrombi des capillaires et des petits vaisseaux surtout au niveau du

rein. Le tableau inclut : fièvre, hémolyse aiguë intravasculaire avec schizocytes + purpura thrombopénique, HTA, insuffisance rénale + signes neurologiques. Le traitement repose sur la réalisation en urgence de plasmaphèreses.

5. LES PURPURAS THROMBOPATHIQUES :

5.1. LES THROMBOPATHIES ACQUISES :

Elles sont de loin les plus fréquentes.

Les étiologies sont :

- les médicaments : aspirine, AINS,
- les hémopathies malignes : les syndromes myéloprolifératifs, les dysglobulinémies
- l'insuffisance rénale chronique

5.2. LES THROMBOPATHIES CONSTITUTIONNELLES :

Elles sont rares et sont de transmission autosomique récessive :

a. la dystrophie thrombocytaire hémorragique de Jean Bernard et Soulier

Elle est la conséquence d'un déficit ou d'une anomalie fonctionnelle de la GPIb-IX principal récepteur responsable de l'adhésivité plaquettaire.

Le diagnostic est soupçonné devant :

- un allongement du TS
- la présence de plaquettes géantes sur le frottis sanguin
- l'existence d'une thrombopénie sur le frottis sanguin
- l'absence d'adhésion plaquettaire sur bille de verre
- l'agrégation nulle à la ristocétine.

Le diagnostic est confirmé par la cytométrie de flux.

b. La thrombasthénie de Glanzman :

Elle est la conséquence d'un déficit ou d'une anomalie fonctionnelle de la GPIIb-IIIa.

Le diagnostic est suspecté devant :

- Un allongement du TS
- Des plaquettes anormalement dispersées sur le frottis
- L'absence de rétraction du caillot
- L'agrégation nulle en présence de tous les agents agrégants.

6. LES PURPURAS VASCULAIRES :

où le TS est toujours normal

- Ils sont liés à une atteinte des petits vaisseaux cutanés
- Il existe 3 grands groupes de purpuras vasculaires
- Les purpuras vasculaires d'origine immunologique caractérisés par une vascularité liée aux dépôts de complexes immuns circulants ou d'immunoglobulines.
- Les purpuras vasculaires infectieux avec atteinte de l'endothélium vasculaire par l'agent infectieux ou par ses toxines
- Les purpuras vasculaires liés à une fragilité capillaire constitutionnelle ou acquise.

6.1. LE PURPURA VASCULAIRE D'ORIGINE IMMUNOLOGIQUE :

La vascularité est liée au dépôt de complexes immuns circulants ou d'immunoglobulines.

Ils sont caractérisés par :

- le déclenchement par l'orthostatisme et sa prédominance aux membres inférieurs.
- L'évolution par des poussées successives avec tendance à la nécrose
- Le caractère infiltré, papuleux des éléments
- L'association à d'autres lésions cutanées, polymorphes pouvant réaliser le trisyndrome de Gougerot qui est caractérisé par des pétéchies, nodules, urticaire en co-carde
- L'absence d'hémorragies muqueuses.

a. Le purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch :

- Il est de pathogénie inconnue. Il est lié à une capillarité inflammatoire due à des complexes immuns de type IgA
- Il survient surtout chez les enfants et les adolescents
- Il s'accompagne d'arthralgies avec parfois arthrites, de douleurs abdominales et de fièvre
- L'évolution est généralement bénigne, mais les rechutes sont fréquentes
- Le pronostic est cependant lié à des complications rares :
- complications abdominales telles que les hémorragies intestinales, invaginations, la nécrose et la perforation digestive.
- complications rénales telles que glomérulonéphropathie segmentaire avec protéinurie, hématurie pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale
- Le traitement repose sur le repos au lit.

b. Les purpuras vasculaires avec anomalies des immunoglobulines :

- Le purpura s'accompagne souvent de manifestations systémiques :
- arthralgies
- glomérulonéphropathies
- neuropathies périphériques
- atteintes digestives
- L'étude histologique : l'aspect anatomique des lésions cutanées est celui d'une angéite nécrosante avec dépôts d'immunoglobulines en immunofluorescence directe
- L'enquête biologique doit rechercher :
- des complexes immuns circulants
- des anomalies des Ig sériques :
- Hyper gammaglobulinémie monoclonale
- Cryoglobuline mixte : (comportant des Ig appartenant à différentes classes, le plus souvent IgG-IgM).
- Cryoglobuline monoclonale (comportant une seule classe d'immunoglobuline).
- L'enquête étiologique recherche une prise médicamenteuse, une maladie infectieuse, une hémopathie lymphoïde, une maladie de système, ou une cirrhose. Ces étiologies sont :
- les purpuras infectieux : endocardite d'Osler, Hépatite B
- les prises médicamenteuses : pénicilline, sulfamides, aspirine
- Les maladies auto-immunes :
 - o Syndrome de Gougerot Sjögren
 - o Lupus érythémateux disséminé

- o Connectivités mixtes
- o Polyarthrite rhumatoïde
- o Cirrhose biliaire
- o Pariarthérite noueuse
- o Hépatites chroniques
- Hémopathies lymphoïdes : LLC, Waldenström, myélome
- Le purpura hypergammaglobulinémique primitif de Waldenström : il atteint la femme autour de la quarantaine. Il est récidivant et s'accompagne d'une hypergammaglobulinémie polyclonale. Il précède souvent l'apparition d'une maladie de système.

6.2. LES PURPURAS VASCULAIRES INFECTIEUX :

Le purpura est de type bulleux centré par une pustule septique. Le germe le plus souvent en cause est le méningocoque. L'existence de signes méningés associés à de la fièvre et à une défaillance hémodynamique est en faveur d'une méningococcémie fulminante qui constitue une urgence thérapeutique.

6.3. LE PURPURA VASCULAIRE PAR FRAGILITÉ CAPILLAIRE :

- Acquis :
 - Purpura vasculaire sénile de Bateman
 - Avitaminose C (Scorbut)
 - Constitutionnelle : surtout chez la femme : ecchymoses aux membres inférieurs.

PATHOLOGIE DE LA COAGULATION

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Connaître la démarche diagnostique d'un déficit congénital en facteur de l'hémostase.
- 2- Interpréter les résultats d'un bilan d'hémostase d'orientation fait à l'aide des tests suivants : numération des plaquettes, temps de Quick (TQ) et temps de céphaline avec activateur (TCA).
- 3- Décrire les principales causes d'allongement du TCA.
- 4- Décrire les principales causes d'allongement du TQ.
- 5- Préciser les tableaux cliniques et biologiques de l'hémophilie majeure et mineure
- 6- Enumérer les gestes à proscrire chez un hémophile ;
- 7- Adapter la thérapeutique substitutive à chaque type d'hémophilie
- 8- Enumérer les étiologies des avitaminoses K.
- 9- Préciser l'intérêt du test de Kohler.
- 10- Définir les étiologies, les tableaux cliniques et biologiques des syndromes de défibrination.
- 11- Citer les différents types d'anticoagulants circulants et préciser leurs circonstances d'apparition.
- 12- Définir la maladie de Willebrand et son mode de transmission.
- 13- Connaître le tableau clinique et les éléments du diagnostic biologique de la maladie de Willebrand.
- 14- Prescrire des examens biologiques à la recherche d'une anomalie congénitale ou acquise de l'hémostase prédisposant aux thromboses.

1. INTRODUCTION :

Les anomalies de la coagulation sont de deux ordres ;

- déficits quantitatifs ou qualitatifs isolés ou associés des protéines plasmatiques de la coagulation. Ils peuvent être congénitaux ou acquis ; les atteintes congénitales sont généralement découvertes chez des sujets jeunes, et sont en rapport avec un déficit habituellement isolé en un facteur alors que les anomalies acquises sont souvent multiples et peuvent survenir à tout âge.
- présence d'inhibiteurs pathologiques de la coagulation, en règle acquis.
- Les anomalies de la coagulation peuvent prédisposer aux hémorragies, aux thromboses, aux pertes fœtales ou dans certains cas être asymptomatiques.
- On distinguera ainsi :
 - les maladies hémorragiques congénitales et acquises.
 - les anomalies de l'hémostase prédisposant aux thromboses.

2. LES MALADIES HÉMORRAGIQUES DE LA COAGULATION :

On peut distinguer schématiquement :

- les pathologies en rapport avec une anomalie de la voie intrinsèque (constituées principalement par l'hémophilie).
- les pathologies en rapport avec une anomalie la voie extrinsèque ou du temps de Quick
- les anomalies de la fibrinoformation et les syndromes de défibrination
- le déficit en facteur XIII
- les anticoagulants circulants

2.1. LES PATHOLOGIES EN RAPPORT AVEC UNE ANOMALIE DE LA VOIE INTRINSÈQUE DE LA COAGULATION : (TCA allongé)

a- L'hémophilie :

a-1 Définition :

- c'est la plus fréquente des maladies constitutionnelles de la coagulation.
- l'hémophilie est une maladie liée à un déficit constitutionnel en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B).

L'hémophilie A est beaucoup plus fréquente (85 %) que l'hémophilie B (15 %)

- dans les deux types d'hémophilie, on distingue :
 - des formes majeures où le taux de facteur anti-hémophilique est inférieur à 1 %.
 - des formes atténuées ou mineures où le taux du facteur est supérieur à 1 %

a-2 Génétique :

- le mode de transmission est récessif lié au chromosome X (lié au sexe) ;
- la maladie n'atteint donc que les garçons et est transmise par des conductrices apparemment saines. L'enquête familiale doit rechercher les sujets masculins atteints du côté maternel. Cependant dans 1/3 des cas il s'agit de nouvelles mutations, donc sans antécédents familiaux d'hémophile.
- dans une famille d'hémophiles, tous les sujets atteints présentent le même type d'hémophilie et la même sévérité du déficit.
- hémophilie féminine est exceptionnelle.

a-3 Clinique :

- la précocité et la fréquence des accidents hémorragiques sont variables en fonction de la sévérité de l'hémophilie
- dans l'hémophilie majeure, la tendance hémorragique apparaît dès les premiers mois de la vie, lors de l'apprentissage de la marche.

Caractères des hémorragies :

- elles sont provoquées par une cause minime ;
- elles n'ont aucune tendance à l'arrêt spontané ;
- elles sont retardées par rapport au traumatisme

Leurs localisations :

- les hémorragies externes :
 - plaies cutanées,
 - hémorragies de cavités naturelles : hématuries, hémorragies consécutives aux extractions dentaires ;
- les hémorragies interstitielles :
 - les hématomes de siège divers pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel (hématomes musculaires compressifs), le pronostic vital (hématome rétro bulbaire, hématome cérébral, hématome du plancher buccal). Certains hématomes peuvent poser des problèmes diagnostiques (hématome du psoas simulant une urgence chirurgicale).
 - les hémarthroses : touchent les grosses articulations et entraînent des signes locaux très importants : gonflement, douleur, chaleur et impotence fonctionnelle. Ces hémarthroses nécessitent un traitement immédiat et adéquat. En effet, leur répétition au niveau des mêmes articulations, peut provoquer la destruction progressive des cartilages et des surfaces articulaires.
- À défaut d'un traitement correct, et constamment entretenu, va se constituer une arthropathie chronique avec déformation de l'articulation, atrophie musculaire, et blocage articulaire en position vicieuse.
- les hémorragies viscérales : sont souvent favorisées par une cause locale de saignement et peuvent mettre en jeu le pronostic vital
- Dans l'hémophilie atténuée :

Les hémorragies sont souvent plus tardives, lors de la chute des dents de lait, de la circoncision ou d'une in-

tervention chirurgicale. Le problème est donc la méconnaissance du diagnostic.

a-4 Biologie :

Les examens biologiques sont essentiels, leur intérêt est multiple : Ils permettent de :

- poser le diagnostic de l'hémophilie :
- le diagnostic est largement orienté par les éléments suivants :
 - hémostase primaire (TS, plaquettes) normale
 - temps de Quick, temps de thrombine, fibrinogène normaux
 - temps de céphaline activée (TCA) allongé et corrigé par l'addition de plasma normal (épreuve malade+ témoin).
- les dosages spécifiques des facteurs hémophiliques permettent d'affirmer le diagnostic, de préciser le type de l'hémophilie, et la sévérité de ce déficit.
 - taux du facteur antihémophilique :
 - < 1 % -----> forme majeure
 - >1% -----> forme modérée
- étudier l'efficacité de la thérapeutique substitutive
- Dépistage systématique d'un anticoagulant circulant (anti facteur VIII ou IX) chez les hémophiles substitués (TCA du mélange M+T allongé).

a-5 Évolution et pronostic :

- le pronostic dépend de la profondeur du déficit en facteur antihémophilique
- dans l'hémophilie majeure, le pronostic vital est actuellement sauvegardé depuis l'avènement de la thérapeutique substitutive. Cependant, le pronostic fonctionnel peut être réservé du fait des arthropathies.
- dans l'hémophilie atténuée, la vie des malades est souvent normale, mis à part quelques accidents hémorragiques provoqués
- dans tous les cas, les complications du traitement transfusionnel sont fréquentes :
 - hépatites d'inoculation
 - infections par le H.I.V
 - anticoagulants rendant inefficace la thérapeutique substitutive.

a-6 Traitement :

- thérapeutique substitutive : apport du facteur manquant :
 - Concentré de facteur IX-----> hémophilie B
 - Concentré de facteur VIII ou, à défaut, cryoprécipité ----> hémophilie A
- compression locale : diminue considérablement le saignement.
- En cas d'hémarthrose, prévoir en plus du traitement substitutif une immobilisation par une attelle plâtrée (jamais de plâtre circulaire), une corticothérapie à faible dose et des antalgiques. Une kinésithérapie sera proposée selon les cas.
- Sont formellement interdits : Les injections intramusculaires, l'aspirine et ses dérivés.

b) Déficit congénital des autres facteurs propres à la voie intrinsèque :

Des déficits constitutionnels en l'un ou l'autre des facteurs du système contact (XII, XI, Prékallcréine, Kininogène de haut poids moléculaire) ont été décrits. Ils sont

très rares, leur transmission est autosomale récessive. Ces déficits peuvent entraîner des allongements importants du TCA, cependant le syndrome hémorragique est limité à des hémorragies postopératoires en cas de déficit en facteur XI, alors qu'il est totalement absent en cas de déficit en facteur XII, Prékallitréine ou Kininogène de haut poids moléculaire.

2.2. LES PATHOLOGIES EN RAPPORT AVEC UNE ANOMALIE DE LA VOIE EXTRINSÈQUE : (TQ allongé)

Elles se traduisent biologiquement par un allongement du T.Q, isolé ou associé à d'autres perturbations du bilan d'hémostase

a- Les anomalies acquises du TQ :

Ces anomalies acquises sont fréquentes en pathologie. Elles atteignent plusieurs facteurs de la voie extrinsèque.

a-1 Déficits réagissant à la vitamine K :

- Etiopathogénie :
La vitamine K est une vitamine liposoluble apportée par l'alimentation et synthétisée par les bactéries de l'intestin. Son absorption intestinale nécessite la présence de sels biliaires.
Sa présence est indispensable à la synthèse des facteurs II, VII, IX, X ainsi que des protéines C et S par l'hépatocyte.
- Étiologies :
- carences d'apport :
 - alimentation parentérale prolongée
 - maladie hémorragique du nouveau-né (absence de flore intestinale et immaturité hépatique).
 - traitement antibiotique prolongé (atteinte de la flore intestinale).
- carences d'absorption :
 - les syndromes de malabsorption
 - les défauts de bile : ictère par rétention
- traitement anticoagulant par les antivitamines K
- Le diagnostic biologique :
 - TQ, TCA allongés
 - facteurs VII, II, X, IX diminués
 - facteurs I et V normaux

Le test de Kohler (administration de la vitamine K1 par voie parentérale) entraîne une correction des déficits et permet d'éliminer une insuffisance hépatocellulaire.

a-2 Déficits ne réagissant pas à la vitamine K : insuffisances hépatocellulaires :

Les anomalies de l'hémostase, non corrigées par l'adjonction de la vitamine K, sont fréquentes au cours des maladies hépatiques. Elles ne sont pas spécifiques de l'hépatopathie, mais certains déficits peuvent avoir une valeur pronostique tel l'effondrement du taux du facteur V dans les insuffisances hépatocellulaires graves.

a-3 Autres maladies pouvant altérer le TQ :

- déficit acquis en facteur : en facteur X dans l'amylose primitive, anti-coagulant spécifique anti facteur...
- les dysprotéïnémies
- les syndromes de défibrination
- les anomalies de la fibrinoformation (voir plus bas)

b - Les anomalies constitutionnelles

du Temps de Quick :

Ces anomalies constitutionnelles sont très rares. Il s'agit en règle d'un déficit isolé de l'un ou de l'autre des facteurs II, V, VII, X.

Ces déficits sont transmis selon le mode autosomal récessif.

La tendance hémorragique est variable selon le facteur atteint et l'intensité du déficit. Le déficit en facteur VII se caractérise par un allongement isolé du TQ avec TCA normal.

2.3. LES ANOMALIES DE LA FIBRINOFORMATION :

a- Anomalies du fibrinogène :

- L'hypofibrinogénémie : l'abaissement du fibrinogène au-dessous de 1g/litre contribue à la tendance hémorragique au cours des hépatopathies.
 - L'afibrinogénémie congénitale : c'est une maladie rare de transmission autosomale récessive. La tendance hémorragique est nette dès la période néo-natale (hémorragie lors de la chute du cordon ombilical). La symptomatologie est souvent riche. Le pronostic est dominé par les hémorragies viscérales. Le diagnostic est largement orienté par les éléments suivants :
 - TQ, TCA et TT : allongés (plasma incoagulable)
 - confirmation du diagnostic : taux nul de fibrinogène quelque soit la méthode de dosage utilisée.
- Traitement des hémorragies : concentrés de fibrinogène, ou à défaut cryoprécipités.
- Les dysfibrinogénémies :
Ce sont des anomalies qualitatives du fibrinogène. Le fibrinogène est abaissé lorsqu'il est dosé par méthode fonctionnelle alors qu'il est à un taux normal par les méthodes immunologique et pondérale. Les dysfibrinogénémies peuvent être acquises (hépatopathies) ou exceptionnellement constitutionnelles (transmission autosomale dominante). Elles sont soit asymptomatiques, soit associées à un syndrome hémorragique modéré, voire des accidents thrombotiques et des avortements à répétition.

b- Inhibiteurs de la fibrinoformation :

- héparine
- PDF
- dysprotéïnémies
- macromolécules de remplissage

C-Le déficit constitutionnel en facteur XIII :

- La maladie est rare. La transmission est autosomale
- La symptomatologie hémorragique est d'apparition précoce lors de la section ou de la chute du cordon. Il existe souvent un retard à la cicatrisation.
- le diagnostic biologique : les tests courants (TQ, TCA) sont normaux. Le diagnostic de certitude repose sur la redissolution rapide du caillot dans l'acide monochloracétique ou dans une solution d'urée 5 M pour les déficits profonds (<1 %) ou le dosage spécifique du facteur XIII pour les déficits partiels.

2.4. LES DÉFICITS ISOLES ET ACQUIS EN FACTEURS DE LA COAGULATION :

On décrit des déficits isolés acquis en facteurs dans certaines circonstances particulières : déficits en facteur V au cours des splénomégalies, déficit en facteur X au cours de l'amylose. Ils peuvent également être en rapport avec l'existence d'un auto-anticorps dirigé contre un facteur de la coagulation, par exemple un anti-VIII (hémophilie A acquise).

2.5. LES ANTICOAGULANTS CIRCULANTS :

a- Définition :

Ce sont des inhibiteurs acquis de la coagulation apparaissant dans certaines circonstances pathologiques et devant être distingués des inhibiteurs physiologiques.

b-Classification

On distingue deux groupes d'inhibiteurs selon leur mode d'action :

• Les anticoagulants circulants spécifiques d'un facteur de la coagulation.

Le plus souvent l'inhibiteur est dirigé contre le facteur VIII de la coagulation. Cet anti-facteur VIII est rencontré dans l'hémophilie A majeure (alloanticorps), beaucoup plus rarement au cours des maladies dys-immunitaires ou au décours d'un accouchement (auto-anticorps).

Le diagnostic biologique repose sur l'allongement isolé du TCA non corrigé par l'addition de plasma normal, et sur la diminution du facteur VIII coagulant. Les anti-facteurs activateurs de la coagulation s'associent à un risque hémorragique constant.

• Les anticoagulants circulants interférant avec une phase de la coagulation :

-Les anticoagulants circulants de type lupique ou lupus-anticoagulant : ils font partie de la famille des anticorps antiphospholipides et se voient surtout au cours du L.E.D, parfois de façon isolée. Ces anticoagulants sont persistants et se manifestent paradoxalement par des thromboses et/ou des pertes fœtales récidivantes. Des anticoagulants circulants transitoires et non thrombogènes peuvent aussi se voir au cours d'infections virales.

-Les inhibiteurs de la fibrinof ormation : excès de PDF, immunoglobulines monoclonales, macromolécules...

2.6. LES SYNDROMES DE DEFIBRINATION :

a- Dfinition

Les syndromes de défibrination sont des complications non spécifiques d'une grande variété de processus pathologiques. On distingue :

- les coagulations intravasculaires disséminées ou CIVD qui se définissent par une génération anormale et non contrôlée de thrombine in vivo. L'activation pathologique de la coagulation se traduit par des micros thrombus disséminés responsables de défaillances viscérales multiples (pulmonaires, rénales, hépatiques) entretenant le processus. La consommation des facteurs de la coagulation et des plaquettes explique le syndrome hémorragique. Une fibrinolyse secondaire réactionnelle modérée est souvent observée ; elle est bénéfique, car elle permet la destruction des dépôts de fibrine intravasculaires.
- beaucoup plus rarement, une fibrinolyse primitive vraie.

b- Clinique

- Les défibrinations aiguës et subaiguës : comporte
 - Un syndrome hémorragique sévère et brutal : La symptomatologie hémorragique est très riche avec saignement en nappe, hémorragies aux points de piqûre, ecchymoses étendues, et hémorragies viscérales mettant en jeu le pronostic vital
 - une défaillance multi viscérale due à des dépôts de fibrine diffus dans la microcirculation, voire un état de choc
- Les défibrinations chroniques:
La symptomatologie hémorragique est dominée par l'existence de placards ecchymotiques étendus à bords déchiquetés en carte de géographie. Une évolution aiguë peut survenir à tout instant.
- Les défibrinations latentes:
Révélées par le bilan d'hémostase.

c- Étiologies

- Causes obstétricales :
 - Hématome rétroplacentaire.
 - Rétention d'œuf mort, etc.
- Causes chirurgicales :
 - Circulation extra-corporelle.
 - Chirurgie hépatique.
 - Chirurgie thoracique.
 - Chirurgie utérine, etc.
- Causes médicales :
 - Cancers étendus ou métastasés.
 - Hépatopathies malignes.
 - Septicémies, etc.
 - LA à promyélocytes

d-Dagnostic biologique:

- La présence de PDF (produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine) confirme le diagnostic de défibrination. On dose le plus souvent les D-Dimères par une méthode d'agglutination rapide sur lame.
- le fibrinogène est abaissé voire effondré.
- la thrombopénie est quasi constante dans les CIVD. En cas de thrombocytose antérieure à la CIVD, il peut y avoir une baisse relative du taux des plaquettes.
- TP constamment bas, TCA souvent allongé.
- le test à l'éthanol ou la recherche de complexes solubles (monomères de fibrines couplés à des PDF ou du fibrinogène) sont positifs au cours des CIVD et négatifs en cas de fibrinolyse primitive
- le temps de lyse du caillot des euglobulines permet de mettre en évidence une fibrinolyse lorsqu'il est raccourci.

e Principes du traitement

Le traitement des syndromes de défibrinations est avant tout celui de la cause. Le PPSB est contre indiqué. L'apport de fibrinogène et de plaquettes est justifié en cas de consommation importante, mais l'efficacité de ce traitement n'est assurée que si la cause de la CIVD est éliminée. L'emploi des anti fibrinolytiques n'est indiqué que dans les fibrinolyse primitives.

3. ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE RESPONSABLES DE THROMBOSES :

Plusieurs anomalies biologiques de l'hémostase congénitales ou acquises prédisposant aux thromboses ont été décrites :

3.1 LES DÉFICITS CONGÉNITAUX EN INHIBITEURS PHYSIOLOGIQUES DE LA COAGULATION :

a-Clinique

- thromboses veineuses profondes souvent récidivantes. Elles se voient habituellement chez le sujet jeune, âgé entre 20 et 40 ans, beaucoup plus rarement chez l'enfant. Un facteur déclenchant est souvent retrouvé ; alimentation grossesse, immobilisation plâtrée, chirurgie, pilule.
- rarement chez le nouveau-né, purpura fulminant le plus souvent fatal, au cours des déficits homozygotes en protéine C ou S.

b-Génétique

- transmission autosomale dominante.
- les sujets atteints sont généralement hétérozygotes.

c-Diagnostic

- mise en évidence d'un déficit isolé (taux voisin de 50 %).
- éliminer les déficits acquis ; insuffisance hépatique, traitement anticoagulant par antivitamines K pour les protéines C et S, processus inflammatoire et grossesse pour la protéine S,...
- prélèvements de contrôle à distance pour prouver que ce déficit est permanent.
- enquête familiale clinique et biologique indispensable pour établir la nature congénitale du déficit

3.2. LA RESISTANCE A LA PROTEINE C ACTIVEE (RPCA) :

Il s'agit dans 95 % des cas d'une mutation ponctuelle du facteur V (Arg-->Gln 506), appelée facteur V Leiden, responsable d'une résistance du facteur Va à l'action protéolytique de la PCa. C'est actuellement la première cause de thrombophilie familiale ; elle est retrouvée chez 15 à 50 % des sujets qui ont des antécédents thrombotiques, contre 0 à 10 % dans les populations normales. Les risques de thromboses sont plus importants chez le sujet homozygote. Cette anomalie peut être détectée par une méthode de coagulation et confirmée par biologie moléculaire.

3.3. LUPUS-ANTICOAGULANTS ET ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES :

Les anticoagulants circulants de type lupique ou lupus-anticoagulants sont des inhibiteurs acquis, associés (paradoxalement) à des manifestations thrombotiques, des avortements à répétition, des thrombopénies. Ils sont retrouvés en particulier le lupus érythémateux disséminé, et parfois de façon isolée réalisant le syndrome primitif des antiphospholipides. Leur détection se fait par des méthodes de coagulation (recherche de lupus anticoagulant) ainsi que par des méthodes immunologiques (dosage des anticorps anticardiolipine ou antiphospholipides).

3.4. MUTATION G20210A DU GÈNE DE LA PROTHROMBINE :

Il s'agit d'une mutation portant sur une région non codante du gène de la prothrombine, associée à un risque élevé de thromboses. Le diagnostic de certitude est possible uniquement par biologie moléculaire.

3.5. AUTRES ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE PRÉDISPOSANT AUX THROMBOSES :

- dysfibrinogénémies, déficit congénital en facteur XII.
- déficit congénital en plasminogène ou en activateurs de la fibrinolyse : rares.
- Hyperhomocystéinémie

LA MALADIE DE WILLEBRAND

1. DÉFINITION :

C'est une affection hémorragique constitutionnelle définie par une anomalie quantitative ou qualitative du facteur de WILLEBRAND plasmatique nécessaire à l'adhésivité plaquettaire et à la stabilité du facteur VIII de la coagulation. Il s'agit donc d'une maladie qui peut s'accompagner d'un déficit secondaire en facteur VIII

2. GÉNÉTIQUE :

C'est une maladie constitutionnelle qui se transmet selon le mode autosomal (dominant ou récessif). Les mutations sont très nombreuses et peuvent être responsables de déficits quantitatifs et/ou qualitatifs.

3. CLINIQUE :

- le syndrome hémorragique est habituellement précoce et d'intensité très variable : Le syndrome hémorragique peut être pratiquement absent dans les formes modérées, ou particulièrement sévère dans les formes graves (s'accompagnant d'un déficit important en FVIII)
- les hémorragies sont diverses :
 - La maladie de willebrand est caractérisée, comme pour toutes les anomalies de l'hémostase primaire, par des hémorragies cutané-muqueuses : Épistaxis, hémorragie amygdalienne, ménorragies, ecchymoses. Il n'y a pas de purpura pétéchial.
 - Hémorragies interstitielles : Les hématomes et les hémarthroses sont rares. Il n'y a jamais d'arthropathies.
 - Les hémorragies viscérales : peuvent mettre en jeu le pronostic vital

4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

Le diagnostic est orienté par les éléments suivants :

- Le temps d'occlusion sur PFA-100 allongé : c'est un bon test de dépistage, mais problème de disponibilité.
- plaquettes non diminuées sauf au cours du type dit « IIB »
- Agrégation plaquettaire perturbée avec la ristocétine.
- TQ normal
- TCA souvent allongé (en rapport avec le déficit en FVIII)

Le diagnostic de certitude repose sur l'étude du complexe facteur VIII-facteur Willebrand, qui montre dans les déficits quantitatifs :

- facteur VIII coagulant : < 50 %.
- facteur Willebrand antigène : < 50 %.
- activité cofacteur de la ristocétine : < 50 %.

Le diagnostic des formes modérées de maladie de Willebrand est parfois difficile, car le taux de facteur Willebrand peut être multiplié par 3 ou 4 en cas de grossesse ou d'inflammation.

5. TRAITEMENT :

- substitutif : concentrés de facteur VIII-facteur Willebrand, cryoprécipités en cas de saignement
- la desmopressine, qui fait libérer le facteur Willebrand stocké dans les cellules endothéliales vasculaires, peut être utilisé au cours de certains déficits modérés.
- Hormonal en cas de ménorragies.

SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES (SMD)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir les SMD
- 2- Poser un diagnostic de SMD
- 3- Connaître la classification des SMD
- 4- Citer les éléments pronostiques des SMD
- 5- Décrire les modalités thérapeutiques des SMD

Mise à jour en Mars 2015

1. DÉFINITION :

Ce sont des maladies clonales des cellules souches hématopoïétiques (CSH) pluripotentes caractérisées par une ou plusieurs cytopénies diversement associées et dus à une insuffisance de production médullaire qualitative.

Les SMD sont caractérisés par une grande hétérogénéité clinique, biologique et évolutive.

Certains sont associés à un risque de transformation en leucémie aiguë (états préleucémies).

2. ÉPIDÉMIOLOGIE

- Pathologies du sujet âgé avec un âge médian au diagnostic ~70 ans.
- Sex-ratio : H/F=1,5 à 2 (inverse pour le syndrome 5q-).
- ÉTIOLOGIES
- Idiopathique : 80 à 85 %
- 15 à 20 % des SMD sont secondaires à :
 - une chimiothérapie (alkylants, autogreffe de CSP..) et/ou radiothérapie
 - Toxique : benzène
 - Une autre pathologie de la moelle osseuse
 - Génétique : trisomie 21, maladie de Fanconi ; Schwachman-Diamond ; neurofibromatose ; pathologies mitochondriales ; formes familiales.

2. DIAGNOSTIC POSITIF :

2.1. SIGNES CLINIQUES :

Trois syndromes s'associent de façons diverses : anémique, infectieux, hémorragique.

Le syndrome tumoral est rare.

2.2. DIAGNOSTIC HÉMATOLOGIQUE :

a Hémogramme

Il montre une mono, bi ou pancytopenie, et des anomalies morphologiques des globules rouges, des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes (importance du frottis).

- L'anémie est normochrome normocytaire ou macrocytaire régénérative.
- La neutropénie de sévérité variable ($\leq 500 / \text{mm}^3$).
- La thrombopénie variable ($< 50.000 / \text{mm}^3$)

b Myélogramme +++ :

Il est essentiel pour le diagnostic.

Il montre une moelle habituellement riche caractérisée par des anomalies morphologiques touchant le noyau, le cytoplasme d'une ou de plusieurs lignées (dysérythro-poïèse, dysgranulopoïèse, dysmégacaryopoïèse).

Il permet le décompte des cellules blastiques

La coloration de perls (systématique) peut montrer la présence dans les érythroblastes de grains de fer disposés en couronne (sidéroblastes en couronne).

Le myélogramme est un examen fondamental qui permet de faire le diagnostic de SMD et d'éliminer une leucémie aiguë (blastes $< 20\%$).

c Caryotype :

Le caryotype est un examen indispensable, il peut être normal ou mettre en évidence des anomalies cytogénétiques qui permettent la classification des SMD. Il a une valeur pronostique.

Selon la classification de l'OMS on distingue :

- Anémie réfractaire (AR) sans excès de sidéroblastes
- AR avec des sidéroblastes en couronne
- Cytopénies réfractaires avec dysplasie des 3 lignées
- Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)
- Syndrome 5q-
- SMD inclassables
- SMD / SMP (syndromes myéloprolifératifs)

3. PRONOSTIC :

La survie et le risque de transformation dépendent du nombre de cytopénies, du pourcentage de blastes médullaires et des anomalies cytogénétiques. Sont de mauvais pronostic les anomalies du chromosome 7 et les anomalies complexes (> 3 anomalies).

4. TRAITEMENT :

4.1. SYMPTOMATIQUE :

- Transfusion de concentrés de globules rouges phénotypés, déleucocytés.
- Transfusion de concentrés plaquettaires d'aphérèses déleucocytés.
- Antibiothérapie.

4.2. CURATIF :

- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les sujets jeunes âgés de moins de 50 ans.
- D'autres traitements peuvent être proposés (cytosines, chimiothérapie), mais les résultats sont de loin inférieurs.

LES APLASIES MEDULLAIRES (AM)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir une AM
- 2- Connaître la physiopathologie de l'AM.
- 3- Suspecter une AM sur les données de l'interrogatoire, de l'examen physique et de l'hé-mogramme.
- 4- Demander les examens complémentaires nécessaires au diagnostic d'une AM
- 5- Citer les diagnostics différentiels d'une AM
- 6- Rechercher les étiologies des aplasies médullaires acquises
- 7- Evoquer une aplasie médullaire constitutionnelle sur les données de l'interrogatoire, de l'examen physique et de l'examen cytogénétique
- 8- Connaître les éléments de pronostic d'une AM
- 9- Connaître les modalités thérapeutiques devant une AM idiopathique et constitutionnelle

Mise à jour, Mars 2015

1. DÉFINITION :

Maladies bénignes de la cellule souche hématopoïétique, les aplasies médullaires (AM) sont des syndromes d'insuffisance médullaire par défaut quantitatif de l'hématopoïèse.

Il s'agit d'une raréfaction ou d'une disparition des lignées érythrocytaires et mégacaryocytaires de la moelle osseuse se traduisant dans le sang par une ou plusieurs cytopénies réalisant au maximum une pancytopénie.

Ce sont des maladies graves, constituant une véritable urgence hématologique.

Les AM peuvent être constitutionnelles ou acquise (secondaires ou idiopathiques).

Sont exclues de ce cadre les aplasies post-radiothérapie ou post-chimiothérapie.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

On distingue :

1- Les AM acquises : l'incidence est de 2 cas / 1 M hab/an dans les pays développés, 2 à 3 fois plus élevée dans les pays en voie de développement (Asie de l'Est..).

Distribution biphasique avec 2 pics 10-25 ans et > 60 ans. Répartition égale entre les deux sexes.

2- Les AM constitutionnelles : très rares, mais dont la fréquence est accrue dans les pays à forte consanguinité

3. PHYSIOPATHOLOGIE :

Les AM acquises sont caractérisées par une diminution importante ou une disparition complète des cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Ce défaut quantitatif de l'hématopoïèse est lié :

- soit à un déficit intrinsèque de la CSH
- soit à un déficit du microenvironnement médullaire.
- Un déficit de l'hématopoïèse lié à une dysrégulation du système immunitaire : il constitue le mécanisme prépondérant dans les AM acquises, en rapport avec l'action suppressive d'une sous population lymphocytaire T auto réactive. Celle-ci agit soit directement (cytotoxicité directe), soit indirectement par l'intermédiaire de cytokines (interféron gamma) qui induit une apoptose des CSH.

Les AM constitutionnelles : la plus fréquente est la maladie de Fanconi ou l'insuffisance médullaire est la conséquence d'une anomalie congénitale de réparation de l'ADN

4. DIAGNOSTIC POSITIF :

4.1. SIGNES CLINIQUES :

Trois syndromes s'associent de façon diverse, selon la sévérité des cytopénies

a) Syndrome anémique :

sa tolérance est variable selon la rapidité d'installation de l'anémie, de l'importance de la déglobulisation et du terrain (femme enceinte, cardiaque, sujet âgé, enfant).

b) Syndrome hémorragique :

en rapport avec la thrombopénie.

Purpura pétéchial ou ecchymotique, hémorragies muqueuses (épistaxis, gingivorragies...); voire même viscérales, dont la plus redoutable est l'hémorragie cérébro-méningée.

c) Syndrome infectieux : liée à la neutropénie.

Se manifeste par une fièvre avec parfois des ulcérations nécrotiques bucco-pharyngées, anales, un foyer pulmonaire, voire un tableau de septicémie.

d) Il n'y a pas de syndrome tumoral clinique+++.

4.2. SIGNES BIOLOGIQUES :

a) Hémogramme :

Montre habituellement une pancytopenie plus ou moins sévère.

- anémie normochrome normocytaire (parfois macrocytaire) arégénérative
- leuconéutropénie, voire même un agranulocytose (P.N.N. < 500 / mm³).
- les monocytes sont diminués, la lymphocytose n'est que relative.
- thrombopénie : le plus souvent profonde (<50.000/mm³).

Les données de l'hémogramme ont une signification pronostique.

b) Myélogramme : s'impose dans tous les cas.

Il est évocateur quand il montre une moelle pauvre ou désertique. La plupart des cellules observées sont des lymphocytes ou des plasmocytes.

Parfois la cellularité paraît normale, mais déséquilibrée avec absence de mégacaryocytes.

4.3. BIOPSIE OSTÉOMÉDULLAIRE (BOM) +++ :

Examen de certitude de l'AM qui permet à lui seul d'affirmer le diagnostic, la BOM montre une hypoplasie médullaire raréfaction du tissu médullaire, qui est remplacé par des cellules graisseuses. Elle peut montrer des foyers hémorragiques et un œdème du tissu de soutien. L'aspect est parfois hétérogène, avec persistance de foyers hématopoïétiques faits de granuleux et d'érythroblastes.

La biopsie médullaire élimine un envahissement médullaire ou une ostéomyélobiose.

5. ÉLÉMENTS PRONOSTIQUES :

En l'absence de traitement, une majorité des patients décèdent dans les premiers mois qui suivent le diagnostic. Une pancytopenie peut mettre en jeu le pronostic vital. Le degré d'urgence diagnostique et thérapeutique est d'autant plus important que la pancytopenie est plus sévère.

Une aplasie médullaire acquise est dite sévère si elle comporte au moins 2 de ces 3 critères (critères des Camitta) :

**PNN < 500 / mm³, PQ < 20.000 / mm³,
Réticulocytes < 20.000 / mm³.**

Elle est dite très sévère si le taux des PNN est < 200 /mm³.

6. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

6.1 PANCYTOPENIES A MOELLE RICHE :

6.1.1 Les leucémies aiguës :

certaines LA peuvent se présenter comme une pancytopenie sans syndrome tumoral ni blastes circulants, mais le myélogramme est envahi.

Cependant, une aplasie médullaire peut dans certains cas être un état préleucémique.

6.1.2 Pancytopenies des états myélodysplasiques :

le myélogramme est souvent riche caractérisé par des anomalies morphologiques touchant une ou plusieurs lignées. Ces maladies justifient la recherche d'anomalies cytogénétiques.

6.1.3 Métastases médullaires d'un cancer :

le myélogramme et/ou la biopsie médullaire montrent des amas de cellules extrahématopoïétiques.

6.1.4 Myélofibroses :

le myélogramme est pauvre ou difficile à réaliser (os dur). Le diagnostic est confirmé par la biopsie médullaire.

6.1.5 Anémies mégalo-blastiques :

moelle riche mégalo-blastique.

6.1.6 Hypersplénismes :

splénomégalie associée à une pancytopenie modérée à moelle riche.

6.1.7 Leishmaniose viscérale :

pancytopenie fébrile avec splénomégalie.

Au myélogramme présence de leishmanies. La sérologie spécifique est positive.

6.1.8 Tuberculose des organes hématopoïétiques :

syndrome infectieux sévère et cachexie, présence d'une hépatosplénomégalie, pancytopenie avec ou sans miliaire. L'IDR est négative. La myéloculture (sur milieu de Lowenstein) apporte la preuve bactériologique.

Le diagnostic est histologique (PBF, Biopsie médullaire).

6.2 PANCYTOPENIES A MOELLE PAUVRE :

essentiellement les formes hypoplasiques des syndromes myélodysplasiques. La présence d'anomalies clonales en cytogénétique est un argument pour une myélodysplasie

7. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE :

Il repose sur un interrogatoire soigneux, un examen physique complet et sur d'autres examens para cliniques (caryotype sanguin et médullaire, sérologies virales, cytométrie en flux à la recherche d'un clone HPN).

7.1- A M ACQUISES :

7.1.1. A M acquises idiopathiques (70-80 % des cas) :

Elles sont de loin les plus fréquentes.

Le diagnostic est retenu après avoir formellement éliminé une des causes citées ci-dessous.

7.1.2. A M secondaires (20-30 % des cas)

a) de cause toxique et médicamenteuse :

- radiation ionisante accidentelle.
- médicaments : antibiotiques (Chloramphénicol...), AINS (Indométacine, Phénylbutazone), antirhumatismal (Sels d'or, Pénicillamine), anticonvulsivants (Carbamazépime, Phénothiazine), antidiabétique (Chlorpropamide), Antithyroïdiens de synthèse.
- insecticides : Organochlorés, Organofluorés (agriculteurs).
- benzène et dérivés : l'A.M. s'installe 2 à 5 ans après l'exposition.
- Ces aplasies médullaires peuvent être évitées par une surveillance hématologique régulière.

b) Causes infectieuses :

- Hépatites virales : étiologie évoquée sur la présence d'une cytolysse associée ou non à un ictère, voire un tableau d'insuffisance hépatocellulaire.
- Il s'agit le plus souvent d'une Hépatite virale non A non B non C, responsable d'une aplasie grave s'installant dans un délai de 2 à 8 semaines après le début de l'hépatite.
- Autres virus : CMV, EBV, Parvovirus B19, HIV.

c) Maladie de MARCHIA FAVA- MICHELI ou hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) :

- Environ 30 à 40 % des patients atteints d'AM traités par immunosuppression développent une HPN et environ 30 % des patients ayant une HPN présentent initialement une pancytopénie (cf anémies hémolytiques acquises).

d) Grossesse :

A.M. survenant à partir du 2^e trimestre et pouvant régesser après l'accouchement.

7.2. A.M CONSTITUTIONNELLES :

7.2.1. La maladie de Fanconi :

Elle est la cause la plus fréquente des AM constitutionnelles. La transmission est autosomale récessive. D'installation progressive au cours de la 2^e enfance (4 - 8 ans) parfois plus tardivement.

Le diagnostic est orienté par :

- * La présence d'un syndrome malformatif (inconstant) associant un retard staturale-pondéral important; des taches café au lait; une dysmorphie faciale : visage fin triangulaire, une microcéphalie, microphthalmie; une hypoplasie osseuse (pouce) : syndactylie, bifidité; malformations rénales (ectopie, bifidité, rein en "fer à cheval"...).

- * Les antécédents de cas familiaux.

Le myélogramme est pauvre puis franchement hypoplasique.

Le diagnostic positif est affirmé par l'étude du caryotype sanguin ou constitutionnel qui montre une fragilité chromosomique constante (augmentation du nombre de cassures chromosomiques), spontanée et provoquée (diépoxybutane, mitomycine C) des lymphocytes circulants.

En l'absence de greffe de cellules souches hématopoïétiques, seul traitement potentiellement curatif, l'évolution se fait progressivement vers un tableau d'insuffisance médullaire sévère avant la puberté, une leucémie aiguë précédée d'un syndrome myélodysplasique lors de la 2^e décennie ou une tumeur solide (tête et cou, œsophage...).

7.2.2. Autres aplasies constitutionnelles (dyskératose congénitale, maladie de Schwachman...) sont beaucoup plus rares et débutent plus précocement.

8. TRAITEMENT :

8.1. BILAN PRE-TRANSFUSIONNEL ET ENQUÊTE HLA :

Groupage ABO, phénotypage érythrocytaire, RAI, AC anti-HLA, sérologies virales, typage HLA du patient et des membres de sa famille (fratrie et parents).

8.2. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :

a) de l'anémie :

transfusion de culots globulaires phénotypés déleucocytés et irradiés si une allogreffe est envisagée.

b) du syndrome infectieux :

- bilan infectieux (Hémocultures, ECBU, Rx pulmonaire...)
- antibiothérapie à large spectre.
- mesures d'hygiène.

c) du syndrome hémorragique :

transfusion de concentrés plaquettaires d'aphérèse déleucocytés et irradiés si une allogreffe est envisagée.

8.3. TRAITEMENT CURATIF :

a) AM acquise :

< 40 ans avec donneur HLA-identique = allogreffe de CSH (> 80 % guérisons)

≥ 40 ans ou absence de donneur = Ttt immunosuppresseur par sérum anti-lymphocytaire et ciclosporine (40 -50 % guérisons)

b) AM constitutionnelle (Fanconi en particulier).

- Donneur HLA-identique = allogreffe (> 70 % guérison)
- Pas de donneur HLA-identique = androgènes.

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Connaître les différentes sources de CSH
- 2- Préciser les principes d'une allogreffe et d'une autogreffe
- 3- Citez les différents types d'allogreffe
- 4- Connaître les principales complications de l'allogreffe
- 5- Préciser les indications de l'allogreffe et de l'Autogreffe

Mise à jour, Mars 2015

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) constitue un traitement curatif dans les hémopathies malignes et dans certaines maladies non malignes de la moelle osseuse ou du système immunitaire (aplasies médullaires, hémoglobinopathies, déficits immunitaires congénitaux) et certaines tumeurs solides.

Son efficacité largement démontrée reste cependant limitée par l'âge du patient (50 ans pour l'allogreffe, 60 ans pour l'autogreffe) et par la nécessité de trouver un donneur HLA compatible (allogreffe).

1. DIFFÉRENTS TYPES DE GREFFE :

1.1. ALLOGREFFE :

- Ce type de greffe exige une identité parfaite entre donneur et receveur dans les systèmes HLA classe I et II, déterminée par sérologie et surtout par biologie moléculaire (HLA A-B voire C pour la classe I, HLA DR DQ voire DP pour la classe II).

Dans une famille de 04 enfants, il y a 1 chance sur 4 de trouver 2 enfants HLA compatibles.

- On parle de greffe géno-identique lorsque le donneur est le frère ou la sœur du receveur.
- La greffe est dite syngénique lorsque le donneur et le receveur sont des jumeaux monozygotes.
- La greffe est dite phéno-identique lorsque le donneur n'est pas apparenté au receveur (greffe dans le fichier des donneurs volontaires).

1.2. AUTOGREFFE OU GREFFE DE CELLULES SOUCHES AUTOLOGUES :

Le greffon est prélevé chez le patient lui-même.

Le greffon est parfois traité in vitro par chimiothérapie ou par anticorps monoclonaux afin de collecter des cellules souches saines à partir d'une moelle indemne de toute infiltration tumorale.

2. DIFFÉRENTES SOURCES DE CSH :

2.1. MOELLE OSSEUSE :

La moelle est prélevée au niveau des épines iliaques postérieures, sous anesthésie générale ou rachianesthésie pour les donneurs adultes. C'est la source la plus utilisée.

2.2. SANG PÉRIPHÉRIQUE :

Les cellules souches sont mobilisées par des facteurs de croissance hématopoïétiques seuls (G-CSF en cas d'allogreffe) ou associés à la chimiothérapie (autogreffe). Le prélèvement se fait par cytophérèse.

2.3. SANG PLACENTAIRE (SANG DU CORDON) :

Simple ponction de la veine ombilicale à la naissance permettant de prélever 100 à 120 ml de sang.

3. PRINCIPE DE LA GREFFE DE CSH :

3.1. ALLOGREFFE DE CSH :

Le principe est basé sur 3 effets :

- effet myéloablatif qui consiste à détruire les cellules hématopoïétiques de l'hôte visant à supprimer un éventuel clone malin afin de laisser une place au greffon injecté.
- effet immunosuppresseur nécessaire à la prise du greffon par le receveur et à la prévention du rejet de la greffe.
- effet alloréactif provoqué par les lymphocytes T du greffon dirigé contre les cellules et les tissus de l'hôte.

La destruction des cellules de l'hôte est basée sur un traitement cytotoxique appelé conditionnement myéloablatif dans les hémopathies malignes associant généralement une chimiothérapie à haute dose (Cyclophosphamide) et une irradiation corporelle totale ou une polychimiothérapie (Cyclophosphamide et Busulfan).

L'immunosuppression de l'hôte est obtenue grâce à l'association Cyclosporine et Méthotrexate.

3.2. AUTOGREFFE DE CSH :

Dans ce cas, seul l'effet myéloablatif est recherché.

4. COMPLICATIONS DE L'ALLOGREFFE :

La GMO comporte un risque de décès toxique entre 15 et 25 %, en rapport avec la survenue de plusieurs complications.

4.1. COMPLICATIONS HÉMATOLOGIQUES :

Elles sont la conséquence directe du traitement cytotoxique. Elles se traduisent par un tableau d'aplasie mé-

dullaire sévère se prolongeant jusqu'au 21^e voire 30^e jour de la greffe. Les risques sont infectieux et hémorragiques, imposant au patient un isolement dans un secteur stérile, une antibioprophylaxie et des transfusions de produits sanguins déleucocytés et irradiés.

4.2. COMPLICATIONS EXTRAHÉMATOLOGIQUES :

- Mucite sévère constante, réversible à la correction de la neutropénie.
- Maladie veino-occlusive du foie, due à une toxicité directe du conditionnement sur les cellules endothéliales du foie. Le tableau est celui d'une insuffisance hépatocellulaire.
- Pneumopathie interstitielle, favorisée par l'irradiation pulmonaire, les infections à CMV et la réaction du greffon contre l'hôte.
- Microangiopathie thrombotique.

4.3. COMPLICATIONS IMMUNOLOGIQUES :

a) Réaction du greffon contre l'hôte ou Graft versus Host Disease (RGVH) :

Complication de l'allogreffe, liée à l'effet alloréactif des lymphocytes T du donneur contre les tissus du receveur.

- la forme aiguë survient pendant les 100 premiers jours de la greffe, se traduisant par une éruption cutanée, une diarrhée ou des vomissements et des modifications du bilan hépatique (hyperbilirubinémie).

Elle impose le recours à une corticothérapie orale ou IV, aggravant l'immunodépression et majorant le risque infectieux.

- la forme chronique survient après le 100^e jour post-greffe réalisant un tableau de collagénose avec des manifestations cutanéomuqueuses, digestives, hépatiques voire musculaires ou pulmonaires.

Le traitement est basé sur la corticothérapie associée ou non à la ciclosporine.

b) Rejet :

Complication rare (< 1 % dans les hémopathies malignes, 10-15 % dans les hémopathies non malignes).

Il peut être majoré par la disparité HLA entre donneur et receveur et l'alloimmunisation du receveur par les transfusions (anti-HLA).

c) Déficit immunitaire humoral et cellulaire :

Il est la conséquence du conditionnement, du traitement immunosuppresseur et de la survenue d'une RGVH.

Il explique chez ces patients le risque majeur d'infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires, justifiant une prophylaxie prolongée.

4.4. COMPLICATIONS TARDIVES :

- endocriniennes : stérilité, ménopause précoce, hypothyroïdie, trouble de la croissance chez l'enfant.
- ophtalmologique : cataracte chez les patients irradiés.
- cancers secondaires : tumeurs solides, leucémies aiguës et lymphomes (<5 %)

5. AVANTAGES, LIMITES ET INDICATIONS DE L'ALLOGREFFE/AUTOGREFFE :

	ALLOGREFFE	AUTOGREFFE
Source	Mo/Sang	Mo/Sang
Age limite	50 ans	60 ans
Donneur	HLA-id	Patient lui-même
Greffon	Sain	Contamination tumorale possible
Complications immunologiques (RGVH, Rejet)	+++	90
Déficit immunitaire	+++ (prolongé)	+/- (transitoire)
Effet anti-tumoral	+++ (effet GVL)	+
Coût	++ +++	+ Non
Indications dans les HP non malignes :	(->80 % guérisons)	
AM acquise		
AM constitutionnelle		
β thalassémie majeure		
Drépanocytose homozygote		
Déficit immunitaire cong.		
-Indications dans les Hémopathies malignes :	(20 – 70 % guérisons)	(20-40 % guérisons)
LAL	++	+
LAM	++	+
LMC	++	-
SMD	++	+/-
Myélome	+	+
LLC	+	+

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

LEUCEMIES AIGUES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir une Leucémie Aigue (LA) selon les critères de l'OMS 2008
- 2- Suspecter une LA sur les données de l'interrogatoire, de l'examen physique et de l'hémogramme.
- 3- Poser le diagnostic d'une LA
- 4- Distinguer les affections pouvant être confondues avec une LA
- 5- Connaître le type de LA en fonction de la cytologie et de l'immunophénotypage.
- 6- Connaître les facteurs pronostiques d'une LA
- 7- Indiquer les principes et les différentes étapes du traitement des LA
- 8- Définir une rémission complète

Mise à jour, Mars 2015

1. INTRODUCTION :

Les Leucémies aiguës (LA) constituent un ensemble d'hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale à partir de la moelle osseuse de précurseurs hématopoïétiques bloqués à un stade précoce de leur maturation : (infiltration par ces cellules blastiques → à 20 %).

Les LA sont classées en fonction de la lignée cellulaire atteinte en LA lymphoblastique (LAL) ou en LA myéloïde (LAM).

Cette prolifération s'accompagne :

- d'un syndrome d'insuffisance médullaire, en rapport avec la détérioration de la production des éléments sanguins normaux.
- d'un syndrome tumoral : passage de blastes dans le sang et infiltration des organes hématopoïétiques voir extrahématopoïétiques.

Le diagnostic et le pronostic reposent sur l'examen morphologique des blastes du sang et de la moelle osseuse, l'immunophénotypage et l'étude cytogénétique et moléculaire.

Le pronostic, bien que réservé, est actuellement amélioré grâce à la thérapeutique adaptée aux facteurs pronostiques.

Le traitement repose sur la polychimiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

Il s'agit d'une affection rare (3-4 nouveaux cas /an/100 000habitants). Les LAL sont observées surtout chez l'enfant, mais peuvent se voir également chez l'adulte après 50-60 ans (la LAL représente 1/3 des cancers de l'enfant) et les LAM se voient essentiellement chez l'adulte, leur fréquence augmente avec l'âge (médiane autour de 65 ans).

3. FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

Dans la majorité des cas, ils sont inconnus. Certains facteurs favorisants sont cependant reconnus :

- L'acutisation de syndromes myéloprolifératifs chroniques et de syndromes myélodysplasiques.
- Chimiothérapies anticancéreuses
- Exposition aux radiations ionisantes.
- Une exposition prolongée aux dérivés benzéniques.
- Facteurs génétiques : anomalies chromosomiques constitutionnelles (trisomie 21, maladie de Fanconi).
- Facteurs viraux : EBV dans certaines leucémies de type Burkitt.

4. SIGNES CLINIQUES

Ils résultent de deux conséquences de la maladie : l'insuffisance médullaire et la prolifération des blastes (syndrome tumoral).

Il n'y a pas de signe caractéristique. La présentation est variable, allant de la forme peu symptomatique à la forme d'emblée grave nécessitant l'hospitalisation urgente en milieu spécialisé.

4.1 SIGNES LIÉS À L'INSUFFISANCE MÉDULLAIRE

- Syndrome anémique : pâleur, asthénie, dyspnée d'effort...
- Syndrome hémorragique cutané ou muqueux, ou hémorragies extérieures, en rapport avec la thrombopénie, aggravée parfois par une Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée (CIVD).
- Syndrome infectieux en rapport avec la neutropénie, classiquement de la sphère ORL (fièvre résistant aux antibiotiques, sepsis grave).

4. 2 LES SIGNES TUMORAUX

- Une hypertrophie des organes hématopoïétiques (adénopathies et splénomégalie) ou une hépatomégalie se voient surtout dans les LAL.
- Il existe aussi des localisations particulières :
 - localisations méningées responsables de céphalées, de paralysies des nerfs périphériques.
 - localisations cutanées sous forme de leucémides (LA monoblastiques).
 - gingivites hypertrophiques (LA monoblastiques).
 - localisations osseuses, responsables de douleurs (LAL de l'enfant surtout) prédominantes aux diaphyses proximales.
 - atteinte testiculaire dans les LAL, essentiellement chez l'enfant.
 - localisation médiastinale surtout dans les LAL-T.
- L'hyperleucocytose n'a de traduction clinique que quand elle est majeure (> 100 G/l), s'accompagnant d'un syndrome de leucostase dans les capillaires pulmonaires et cérébraux. Les signes sont représentés au niveau pulmonaire par une hypoxie réfractaire parfois sévère avec détresse respiratoire et au niveau cérébral par des troubles de conscience voire un coma ou des convulsions.

5. SIGNES BIOLOGIQUES ET DIAGNOSTIC

5.1 HÉMOGRAMME

Il est toujours anormal et représente l'examen d'orientation majeur du diagnostic :

- Anémie presque constante, parfois sévère, normocytaire ou modérément macrocytaire, non régénérative.
- Thrombopénie : très fréquente, parfois < 10 G/l.
- Leucocytose très variable, allant de la leucopénie (< 3 G/l) à l'hyperleucocytose majeure (> 100 G/l).
- Neutropénie constante (< 1.5 G/l).
- Les blastes circulants peuvent représenter l'essentiel des leucocytes (formes hyperleucocytaires), mais sont parfois absents ou très rares (formes leucopéniques)

5.2 MYÉLOGRAMME

Examen clé du diagnostic, il est indispensable même s'il existe des blastes circulants. Il va permettre d'affirmer le diagnostic et de typer la leucémie.

5.2.1 Étude morphologique des frottis médullaires

La moelle est le plus souvent richement cellulaire, pauvre en mégacaryocytes, et contient par définition au moins 20 % de blastes selon la définition OMS 2008 (souvent plus, jusqu'à 100 %).

Divers critères morphologiques des blastes vont permettre de séparer les LA en 2 grands groupes :

- LA lymphoblastiques : blastes de taille petite ou moyenne et cytoplasme peu abondant.
- LA myéloïdes : blastes contenant souvent quelques granulations et parfois 1 ou plusieurs bâtonnets rouges (azurophiles) appelés corps d'Auer.

5.2.2 Immunophénotypage des blastes

Cette technique recherche par cytométrie de flux l'expression de divers antigènes de différenciation membranaires ou intracytoplasmiques. Cet examen confirme

l'appartenance à une lignée, recherche un phénotype aberrant et apprécie le stade de différenciation. Il est indispensable pour le diagnostic et le classement des LA.

5.2.3 Cytogénétique

On observe des anomalies dans 50-60 % des cas. Il s'agit d'anomalies de nombre, ou de structure (délétions, translocations). Ces anomalies permettent de classer plus précisément les divers types de LA (selon la classification OMS) et leur mise en évidence est capitale pour définir le pronostic.

5.2.4 Biologie moléculaire

La mise en évidence par PCR de divers transcrits de fusion (correspondant à certaines anomalies cytogénétiques retrouvées avec le caryotype) ou d'anomalies moléculaires a un intérêt diagnostique, pronostique et pour le suivi de la maladie résiduelle après traitement.

6- CLASSIFICATION DES LEUCÉMIES AIGÜES (LA)

6.1 LEUCÉMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES (LAL)

L'immunophénotypage permet de définir les LAL de type B (> 85 % des cas) et les LAL T (10-15 % des cas).

- LAL-B : présence de marqueurs B de surface ou intracytoplasmique (CD19, CD20, CD10, CD79a, μ , IgS)
- LAL-T : expression de marqueurs T de surface ou intracytoplasmique (CD3 de surface ou intracytoplasmique, CD1a, CD7, CD2, CD4, CD8).
- La valeur pronostique des anomalies cytogénétiques est prise en compte dans les indications thérapeutiques :
- Sont de bon pronostic : les hyperdiploïdies > 50 chromosomes, t (12 ; 21)
- Sont de mauvais pronostic : les hypodiploïdies < 45 chromosomes, t (9 ; 22), les anomalies 11q23

- **Une entité particulière : Leucémies aiguës Lymphoblastiques (LAL) à chromosome « Philadelphie »**

Ce sont des LAL-B caractérisées par la présence de la translocation t (9 ; 22) et du gène chimérique correspondant BCR-ABL. Elles sont fréquentes chez l'adulte et sont de pronostic péjoratif. Elles justifient actuellement un traitement spécifique, avec l'association d'un inhibiteur de tyrosine-kinase à la chimiothérapie et à la greffe de moelle.

6.2 LEUCÉMIES AIGÜES MYÉLOÏDES (LAM)

- Avec la classification morphologique Franco-Américano Britannique (FAB) et les données de l'immunophénotypage, on identifie 8 groupes selon la lignée atteinte et le degré de différenciation :
 - LAM 0 : LA Myéloblastique indifférenciée : **MPO + en immunophénotypage**
 - LAM 1, M2 : LA Myéloblastique différenciée : CD16- ou +
 - LAM 3 : LA promyélocytaire : **CD34- ; DR-**
 - LAM 4 : LA myélomonocytaire : marqueurs monocytaires CD14+ et CD36+ < 50 %
 - LAM 5 : LA monoblastique : marqueurs monocytaires CD14+ et CD36+ > 50 %

- LAM 6 : LA érythroblastique : **GlycophorineA+**
- LAM 7 : LA mégacaryoblastique : CD41+, CD42+ et CD61+
- L'immunophénotypage met en évidence l'expression d'antigènes myéloïdes communs [CD13+, CD33+, CD34+, CD117+, myéloperoxydase (MPO), DR+] et/ou spécifiques de lignée [CD14+, CD36+, GlycophorineA, CD41+, CD42+].
- Certaines entités sont particulières :
 - **Leucémies aiguës promyélocyaires ou LAM3**
La présentation est en général pancytopénique. Il existe très fréquemment une CIVD. La LA promyélocytaire est caractérisée par une translocation t (15; 17) impliquant le gène du récepteur alpha de l'acide rétinoïque entraînant la création d'une protéine de fusion PML-RAR β limitant la différenciation cellulaire au stade de promyélocyte.
Cette anomalie a une implication directe sur le traitement. L'acide transrétinoïque (ATRA) permet une différenciation des cellules et d'entraîner des rémissions. L'association de l'ATRA avec la chimiothérapie permet actuellement d'obtenir une guérison.
 - **Leucémies aiguës monoblastiques LAM5 de la classification FAB**
Il s'agit très fréquemment de formes hyperleucocytaires. Les localisations extramédullaires (mningées, cutanées, gingivales...) sont assez fréquentes.
- Pronostic :
 - LAM de bon pronostic : LA promyélocytaire avec t (15; 17), les LAM avec t (8; 21), la LA myélomonocytaire avec inversion du chromosome 16.
 - LAM de mauvais pronostic : anomalies cytogénétiques complexes, les anomalies du chromosome 7 et les anomalies du chromosome 5. Les LAM secondaires sont habituellement de mauvais pronostic

7. AUTRES EXAMENS

7.1 BILAN D'HÉMOSTASE

La recherche d'une Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée (CIVD) est indispensable. Une CIVD est souvent présente dans les LA hyperleucocytaires et **promyélocyaires**. Elle augmente le risque hémorragique lié à la thrombopénie.

7.2 BILAN MÉTABOLIQUE

La prolifération tumorale s'accompagne parfois d'un **syndrome de lyse cellulaire tumorale**, responsable de complications métaboliques associant une hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie et hyperphosphorémie, aboutissant à une insuffisance rénale. L'élévation des LDH est proportionnelle au syndrome de lyse. L'ensemble de ces anomalies est accru lors de la mise en route de la chimiothérapie.

Une perturbation du bilan hépatique (cytolyse et/ou rétention) signe souvent des localisations spécifiques.

7.3 PONCTION LOMBAIRE

Elle recherche une localisation méningée et permet une administration intrathécale de chimiothérapie. Elle est indiquée, même en l'absence de signes d'appel, dans les LAL, LA monoblastiques, et LA hyperleucocytaires.

7.4 BIOPSIE DE MOELLE

Est inutile sauf dans les LA avec myélofibrose dans lesquelles l'aspiration médullaire est impossible.

8. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- **les syndromes mononucléosiques** : le tableau clinique peut être inquiétant, quand il associe une asthénie profonde, une polyadénopathie et une angine fébrile. L'hémogramme montre une hyperleucocytose constituée de lymphocytes basophiles d'allure activés.
- **Le rhumatisme articulaire aigu et l'ostéomyélite** : tableau caractérisé par des douleurs ostéo-articulaires, mais il n'y a pas de blastes circulants. Dans le doute, le myélogramme permet d'éliminer une LA.
- **Les syndromes myélodysplasiques** se différencient des LA par des cytopénies contrastant avec une moelle riche et une blastose médullaire n'excédant pas les 20 %
- **L'aplasie médullaire** : mais le myélogramme est pauvre et non blastique et la BOM confirme le diagnostic d'aplasie médullaire.
- **Les métastases médullaires** : Le myélogramme et surtout la BOM montrent des cellules malignes non blastiques disposées en amas.
- **Les réactions leucémoides** : Tuberculose des organes hématopoïétiques, infections graves. Mais il n'y a pas de blaste ni dans le sang ni dans la moelle.

9. ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

9.1 ÉVOLUTION GÉNÉRALE ET PRONOSTIC

En l'absence de traitement, la leucémie aiguë est mortelle en quelques semaines essentiellement par complications hémorragiques et/ou infectieuses.

Le pronostic des LA traitées dépend d'un certain nombre de facteurs, dont les plus significatifs sont l'**âge** (mauvais pronostic surtout après 60 ans), l'existence de **comorbidités**, la **leucocytose** (mauvais pronostic si GB > 50 Giga : l), le **type de LA**, défini par l'immunophénotypage, la présence d'une **atteinte du système nerveux central**, les anomalies cytogénétiques, et la **réponse au traitement initial** (l'obtention d'une rémission complète est un facteur majeur).

Le but du traitement de la leucémie aiguë est double :

- obtenir une rémission complète (définie par un examen clinique normal, un hémogramme normal, moins de 5 % de blastes médullaires, disparition des anomalies cytogénétiques et une maladie résiduelle indétectable)
- éviter les rechutes.

Le traitement repose principalement sur la chimiothérapie.

9.2 LES MOYENS

9.2.1 Chimiothérapie

Ce traitement ne se conçoit que dans des centres spécialisés, et suivant des protocoles précis. Le traitement se divise en trois grandes phases, quelle que soit la leucémie

- **Induction**

Toujours sous forme d'association de chimiothérapie entraînant une aplasie durant 2 à 3 semaines, elle vise à obtenir la rémission complète et une maladie résiduelle indétectable.

- **Consolidation**

Elle cherche à consolider la rémission et réduire encore plus le nombre de cellules leucémiques résiduelles pour éviter la rechute. On utilise dans cette phase des traitements plus ou moins intensifs (chimiothérapies et/ou allogreffe).

- **Entretien**

Le traitement d'entretien est indiqué dans les LAL et LA promyélocyaires, sur une période d'environ deux ans.

9.2.2 Allogreffe de cellules-souches hématopoïétiques (CSH)

L'allogreffe de CSH, HLA identique est une intensification thérapeutique (chimio- et/ou radiothérapie à visée myéloablative) suivi d'une allogreffe de CSH à partir du donneur (intrafamilial) dans un but curatif (reconstitution hématopoïétique de type donneur et effet anti-leucémique). Elle est indiquée dans les situations à haut risque de rechute chez les patients éligibles avec un risque de mortalité lié aux complications de cette procédure (réaction du greffon contre l'hôte et complications infectieuses)

9.2.3 Thérapeutiques « ciblées »

Dans certaines leucémies, on utilise des thérapies ayant pour cibles l'anomalie moléculaire spécifique. C'est le cas de l'acide rétinoïque ou agent différenciant dans les LAM3 ou le cas des inhibiteurs de tyrosine-kinases dans les LA avec chromosome Philadelphie ou réarrangement bcr-abl.

10. LES RÉSULTATS

10.1 LEUCÉMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES (LAL) DE L'ENFANT

On obtient globalement plus de 90 % de rémission complète, et plus de 70 % de guérison.

10.2 LEUCÉMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES (LAL) DE L'ADULTE

Le taux de rémission complète chez l'adulte jeune est de 80 %, mais les rechutes sont fréquentes avec seulement 20 à 30 % de rémissions persistantes (50 % après allogreffe).

10.3 LEUCÉMIES AIGÜES MYÉLOÏDES (LAM) EN DEHORS DES LAM3

On obtient en moyenne 70 % de rémissions complètes (80 % avant 60 ans, 50 % au-delà) et 30 à 40 % de rémissions prolongées (50 % si allogreffe, moins de 25 % après 60 ans).

LES SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS

1. INTRODUCTION - DÉFINITION :

Les syndromes myéloprolifératifs chroniques (SMPc) sont des hémopathies malignes définies par une pathologie clonale de la cellule souche hématopoïétique ou d'un progéniteur myéloïde multipotent.

Ils sont caractérisés par :

- une hyperproduction d'une ou plusieurs lignées sanguines en l'absence d'un stimulus évident approprié ou non.
- une moelle hypercellulaire et hyperplasique
- une métaplasie myéloïde (rate et foie).
- des complications thrombotiques (artérielles et veineuses) et hémorragiques.

Les SMPc évoluent à des degrés variables (sans traitement) vers une leucémie aiguë (plus fréquente dans la LMC) et la fibrose médullaire.

Actuellement le terme syndromes myéloprolifératifs chroniques est regroupé sous la nomination de néoplasies prolifératives chroniques

2. CLASSIFICATION OMS 2008 (Tableau 1)

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, les SMPc sont divisés en deux groupes :

- SMPc chromosome Philadelphie (Ph1) positif ainsi que la protéine de fusion Bcr-Abl représentés par la leucémie myéloïde chronique (**LMC**).
- **SMPc** (Ph) et Bcr-Abl négatifs regroupant les SMPc classiques (Polyglobulie de Vaquez [PV], Thrombocytémie essentielle [TE], Myélofibrose primitive [MP] et les SMPc atypiques.

(+)SMP Ph	SMP Ph(-)	
LMC	SMP « classiques »	SMP « atypiques »
Leucémie myéloïde chronique	Polyglobulie de Vaquez (PV)	Syndrome hyper éosinophilique
	Thrombocytémie essentielle (TE)	Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)
	Myélofibrose primitive (MP)	Mastocytose systémique
(Chromosome PHILADELPHIE t (9 ; 22		
Bcr-abl	Mutation JAK-2	

Tableau 1 : classification OMS 2008 des SMPc

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Connaître la définition et les caractéristiques de la LMC.
- 2- Connaître la physiopathologie de la LMC et le rôle du chromosome Philadelphie.
- 3- Reconnaître le tableau clinique et biologique de LMC.
- 4- Décrire l'évolution de la LMC.
- 5- Connaître les principales complications
- 6- Définir une myélémie et connaître les principales causes.
- 7- Etablir les modalités thérapeutiques de la LMC.

1. GENERALITES – DEFINITION :

La leucémie myéloïde chronique entre dans le cadre des syndromes myéloprolifératifs. Elle est caractérisée par :

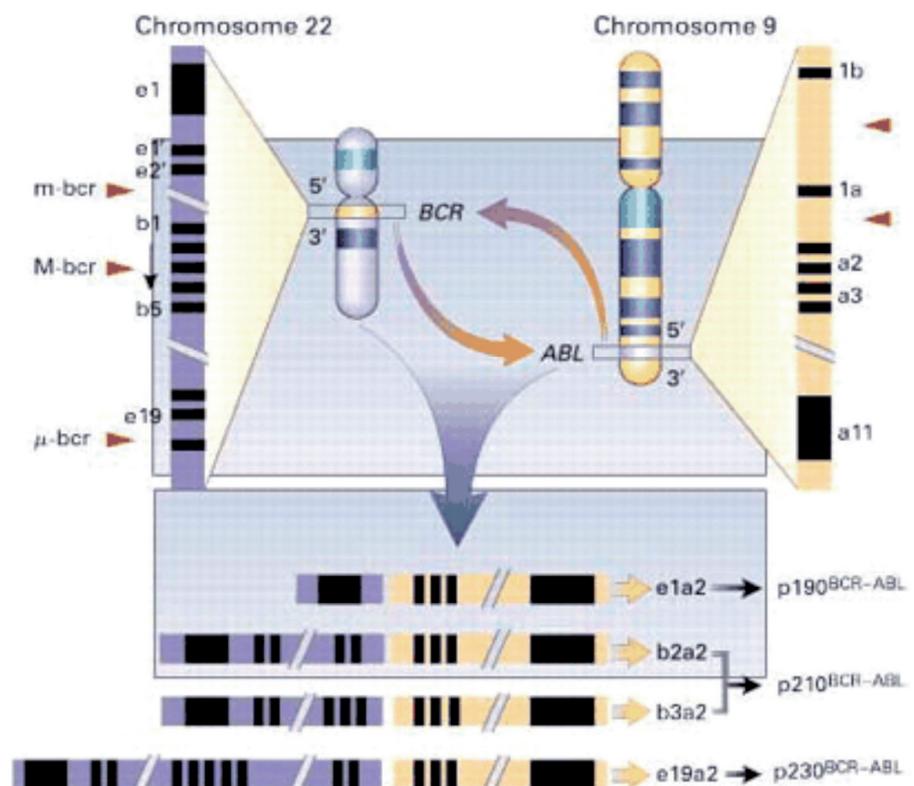
1.1. Une prolifération des éléments de la lignée granuleuse au niveau de la moelle osseuse, mais aussi au niveau des organes qui normalement en sont dépourvus tels que le foie et la rate. Cette prolifération exagérée aboutit à la formation des polynucléaires neutrophiles qui sans être parfaitement normaux conservent l'essentiel de leurs fonctions, avec passage de ces éléments granuleux dans le sang définissant ainsi la myélémie.

1.2. Existence d'une anomalie cytogénétique acquise quasi constante correspondant à une translocation entre les chromosomes 9 et 22 [t(9-22)] définissant le chromosome Philadelphie. Cette translocation entraîne la formation d'un gène hybride qui constitue le déterminant pathogénique de la maladie.

1.3. Une avancée thérapeutique ces dix derniers années : le premier traitement moléculaire ciblé d'une maladie néoplasique.

2. PHYSIOPATHOLOGIE :

Le chromosome de Philadelphie résulte d'une translocation réciproque entre les bras long des chromosomes 9 et 22. Il correspond donc au chromosome 22 dont le bras long est raccourci par cette translocation. Ce chromosome de Philadelphie réunit l'oncogène Abelson (*abl*) situé sur le chromosome 9 et une partie du gène *bcr* (Break point cluster région) du chromosome 22. Ce gène hybride *Abl-bcr* est à l'origine d'un ARN messager codant pour une tyrosine-kinase dont le rôle n'est pas encore bien établie dans la physiopathologie de la maladie et serait probablement responsable de la prolifération de la lignée granuleuse.



3. ÉTIOLOGIE :

Certaines L.M.C. peuvent survenir après une exposition aux radiations ionisantes ou après une intoxication chronique au benzène. Cependant dans la majorité des cas, elle se présente comme primitive.

4. ÉPIDÉMIOLOGIE :

- Maladie du sujet jeune : Pic de fréquence entre 20 – 40 ans
- Peut se voir chez l'enfant
- Exceptionnelle aux âges extrêmes
- Également répartie entre les 2 sexes
- Peu fréquente : environ 10 cas/ 1 M d'habitant.
- C'est la moins fréquente des leucémies.

5. CLINIQUE :

5.1. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE :

- Le plus souvent une sensation de pesanteur de l'hypochondre gauche qui amène le malade à consulter.
- Parfois c'est à l'occasion d'un examen systématique clinique ou biologique.
- Exceptionnellement lors d'une complication thrombo embolique ou métabolique.

5.2. SIGNES CLINIQUES :

- La splénomégalie : est le signe fondamental et souvent c'est le seul signe de la maladie. Elle est le plus souvent volumineuse dépassant l'ombilic, peut descendre jusqu'au pubis.
- Elle peut être modérée exceptionnellement, elle peut faire défaut.
- Hépatomégalie : le plus souvent modérée.
- Douleur à la pression du sternum.
- Absence d'adénopathie.

6. LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

6.1. HÉMOGRAMME :

permet dans les cas typiques d'évoquer le diagnostic

• Globules blancs :

Hyperleucocytose importante le plus souvent supérieur à $100.000/mm^3$ peut aller jusqu'à $1 M/mm^3$. Elle est faite de PNN à 30 – 40 %, d'une myélémie importante dans les mêmes proportions que dans la moelle osseuse avec une distribution pyramidale sans hiatus (Métamyélocyte > Myélocyte > Promyélocyte > myéloblaste). En phase chronique les myéloblastes sont inférieurs à 5 %. On note une discrète éosinophilie et une basophilie.

• Globules rouges :

Peuvent être normaux ou légèrement diminués avec anémie normochrome normocytaire arégénérative, rarement une polyglobulie.

• Les plaquettes :

Leurs taux sont variables

- Le plus souvent augmenté supérieur à $500.000/mm^3$.
- Peut être normal.
- Exceptionnellement abaissé.

6.2. MYÉLOGRAMME :

n'est pas indispensable au diagnostic. Il permet l'étude cytogénétique, fondamentale au cours de cette maladie. Le myélogramme est facile à réaliser contrairement à la myélofibrose primitive et montre un frottis riche avec hyperplasie granuleuse à tous les stades de maturation dans des proportions normales.

6.3. BIOPSIE OSTÉOMÉDULLAIRE :

n'est pas indispensable pour le diagnostic. Elle n'a d'intérêt que chez le sujet âgé ou le diagnostic peut se poser avec celui d'une myélofibrose primitive à cet âge. Elle confirme l'hyperplasie granuleuse et apporte un élément négatif important : l'absence de la myélofibrose.

6.4. L'ÉTUDE CYTOGÉNÉTIQUE ET LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE :

L'étude chromosomique par la culture des cellules myéloïdes permet de mettre en évidence dans 95 % des cas le chromosome Philadelphie. Il est retrouvé dans les mitoses de toutes les cellules hématopoïétiques à l'exception du lymphocyte T, ce qui laisse supposer une atteinte clonale de la cellule souche totipotente. La biologie moléculaire permet la détection par PCR (polymerase Chaîne Réaction) de la translocation en mettant en évidence la gène hybride Bcr-Abl présent dans 100 % des cas au cours de LMC.

6.5. AUTRES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

- Hyperuricémie.
- Hyperhistaminémie.
- Bilan d'hémostase : Anomalies de l'hémostase primaire avec TS allongé par thrombopathie.

7. FORMES CLINIQUES :

7.1. FORMES DE L'ENFANT :

Il existe d'authentique LMC de l'enfant comparable point par point à celles de l'adulte.

- Le pronostic est plus péjoratif.
- Posent un diagnostic différentiel avec la leucémie myélonocyttaire du nourrisson.

7.2. FORMES SUBAIGUËS D'EMBLÉE :

Ce sont des LMC découvertes en accutisation. La présence d'une volumineuse splénomégalie, d'une polynucléose neutrophile, d'une forte myélémie, d'une basophilie et d'une éosinophilie sont des éléments d'orientations. Le pronostic est plus péjoratif, car rebelle à tout traitement.

7.3. FORMES SANS CHROMOSOME PHILADELPHIE :

L'anomalie cytogénétique peut faire défaut dans 5 % des cas. L'anomalie génétique est constamment retrouvée par PCR grâce à des sondes Bcr – abl marquées.

7.4. FORMES À DÉBUT POLYGLOBULIQUE OU THROMBOCYTÉMIQUE :

Le caryotype et la biologie moléculaire tranche en faveur de la LMC.

8. EVOLUTION : 3 PHASES

8.1. PHASE CHRONIQUE :

Durée moyenne 3 – 5 ans

• Sous traitement, la normalisation clinique et biologique est la règle. Cependant le chromosome Philadelphie persiste et le taux des PAL reste bas. Cette rémission apparente peut être maintenue sous traitement. La rechute est cependant inéluctable.

Elle est annoncée par une remontée de la leucocyte et la réapparition de la rate. La reprise du traitement entraîne une nouvelle rémission et ainsi de suite. Les rémissions sont de plus en plus difficiles à obtenir, moins complètes et de plus courte durée. Il arrive qu'on aboutisse à une résistance au traitement annonçant la phase d'accélération.

- Non traité : Des complications parfois redoutables en rapport avec l'importance de l'hyperleucocytose et la thrombocytose peuvent survenir :
- Thromboses artérielles ou veineuses : surtout
 - Infarctus splénique
 - Priapisme (rare)
 - Phlébite des membres inférieurs
 - Rétine, cœur, cerveau
- Les hémorragies : rares au cours de la phase chronique de la maladie et sont en rapport avec des anomalies fonctionnelles des plaquettes.
- Hyperuricémie : responsable de crise de goutte et de colique néphrétique.
- Les infections sont rares, car les polynucléaires produits en excès sont fonctionnels.
- Les complications iatrogènes surtout au Misulban :
 - Aplasie médullaire redoutable, car irréversible
 - Fibrose pulmonaire
 - Troubles endocriniens (fibrose ovarienne, azoospermie, mélanodermie).

8.2. PHASE D'ACCÉLÉRATION :

C'est une phase de transition entre la phase chronique et la phase d'accutisation, de durée variable pouvant aller jusqu'à plusieurs mois. Elle est caractérisée cliniquement par la splénomégalie et biologiquement par l'augmentation de la leucocytose et de la thrombocytose et l'accentuation de la basophilie et la blastose sanguine et médullaire à 5 – 30 %. Le caryotype peut révéler dès ce stade des anomalies cytogénétiques surajoutés au chromosome Philadelphie.

8.3. PHASE D'ACCUTISATION :

C'est l'évolution inéluctable de la maladie, de très mauvais pronostic. Elle est annoncée :

• Clinique :

- Altération de l'état général, amaigrissement.
- Signes généraux persistants : Fièvre, sueur
- Douleurs osseuses.
- Augmentation du volume de la rate.
- Hépatomégalie, adénopathie, nodules cutanées.
- Syndrome hémorragique diffus.

• Biologique :

Hémogramme :

- Anémie normocytaire normochrome arégénérative profonde.

– Thrombopénie parfois sévère.

– La leucocytose est très variable, tous les intermédiaires entre l'hyperleucocytose et la leucopénie peuvent se voir avec une blastose franche une basophilie et une éosinophilie.

Myélogramme : blastoses > 30 %

Dans 70 % des cas il s'agit de myéloblaste de pronostic redoutable dans 20 % des lymphoblastes et 10 % des cas de blastes indifférenciés.

Caryotype : apparition d'anomalies cytogénétique surajoutées au chromosome Philadelphie.

• **Évolution** : constamment fatale malgré le traitement.

9. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

C'est celui d'une Hyperleucocytose avec myélémie.

9.1. LES RÉACTIONS LEUCÉMOIDES :

L'hyperleucocytose et la myélémie sont généralement modérées, au moindre doute, il faudra faire un caryotype.

- Infection sévère.
- Tuberculose des organes hématopoïétiques.
- Régénération d'une agranulocytose.
- Grand syndrome inflammatoire.
- Envahissement médullaire d'un cancer profond.
- Hémorragie et hémolyse.

9.2. LES AUTRES SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS :

a) Myélofibrose primitive:

- Sujet souvent plus âgé.
 - Hyperleucocytose et myélémie plus modérées.
- Il existe souvent une dystrophie érythrocytaire et une érythroblastémie sur le frottis sanguin.
- L'os est dur à la ponction et l'aspiration est difficile.
 - Ostéomyélofibrose à la BOM.
 - Métaplasie myéloïde de la rate et du foie.
 - Absence du chromosome Philadelphie +++

b) Maladie de Vaquez :

Le diagnostic se pose avec la forme polyglobulique de la LMC.

- Splénomégalie modérée.
- Leucocytose modérée
- PAL très augmentée.
- Absence de chromosome philadelphie.

c) Thrombocytémie essentielle:

Le diagnostic se pose avec les formes thrombo-cytémiques de la LMC, mais l'absence de chromosome de Philadelphie au caryotype et par biologie moléculaire permet de redresser le diagnostic.

9.3. LA LEUCÉMIE MYELOMONOCYTAIRE CHRONIQUE :

- Hyperleucocytose avec monocytose prédominante.
- Aspect de myelodysplasie sur le myélogramme.
- Le taux de lysosyme est très élevé.
- Absence de chromosome de Philadelphie.

10. FACTEURS PRONOSTIQUES :

- Age avancé
- Splénomégalie volumineuse.
- Forte leucocytose initiale. Forte basophilie.
- Plaquette < 100.000 ou > 600.000/mm³
- Myéloblaste + promyéloblaste > 20 %
- Anomalies cytogénétiques surajoutées.
- Mauvaise réponse au traitement.
- Score de sokal élevé (score >1,2)

Sokal en 1984 a établi un score de pronostic tenant compte de la taille de la rate, le taux des plaquettes, le pourcentage des blastes périphériques, le sexe et le taux d'hématocrite selon une formule exceptionnelle :

Score de Sokal :

Exp : [0,0255 (R -8,14) + 0,0324 (B - 2,22) + 0,1025 (P/700)² - 0,627] + 0,0173 (Hte - 34,2) + 0,2682 (S-1,4)]

R : Taille du bord de la rate sous le rebord costal en cm.

B : Pourcentage des blastes dans le sang

P : Taux des plaquettes (N 109/l)

Hte : Pourcentage d'hématocrite

S : Sexe (féminin = 2, masculin = 1)

=> 3 groupes de malade =

a/ Haut risque = score > 1,2

b/ Intermédiaire = score = 0,8 - 1,2

c/ Faible < 0,8

11. TRAITEMENT :

11.1. MOYENS THÉRAPEUTIQUES :

a. Chimiothérapie :

- Hydroxurée : (Hydrea) : 50 mg/kg/j

Action rapide sur la leucocytose, pas d'effet retard, associé à l'allopurinol pour agir contre l'hyperuricémie.

- Busulfan : (Misulban) = 0.1 mg/kg/j. (de moins en moins utilisé, car très toxique)

Action différée, mais prolongée.

b. Interféron :

Permet une rémission non seulement clinique, mais aussi cytogénétique avec raréfaction voir même disparition du chromosome Philadelphie.

c. Allogreffe de M.O. :

Est le seul traitement curatif. Elle doit être discutée chez les sujets jeunes <45 ans disposant d'un donneur HLA compatible dans la fratrie.

d. Autogreffe :

Très discutée chez les sujets ne disposant pas de donneur HLA compatible.

e. IMATINIB = GLIVEC*

L'effet inhibiteur sélectif de l'Imatinib se traduit par une diminution importante de l'activité tyrosine-kinase de la protéine BCR - ABL. Ce médicament agit par inhibition compétitive avec l'adenine triphosphate (ATP) au niveau du site de liaison de celui-ci dans le domaine enzymatique..

Posologie :

- Phase chronique = 400 mg/jour en une seule prise
- Phase accélérée = 600 mg/jour en une seule prise.

11.2. INDICATIONS :

- Le Glivec constitue le traitement de choix de la majorité des malades.
- L'allogreffe de moelle osseuse est réservée aux phases avancées de la maladie et aux LMC résistantes aux inhibiteurs des tyrosines kinases.

LA POLYGLOBULIE DE VAQUEZ

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir une polyglobulie vraie.
- 2- Connaître la physiopathologie de la polyglobulie de Vaquez.
- 3- Savoir éliminer les fausses polyglobulies.
- 4- Connaître les principales causes des polyglobulies secondaires.
- 5- Poser le diagnostic positif de la polyglobulie de Vaquez selon les données cliniques et biologiques
- 6- Connaître les principales complications de la maladie de Vaquez.
- 7- Connaître les moyens thérapeutiques de la polyglobulie de Vaquez et leurs indications.

1. DÉFINITION ET INTRODUCTION :

La maladie de Vaquez ou polyglobulie primitive est le résultat d'une expansion clonale d'une cellule souche hématopoïétique multipotente.

Il s'agit d'une polyglobulie vraie (définie par l'élévation permanente de la masse globulaire totale au dessus des valeurs normales) et primitive (indépendante du contrôle biologique par les facteurs de croissance).

La description récente (en 2005) de la mutation V617 du JAK2 a permis une meilleure compréhension de la physiopathologie de la Polyglobulie de Vaquez et a offert un nouveau marqueur biologique des SMP Ph Négatifs ainsi que des nouvelles perspectives thérapeutiques.

Le traitement doit chercher surtout à éviter les complications vasculaires qui sont une des grandes causes de mortalité et éviter de favoriser les transformations hématoLOGIQUES.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

- Rare, beaucoup moins fréquente que les polyglobulies secondaires.
- Se voit avec un maximum de fréquence entre 50 et 70 ans.
- Touche les 2 sexes avec une discrète prédominance masculine.

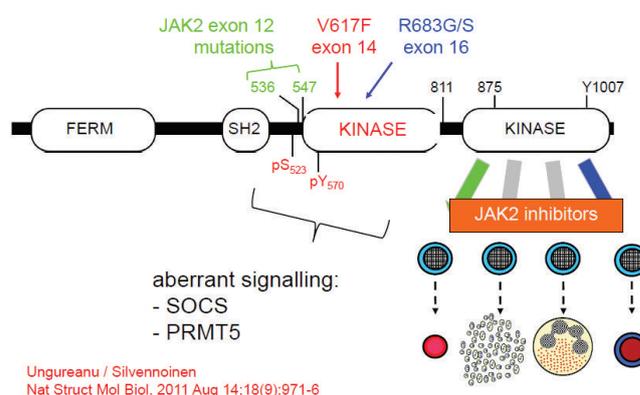
3. PHYSIOPATHOLOGIE :

La physiopathologie de la maladie de Vaquez a été récemment découverte. Cette pathologie s'associe dans 95 % des cas à une mutation unique acquise du gène codant pour la protéine JAK2, au niveau du codon 617 (substitution d'une valine par une phénylalanine) : Mutation V617F (exon14).

JAK2 est une protéine associée aux récepteurs des cytokines (comme le récepteur à l'érythropoïétine) et participe à la transduction du signal des cytokines.

Cette mutation s'accompagne d'une activité tyrosine kinase constitutive de JAK2, responsable d'une hypersensibilité aux facteurs de croissance hématopoïétiques et d'une polyglobulie dans les modèles animaux murins.

JAK2 Mutations in MPN



4. DIAGNOSTIC POSITIF :

Début : le plus souvent progressif en dehors des formes révélées d'emblée par une complication

4.1. DIAGNOSTIC CLINIQUE

4.1.1. Les Circonstances de découverte : elles sont variables :

- à l'occasion d'une manifestation clinique de la maladie.
- à l'occasion d'un hémogramme fait systématiquement.
- à l'occasion d'une complication de la maladie

4.2.2. Les Signes cliniques

a) Signes cutané-muqueux :

L'érythrose faciale : c'est le maître symptôme de la maladie. La coloration pourpre est frappante, accentuée au niveau des lèvres, nez, oreilles et cou et contrastant avec une coloration normale du tronc et du thorax.

Un prurit surtout après un bain tiède est rapporté par 50 % des malades.

b) Signes fonctionnels liés à l'hyperviscosité sanguine

Céphalée, acouphène, vertige.

Troubles visuels, paresthésies.

Somnolence, parfois accidents ischémiques.

c) La Splénomégalie :

Elle est Inconstante (retrouvée dans 50 à 75 % des cas) et généralement modérée, exceptionnellement volumineuse. Elle constitue un argument de grande valeur du caractère primitif de la polyglobulie.

d) Signes cardio-vasculaires :

Une discrète HTA en rapport avec l'hypervolémie.

Parfois accidents thrombotiques de manifestation et d'évolution variables : monoplégie, paraplégie, aphasie, troubles de l'équilibre, états dépressifs ou confusionnels.

e) Signes digestifs :

L'Ulcère gastro-duodénal existe dans 20 % des cas. Il est lié à l'hyperviscosité sanguine et l'hyperhistaminémie.

4.2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

• L'Hémogramme :

Le diagnostic de polyglobulie est évoqué à l'hémogramme qui montre :

- GR > 6M/mm³ chez l'homme et > 5 M chez la femme.
- Hb > 18 g/100 ml chez l'homme et > 16 gr/100 ml chez la femme.
- Hte > 55 % chez l'Homme et > 50 % chez la femme.
- Une hyperleucocytose modérée entre 12 et 20 000 avec polynucléose et parfois myélémie.
- Une thrombocytose généralement sup à 400.000/mm³.
- La Mesure isotopique de la **masse globulaire totale** au chrome 51 est le seul examen qui affirme le diagnostic de polyglobulie vraie.

Polyglobulie vraie : VGT ≥ 36 ml/kg chez l'homme, ≥ 32 ml/kg chez la femme ou > 125 % de la masse théorique (selon poids, taille et sexe).

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

• **Le Dosage de l'érythropoïétine sérique** : une valeur au-dessous des valeurs normales de référence constitue un critère en faveur du diagnostic de polyglobulie de Vaquez.

• La Biopsie ostéomédullaire :

Elle montre une moelle très riche avec hyperplasie des 3 lignées et disparition des espaces graisseux et une discrète accentuation de la trame réticulinique.

• **La Pousse spontanée** (indépendante des facteurs de croissance) des progéniteurs érythrocytaires in vitro est en faveur du caractère primitif de la polyglobulie.

• **La mutation JAK2 est présente dans plus 95 % des maladies de Vaquez.**

C'est donc un signe biologique majeur en faveur du caractère primitif de la polyglobulie.

Cette mutation est cependant retrouvée également dans les autres SMP : Thrombocytémie Essentielle (TE) et myélofibrose primitive (splénomégalie myéloïde). Dans ces deux maladies la fréquence de la positivité de la mutation est d'environ 50 %.

• Le Caryotype médullaire et la recherche du transcrit

BCR-ABL : l'absence de chromosome Philadelphie et/ou du BCR-ABL permet d'éliminer le diagnostic de leucémie myéloïde chronique.

• **Etude des gaz du sang** : Normale notamment pas d'hypoxie, (Pa O₂ ≥ 92 mm Hg) éliminant les polyglobulies secondaires par hypoxémie.

4.3. LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES :

Critères OMS 2008

• 2 critères majeurs :

- Augmentation de l'hémoglobine à l'hémogramme : >18.5 g/dl chez l'Homme et > 16.5 g/dl chez la femme.
- Présence de la mutation JAK2V617F ou d'autres mutations fonctionnellement similaires (par exemple mutation de JAK2 exon 12)

• 3 critères mineurs :

- Érythropoïétine (EPO) sanguine basse
 - Pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes in vitro
 - Hyperplasie des lignées érythrocytaire, mégacaryocytaire et granuleuse à la biopsie médullaire : panmyélose
- Le diagnostic de la maladie de Vaquez est retenu devant la présence de :

2 critères majeurs + 1 critère mineur

Ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs.

5. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

5.1. LES FAUSSES POLYGLOBULIES :

Les fausses polyglobulies sont caractérisées par une augmentation des constantes érythrocytaires à l'hémogramme avec une masse sanguine normale mesurée par méthode isotopique.

a) Hémococoncentration : se voit surtout au cours :

- Des brûlures étendues
- Des déshydratations sévères rarement au cours de l'insuffisance surrénalienne.

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

b) Pseudopolyglobulies microcytaires de la thalassémie mineure:

Le taux de GR est dans ce cas élevé généralement supérieur à 6 M/mm³ avec un taux d'hémoglobine normal ou légèrement abaissé et une microcytose franche.

L'électrophorèse de l'hémoglobine confirme le diagnostic en montrant une augmentation du taux de l'hémoglobine A₂. Il n'est pas nécessaire de déterminer la masse globulaire totale qui est dans ce cas normal ou légèrement diminué.

5.2. LES POLYGLOBULIES SECONDAIRES :

Il s'agit de polyglobulies vraies avec augmentation du volume globulaire total. Elles sont directement liées à une hypersécrétion d'érythropoïétine. Elles sont isolées, sans splénomégalie ni les autres critères biologiques de la maladie de Vaquez

Le plus souvent, l'hypersécrétion d'érythropoïétine est appropriée, secondaire à une hypoxie tissulaire, plus ra-

rement inappropriée en rapport avec certaines tumeurs. Le traitement des polyglobulies secondaires est celui de l'affection en cause. Les saignées peuvent soulager une hyperviscosité sanguine mal supportée.

5.2.1. Hypersécrétion appropriée : Hypoxie tissulaire.

a) Hypoxie tissulaire avec désaturation en O_2 du sang artériel ($SaO < 92\%$)

- Séjour en altitude
- Tabagisme
- Insuffisance respiratoire chronique (Broncho-pneumopathie chronique obstructive, pneumopathie interstitielle, DDB, asthme, syndrome de Pickwick...)
- Cardiopathies congénitales avec shunt D-G
- Anévrisme artério-veineux pulmonaire.

b) Hypoxie tissulaire avec saturation en O_2 Normale :

Anomalie de l'hémoglobine touchant le transport ou la libération de l'oxygène.

- Méthémoglobinémie congénitale ou acquise
- Intoxication chronique à l'oxyde de Carbone.
- Hémoglobine hyperaffine à l'oxygène
- Déficit en 2 – 3 DPG

5.2.2. Hypersécrétion inappropriée d'érythropoïétine :

- Tumeurs rénales malignes ou bénignes (Polykystose).
- Hépto-carcinome.
- Hémangioblastome du cervelet.
- Fibrome utérin, cancer ovarien.
- Sténose de l'artère rénale (l'hypoxie rénale déclenche une hypersécrétion d'érythropoïétine).
- Endocrinopathie : Maladie de cushing, phéochromocytome acromégalie hyperandrogénisme.

5.2.3. Polyglobulie familiale :

Est une erythrocytose pure liée à une sécrétion inappropriée d'érythropoïétine responsable d'une polyglobulie secondaire isolée probablement due à une anomalie héréditaire de production et/ou de récepteur à l'érythropoïétine.

5.3. LES AUTRES SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS :

- **La Leucémie Myéloïde Chronique** est facilement éliminée devant les résultats de la cytogénétique médullaire (chromosome philadelphie) et de la biologie moléculaire (transcrit BCR-ABL)
- **La Myélofibrose primitive** : le diagnostic est souvent facile devant l'importance de la SPM et le résultat de la biopsie médullaire
- **La thrombocythémie essentielle (TE)** : le diagnostic est souvent difficile devant la fréquence des formes de chevauchement entre les 2 pathologies et l'absence d'un marqueur biologique spécifique (la mutation JAK2 est positive dans 50 % des TE).

6. EVOLUTION-COMPLICATIONS :

6.1. ÉVOLUTION :

Traitée, la maladie de VAQUEZ peut évoluer sur de nombreuses années avec une qualité de vie satisfaisante (15 à 20 ans). Cependant des complications peuvent survenir.

6.2. LES COMPLICATIONS :

Elles sont dominées par les complications thrombotiques qui déterminent le pronostic de la PG de Vaquez. Les Thromboses artérielles ou veineuses dont la fréquence impose un traitement préventif par de l'Aspirine à faible dose.

Plusieurs facteurs de risque sont actuellement déterminés : Age $>$ à 60 ans, les ATCD de thromboses, l'importance de l'expression de la mutation JAK2, une leucocytose sup 15000/mm³ et la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaires/le tabagisme.

Les Hémorragies cutanéomuqueuses ou viscérales : généralement en rapport avec des thrombopathies.

L'hypéuricémie : crise de goutte, lithiase rénale.

Les Complications hématologiques sont tardives :

- Transformation en myélofibrose primitive : rare (phase terminale de la polyglobulie)
- Transformation en Leucémie aiguë : 10 – 15 % des cas.

7. TRAITEMENT :

7.1. LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES :

a. Les Saignées : 300 – 400 ml/saignée afin de maintenir un taux d'Ht \leq à 45 % : 2 à 3 fois par semaine au début puis tous les 1 à 3 mois en fonction de l'hématocrite

- L'effet est immédiat sur l'hyperviscosité : traitement symptomatique d'urgence
- Utilisées avec précautions chez le sujet âgé.
- Aucune action sur la thrombocytose.

b. L'Aspirine à faible dose : à la dose de 100 mg/jour est systématique en prévention des complications thrombotiques sauf contre indications.

c. La Chimiothérapie orale :

- Hydroxurée (hydréa) le plus utilisé
- Pipobroman (Vercyte)
- Bisulfan (Misulban) n'est plus utilisé : toxicité hématologique irréversible

d. Le phosphore 32 à la dose de 1 millicurie / 10 kg :

- Permet des rémissions de 2 ans ou plus
- Risque leucémogène
- Réservé au sujet âgé.

e. L'interféron alpha : Il a montré son efficacité et sera plus volontiers prescrit chez les sujets jeunes

7.2. INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

• L'aspirine à faible dose est indiquée chez tous les patients en traitement préventif des thromboses sauf une contre indication.

• Les saignées constituent le traitement d'urgence ayant pour but l'obtention d'un taux d'Ht inférieur à 45 %.

Le traitement cytoréducteur est indiqué chez les patients à haut risque de thromboses :

- L'hydroxyurée est le traitement de première intention.
- L'interféron alpha est indiqué chez le sujet jeune, la femme enceinte ou en cas de toxicité à l'hydroxyurée.
- Le phosphore 32 est indiqué chez le sujet très âgé (âge sup à 80 ans).

LA THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Savoir définir une thrombocythémie
- 2- Savoir faire le diagnostic d'une thrombocythémie essentielle.
- 3- Connaître les principales complications de la thrombocythémie essentielle.
- 4- Connaître les principales causes des thrombocytoses réactionnelles.
- 5- Etablir un schéma thérapeutique de la thrombocythémie essentielle.

1. DÉFINITION :

La thrombocythémie essentielle (TE) est un syndrome myéloprolifératif chronique chromosome Philadelphie négatif caractérisée par une hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire sans myélofibrose médullaire et une thrombocytose persistente (plaquettes $\geq 450000/\text{mm}^3$). Le diagnostic de la TE est un diagnostic d'élimination.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

L'incidence des TE est de 0.6-2.5 cas/100 000/an. Elle est observée à tous les âges avec un maximum de fréquence au delà de la cinquantaine et un sex-ratio égal à 1.

3. PHYSIOPATHLOGIE :

La TE est une maladie monoclonale de la cellule souche hématopoïétique caractérisée par la formation de colonies mégacaryocytaires et/ou érythroïdes spontanées (in vitro) par les progéniteurs mégacaryocytaires et érythroblastiques. Dans 40 à 50 % des cas des TE, une mutation JAK2V617F a été mise en évidence induisant une prolifération indépendante des facteurs de croissance hématopoïétiques.

4. DIAGNOSTIC POSITIF :

4.1. DIAGNOSTIC CLINIQUE :

4.1.1. Circonstances de découverte :

- Fortuite : lors d'un hémogramme fait systématiquement (2/3 des patients sont asymptomatiques).
- Erythromélagie : le signe le plus fréquent (60 % des cas) caractérisé par des douleurs à type brûlure avec rougeur des orteils et de la plante des pieds ou doigts et de la paume des mains, calmées par l'aspirine.
- Ulcères de jambe
- Complications : peuvent être révélatrices

a. Thromboses :

- artérielles (15-20 %) : ischémies myocardiques, cérébrales (accident ischémique transitoire, paresthésie, hémiparésie), rétiniennes (cécité).
- Parfois veineuses : membres inférieurs, Vaisseaux portes, spléniques ou mésentériques.

b. Hémorragiques plus rares, provoqués ou spontanés :

- ecchymoses, épistaxis, hémorragie après extraction dentaire ou intervention chirurgicale. Le risque hémorragique est majoré quand le taux de plaquettes est supérieur à 1,5 millions/ mm^3 .

4.1.2. Examen clinique :

- Splénomégalie généralement modérée dans 30 % des cas.

4.2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

a) Hémogramme :

- Un thrombocytose supérieure à 450000/ mm^3 pouvant atteindre 2 – 3 M/ mm^3 .
- Pas de leucocytose parfois hyperleucocytose modérée 10000-20000/ mm^3 à polynucléose neutrophile myélémie inconstante.
- Pas d'anémie sauf en cas d'hémorragies répétées, exceptionnellement une polyglobulie.

b) Frottis sanguin :

montre un amas de plaquettes, une aniso plaquettose avec des plaquettes géantes.

c) Biopsie ostéomédullaire indispensable au diagnostic.

- Une hyperplasie médullaire globale.
- Une hyperplasie dystrophique de la lignée mégacaryocytaire disposée le plus souvent en amas, de grande taille à noyau hyperlobé.
- Pas de prolifération associée des lignées granuleuse ou érythroblastique.

d) Etude cytogénétique :

Absence de chromosomes de Philadelphie. Pas d'anomalies cytogénétique spécifiques de la thrombocythémie essentielle.

e) Etude moléculaire :

mise en évidence de la mutation V617JAK2 dans près de 50 % des cas.

f) Autres examens biologiques :

- Bilan d'hémostase et étude des fonctions des plaquettes à la recherche de thrombopathie.
- Uricémie : augmentée par l'hyper catabolisme cellulaire.

Critères diagnostiques de la thrombocythémie essentielle proposés par l'OMS 2008 :

Le diagnostic exige la présence des 4 critères suivants :

1. Augmentation persistante du nombre des plaquettes $\geq 450000/\text{mm}^3$.
2. Biopsie médullaire : prolifération prédominant sur la lignée mégacaryocytaire faite majoritairement d'éléments mûrs et de grande taille. Pas d'augmentation significative de la granulopoïèse neutrophile ni de l'érythroïèse. Pas d'excès d'éléments immatures dans ces deux lignées.
3. Absence des critères retenus par l'OMS en faveur du diagnostic de la polyglobulie de Vaquez, myélofibrose primitive, leucémie myéloïde chronique, syndrome myélodysplasique ou d'une autre maladie maligne de la lignée myéloïde.
4. Démonstration de la mutation JAK2V617F ou d'un autre marqueur de clonalité, en l'absence de marqueur de clonalité : absence d'argument en faveur d'une thrombocytose réactionnelle.

5. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Se pose surtout avec :

5.1. LES THROMBOCYTOSES RÉACTIONNELLES :

Elles résultent d'une stimulation exogène de la lignée Mégacaryocytaire ou d'une anomalie de répartition ou de stockage des plaquettes notamment dans la rate.

• Diagnostic Positif :

En dehors des signes propres de l'affection causale, la thrombocytose réactionnelle ne s'accompagne pas de signes particuliers.

L'augmentation des plaquettes est souvent modérée inférieure à $1 \text{ M}/\text{mm}^3$ et elle est transitoire.

Les complications thrombotiques ou hémorragiques sont rares et il n'y a pas de modifications morphologiques ou fonctionnelles des plaquettes.

• Diagnostic étiologique :

a- Carence martiale : La thrombocytose se voit dans 30 % des cas et serait secondaire à des hémorragies aiguës ou chroniques

b- Syndromes inflammatoires chroniques : Tuberculose, Vascularite, sarcoïdose, cancer, maladie de Hodgkin....

c- Splénectomie : Le taux des plaquettes augmente immédiatement après splénectomie et atteinte des chiffres qui dépassent un $1 \text{ M}/\text{mm}^3$, puis diminue progressivement jusqu'à un taux normal en 3 à 6 mois.

d- Régénération médullaire : Après une chimiothérapie cytopénisante, une anémie hémolytique ou une hémorragie massive.

e- Thrombocytose physiologique : Exercice physique, grossesse.

f- Intervention chirurgicale récente : Le traitement étiologique permet la normalisation du taux des plaquettes.

5.2. LES AUTRES SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS :

- La LMC : L'étude cytogénétique et la biologie moléculaire permettent de redresser le diagnostic.
- La polyglobulie primitive : L'exclusion de la maladie de Vaquez requiert en présence d'une ferritinémie

basse, l'absence après traitement martial, d'augmentation de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine au-dessus des valeurs définissant une polyglobulie.

- La myélofibrose primitive : La biopsie ostéomédullaire permet dans la plupart des cas de redresser le diagnostic en montrant une fibrose mutilante.
- Syndrome myélodysplasique 5q- : absence de dysmyélopoïèse sur le myélogramme et absence de l'anomalie cytogénétique 5q-.

6. EVOLUTION ET COMPLICATIONS :

Évolution chronique avec une survie de 95 % à 10 ans des TE, mais parfois complications thrombotiques et/ou hémorragiques graves.

6.1. THROMBOSES ARTÉRIO-VEINEUSES.

Les facteurs de risque des thromboses permettent de calculer un score pronostic prédictif du risque de thromboses au cours des TE définissant 3 groupes de patients :

- L'âge > 60 ans (1 point)
- Les facteurs de risque cardio-vasculaires (HTA, diabète, tabac, dyslipidémie...) (1 point).
- Antécédents de thrombose (2 points)
- L'existence d'une mutation JAK2. (2 points)
 - Groupe faible risque : score 0
 - Groupe risque intermédiaire : score 1-2
 - Groupe haut risque : score ≥ 3

6.2. HÉMORRAGIES :

- Cutanéomuqueuses.
- Viscérales

6.3. HÉMATOLOGIQUES :

Le plus souvent tardives.

- Transformation en LA : 5 %
- Transformation : 10 – 20 %.

7. TRAITEMENT :

Buts du traitement :

réduction du risque des complications thrombotiques, diminuer le chiffre de plaquettes.

7.1. MOYENS THÉRAPEUTIQUES :

- Antiagrégants plaquettaires.
- Chimiothérapie = Hydrea
- Interféron α
- Anagrélide

7.2. LES INDICATIONS :

Patients à haut risque de thrombose :

- Anti agrégants plaquettaires : (Aspirine) indiqués chez tous ces patients dont les taux de plaquettes $< 1.500.000/\text{mm}^3$.
- Traitement cytoréducteur de 1^{re} intention
 - Hydrea, anagrélide
 - Interféron α si contre indication : Hydrea et chez la femme jeune

Patients à faible risque : Abstention thérapeutique.

LA MYELOFIBROSE PRIMITIVE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir la myéofibrose primitive.
- 2- Connaître le tableau clinique et biologique de la myéofibrose primitive.
- 3- Réunir les arguments cliniques et biologiques qui permettent de poser le diagnostic de myéofibrose primitive
- 4- Connaître les modalités évolutives de la myéofibrose primitive.
- 5- Enumérer les principales causes de la myéofibrose secondaire
- 6- Connaître les principales complications de la myéofibrose primitive
- 7- Réunir les arguments cliniques et biologiques qui permettent de poser le diagnostic de myéofibrose primitive
- 8- Connaître les modalités thérapeutiques de la myéofibrose primitive.

1. DÉFINITION :

La myéofibrose primitive est un syndrome myéloprolifératif Ph- résultant d'une maladie clonale des cellules souches médullaires. Elle est caractérisée par une myéofibrose primitive dont le mécanisme est encore très discuté, associée à une métaplasie myéloïde de la rate et du foie qui retrouvent ainsi leurs fonctions hématopoïétiques fœtales.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

- Rare moins fréquente que la LMC son incidence est estimée à $3\text{ à }7 \times 10^6$ /an
- Age : 50 – 70 ans.
- Sex. ratio : discrète prédominance masculine.

3. DIAGNOSTIC POSITIF :

3.1. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

- Altération de l'état général
- Syndrome anémique
- Sensation de pesanteur de l'hypochondre gauche
- Rarement ; syndrome hémorragique, douleur osseuse, crise de goutte.

3.2. EXAMEN CLINIQUE :

- splénomégalie volumineuse descendant parfois jusqu'au pubis.
- Hépatomégalie le plus souvent modérée rarement volumineuse.
- Parfois circulation veineuse collatérale et ascite (hypertension portale)

3.3. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

• Hémogramme :

- Anémie normochrome normocytaire arégénérative bien supportée, rarement polyglobulie.
- Hyper leucocytose modérée de l'ordre de $20\text{--}50.000/\text{mm}^3$ avec myélemie.
- Le taux de plaquettes est variable, le plus souvent normal, parfois augmenté, rarement diminué.

• Frottis sangin :

Anisopoikilocytose avec présence de dacryocytes, myélemie et erythroblastémie.

• Myélogramme :

De réalisation souvent difficile. L'os est dur à la ponction, l'aspiration est difficile à cause de la fibrose médullaire.

• La biopsie ostéoméduleuse :

Confirme le diagnostic et permet de classer la maladie :
Stade I Fibrose réticulinique
Stade II Fibrose Collagène
Stade III Ostéomyélofibrose

• Etude cytogénétique :

- Pas d'anomalies cytogénétiques spécifiques.
- Absence du chromosome de Philadelphie.

• Etude moléculaire :

la recherche de la mutation JAK2V617F est positive dans 50 % des cas

3.4. CRITERES DIAGNOSTIQUES :

La classification établie par l'OMS en 2008 exige la présence de 3 critères majeurs et de deux critères mineurs parmi les critères suivants :

Critères majeurs :

1. Présence d'une prolifération megacaryocytaire et des atypies morphologiques habituellement accompagnées par la présence de fibrose reticuline ou collagène si non une augmentation de la cellularité médullaire.
2. Absence des critères retenus par l'OMS en faveur du diagnostic de maladie de Vaquez, LMC, ou d'une autre maladie maligne de la lignée myéloïde.
3. Démonstration de la mutation JAK2V617F ou d'un autre marqueur de clonalité. Démonstration de l'absence d'arguments en faveur d'une myélofibrose due à la présence d'une maladie inflammatoire sous-jacente ou d'une affection néoplasique.

Critères mineurs :

1. Leucoerythroblastose sanguine
2. Augmentation des taux sériques de LDH
3. Anémie
4. Splénomégalie palpable.

4. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Le diagnostic différentiel se pose surtout avec les autres syndromes myéloprolifératifs et avec les myélofibroses secondaires.

4.1. LES AUTRES SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS :

a) La L.M.C :

Surtout chez le sujet âgé, la cytogénétique et la Biopsie médullaire permettent de redresser le diagnostic.

b) Maladie de Vaquez :

Les formes polyglobuliques de la myélofibrose primitive peuvent poser un problème avec la maladie de Vaquez. La Biopsie Médullaire peut parfois aider au diagnostic, mais à un stade avancé, la polyglobulie primitive peut s'accompagner d'une myélofibrose et se transformer en véritable myélofibrose primitive

c) La thrombocythémie essentielle :

C'est surtout dans les exceptionnelles formes thrombocytemiques de la myélofibrose primitive que le diagnostic peut se poser, mais l'importance de la splénomégalie et la myélofibrose initiale à la biopsie médullaire permettent de trancher.

4.2. LES MYÉLOFIBROSES SECONDAIRES :

• Pathologies malignes :

- Les syndromes myélodysplasiques.
- Les syndromes lymphoprolifératifs : (LLC, LMNH, Hodgkin, Waldenstrom, leucémie à tricholeucocytes).
- Les L.A surtout LAL et LAM 7.
- Les métastases médullaires.

• Pathologies bénignes :

- Tuberculose des organes hématopoïétiques
- Maladie de Paget.

5. EVOLUTION : CHRONIQUE

Médiane de survie à 5 ans avec des extrêmes allant de 1 à 15 ans. Les complications sont possibles.

6. COMPLICATIONS :

6.1. INSUFFISANCE MÉDULLAIRE :

- Anémie : de mécanisme complexe le plus souvent intriqué : carence, insuffisance de production, hémodilution, hémorragique, hémolyse.
- Hémorragie : en rapport avec la thrombopénie et les anomalies fonctionnelles des plaquettes.
- Infections : fréquentes à un stade avancé de la maladie.

6.2. THROMBOSES ARTÉRIOVEINEUSES

6.3. HYPERTENSION PORTALE

6.4. INSUFFISANCE CARDIAQUE À DÉBIT CARDIAQUE CONSERVÉ.

6.5. TRANSFORMATION EN LA : DANS 10 % DES CAS.

7- TRAITEMENT :

• Formes asymptomatiques :

Abstention thérapeutique

• Formes symptomatiques :

- Moyens thérapeutiques :
- Hydrée : peut réduire le volume de la rate et de la leucocytose.
- Interféron : très prometteur.
- Splénectomie : très discutée (favorise les métaplasies myéloïdes).
- Allogreffe de la M.O. chez les sujets d'âge inférieur à 45 ans disposant d'un donneur HLA histocompatible
- Corticoïdes
- Thalidomide
- Revlimid
- Anti Jak2 :

LES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS (LMNH)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir les LMNH
- 2- Connaître l'épidémiologie et les facteurs étiologiques
- 3- Suspecter le diagnostic d'un LMNH devant des signes évocateurs
- 4- Poser l'indication de l'examen histologique indispensable au diagnostic de LMNH
- 5- Etablir un bilan d'extension complet des LMNH
- 6- Classer le LMNH selon la classification de Ann Arbor
- 7- Demander le bilan pronostique et pré thérapeutique

Mise à jour Mars 2015

1. DÉFINITION :

Les LMNH sont définis par une prolifération maligne monoclonale de cellules lymphoïdes se développant initialement au niveau des organes lymphoïdes et pouvant envahir les viscères.

Ils se caractérisent par un grand polymorphisme : histologique, cytogénétique, moléculaire, clinique, évolutif et pronostique.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

2.1. INCIDENCE :

- Augmente de façon régulière avec l'âge.
- Plus élevée chez l'homme (sex-ratio = 2 : 1)
- L'augmentation de l'incidence annuelle constatée depuis quelques années n'est expliquée que partiellement par l'association de certains lymphomes à des états d'immunosuppression sévères (SIDA, transplantation).

2.2. FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS :

a. Infectieux :

- **Virus d'Epstein – Barr (EBV)** : ce virus est retrouvé dans 95 % des lymphomes de Burkitt endémiques et dans 15 % des formes sporadiques. Il est également associé aux LNH des immunodéprimés (50 à 70 % des LNH après transplantation et au cours du SIDA).
- **HTLV-1** (Human T Lymphoma /Leukemia Virus) : il est associé à la leucémie / Lymphome à cellules T de l'adulte, survenant avec prédilection dans le sud-ouest du Japon, aux Caraïbes, en Afrique noire et en Amérique Centrale.
- **VIH** (virus de l'immuno déficience humaine) : l'incidence des LNH est augmentée chez les sujets VIH +.
- **Hépatite C** : les hépatites chroniques à virus C peuvent se compliquer de LNH B de faible malignité (LMNH indolents).
- **HHV6** (Human Herpes Virus 6) : la relation de cause à effet reste incertaine.

- **HHV8** (Human Herpes Virus 8) : certains lymphomes de présentation clinique très particulière (atteintes des séreuses) sont associés au HHV8, le plus souvent au cours du SIDA.
- **Hélicobacter Pylori** : le lien entre Hélicobacter pylori et lymphome gastrique du MALT (mucosa – associated lymphoid tissue) est maintenant établi. La bactérie est détectée dans 90 % des cas.

b. Immunologiques :

- **Déficits immunitaires congénitaux** : Ataxie – télangiectasie, syndrome de Wiskott et Aldrich.
- **Déficits immunitaires acquis** :
 - SIDA : incidence des lymphomes estimée à 5 -10 % des cas de SIDA. Cette incidence augmente avec la prolongation de la survie.
 - Transplantation d'organe : incidence maximale dans les transplantations cœur – poumon.
- **Maladies dysimmunitaires** :
 - Syndrome de Gougerot-Sjögren : incidence des LMNH 40 fois > à la normale.
 - Thyroïdite de Hashimoto : principal terrain de survenue des LNH thyroïdiens.
 - Polyarthrite rhumatoïde, Lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, Sarcoïdose et maladie cœliaque sont également associés à un risque accru de LNH.

c. Toxiques :

Des toxiques de l'environnement ont été accusés de favoriser le développement de LNH : benzène, solvants organiques, dioxine, herbicides contenant des acides phénoxyacétiques.

3. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

sont variables

- Découverte fortuite d'une adénopathie par le malade ou le médecin.
- **Lors de signes généraux** :

- Fièvre > 38 °C depuis plus d'une semaine sans cause infectieuse.
- Amaigrissement (> 10 -15 % du poids corporel).
- Sueurs nocturnes profuses.

• Lors d'une complication :

- Insuffisance médullaire.
- Signes compressifs (médiastin, abdomen, moelle épinière).

4. SIGNES CLINIQUES :

L'examen clinique doit

4.1. RECHERCHER UN SYNDROME TUMORAL

a) Des adénopathies : fermes, indolores, mobiles, localisées ou diffuses, symétriques ou non. Les adénopathies présentes initialement doivent être reproduites sur un schéma où seront précisées la taille, le nombre et les localisations respectives des adénopathies palpées

b) Une hépato splénomégalie : la flèche hépatique et la flèche splénique doivent être précisées

c) Une infiltration cutanée sous forme de nodules durs ± violacés, maculopapules, érythrodermie, infiltrat localisé ou disséminé.

d) Des signes en faveur de localisation neurologique : paralysie d'une paire de nerfs crâniens ou compression médullaire

e) Des signes de compression médiastinale avec dyspnée, œdème en pèlerine, circulation veineuse collatérale (syndrome cave supérieur), abdominale avec surtout des troubles du transit ou des douleurs abdominales, ou urétérale.

4.2. EVALUER L'ÉTAT DE PERFORMANCE SELON L'ÉCHELLE DE L'ECOG (PS) :

0 : Absence de symptôme

1 : Sujet symptomatique, mais pouvant avoir 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

5. DIAGNOSTIC POSITIF :

- Le diagnostic positif est anatomo-pathologique et repose sur une biopsie ganglionnaire ou tissulaire.

La simple ponction ganglionnaire oriente, mais ne permet jamais de poser le diagnostic. L'étude anatomo-pathologique doit être systématiquement complétée d'une étude immuno histochimique. Cet examen permet de distinguer les LNH de haut grade de malignité (LMNH agressifs) et les LNH de faible grade de malignité (LMNH indolents) dont les traitements diffèrent totalement.

Les caractéristiques et la classification histologiques sont détaillées dans le cours d'anatomopathologie sur les LMNH.

- Cytogénétique et biologie moléculaire :

- Des anomalies cytogénétiques recherchées sur le ganglion ou le tissu atteint sont associées à certains types de LMNH et ont un intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique :
- t (8 ; 14) ou plus rarement t (8 ; 22) ou t (2,8) dans les LMNH de Burkitt.
- t (14 ; 18) observée dans plus de 80 % des LMNH folliculaires.
- t (2 ; 5) des LMNH anaplasiques
- t (11 ; 14) des LMNH du manteau
- L'étude du réarrangement des gènes des immunoglobulines dans les lymphomes B et des gènes des récepteurs T dans les lymphomes T sont des techniques réservées à des laboratoires spécialisés et permettent de confirmer le caractère clonal de la prolifération.

6. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Le diagnostic se pose sur le plan histologique avec :

a) Lymphome de Hodgkin (LH) :

Certaines formes de LH notamment les types 1 et 4 peuvent poser un diagnostic différentiel avec 2 types de LNH.

- Lymphome B riche en cellules T doit être distingué de certains LMH type 1
- Lymphome anaplasique CD30+ doit être distingué du LMH type 4

b) Métastases ganglionnaires :

Le diagnostic se pose surtout dans les formes indifférenciées. Le recours à l'immunomarquage spécifique permet de trancher.

c) Les adénopathies réactionnelles au cours de certaines maladies :

MNI, toxoplasmose, HIV, etc.

7. BILAN ÉTIOLOGIQUE

Sérologie HIV, sérologie de l'hépatite C en cas de lymphome splénique, sérologie HTLV1 en cas de leucémie/lymphome T de l'adulte, sérologie EBV

Recherche d'*Helicobacter pylori* dans les biopsies tissulaires en cas de LMNH de Malt

Bilan de maladie dysimmunitaire si le contexte est évocateur

8. BILAN D'EXTENSION

Réalisé avant tout traitement, il permet une évaluation exacte de l'ensemble des atteintes

8.1. BILAN D'EXTENSION SYSTEMATIQUE

- Une radiographie thoracique face / profil
- Une tomодensitométrie thoracique et abdomino-pelvienne
- Une biopsie ostéo-médullaire
- Une ponction lombaire exploratrice dans les LNH de malignité élevée.

- Un bilan hépatique complet
- PET scan (tomographie par émission de positrons) : no disponible actuellement e Tunisie

8.2. SELON LE CONTEXTE

- Examen ORL et du cavum en cas d'atteinte cervicale haute ou en cas de signes ORL.
- endoscopie digestive en cas de symptômes digestifs, scintigraphie osseuse en cas de douleur osseuse, biopsie hépatique, biopsie pleurale, etc.

9. CLASSIFICATION EN STADES DES LNH :

C'est la classification dite d'Ann-Arbor :

- Stade I : soit atteinte d'une seule aire ganglionnaire (stade I) éventuellement associée à une atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté (stade I E) soit atteinte viscérale (extra ganglionnaire) isolée.
- Stade II : atteinte de 2 ou plusieurs aires du même côté du diaphragme (stade II) éventuellement associée à une atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté (Stade II E).
- Stade III : atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme.
- Stade IV : atteinte disséminée d'un organe extra-ganglionnaire ou de plusieurs localisations extra-ganglionnaires avec ou sans atteinte ganglionnaire associée.

10. BILAN PRONOSTIQUE :

Le pronostic dépend du type histologique et du phénotype du LMH

Le pronostic des LMNH B à grandes cellules dépend de l'âge et de l'index pronostique international (IPI) qui regroupe 3 critères :

- L'état de performance ou performans status (PS)
- Le stade de la maladie
- Le taux des LDH

Sont considérés de mauvais pronostic :

- Un âge > 60 ans
- Les stades disséminés (III et IV)
- Un performans status ≥ 2 .
- Un taux de LDH > 1 x

11. BILAN DE RETENTISSEMENT ET PRE-THERAPEUTIQUE

- **Hémogramme** : (complet)
 - Normal le plus souvent.
 - Cytopénie en cas d'envahissement médullaire.
 - Recherche systématique de cellules lymphomateuses circulantes (positive en cas de lymphome leucémisé).
- **Bilan inflammatoire** : VS, Fibrinémie, Électrophorèse des protéines sériques.

- **Groupage sanguin**
- **TP, TCA, fibrinogène**
- **Urée sanguine, créatinémie, ionogramme sanguin**
- **Uricémie** (augmentée dans les formes à prolifération rapide)
- **Calcémie** (augmentée en cas d'atteinte osseuse)
- **ECG et échographie cardiaque** pour l'évaluation de la fonction du ventricule gauche avant d'utiliser les anthracyclines

12. EVOLUTION :

a) LNH de faible grade de malignité (LMNH indolents) :

L'évolution est lente ; la réponse au traitement est lente et rarement complète et durable.

De nombreux LNH de faible grade de malignité peuvent se transformer au bout de quelques années en LNH de haut grade de malignité

b) LNH de haut grade de malignité (LMH agressifs) :

Sont rapidement évolutifs, mais répondent généralement aux traitements intensifs avec des rémissions complètes.

13. TRAITEMENT :

L'approche thérapeutique est fondamentalement différente pour les LNH de faible malignité et les LNH de malignité élevée.

• LNH de faible malignité :

Seules les formes avec une forte masse tumorale et/ou un retentissement viscéral ou sur l'état général justifient un traitement. Il consiste à faire soit

- Une radiothérapie des territoires ganglionnaires atteints dans les formes localisées.
- Une monochimiothérapie orale continue par Chlorambucil (Chloraminophène) ou Cyclophosphamide (Endoxan) dans les stades III et IV en l'absence de facteurs de mauvais pronostic ou une polychimiothérapie intraveineuse de type CVP (cyclophosphamide, Vincristine et Prednisone) dans les formes étendues \pm
- Une immunothérapie par anticorps monoclonal anti-CD20 (Rituximab) dans les lymphomes de phénotype B.
- L'abstention thérapeutique peut être proposée dans les formes indolentes du sujet âgé (> 65 ans) ou présentant des pathologies intercurrentes.

• LNH de malignité élevée :

Dans les LNH à grandes cellules B, l'obtention d'une rémission complète est le pré-requis à une survie prolongée. Une polychimiothérapie incluant une anthracycline est indiquée. (CHOP-ACVBP)+ Rituximab suivie d'une intensification thérapeutique par autogreffe de cellules souches périphériques

Les LNH lymphoblastiques sont traités selon les protocoles de traitement des LAL. les LNH de Burkitt sont traités par des protocoles intensifs particuliers.

LE LYMPHOME DE HODGKIN (L.H)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir le LH
- 2- Connaître sa physiopathologie
- 3- Suspecter le diagnostic de LH devant les différentes présentations cliniques et biologiques
- 4- Etablir le diagnostic du LH
- 5- Conduire le bilan de la maladie
- 6- Classer un LH selon le résultat du bilan d'extension
- 7- Connaître les facteurs pronostiques du LH
- 8- Connaître les modalités et les indications thérapeutiques

Mise à jour Mars 2015

1. DÉFINITION -INTRODUCTION :

- Autrefois appelé maladie de Hodgkin, le LH est une hémopathie maligne lymphoïde B dont le site initial est essentiellement ganglionnaire.
- Le diagnostic de LH est histologique et immunohistochimique par la mise en évidence de cellules malignes : cellules de Reed-Sternberg (C.R.S) ou de ses variantes au sein d'un environnement cellulaire inflammatoire polymorphe. L'immuno-histochimie est obligatoire au diagnostic.
- Le bilan de la maladie est une étape importante de la prise en charge du LH et conditionnant son pronostic
- Le LH est une hémopathie curable dans 80 % des cas tous stades confondus et ceci grâce à une meilleure stratification pronostique des patients

2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

Incidence annuelle \approx 3 -5 /100 000 habitants. (plus \uparrow dans les pays industrialisés).

- Age : exceptionnel avant 3 ans, rare après 60 ans (en Tunisie).

1^{er} pic de fréquence :

5 - 15 ans (pays industrialisés : 20 - 30 ans)

2^e pic de fréquence :

25 - 35 ans (pays industrialisés : \geq 60 ans).

- Sexe : prédominance masculine chez l'enfant (5 - 15 ans) et les sujets âgés

H/F = 1 entre 25- 35 ans

3. ÉTIOLOGIES ET FACTEURS FAVORISANTS

Bien que l'étiologie demeure inconnue, plusieurs hypothèses sont discutées :

RÔLE DES AGENTS INFECTIEUX :

- L'**EBV** (Virus d'Epstein Bar) : en faveur de cette hypothèse est la mise en évidence du génome de la protéine membranaire latente (LMP) et de l'antigène nucléaire de type 2 (EBNA2) de l'EBV dans les cellules tumorales du LH. En effet Les cellules tumorales sont EBV+ dans 50 % des cas des LH (60-70 % des LH type 3 et 15-30 % des LH type 2).
- Le **VIH** (le virus de l'immunodéficience humaine) : l'incidence élevée du LH chez les patients atteints du VIH par rapport à la population générale serait en faveur de l'implication de ce virus dans l'étiologie du LH.

RÔLE DE LA PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE :

les constatations suivantes seraient en faveur de cette hypothèse : ATCD familiaux de LH retrouvés chez 1 % des patients et risque élevé (3 à 7 fois) de LH chez la fratrie des patients et chez les jumeaux monozygotes

4. PHYSIOPATHOLOGIE :

L'origine de la CRS a été longtemps mystérieuse compte tenu de la difficulté d'étudier cette cellule qui ne représente que 5 à 10 % au sein du contingent cellulaire ganglionnaire.

Actuellement l'origine lymphoïde B est établie : **cellule préapoptotique du centre germinatif** ayant perdu son phénotype B.

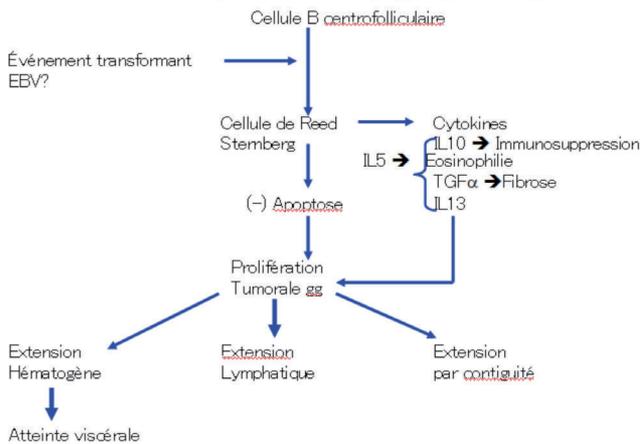
Cette cellule subit une transformation maligne sous l'action d'un agent oncogène (le rôle oncogène de l'**EBV** est probable, mais encore mal compris)

La Lymphomagenèse (transformation maligne) met en jeu des signaux antiapoptotiques et de prolifération : la voie **NFKB** semble être la voie de transduction la plus incriminée+++

Les cellules tumorales sécrètent des cytokines (interleukines 5,10, 13) responsables de certains signes cli-

niques et qui interviendraient dans le maintien du **phénotype tumoral** en favorisant la prolifération tumorale.

Schéma récapitulatif de la physiopathologie du LH



5. LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE (CDD) :

5.1. LE SYNDROME TUMORAL est la circonstance de découverte la plus fréquente (dans plus de 90 % des cas)

- Les Adénopathies périphériques (ADP) sont les plus fréquentes avec une prédominance de la localisation sus diaphragmatique (80 % des cas) essentiellement cervicale sus claviculaire
- Les ADP profondes sont plus rares : 10 % des cas
 - ADP médiastinales révélées par des signes compressifs (Syndrome cave supérieur) ou de découverte fortuite par une radiographie thoracique systématique
 - ADP abdominales
- Splénomégalie (SPM) ou hépatomégalie (HPM)

5.2. LES SIGNES GÉNÉRAUX OU « SYMPTOMES B »

- Fièvre > 38 °C pendant plus de 8 jours
 - Sueurs profuses nocturnes
 - Amaigrissement > 10 % du poids en moins de 6 mois.
- Ces symptômes peuvent être révélateurs dans 10 % des cas ou associés au syndrome tumoral dans 40 % des cas

5.3. LE PRURIT ISOLÉ peut être le seul motif de consultation des patients et constitue donc une CDD de la maladie

6. LE DIAGNOSTIC POSITIF :

Le diagnostic de LH est histologique et immunohistochimique par biopsie d'un tissu tumoral (de préférence ganglionnaire).

La biopsie permet de réaliser une étude morphologique et immunohistochimique du tissu tumoral et permet enfin de classer le LH selon la classification OMS 2008.

a) L'étude morphologique :

Cette étude permet de mettre en évidence la présence des cellules tumorales (la cellule de Reed Sternberg, la cellule de Hodgkin, la cellule lacunaire et la cellule

en miroir) au sein d'un granulome inflammatoire polymorphe et abondant. Elle permet aussi de mettre en évidence la destruction de l'architecture ganglionnaire et la présence éventuelle d'une fibrose.

b) L'étude immunohistochimique : est indispensable au diagnostic+++

Les cellules tumorales expriment le CD30 dans 90 % des cas et le CD15 dans 80 % des cas. Le CD20 peut être exprimé dans 20 % des cas des LH.

c) La Classification histologique : Plusieurs classifications ont été établies.

La valeur pronostique du type histologique du LH est controversée.

Les classifications OMS 2001 et 2008 ont permis d'individualiser 2 entités :

- La maladie de Hodgkin à Prédominance Lymphocytaire Nodulaire : ou paraganulome de Poppema et Lennert actuellement classé en LNH indolent de phénotype B.
- La maladie de Hodgkin classique ou Lymphome Hodgkinien(LH) avec ses 4 variantes histologiques :
 - **Type 1 : LH à prédominance lymphocytaire diffus** : rares cellules de RS au sein d'un infiltrat abondant fait de lymphocytes d'allure normale
 - **Type 2 ou Sclérose-nodulaire** : caractérisée par la fréquence des cellules lacunaires et la présence d'une fibrose en bande responsable de l'architecture nodulaire ganglionnaire.
 - **Type 3 ou Cellularité mixte** : nombreuses cellules de RS au sein d'un infiltrat polymorphe.
 - **Type 4 ou Déplétion Lymphocytaire (DL)** : fibrose étendue, présence de cellules de R S et de rares lymphocytes.

7. LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

7.1. AVANT LA BIOPSIE GANGLIONNAIRE :

le diagnostic est celui d'une adénopathie

a) Une adénopathie maligne :

- hématologique : LNH, leucémie
 - non hématologique : métastases
- Leur diagnostic est histologique.

b) Une adénopathie bénigne :

- Mononucléose infectieuse, HIV
- Toxoplasmose
- Tuberculose
- Sarcoidose

7.2. APRÈS LA BIOPSIE GANGLIONNAIRE :

l'étude immunohistochimique permet souvent d'éliminer :

1. un processus réactionnel viral, EBV induit ou autre
2. Un Lymphome non Hodgkinien
 - lymphome anaplasique
 - lymphome B riche en cellules T et histiocytes
 - lymphome T mature périphérique non spécifique ou de type angio-immunoblastique
 - Lymphome B avec des cellules sternberg-like
3. Un processus malin non lymphomateux

8. LE BILAN DE LA MALADIE :

Le bilan de la maladie est un véritable inventaire des anomalies cliniques, biologiques et radiologiques présentes au diagnostic. Il permet de préciser l'extension de la maladie et de codifier l'attitude thérapeutique.

8.1. LE BILAN D'EXTENSION :

a. L'Interrogatoire :

L'interrogatoire recherchera l'existence des signes généraux ou signes d'évolutivité clinique : **les symptômes B**

- Fièvre > 38 °C pendant plus de 8 jours.
 - Sueurs profuses nocturnes
 - Amaigrissement > 10 % du poids en moins de 6 mois.
- Il permet aussi d'évaluer l'état général du patient selon le score de l'ECOG

b. L'Examen clinique :

L'examen doit être complet et minutieux.
L'examen des aires ganglionnaires précisera les caractéristiques des ADP palpables : le siège, le nombre et surtout la mensuration en cm du grand diamètre de chaque ADP.
L'examen abdominal recherchera une Hépatomégalie en mesurant la flèche hépatique et une splénomégalie en précisant le débord costale en cm.
L'examen ORL doit être systématique surtout en cas d'atteintes cervicales hautes (avec biopsie systématique du cavum).

c. Le bilan biologique :

Il peut être normal, ailleurs perturbé témoignant de l'évolutivité de la maladie

• L'hémogramme montre :

- Parfois une anémie souvent de mécanisme inflammatoire ;
- Une thrombocytose est possible de mécanisme inflammatoire ;
- Parfois une polynucléose et une neutrophilie, une lymphopénie
- Une hyperéosinophilie possible ;
- Une pancytopénie témoin d'un envahissement médullaire.

• **Le bilan inflammatoire** : est perturbé dans les formes évolutives

- VS > 40 mm à la 1^{re} heure
- Une fibrinémie > 5 g/l
- Une hypergammaglobulinémie polyclonale sup à 18 g/l
- Une hyperalpha 2 globulinémie polyclonale sup à 8 g/l

• Autres :

- Les Lactico-deshydrogénase (LDH) sériques peuvent être augmentés
- La Bêta 2 microglobulinémie peut être augmentée
- une augmentation des phosphatases alcalines sériques témoin d'une atteinte hépatique ou osseuse peut être retrouvée.
- Un Hypoalbuminémie
- Bilan hépatique et rénal
- Sérologie HIV, Sérologie EBV, sérologies des hépatites

d. Le bilan radiologique :

• **La radiographie thoracique** : Elle permet d'apprécier l'importance du syndrome tumoral médiastinal en me-

surant l'index médiastino-thoracique (IMT) et de rechercher une atteinte parenchymateuse ou pleurale.

• **Le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien** permet de mesurer le volume tumoral en précisant le nombre d'aires ganglionnaires et leurs mensurations en cm et en recherchant d'autres localisations : hépatique, pulmonaire, pleurale, rénale, péricardique.....

• **La tomographie par émission de positrons** : exploration fonctionnelle isotopique utilisant un métabolite radioactif le 2-Fluoro déoxy-D-glucose, mais non disponible actuellement en Tunisie.

Cette exploration récente à grande valeur prédictive négative (97 à 100%) et positive (87 à 95 %) a permis d'améliorer la précision du bilan initial de la maladie et surtout le bilan d'évaluation de la réponse thérapeutique.

e. Le bilan histologique :

• **La biopsie médullaire** est systématique (dans les formes étendues ou évolutives).

• **La ponction-biopsie transcutanée du foie** : est indiquée si :

- HPM homogène avec cholestase biologique
- HPM homogène ou cholestase si présence d'atteinte splénique et/ou sous diaphragmatique.

L'atteinte hépatique est retenue sans biopsie si l'HPM est hétérogène.

• En fonction des signes d'appel cliniques ou biologiques, des investigations particulières non invasives ou chirurgicales peuvent être demandées : ponction biopsie pleurale, scintigraphie osseuse, médiastinoscopie, Imagerie par résonance magnétique.

8.2. LE RÉSULTAT DU BILAN D'EXTENSION :

La classification d'Ann-Arbor modifiée par Cotswolds

• **Stade I** : Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire (ou d'une seule structure lymphoïde : rate, thymus, anneau de Waldeyer)

• **Stade II** : atteinte de 2 ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme.

9 atteintes sont considérées : sus claviculaires D et G, cervicales hautes D et G, axillaires D et G, médiastinales et hilaires D et G.

• **Stade III** : atteinte ganglionnaire des 2 côtés du diaphragme :

III₁ : atteinte sous diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions de la hile splénique, aux ganglions cœliaques ou du tronc porte.

III₂ : atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques ± III₁

• **Stade IV** : en présence d'une localisation viscérale (non contiguë à un territoire ganglionnaire atteint).

X : Importante masse tumorale

• Masse médiastinale de diamètre \geq 1/3 de l'index médiastino-thoracique au niveau de D5-D6

• Masse ganglionnaire \geq 10 cm (diamètre maximal)

E : Atteinte d'un seul viscère contiguë à un territoire ganglionnaire atteint.

Évolutivité clinique : classification A en absence de signes généraux et B en présence d'un signe d'évolutivité clinique ou plus.

Évolutivité biologique : classification a si VS < 40 et b si VS > 40.

8.3. LE BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE :

- Congélation du sperme ou cryopréservation : Si alkylants chez les patients jeunes
- Echographie cardiaque : si chimiothérapie à base de Doxorubicine
- Test de diffusion de Co : si chimiothérapie à base de Bléomycine.
- Contraception chez les femmes en âge de procréation.

9. LES FORMES CLINIQUES :

Les aspects cliniques de la MDH sont nombreux tant au début qu'au cours de l'évolution

9.1. LES FORMES INITIALES :

a) Les formes cervicales hautes :

fréquentes et posent un problème de diagnostic différentiel avec les néoplasies de la sphère ORL. L'examen ORL doit être systématique ainsi que la biopsie du cavum +++

b) Les formes thoraciques :

- la forme médiastinale étant la plus fréquente, elle peut se manifester par une compression médiastinale. Le diagnostic est fait par thoracotomie ou médiastinoscopie.
- L'atteinte pleurale : pleurésie spécifique
- L'atteinte parenchymateuse : 20 % des localisations :
 - Infiltrats par contiguïté aux ADP médiastinales.
 - Nodules multiples

c) Les formes abdominales : elles sont plus rares, réalisant le tableau clinique d'une splénomégalie fébrile leucopéniant. Le diagnostic est souvent fait après laparotomie et étude anatomopathologique des pièces opératoires.

d) Les localisations particulières :

- La localisation médullaire : 50 % des stades IV
- La localisation hépatique : 5 % des stades IV. L'atteinte splénique est constante
- La localisation neurologique : rare, la localisation épидurale est souvent responsable d'une paraplégie par un granulome épидural

9.2. LES FORMES PARTICULIÈRES :

a) LH de l'enfant : Rare avant 3 ans

Cette forme est caractérisée par la fréquence des stades localisés et par un bon pronostic (survie supérieur à 90 %)

b) LH du sujet âgé:

Il s'agit d'une forme disséminée d'emblée avec des signes généraux au premier plan. L'hémogramme montre une leucopénie et une lymphopénie. C'est en général la biopsie médullaire qui permet le diagnostic.

c) LH et grossesse : cette association pose un problème thérapeutique et évolutif de la grossesse et de la maladie

d) Association LH -Tuberculose : Association fréquente en Tunisie

e) Association LH- HIV :

Cette forme est caractérisée par la fréquence du type 3, des stades étendus, des symptômes B et de l'atteinte médullaire.

10. LES FACTEURS PRONOSTIQUES :

Le pronostic est globalement favorable avec une survie globale de plus de 80 % tous stades confondus de la maladie.

10.1. LES FACTEURS PRONOSTIQUES PRÉ-THÉRAPEUTIQUES :

Le stade de la maladie (selon la classification d'Ann Arbor) est un facteur pronostique majeur du LH. On distingue donc les stades localisés (I-II) : survie à 90 % et les stades étendus (III-IV) : la survie ne dépasse pas 70 %. D'autres facteurs ont été établis par des groupes d'étude internationaux selon le stade de la maladie (localisés ou étendus).

a. Les facteurs pronostiques des stades localisés :

Sont considérés de mauvais pronostic les facteurs suivants :

- L'âge supérieur à 50 ans
- Le sexe masculin.
- Les symptômes B
- La grosse masse ganglionnaire périphérique sup à 7 ou 10 cm
- Le nombre des sites ganglionnaires > 3
- La VS > 50
- La grosse masse médiastinale : IMT > 0.33 ou 0.35
- L'atteinte extra ganglionnaire par contiguïté
- Le début inguinal

b. Les facteurs pronostiques des stades étendus :

Une étude internationale a démontré la valeur pronostique d'un score établi à partir de 7 facteurs indépendants : SPI (score pronostique international) :

- Le sexe masculin
- L'âge sup à 45 ans
- L'anémie < 10.5 g/dl
- L'hyperleucocytose sup à 15000/mm³
- La lymphopénie < 8 % ou 600/mm³
- L'hypoalbuminémie < 40 g/l
- Le stade IV

10.2. LA STRATIFICATION PRONOSTIQUE :

Groupe favorable : LH localisés sans aucun facteur de risque

Groupe intermédiaire : LH localisés avec un ou plusieurs facteurs de risque (en dehors du gros médiastin)

Groupe défavorable : LH localisés avec un gros médiastin et tous les stades étendus

10.3. LES FACTEURS PRONOSTIQUES THÉRAPEUTIQUES :

La chimiosensibilité après 2 ou 4 cures est le meilleur facteur pronostique permettant de définir des formes réfractaires (10 à 20 % des patients) de très mauvais pronostic nécessitant une adaptation précoce du traitement (intensification thérapeutique)

11. TRAITEMENT :

11.1. LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES :

a. La chimiothérapie conventionnelle :

Elle comprend des polychimiothérapies séquentielles administrées en cures de 3 à 4 semaines. Les deux principaux protocoles sont :

- L'ABVD : est la chimiothérapie standard du LH (gold standard)
- Le BEACOPP : est un nouveau protocole de chimiothérapie intensive indiqué dans les LH défavorables permettant d'améliorer les résultats thérapeutiques avec des taux de survie sans progression de 90 %.

Protocole ABVD

Adriamycine	J1 et J15 de la cure	Intraveineuse
Bléomycine	J1 et J15 de la cure	Intraveineuse
Velbe ®	J1 et J15 de la cure	Intraveineuse
Déticène (Dacarbazine)	J1 et J15 de la cure	Intraveineuse

Protocole BEACOPP Standard : cycles de 21 jours :

	Dose (mg/m ²)	Voie	Jour du cycle
Cyclophosphamide	650	IV (1 h)	1 ^{er}
Vincristine	1,4	IV	8 ^e j
Etoposide	100	IV (2 h)	J1 à J3 (3 j)
Procarbazine	100	PO	J1 à J7 (7 j)
Prednisone	40	PO	J1 à J14 (14 j)
Adriamycine	25	IV	1 ^{er} j
Bléomycine	10	IV	8 ^e j

BEACOPP renforcé (renforcement des doses de l'adriamycine, du cyclophosphamide et d'étoposide pour les autres cytotoxiques mêmes doses que le BEACOPP standard).

	Niveau 1 en mg/m ²	Niveau 2 en mg/m ²	Niveau 3 en mg/m ²	Niveau 4 en mg/m ²
Adriamycine	35	35	35	35
Cyclophosphamide	800	950	1100	1250
Etoposide	125	150	175	200

b. La radiothérapie :

Pour éviter les complications maligne et cardiaque de l'association chimio-radiothérapie, des progrès ont été actuellement réalisés concernant la dose et les champs d'irradiation.

Les champs étendus sont remplacés par des champs réduits : sites initialement atteints ou sites résiduels après chimio.

Les doses actuellement recommandées sont à 30 Gy si sites initialement atteints et 36 Gy si sites résiduels.

c. Intensification thérapeutique par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) :

- C'est le traitement de référence des formes réfractaires ou en rechute.
- Les taux de survie sont respectivement de 50 % et de 60 %
- La mortalité de la procédure ne dépasse pas les 3 %.

d. Intensification thérapeutique par allogreffe de CSH :

Indiquée dans les formes réfractaires ou dans les rechutes précoces post autogreffe de CSH, elle est associée à mortalité élevée pouvant atteindre 30 à 50 %.

11.2. LES INDICATIONS :

- **Groupe favorable** : 2 à 3 ABVD + Radiothérapie des sites initialement atteints à 30 Gy.
- **Groupe intermédiaire** : 4 ABVD + radiothérapie des sites initialement atteints à 30 Gy
- **Groupe défavorable** : 8 cures de polychimiothérapie : le BEACOPP renforcé est plus efficace que l'ABVD dans ces formes graves, mais aux prix d'une toxicité plus importante.

La radiothérapie est indiquée si masse résiduelle après chimiothérapie à la dose de 36 Gy.

DIAGNOSTIC D'UNE IMMUNOGLOBULINE COMPLETE OU INCOMPLETE MONOCLONALE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir une immunoglobuline monoclonale
- 2- Connaitre les moyens diagnostiques d'une Ig monoclonale.
- 3- Connaitre les circonstances qui doivent faire rechercher une Ig monoclonale.
- 4- Etablir la liste hiérarchique des investigations cliniques et para-cliniques permettant de rattacher l'existence d'une immunoglobuline monoclonale à une étiologie bénigne ou maligne.

1. DÉFINITION :

C'est le produit de sécrétion d'un clone unique de plasmocytes, caractérisé en cas d'une Ig complète par une identité de structure des chaînes légères et des chaînes lourdes (toutes les molécules ont le même isotype, le même allotype et la même structure des parties variables) et en cas d'une Ig incomplète par une isotypie K ou λ ou des chaînes lourdes (μ, α, γ).

2. MOYENS D'IDENTIFICATION :

- Électrophorèse de protides (EPP) sérique et urinaire qui montre en cas d'Ig complète un pic à base étroite.
- Immunoélectrophorèse (IEP) sérique et urinaire : permet l'identification de l'Ig monoclonale complète ou incomplète.
- Immunofixation (IF) sérique et urinaire : technique plus sensible que l'IEP.

3. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

Une protéine monoclonale peut être découverte à l'occasion d'une électrophorèse sérique et/ou urinaire demandée :

3.1. DEVANT CERTAINES ANOMALIES BIOLOGIQUES :

- une accélération de la vitesse de sédimentation (habituellement sans augmentation de la fibrinémie ni des α_2 globulines).
- la présence d'hématies en rouleaux sur un frottis sanguin.
- une hyperlymphocytose sanguine
- une protéinurie
- l'existence d'une cryoglobuline
- Hyperprotidémie, un pic ou une hypogammaglobulinémie à l'EPP.
- Insuffisance rénale
- Hypercalcémie
- Fausse hyponatrémie.

3.2. DEVANT DES SIGNES CLINIQUES ÉVOCATEURS D'HÉMOPATHIE MALIGNÉ :

- Douleurs osseuses
- Syndrome tumoral

3.3. LORS DU BILAN DE CERTAINES AFFECTIONS :

Ces affections s'accompagnent de la synthèse d'une immunoglobuline monoclonale (maladie de Gaucher, mucinose papuleuse, déficit immunitaire).

4. CONDUITE A TENIR :

L'existence d'une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète est la preuve de l'existence d'une expansion monoclonale cellulaire B.

La conduite pratique vise à rechercher les arguments cliniques et biologiques en faveur d'une hémopathie maligne.

4.1. EXAMEN CLINIQUE :

4.1.1. En fonction du type du composant monoclonal :

	Pathologies bénignes	Pathologies malignes
IgM	Maladie des agglutinines Froides infection aiguë	Maladie de Waldenstrom LLC LNH
IgG /IgA	**Syndrome d'hyperperméabilité capillaire (IgG)	Myélome multiple LNH/LH
Chaines légères K /λ		Myélome multiple amylose AL
Chaines lourdes μ,α,γ		Maladies des chaines lourdes

4.1.2. En l'absence de diagnostic étiologique on retiendra le diagnostic de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) sur les critères suivants :

- un taux faible (<25 g/l)
- patient strictement asymptomatique
- plasmocytose médullaire faible (<10 %) avec absence d'atypie et de dystrophie
- protéinurie de Bence-Jones négative
- Béta 2 microglobuline, CRP, calcémie, urée et créatinine normaux.
- pas de lésion osseuse.

En raison du risque évolutif de la GMSI une surveillance régulière par des examens biologiques (EPP), radiologiques et éventuellement morphologiques (myélogramme) doit être envisagée si progression du taux du composant monoclonal.

MYELOME MULTIPLE (MALADIE DE KAHLER)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir le myélome multiple
- 2- Connaitre l'épidémiologie
- 3- Comprendre les grandes lignes de la physiopathologie
- 4- Evoquer le diagnostic de myélome devant certaines manifestations clinico-biologiques
- 5- Connaitre les critères du diagnostic positif
- 6- Etablir le pronostic en fonction des critères biologiques, radiologiques et cytogénétiques
- 7- Préciser le caractère symptomatique ou asymptomatique
- 8- Savoir rechercher les complications du myélome et les traiter
- 9- Proposer un traitement adapté à chaque patient

1. DÉFINITION :

C'est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération, à partir de la moelle osseuse de plasmocytes monoclonaux produisant un composant monoclonal (une immunoglobuline complète ou une chaîne légère).

2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

Le myélome est une maladie du sujet agé (les 2/3 des patients sont agés de plus de 65 ans), avec une prédominance masculine.

Il représente 1 % des cancers et 10 à 15 % des hémopathies malignes.

Son incidence est de 2 à 3 cas/105 hab/an.

L'étiologie n'est pas connue.

Le seul facteur favorisant reconnu est l'exposition aux radiations ionisantes.

3. PHYSIOPATHOLOGIE :

Le myélome est la conséquence de plusieurs événements oncogéniques concernant les lymphocytes B du centre germinatif, avec une évolution en plusieurs phases :

- Phase de prolifération polyclonale (non constante), appelée dysglobulinémie de signification indéterminée (MGUS : abréviation anglaise).
- Phase de prolifération monoclonale liée à la survenue d'anomalies cytogénétiques, notamment la translocation t (4,14).
- Phase agressive, caractérisée par une extension extra-médullaire, liée à l'apparition de nouvelles anomalies cytogénétiques telle que la translocation t (14,16).

Sa physiopathologie est complexe, faisant intervenir des interactions entre les cellules myélomateuses et le microenvironnement médullaire, avec comme conséquences :

- Synthèse de cytokines autocrines et paracrines (IL6+++ , IL10, IL15, IL21, IGF1), principaux facteurs de survie et de prolifération des cellules tumorales.
- Augmentation de l'angiogenèse, par la production de métalloprotéinase et de VEGF.
- Activation des ostéoclastes par le biais de cytokines (IL6, IL1, TNFbeta..), et l'inhibition des ostéoblastes, entraînant une hyper-résorption osseuse.
- Inhibition de la prolifération des lymphocytes B par la production de MIP-1, responsable d'un déficit humoral.

4. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

Le myélome est le plus souvent découvert à l'occasion de douleurs osseuses (80 % des cas). Celles-ci sont de caractère mécanique ou mixte, siégeant surtout au niveau du squelette axial (rachis, côtes, bassin), habituellement résistantes au traitement antalgique classique.

Plus rarement, la maladie est découverte lors d'une complication :

- Anémie
- Osseuse (fracture spontanée ou lors d'un traumatisme minime)
- Neurologique (compression médullaire révélée par une paraplégie, radiculalgie...)
- Métabolique (hypercalcémie, insuffisance rénale)
- Infections bactériennes répétées (pneumopathie)
- Syndrome d'hyperviscosité
- Amylose

Parfois, le diagnostic est évoqué sur la découverte lors d'un bilan systématique, d'une accélération de la vitesse de sédimentation (habituellement >100 mm/h) ou sur la présence à l'électrophorèse des protéines sériques d'un pic ou au contraire d'une hypogammaglobulinémie.

5. EXAMEN CLINIQUE :

Il est le plus souvent normal.

Parfois, il trouve une altération de l'état général, une

douleur à la pression des os, voire une tumeur osseuse ou extra-osseuse (plasmocytome). Habituellement, il n'y a pas d'adénopathie superficielle ni de splénomégalie, ni d'hépatomégalie.

6. DIAGNOSTIC POSITIF :

Il est évoqué sur les manifestations précédemment citées, et repose sur deux critères majeurs :

- La mise en évidence d'un composant monoclonal sérique et/ou urinaire
- L'infiltration plasmocytaire de la moelle

6.1. MISE EN EVIDENCE DU COMPOSANT MONOCLONAL :

Il doit être recherché à la fois dans le serum et dans les urines, par une électrophorèse des protéines (EPP) et surtout par une immunoelectrophorèse ou mieux par une immunofixation. Si ces derniers sont négatifs, un dosage sérique des chaînes légères avec le calcul du ratio K/λ (normal : 0,2 – 1,6), doit être demandé.

Grâce à ces techniques, un composant monoclonal est mis en évidence dans plus de 99 % des cas.

Le plus souvent, l'EPPsérique montre une hyperprotidémie (>85 g/l), en rapport avec la présence d'un pic à base étroite en position gamma ou bêta voire alpha₂. En cas de myélome à chaînes légères, elle peut montrer une hypogammaglobulinémie (<5 g/l), ou avoir un profil normal. Le dosage pondéral des immunoglobulines n'est pas nécessaire au diagnostic.

6.2. MISE EN EVIDENCE DE L'INFILTRATION PLASMOCYTAIRE :

Le myélogramme est indispensable au diagnostic. Il met en évidence une

infiltration plasmocytaire ≥ 10 % des éléments nucléés. Des anomalies morphologiques des plasmocytes peuvent être observées.

Lorsque le myélogramme est pauvre ou non concluant, il est nécessaire de réaliser une biopsie ostéoméduillaire, qui précisera mieux le degré de l'infiltration plasmocytaire.

Le prélèvement médullaire, permet la réalisation de l'analyse cytogénétique.

7. BILAN DE RETENTISSEMENT ET PRE-THERAPEUTIQUE :

7.1. BILAN BIOLOGIQUE :

- Hémogramme : montre le plus souvent une anémie normochrome normocytaire a régénérative. Les globules blancs, la formule leucocytaire et les plaquettes sont habituellement normaux au début de la maladie. Le frottis sanguin peut montrer des rouleaux érythrocytaires.
- Bilan Rénal : insuffisance rénale (10-20 % des cas), protéinurie (70 % des cas)
- Bilan Métabolique : hypercalcémie (20 % des cas), parfois une hyperlipémie
- Bilan d'Hémostase : thrombopathie, allongement du TT ou du TCA possibles

- Bilan d'Immunohématologique : GS, phénotypage érythrocytaire, TCD, RAI
- Bilan Hépatique : normal

7.2. BILAN RADIOLOGIQUE :

Il doit comporter des clichés de l'ensemble du squelette (crâne Face+Profil, bassin, grill costal, les os longs, rachis entier F+P).

Classiquement il montre une ou plusieurs lacunes à l'emporte-pièce sans signe d'ostéocondensation périphérique. Parfois il existe une ostéoporose diffuse, un ou plusieurs tassements vertébraux, voire des fractures.

Les radiographies du squelette sont parfois strictement normales, ce qui ne doit pas faire éliminer le diagnostic de myélome. Dans ce cas, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de mettre en évidence des lésions infra-radiologiques chez 25 % de ces patients. L'IRM (mieux que la tomodynamométrie) est particulièrement indiquée lorsqu'on suspecte une compression médullaire ou radiculaire.

8. FACTEURS PRONOSTIQUES :

La survie des patients atteints de myélome est très variable, allant de 6 mois à plus de 10 ans. Le pronostic reste cependant péjoratif, avec une médiane de survie de 4 ans. Cette variabilité est liée à une grande hétérogénéité clinico-biologique.

Plusieurs critères pronostiques sont utilisés :

8.1. LA CLASSIFICATION DE DURIE ET SALMON :

Stade (survie médiane)	I (60 mois)	II (42 mois)	III (28 mois)
Masse tumorale	Faible	Intermédiaire	Forte
IgG monoclonale (g/l)	< 50	50-70	>70
IgA monoclonale (g/l)	<30	30-50	>50
PBJ (g/24h)	<4	4-12	>12
Hb (g/dl)	>10	8,5-10	<8,5
Calcémie (mmolo/l)	<2,6	2,6 - 3	>3
Lésions lytiques	0 à 1	2-3	> 3

stade A : Créatinémie < 175 μ mol/l ; stade B : Créatinémie > 175 μ mol/l

8.2. L'INDEX INTERNATIONAL (ISS)

Stade 1	B2-M < 3,5 mg/l et Albumine ≥ 35 g/l	Survie médiane : 62 mois
Stade 2	B2-M < 3,5 mg/l et Albumine < 35 g/l Ou B2-M : 3,5 – 5,5 mg/l	Survie médiane : 41 mois
Stade 3	B2-M > 5,5 mg/l	Survie médiane : 29 mois

8.3. L'ETUDE CYTOGENETIQUE

Pratiquée à partir du prélèvement médullaire, l'étude conventionnelle permet de détecter des anomalies cytogénétiques clonales chez 30 à 40 % des malades.

La technique d'hybridation in situ fluorescente (FISH), plus sensible met en évidence des anomalies chez plus de 60 % des patients.

Sont considérées de mauvais pronostic, les anomalies cytogénétiques suivantes : t (4; 14), t (14; 16), del(17p), del(13), hypodiploïdie.

9. FORMES CLINIQUES :

9.1. LEUCEMIE A PLASMOCYTES :

Définie par une plasmocytose sanguine $> 2000/\text{mm}^3$, associée à des signes d'insuffisance médullaire (anémie, thrombopénie) et souvent une hyperleucocytose liée au passage leucémique des plasmocytes tumoraux.

Elle est découverte soit d'emblée ou compliquer l'évolution de la maladie.

Elle garde un très mauvais pronostic.

9.2. PLASMOCYTOME ISOLE DES OS :

Il s'agit d'une lésion osseuse unique parfois volumineuse, atteignant le bassin, un os long, une vertèbre ou le crâne. Elle réalise une lacune sans condensation périphérique. Le diagnostic est retenu sur l'étude anatomopathologique, après avoir éliminé :

- une autre localisation osseuse par un examen IRM
- une infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse par une biopsie médullaire

La moitié de ces plasmocytomes secrètent une gammopathie monoclonale en faible quantité.

Cinquante pourcent des patients développent dans leur évolution un véritable myélome.

9.3. LES PLASMOCYTOMES EXTRA-MEDULLAIRES NON OSSEUX (AMYGDALES, SINUS, NASOPHARYNX, TUBE DIGESTIF,...) :

Ils posent les mêmes problèmes diagnostiques.

9.4. FORMES IMMUNOCHIMIQUES :

- 50 % des myélomes sont à IgG, 25 % sont à IgA.
- Les myélomes à IgD (très agressifs), à IgM et à IgE sont exceptionnels.
- Dans 20 à 25 % des cas environ, il n'existe pas de protéine monoclonale sérique détectable. L'EPP sérique montre alors une hypogammaglobulinémie isolée soit un profil normal. Dans ces cas, l'analyse immuno-chimique (IEP ou IF) des urines peut montrer une protéinurie faite de chaînes légères monotypiques K ou λ . L'examen de choix est le dosage sérique des chaînes légères libres K et λ .
- Ce qui doit faire évoquer le diagnostic c'est la normalité de la vitesse de sédimentation.
- Ces myélomes dits à chaînes légères s'accompagnent fréquemment d'une insuffisance rénale et sont à risque de développer une amylose.
- Exceptionnellement ($< 1\%$), il n'y a ni protéine sérique monoclonale ni de PBJ urinaire, ni de chaînes libres K ou λ dans le sérum. Ces myélomes sont dits non sécrétants. Seule l'étude en immunofluorescence des plas-

mocytes médullaires permettra d'affirmer leur caractère monotypique (K ou λ).

9.5. POEMS SYNDROME :

Il s'agit d'un syndrome associant une Polyneuropathie, une Organomégalie (hépatosplénomégalie), une Endocrinopathie (thyroïde, gonades,) et un composant Monoclonal sérique habituellement en faible quantité et une atteinte cutanée (Skin) à type d'hyperpigmentation ou d'hypertrichose.

Il se caractérise aussi par le caractère ostéocondensant de l'atteinte osseuse (atteinte surtout vertébrale) et la faible infiltration plasmocytaire de la moelle.

10. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Cf. Conduite à tenir devant une Ig monoclonale

11. EVOLUTION ET COMPLICATIONS :

11.1. COMPLICATIONS OSSEUSES :

Fractures spontanées ou provoquées, tassements vertébraux avec ou sans compression médullaire ou radiculaire.

11.2. COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES :

- compression médullaire
- neuropathie périphérique (paresthésies, douleurs aux extrémités, aréflexie).

11.3. COMPLICATIONS RENALES :

Elles sont fréquentes (50 à 70 % des myélomes) et sont de trois types.

•Tubulopathie distale:

Par une précipitation des chaînes légères dans les tubules rénaux et un effet toxique direct sur les cellules de l'épithélium tubulaire. Elle est responsable d'une insuffisance rénale progressive. C'est la complication la plus fréquente.

•Néphropathie glomérulaire :

Elle se traduit par une albuminurie, une hypoalbuminémie voire d'un syndrome néphrotique. Ces manifestations glomérulaires de mauvais pronostic, sont en rapport avec le dépôt au niveau des glomérules soit de l'immunoglobuline monoclonale, soit des chaînes légères, soit d'une substance amyloïde AL.

•Tubulopathie proximale:

Elle est très rare et peut précéder l'apparition du myélome. Elle est caractérisée par une hypocalcémie, hypophosphatémie, hypouricémie, aminoacidurie, glycosurie normoglycémique (syndrome de Fanconi tubulaire). Ces complications rénales sont aggravées par l'hypercalcémie, le syndrome d'hyperviscosité et la déshydratation qui peuvent précipiter l'évolution vers une insuffisance rénale aiguë anurique.

La pratique d'exams radiologiques nécessitant une injection de produits de contraste est classiquement contre-indiquée au cours du myélome, en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë.

11.4. LES MALADIES DE DEPOT D'IMMUNOGLOBULINES OU DE SUBSTANCE AMYLOIDE :

La sécrétion d'une Ig monoclonale et d'un excès de chaînes légères au cours du myélome multiple est responsable de dépôts tissulaires de ces substances

Une maladie de dépôt est suspectée en cas de survenue de manifestations tissulaires inhabituelles au cours du myélome : néphropathie glomérulaire, splénomégalie, hépatomégalie, macroglossie, manifestations cutanées (placard infiltré ou ecchymotique, nodule ou papule).

Le diagnostic est confirmé par l'étude anatomopathologique (biopsie rectale, gingivale, rénale, médullaire, graisse abdominale), et la mise en évidence du composant monoclonal par immunofluorescence, ou de la substance amyloïde par la coloration au rouge Congo.

11.5. LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES :

Elles sont fréquentes, liées à la diminution de la synthèse des immunoglobulines normales. Il s'agit d'infections bactériennes à germes encapsulés (pneumocoque, hémophilus...), responsables d'infections bronchopulmonaires ou ORL répétées.

11.6. COMPLICATIONS LIEES A LA CHIMIO-THERAPIE :

Aggravation ou apparition de l'insuffisance médullaire.

11.7. LE SYNDROME D'HYPERVISCOSITE PLASMATIQUE :

Il est dû à la présence d'un taux élevé d'immunoglobuline monoclonale (supérieur à 50 g/l). Il se traduit par des troubles neurosensoriels, un syndrome hémorragique, une insuffisance cardiaque, voire par un coma.

La survenue de cette complication grave est précipitée par la déshydratation, voire par des transfusions non justifiées de concentrés érythrocytaires.

11.8. L'INSUFFISANCE MÉDULLAIRE :

Est une complication tardive : anémie d'origine centrale régénérative, leuco-neutropénie, thrombopénie.

11.9. TROUBLES DE L'HÉMOSTASE ET DE COAGULATION :

Thrombopathie, rarement un anticoagulant circulant, responsables d'un syndrome hémorragique.

12. LE TRAITEMENT :

Le traitement du myélome est indiqué que dans les formes symptomatiques, définies par l'un des critères suivants (CRAB) :

Calcémie > 2,8 mmol/l,

Rein (créatininémie > 177 µmol/l)

Anémie < 10 g/dl [ou baisse de 2 g par rapport aux chiffres de base]

Bone [atteinte osseuse radiologique ostéolytique ou ostéoporose]

Les formes asymptomatiques ne nécessitent qu'une surveillance clinico-biologique.

12.1. LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :

- Traitement de la douleur : antalgiques en prescrivant les anti-inflammatoires non stéroïdiens [risque d'insuffisance rénale]
- Le maintien d'une bonne hydratation pour prévenir l'insuffisance rénale.
- Traitement de l'hypercalcémie : hyperhydratation, corticoïdes, biphosphonates.

Les biphosphonates permettent de réduire le risque de survenue des complications osseuses.

- Traitement de l'anémie par les transfusions de CGR ou par l'utilisation d'érythropoïétine.
- Antibiothérapie en cas d'infection
- Plasmaphérèse en cas de syndrome d'hyperviscosité

12.2. LE TRAITEMENT SPECIFIQUE ANTI-TUMORAL :

a) Chez le sujet âgé de moins de 65 ans :

- Traitement intensif par autogreffe après réduction tumorale initiale par l'utilisation d'inhibiteurs de l'angiogénèse (Thalidomide, Lenalidomide) et/ou d'inhibiteur du protéasome (Bortezomib), associés à une corticothérapie (Dexaméthasone). La polychimiothérapie est plus rarement utilisée.

Ce traitement permet d'améliorer la survie et la qualité de vie.

- L'allogreffe standard n'est proposée que chez les sujets de moins de 45 ans ayant un donneur HLA identique. Malgré une toxicité et une mortalité importantes, elle reste le seul traitement potentiellement curatif.

b) Chez le sujet âgé de plus de 65 ans :

Le traitement est basé sur une chimiothérapie conventionnelle comportant un agent alkylant (Alkéran, Cyclophosphamide) associée à un inhibiteur de l'angiogénèse (Thalidomide, Lenalidomide) et des corticoïdes. Ce traitement permet d'améliorer la qualité de survie des patients.

12.3. LA RADIOTHERAPIE :

Elle est indiquée en cas de :

- Compression médullaire
- Ou à but antalgique.

12.4. LA CHIRURGIE :

Elle est indiquée en cas de compression médullaire (laminectomie) ou pour traiter une fracture.

MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Énumérer les éléments cliniques et biologiques de la macroglobulémie primitive de Waldenstrom
- 2- Énumérer les complications de la maladie de Waldenstrom
- 3- Identifier les principes thérapeutiques et leurs indications dans la maladie de Waldenstrom

1. DÉFINITION :

Prolifération lymphoïde maligne B cytologiquement polymorphe (lympho-plasmocytaire) produisant une IgM monoclonale à un taux > 5 g/l

2. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

2.1. CLINIQUES :

- Syndrome anémique
- adénopathies
- Splénomégalie
- Syndrome d'hyperviscosité : des céphalées, somnolence, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, des troubles neurosensoriels (surdité, syndrome labyrinthique, baisse de l'acuité visuelle)

2.2. BIOLOGIQUES :

- vitesse de sédimentation très accélérée > 100 mm à la première heure
- un phénomène de rouleaux sur lame
- un pic sur l'électrophorèse des protéines sériques
- anémie hémolytique à anticorps froids
- Difficulté de groupage sanguin

3. SIGNES CLINIQUES :

Certains malades sont asymptomatiques, d'autres peuvent avoir :

- des adénopathies superficielles
- Une splénomégalie avec ou sans hépatomégalie
- Des signes en rapport avec la présence de l'IgM monoclonale :
 - Syndrome d'hyperviscosité
 - Signes liés à la présence d'une cryoglobuline
 - Signes liés à une maladie de dépôts

4. BIOLOGIE :

Le diagnostic de MGW est biologique.

- Mise en évidence de l'immunoglobuline monoclonale : Le lymphoplasmocyte excrète une immunoglobuline monoclonale de type IgM dont les chaînes légères sont monotypiques soit kappa dans 2/3 des cas, soit lambda dans 1/3 des cas.
- Mise en évidence de l'infiltration lymphoplasmocytaire : Elle est constante dans la moelle osseuse, objectivée sur le myélogramme et surtout la biopsie ostéoméduleuse. Elle peut être mise en évidence sur la biopsie ganglionnaire.

Elle peut être mise en évidence sur la biopsie ganglionnaire.
Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

5. COMPLICATIONS

5.1. COMPLICATIONS HÉMATOLOGIQUES :

Possibilité d'une activité auto-anticorps de l'IgM : auto-anticorps antiérythrocytaire, anti myéline, anti facteur Willebrand

- L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI)
AHAI à auto-anticorps froids anti I ou anti Pr (L'IgM a l'activité auto Ac) test de Coombs positif de type complément, titre d'agglutinines froids > 1/1000
- Troubles de l'hémostase : dus à la thrombopénie associée ou non à une thrombopathie par l'adsorption de l'IgM à la surface des plaquettes altérant leur fonction d'agrégation et d'adhésion.
- Les troubles de la coagulation sont plus rares
- Insuffisance médullaire (syndrome infectieux, hémorragique et anémique)

5.2. COMPLICATIONS LIÉES À UNE CRYOGLOBULINE MONOCLONALE :

- Parfois, l'IgM a une activité rhumatoïde (IgM anti IgG) : complexes cryoprécipitants
- Purpura vasculaire : infiltré parfois nécrotique, prédominant aux extrémités : la biopsie cutanée montre des lésions de vascularite leucocytoclasique
- Syndrome de Raynaud
- Manifestations neurologiques : polyneuropathie périphérique sensitivo-motrice (multinévrite) ⇨ biopsie nerveuse :
 - Lésions de démyélinisation avec parfois une infiltration lymphoplasmocytaire avec en immunofluorescence directe une IgM monoclonale le long des gaines de myéline
 - Lésions de vascularite
- Néphropathie glomérulaire avec protéinurie, hématurie, HTA et insuffisance rénale

6. TRAITEMENT :

L'abstention thérapeutique est la règle dans les formes asymptomatiques.

La chimiothérapie est indiquée dans les formes symptomatiques avec :

- forte masse tumorale
- syndrome d'hyperviscosité
- insuffisance médullaire
- en cas d'augmentation régulière du taux de l'Ig monoclonale

LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (L.L.C)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir la leucémie lymphoïde chronique (LLC)
- 2- Evoquer le diagnostic de LLC sur les données cliniques et biologiques
- 3- Etablir le diagnostic positif
- 4- Connaitre les diagnostics différentiels
- 5- Classer la maladie selon les données clinico-biologiques
- 6- Connaitre les complications de la LLC
- 7- Décrire les principales modalités thérapeutiques de la LLC

1. DÉFINITION :

La LLC est une hémopathie maligne clonale caractérisée par la prolifération et l'accumulation de lymphocytes matures d'immunophénotype B avec coexpression de CD5. Elle est responsable d'une infiltration médullaire, sanguine et des organes lymphoïdes secondaires.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

La LLC est la plus fréquente des leucémies de l'adulte : elle représente environ 25 % des leucémies de l'adulte dans les pays occidentaux.

Elle est exceptionnelle avant l'âge de 30 ans. La moyenne d'âge d'apparition est d'environ 65 ans. La prédominance masculine est franche.

3. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

- Découverte fortuite d'une hyperlymphocytose
- Syndrome tumoral (polyadénopathies et/ou une splénomégalie),
- plus rarement à l'occasion d'une complication.

4. PRESENTATION CLINIQUE :

L'état général est souvent conservé.

Syndrome tumoral :

- 1- Adénopathies superficielles, bilatérales, symétriques, non compressives et d'évolution lente,
- 2- les adénopathies profondes sont plus rares.
- 3- Splénomégalie de taille variable.
- 4- Plus rarement une hépatomégalie.

5. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

5.1. HÉMOGRAMME :

La numération formule sanguine montre :

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

- une hyperleucocytose avec une hyperlymphocytose sanguine $> 5000/\text{mm}^3$ persistante (> 3 mois)
- Le taux d'hémoglobine et le chiffre des plaquettes sont souvent normaux au début.
- Une anémie et/ou une thrombopénie peuvent être observées.

Le frottis sanguin montre la présence de petits lymphocytes matures.

5.2. IMMUNOPHÉNOTYPAGE DES LYMPHOCYTES SANGUINS :

Se fait par étude en cytométrie en flux des antigènes exprimés à la surface des lymphocytes malins.

Il confirme le diagnostic en montrant une population monoclonale lymphoïde B en se basant sur l'utilisation du score de Matutes.

Ce score est calculé à partir de l'analyse de l'expression de cinq antigènes membranaires :

Score de Matutes :

	1	0
CD5	+	-
CD23	+	-
FMC7	-	+
CD22 ou CD79b	Nég ou faible	+ forte
Ig Surface	Nég ou faible	+ forte

Score ≥ 4 : LLC typique

Score = 3 : LLC atypique

Score < 3 : syndrome lymphoprolifératif autre que la LLC.

5.3. ETUDE CYTOGÉNÉTIQUE DES LYMPHOCYTES SANGUINS :

Des anomalies cytogénétiques sont présentes dans environ 50 % des cas : les plus fréquentes sont la délétion 13q, la délétion 11q, la trisomie 12 et la délétion 17p. Elles ont une valeur pronostique.

6. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

6.1. HYPERLYMPHOCYTOSE INFECTIEUSE :

virale, bactérienne et parasitaire, transitoire, dans un contexte évocateur.

6.2. AUTRES SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS CHRONIQUES B

(score de Matutes <4)

L'examen du frottis sanguin et l'immunophénotypage des lymphocytes sanguins sont les examens clés pour le diagnostic différentiel.

- a) le lymphome à cellules du manteau leucémisé :
- b) leucémie à prolymphocytes :
- c) leucémie à tricholeucocytes :
- d) lymphome splénique à lymphocytes villeux :
- e) lymphome folliculaire leucémisé :
- f) la maladie de Waldenström :

7. LE PRONOSTIC :

Classification de Binet :

Stade	Clinique	Hémogramme	Survie
A	< 3 aires gg	Hb > 10 g/dl et PLQ > 100 000/mm ³	10 ans
B	≥ 3 aires gg	Hb > 10 g/dl et PLQ > 100 000/mm ³	5-7
C	Indifférent	Hb < 10 g/dl et/ou PLQ < 100 000/mm ³	2

Aires ganglionnaires : cervicale, axillaire, inguinale (que l'atteinte soit uni ou bilatérale), rate et foie.

8. LES COMPLICATIONS :

8.1. LES INFECTIONS :

Elles constituent une cause fréquente de mortalité. Elles sont favorisées par l'hypogammaglobulinémie, un déficit immunitaire cellulaire et une éventuelle neutropénie. Les infections sont principalement bactériennes, mais peuvent aussi être virales (herpès, zona), fongiques (pneumocystose, cryptococcose, aspergillose) ou dues aux mycobactéries.

8.2. LES CYTOPÉNIES :

- Anémie : hémolytique auto-immune, érythroblastopénie auto-immune. Elle peut être due à l'infiltration médullaire, ou chimio-induite. Elle est rarement secondaire à un hypersplénisme.
- Thrombopénie : mécanisme auto-immun, hypersplénisme, infiltration médullaire, chimio-induite.

8.3. LA TRANSFORMATION :

- En un lymphome malin non hodgkinien à grandes cellules : syndrome de Richter (3 à 10 % des LLC) suspecté devant le développement rapide d'une masse tumorale, de phénomène compressif, de signes généraux d'évolutivité. Le pronostic est sombre.
- En leucémie prolymphocytaire.

9. TRAITEMENT :

9.1. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :

- le traitement des cytopénies auto-immunes (PTAI, AHAI) fait appel à la corticothérapie.
- les immunoglobulines intraveineuses en cas d'hypogammaglobulinémie compliquée d'épisodes infectieux à répétition.
- traitement des complications infectieuses (antibiothérapie)
- Support transfusionnel en cas d'insuffisance médullaire.

9.2. TRAITEMENT SPÉCIFIQUE :

L'indication du traitement spécifique dépend des caractéristiques de la maladie :

-Classification de Binet

-Signes d'activité de la maladie (1 seul critère suffit) : aggravation de l'insuffisance médullaire, augmentation rapide du syndrome tumoral, temps de doublement des lymphocytes < 6 mois, cytopénies auto-immunes réfractaires aux traitements habituels, symptômes B (amaigrissement > 10 % en 6 mois, fièvre >38° pendant plus de 10 jours en dehors d'une infection, sueurs nocturnes).

1) Stades A et B :

- Aucun critère d'activité : Abstention thérapeutique avec surveillance clinique et hématologique.
- ≥ 1 critère d'activité : polychimiothérapie type FCR (Fludarabine, cyclophosphamide et rituximab) ou monochimiothérapie par chloraminophène selon les conditions physiques du patient.

2) Stades C :

Polychimiothérapie type FCR (Fludarabine, cyclophosphamide et rituximab) ou monochimiothérapie par chloraminophène selon les conditions physiques du patient.

ADENOPATHIES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1/ Définir une adénopathie
- 2/ connaître les aires ganglionnaires
- 3/ connaître les mécanismes qui aboutissent à l'apparition d'une adénopathie
- 4/ Déterminer la démarche diagnostique devant de(s) adénopathie(s) superficielle(s)
- 5/ Déterminer la démarche diagnostique devant de(s) adénopathie(s) profonde(s)
- 6/ Enumérer les principales causes de(s) adénopathie(s) superficielle(s)
- 7/ Enumérer les principales causes de(s) adénopathie(s) profonde(s)

1. INTRODUCTION

Le ganglion lymphatique est un organe lymphoïde secondaire spécialisé dans l'initiation et l'amplification de la réponse immune spécifique dépendante de l'antigène : c'est un site d'immunopoïèse. C'est le lieu de drainage des antigènes tissulaires, de la présentation de l'antigène par les cellules présentatrices de l'antigène, de l'activation et de l'expansion clonales des lymphocytes T puis B. ces processus aboutissent respectivement à la réponse effectrice cellulaire T cytotoxique et humorale B. (Annexe...).

2. DÉFINITION

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

3. MECANISMES

L'augmentation du volume ganglionnaire peut résulter :

- Prolifération lymphocytaire physiologique réactionnelle à une stimulation antigénique
- Accumulation de cellules granuleuses et/ou d'histiocytes lors de réaction inflammatoires
- Prolifération tumorale primitive du tissu lymphoïde (lymphomes)
- Colonisation par des cellules tumorales non lymphoïdes (métastases ganglionnaires).

4. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE OU DES ADENOPATHIE (S) SUPERFICIELLE (S) LOCALISEE (S)

4.1. LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

Une adénopathie superficielle peut être révélée par :

- Une douleur localisée (adénopathie inflammatoire) ou une gêne fonctionnelle liée à la compression d'un tissu

ou organe de voisinage ou une structure vasculaire ou nerveuse,

- La découverte de l'adénopathie par le malade lui-même lors de la toilette ou d'un auto-examen
- La présence de signes généraux : sueurs nocturnes profuses et mouillant le linge, prurit tenace, fièvre sans documentation infectieuse et un amaigrissement significatif ($>10\%$ du poids du corps en 6 mois).

4.2. INTERROGATOIRE :

L'interrogatoire doit préciser :

- L'âge, les antécédents, notion de prises médicamenteuses, contexte.
- socioprofessionnel, mode de vie, antécédents de lésions infectieuses ou cutanées satellites, facteurs de risque de l'infection par le VIH, présence d'animaux dans l'entourage, notion de griffures.
- Date de découverte de l'adénopathie, les circonstances et le mode évolutif.
- Le caractère inflammatoire et douloureux, l'existence de signes locaux dans le territoire tissulaire drainé par l'adénopathie (dysphonie, lésions cutanées, dysphagie, troubles digestifs).
- L'existence de signes généraux.

4.3. EXAMEN CLINIQUE :

Précise les caractéristiques des adénopathies : siège, taille, consistance, mobilité ou fixité au plan profond, présence de signes inflammatoires locaux et de signes de compression.

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

L'examen clinique se doit d'explorer toutes les aires ganglionnaires y compris les aires épithrochléennes et amygdaliennes, la rate, le foie et les tissus ou organe drainés par l'adénopathie. L'examen doit explorer les tissus ou l'organe drainé par l'adénopathie

4.4. EXAMEN COMPLEMENTAIRES

a. Biologie :

- Hémogramme
- Bilan inflammatoire (VS, CRP, fibrinogène, EPP)

b. Imagerie :

Rx de thorax, échographie abdominale, tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne
Les examens radiologiques sont demandés en fonction de l'orientation diagnostique.

c. Ponction ganglionnaire :

Il s'agit d'un geste utile dans la démarche étiologique facile à réaliser, mais peu douloureux, cet examen a pour but de prélever du suc ganglionnaire dans un but cytologique voir l'examen bactériologique.
La seule contre indication est l'existence d'une tuméfaction battante d'allure vasculaire

d. Biopsie ganglionnaire :

La biopsie ganglionnaire doit concerner un ganglion supérieur à 1 cm, l'adénopathie doit être prélevée en totalité, il est préférable si possible d'éviter le prélèvement d'adénopathie inguinale, car il existe un risque de lymphorrhée prolongée et peut être remanié par un processus inflammatoire.
Cette biopsie autorise une étude immuno-histochimique en présence de cellules tumorales.

4.5. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

4-5-1 Adénopathie(s) superficielle(s) inflammatoire(s) :

les étiologies sont dominées par :

a. Les adénites à pyogènes :

on recherchera la porte d'entrée

- Les adénopathies satellites d'une infection pharyngée bucco-dentaires ou autres (sinusite chronique foyer dentaire...)
- L'adénophlegmon : douleur, rougeur, trismus torticolis, périadénite, un examen cyto bactériologique du ganglion et le prélèvement bactériologique de la porte d'entrée permettent l'identification de l'agent causal
L'examen de la peau et les espaces interdigitaux et interorteils doit éliminer une cause infectieuse (panaris, intertrigo...) en présence d'adénopathie axillaire ou inguinale.

b. Les adénites à mycobactéries

Le territoire est souvent cervical et la fistulisation est possible. Les étiologies sont l'adénite tuberculeuse et les mycobactéries atypiques. Il faut s'aider à la réalisation d'une IDR, du test Quantiferon, voire de la biopsie ganglionnaire, il faut chercher le bacille de Koch par un examen direct.

La ponction ganglionnaire montre la présence de cellules géantes de Langhans accompagnées d'une nécrose caséuse

c. La maladie des griffes du chat :

la topographie est souvent axillaire ou épi trochléenne. L'agent responsable est Bartonella Henselae. Il faut s'aider de la recherche d'un contage, d'une porte d'entrée et de la sérologie spécifique. La ponction ganglionnaire montre l'existence d'un granulome avec présence de cellules épithéloïdes, de polynucléaires altérés et de macrophages.

4-5-2 Adénopathies (s) superficielle(s) localisée(s) tumorale (s)

Tous les territoires ganglionnaires peuvent être concernées, les adénopathies sont fermes ou dures parfois adhérentes aux plans profonds. La recherche de signes associés permet d'orienter le diagnostic étiologique.

- Adénopathies cervicales moyennes et basses :
 - tumeurs du larynx, (recherche de dysphonie...), pharynx, œsophage (dysphagie...)
 - cavum (obstruction nasale, otalgie, épistaxis...)
- Adénopathie sus claviculaire gauche (ganglion de Troisier) : cancers digestifs, rein prostate, testicule, lymphomes du médiastin ou à point de départ digestif.
- Adénopathie sus claviculaire droite : tumeurs bronchiques et lymphomes médiastinaux.
- Adénopathies axillaires : infections et néoplasies de la partie supérieure du bras (mélanome), des glandes mammaires, les localisations intrathoraciques des granulomatoses systémiques (tuberculose, sarcoïdose), processus lymphomateux.
- Adénopathies épithrochléennes : infections de la main et de l'avant-bras, brucellose, tularémie, syphilis secondaire, les lymphomes.
- Adénopathies inguinales : infections sexuellement transmissibles (lymphogranulomatose vénérienne, syphilis, herpès génital), les infections et les néoplasies du rectum, du périnée et des organes génitaux externe.

4-5-3 Les polyadénopathies superficielles disseminées

Il s'agit d'adénopathies observées dans plusieurs aires ganglionnaires superficielles (>2) et de caractère non inflammatoire.

Il existe trois cadres étiologiques essentiels :

- S'il existe une lymphocytose sanguine (>5 000/mm³) :
 - Il faut évoquer les syndromes lymphoprolifératifs chroniques B et essentiellement la leucémie lymphoïde chronique.
 - Les examens complémentaires à demander sont un examen du frottis sanguin et l'immunophénotypage des lymphocytes sanguins.
- S'il existe une blastose circulante ou pancytopenie, ou hyperleucocytose :
 - Il faut évoquer les leucémies aiguës et faire un myélogramme pour confirmer le diagnostic.
- Si l'hémogramme est normal : réaliser une biopsie ganglionnaire et rechercher un lymphome hodgkinien ou non hodgkinien, une histiocytose ou une maladie de Castleman.

5. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT DE(S) ADENOPATHIE(S) PROFONDE(S)

5.1. LES ADENOPATHIES MEDIASTINALES

• Les circonstances de découverte

Une adénopathie médiastinale peut se révéler :

1- Soit à l'occasion d'un syndrome de compression médiastinale :

- Syndrome cave supérieur : par compression de la veine cave supérieure et de ses affluents. Il est suspecté sur l'existence d'une cyanose, œdème de la face et de l'ex-

trémité supérieure du tronc « œdème en pèlerine » et une circulation veineuse collatérale thoracique.

- 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.

2- Des signes généraux peuvent être révélateurs : sueurs nocturnes, prurit, fièvre prolongée sans documentation infectieuse, amaigrissement.

3- Elargissement médiastinal sur une radiographie du thorax

4- Découverte de adénopathies médiastinales sur une TDM thoracique

• Étiologies :

La tuberculose, la sarcoïdose, les lymphomes hodgkiniens, les adénopathies métastatiques des tumeurs solides.

5.2. ADENOPATHIES RETROPERITONEALES ET ABDOMINALES

• 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.
- Obstruction urétérale par des adénopathies retro péritonéales à l'origine de coliques nephretiques
- Découverte d'une masse abdominale

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

• Étiologie :

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

Schéma 1. Les principales aires-ganglionnaires

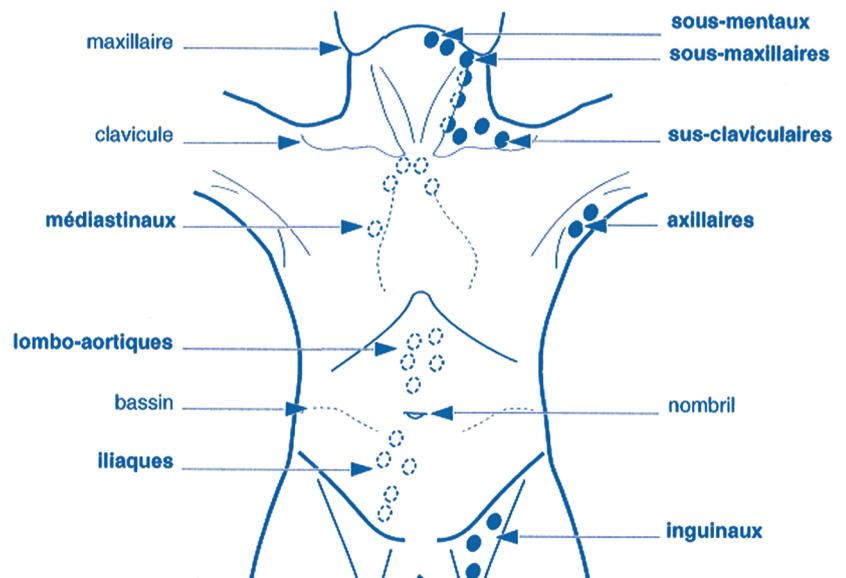
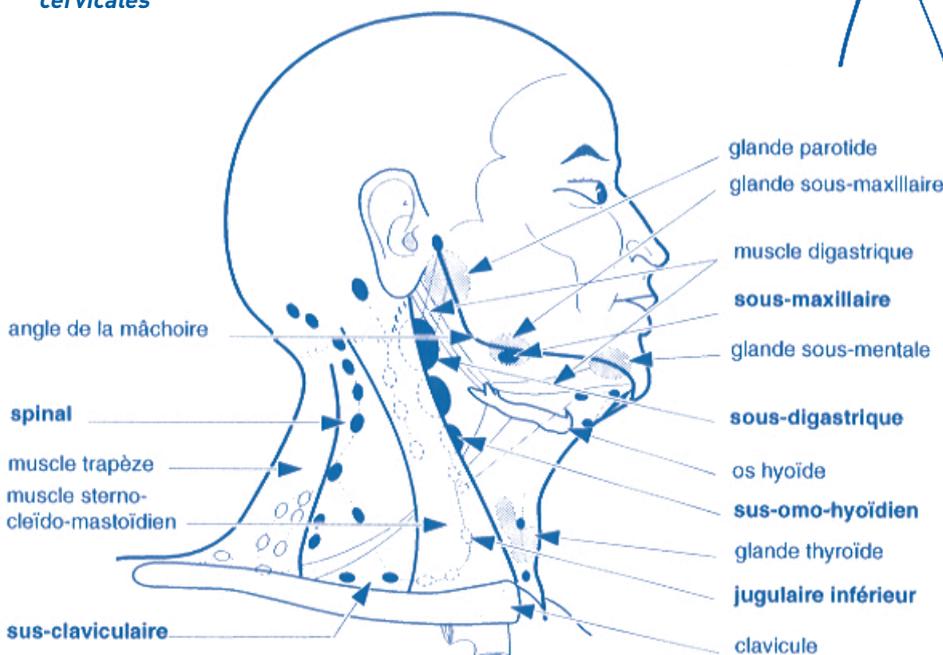


Schéma 2. Les aires ganglionnaires cervicales



DIAGNOSTIC D'UNE SPLENOMEGALIE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Savoir reconnaître une splénomégalie
- 2- Reconnaître les conséquences cliniques et biologiques d'une splénomégalie
- 3- Citer les principales étiologies des splénomégalies.

1. INTRODUCTION :

La rate est un organe situé dans l'hypochondre gauche sous le grill costal et la coupole diaphragmatique gauche. Il s'agit d'un organe lymphoïde étroitement lié au système porte.

Les fonctions physiologiques de la rate sont :

- Siège mineur de l'hématopoïèse pendant la vie fœtale
- Stockage et réservoir : 30 % du pool de plaquettes, 1-2 % des globules rouges
- Synthèse des anticorps (IgM surtout) lors de la réponse immunitaire primitive
- Phagocytose des particules étrangères et des globules rouges anormaux
- Élimination des débris cellulaires (corps de Howell-Jolly, corps de Heinz)

2. DÉFINITION :

Une splénomégalie est définie par l'augmentation du volume de la rate qui devient palpable à l'examen clinique. Toute rate palpable chez l'adulte est pathologique.

3. PHYSIOPATHOLOGIE :

Le développement d'une splénomégalie résulte de différents mécanismes :

- Augmentation de la pression dans le système porte
- Augmentation de la cellularité (macrophages, lymphocytes)
- Séquestration splénique des globules rouges
- Métaplasie myéloïde
- Prolifération cellulaire maligne (lymphoïde++)
- Surcharge (maladies métaboliques)

Les conséquences de la splénomégalie sont :

- Sensation de pesanteur
- Signes digestifs (sensation de plénitude gastrique, troubles dyspeptiques voire des douleurs abdominales)
- Hypersplénisme
- Hémodilution
- Hypertension portale d'apport
- Diminution des taux de facteur V et de cholestérol

4. DIAGNOSTIC POSITIF :

4.1. L'EXAMEN CLINIQUE :

La palpation, en décubitus dorsal, trouve une masse de l'hypochondre gauche, superficielle, mobile avec la respiration, au bord antérieur crénelé.

Le débord splénique doit être mesuré, à partir du rebord costal sur la ligne mamelonnaire jusqu'au point le plus extrême de la rate, à l'aide d'un mètre ruban.

L'examen en décubitus latéral droit permet de trouver les splénomégalies modérées.

4.2. IMAGERIE :

L'échographie abdominale est utile quand l'examen est difficile (ascite, obésité, paroi abdominale tonique) et permet de retenir la splénomégalie quand la flèche échographique est ≥ 13 cm.

5. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Est celui d'une masse de l'hypochondre gauche

- Gros rein gauche : plus postérieur et fixe avec un contact lombaire à la palpation
- Tumeurs de l'angle colique gauche
- Tumeurs de la queue du pancréas

6. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE :

6.1. SPLENOMÉGALIE PAR HYPERTENSION PORTALE :

Les signes d'hypertension portale sont : une hépatomégalie, une circulation veineuse collatérale, une ascite et des varices œsophagiennes ou cardio-tubérositaires à la fibroscopie digestive haute.

De façon schématique, on peut distinguer :

- Les obstacles infra-hépatiques : thrombose porte ou splénique, compression veineuse par un adénocarcinome du pancréas
- Les obstacles intra-hépatiques : cirrhose hépatique de toute cause
- Les obstacles supra-hépatiques : syndrome de Budd-Chiari (thrombose des gros troncs veineux sus-hépatiques)

6.2. LES SPLÉNOMÉGALIES HÉMATOLOGIQUES :

Au cours des hémolyses congénitales ou acquises, syndromes myéloprolifératifs, leucémie myélomonocytaire chronique, syndromes hyperéosinophiliques, hémopathies lymphoïdes : syndromes lymphoprolifératifs chroniques B (leucémie lymphoïde chronique, leucémie à tricholeucocytes...), lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, lymphomes spléniques primitifs, leucémies aiguës myéloblastiques et lymphoblastiques.

6.3. LES SPLÉNOMÉGALIES POST-INFECTIEUSES :

- Infections virales : mononucléose infectieuse, infections à CMV, VIH, entérovirus, VHB
- Infections bactériennes : septicémies à pyogènes, brucellose, fièvre typhoïde, endocardite d'Osler, tuberculose des organes hématopoïétiques
- Infections parasitaires : paludisme, leishmaniose viscérale, bilharzioses intestinales, kyste hydatique splénique, toxoplasmose
- Infections fongiques

6.4. SPLÉNOMÉGALIE PAR HYPERACTIVITÉ MACROPHAGIQUE :

- Les états d'hémolyse
- Les histiocytoses langerhansiennes, syndrome d'activation macrophagique, la lympho-histiocytose familiale, la réticulo-endothéliose d'Omenn (déficit immunitaire, érythrodermie, polyadénopathies, hépatosplénomégalie et manifestations auto-immunes)

6.5. SPLÉNOMÉGALIES PAR SURCHARGE OU PAR DÉPÔTS :

- Maladie de Gaucher :

Maladie génétique rare à transmission autosomale récessive. Elle est due à un déficit enzymatique de la glucocérébrosidase qui aboutit à l'accumulation de glucosylcéramide au sein de structures tubulaires donnant à la cellule de Gaucher une morphologie lamellaire dite en « bulbe d'oignon ».

- Maladie de Niemann-Pick :

Maladie génétique rare à transmission autosomale récessive. Elle touche le nourrisson et le jeune enfant et est due à l'accumulation de sphingomyéline par déficit en sphingomyélinase dans le système nerveux central, les poumons et les macrophages

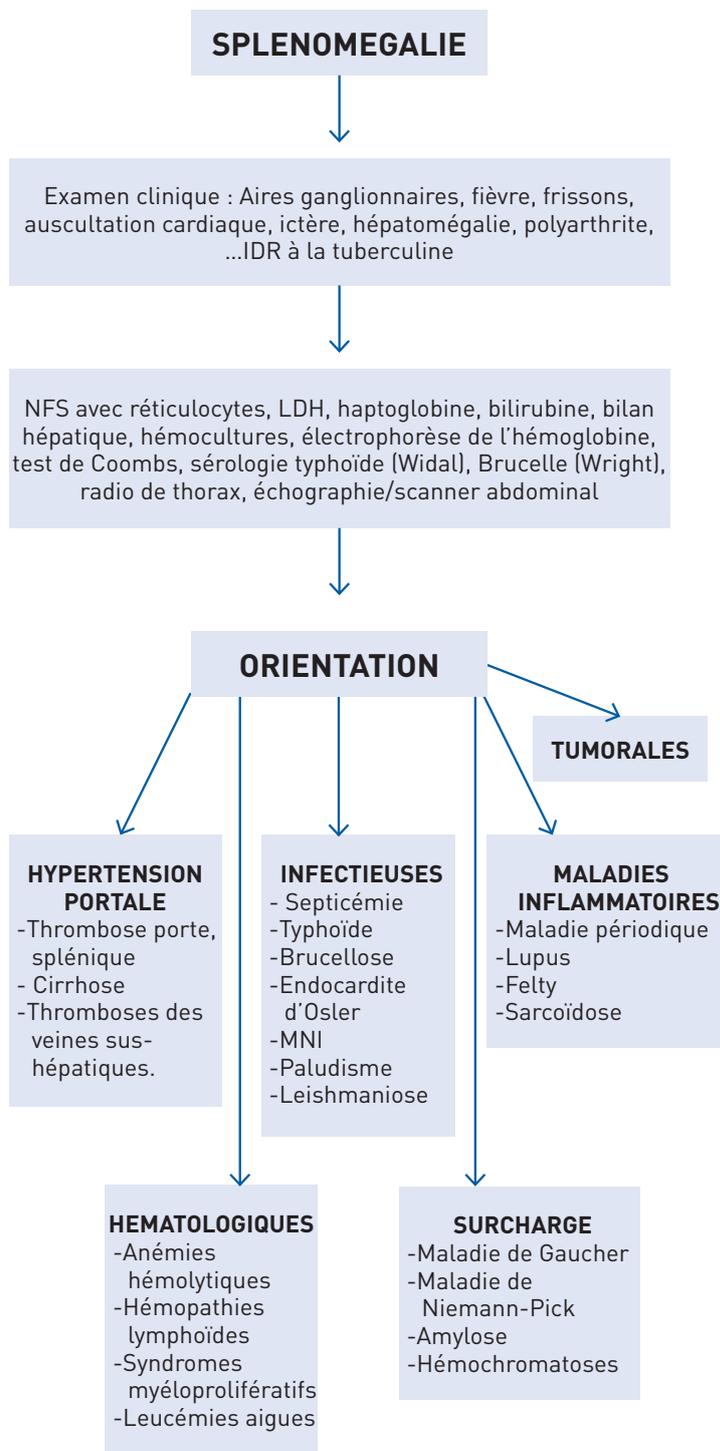
- Maladies des histiocytes bleus
- Amylose
- Hémochromatose primitive et secondaires

6.6. SPLÉNOMÉGALIES DES MALADIES INFLAMMATOIRES :

Maladie périodique, sarcoïdose, syndrome de Felty (polyarthrite rhumatoïde, splénomégalie, neutropénie), maladie de Still, lupus érythémateux systémique,

6.7. SPLÉNOMÉGALIES TUMORALES :

- Tumeurs bénignes : lymphangiome kystique, kyste épidermoïde, kystes hydatiques, hémangiome kystique, hamartomes
- Tumeurs malignes : lymphomes spléniques primitifs, angiosarcomes, métastases spléniques (exceptionnelles)



Enquête étiologique devant une splénomégalie

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1/ Citer les différentes anomalies métaboliques rencontrées lors d'un syndrome de lyse et décrire leur mécanisme.
- 2/ Savoir élaborer la prise en charge thérapeutique d'un syndrome de lyse.
- 3/ Définir une neutropénie fébrile et ses différents groupes de risque ainsi que les éléments de mauvais pronostic.
- 4/ Préciser les différentes explorations ainsi que les stratégies thérapeutiques lors d'une neutropénie fébrile.
- 5/ Décrire le mécanisme d'action et les différentes indications des facteurs de croissance granulocytaire.
- 6/ Citer les divers indications transfusionnelles en globules rouges et en plaquettes chez un malade présentant une aplasie chimio-induite en précisant le bilan pré-transfusionnel et les différents produits utilisés en fonction de leurs particularités.

Les hémopathies et leur traitement exposent les patients à différents types de complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Certaines sont de réelles urgences, car elles peuvent évoluer défavorablement dans un délai de quelques heures. Il s'agit du syndrome de lyse tumorale et de la neutropénie fébrile. Ces 2 urgences hématologiques doivent être reconnues rapidement, car un traitement adapté permet de limiter les risques de mortalité ou de morbidité chez les patients. Nous traiterons aussi dans ce cours des médicaments spécifiques ainsi que des caractéristiques transfusionnelles chez les patients sous chimiothérapie.

1. LE SYNDROME DE LYSE TUMORALE :

Il survient au cours des pathologies néoplasiques à forte masse tumorale et à temps de doublement rapide, essentiellement les leucémies aiguës hyperleucocytaires myéloblastiques et lymphoblastiques, ou les lymphomes malins de type Burkitt ou lymphoblastiques. La mort cellulaire massive provoque l'entrée brutale dans le secteur extra-cellulaire de métabolites intracellulaires entraînant un risque vital. La conséquence la plus fréquente est une insuffisance rénale aiguë, mais on peut également observer des acidoses lactiques avec état de choc. Les troubles métaboliques observés sont l'hyperuricémie, l'hyperphosphatémie, l'hyperkaliémie.

Le syndrome de lyse peut exister avant tout traitement. Il est surtout déclenché par la chimiothérapie, ce qui justifie deux mesures préventives essentielles : L'échelonnement sur quelques jours de la chimiothérapie initiale et l'hyperhydratation préalable dans les hémopathies à risque.

1.1. L'HYPERURICÉMIE :

Elle est la conséquence du catabolisme des acides nucléiques des cellules tumorales. Elle est proportionnelle à la masse tumorale et à l'hyperleucocytose. Elle entraîne une néphropathie hyperuricémique caractérisée par la précipitation de cristaux d'urates intra tubulaires. Le traitement est basé sur une cure d'hyper-hydratation alcaline associée à des drogues hypo-uricémiantes (Allopurinol, Urycozyme).

1.2. L'HYPERPHOSPHATÉMIE :

L'hyperphosphatémie est liée à la libération de phosphore par les blastes. Il existe souvent une hypocalcémie associée. Le risque est celui de la néphropathie hyperphosphatémique caractérisée par le dépôt massif de cristaux de phosphate de calcium dans les tubules rénaux.

Le traitement repose essentiellement sur le maintien d'une diurèse abondante et cette fois-ci non alcaline (l'acidité de l'urine favorisant la solubilité des sels de calcium et la constitution des complexes phospho-calciques). La prescription de calcium intraveineux est à proscrire, car elle expose au risque de précipitation intra vasculaire de phosphate tricalcique et risque également d'aggraver l'insuffisance rénale.

En cas d'hyperphosphatémie supérieure à 3 mmol/l malgré l'hyperhydratation, l'épuration extra-rénale s'impose.

1.3. L'HYPERKALIÉMIE :

L'hyperkaliémie est la conséquence de la libération du potassium par les cellules tumorales notamment sous l'effet de la chimiothérapie. Le risque est surtout cardiaque (trouble du rythme).

S'il n'existe pas de signe électrocardiographique, l'ab-

sence d'apport potassique dans la perfusion associée à une hyperdiurèse alcaline suffit à normaliser la kaliémie. Celle-ci doit être contrôlée régulièrement dans la journée. Il est possible aussi d'utiliser de l'insuline qui permettra le passage du K⁺ en intra cellulaire avec le glucose. Aussi les lavements au Kayexalate peuvent baisser la kaliémie. En fin, en cas de signes électrocardiographique, il faut proposer en urgence l'épuration extra-rénale.

2. LA NEUTROPENIE FEBRILE :

2.1. DÉFINITION :

La neutropénie fébrile est définie par : Un taux absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) \leftarrow 500 (ou attendu comme tel dans les 48 h en raison d'une chimiothérapie), associé à une fièvre supérieure à 38° 2 une fois ou supérieure à 38° deux fois à 8 heures d'intervalle.

C'est une complication grave en raison du risque imminent de choc septique. Elle constitue donc une urgence thérapeutique nécessitant un traitement immédiat « empirique ».

2.2. GROUPES DE RISQUE :

On distingue 2 groupes de risques selon la durée de la neutropénie :

- Le groupe à faible risque infectieux lors des neutropénies courtes (<7 j) : Les patients présentant des agranulocytoses médicamenteuses (réversibles à l'arrêt du traitement) ou ceux bénéficiant d'une chimiothérapie modérée (tumeurs solides, lymphomes non agressifs, myélomes...).
- Le groupe à haut risque infectieux lors des neutropénies longues (> 7 j) : Les patients bénéficiant d'une chimiothérapie lourde (Leucémies aiguës, lymphomes agressifs, greffes de cellules souches hématopoïétiques).

2.3. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DOCUMENTATION :

La symptomatologie clinique de l'infection est souvent pauvre en raison des faibles réactions inflammatoires (baisse des PNN= pas de pus). La fièvre est donc le principal signe de suspicion diagnostique. Cette fièvre est souvent d'origine inconnue (60 % des cas) : sans foyer clinique et sans germe. Elle peut aussi être ; soit cliniquement documentée (10 % des cas) : présence d'un foyer clinique sans germe, soit microbiologiquement documentée (30 % des cas) : présence d'un germe pathogène (BGN ou Cocci G+) associé ou non à un foyer.

La documentation clinique et bactériologique doit être le premier réflexe à faire devant ces patients. En effet elle comprend systématiquement ; un examen physique minutieux, des hémocultures, une radio thorax et un ECBU. On peut étendre les examens (Ponction lombaire, Coproculture, Prélèvements cutanés...) en fonction de la symptomatologie clinique.

2.4. ÉLÉMENTS DE MAUVAIS PRONOSTIC DANS LES NEUTROPÉNIES fébriles :

- La présence d'un foyer « majeur » (infection grave : cellulite, SDRA...).
- La présence de signes de choc.

- La nature du germe : Pyocyanique, Clostridium, infections fongiques...
- Le statut de la maladie : poussée tumorale, rechute.
- La sortie tardive d'aplasie.

2.5. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE :

a/ Les neutropénies longues :

La prise en charge doit absolument se faire en hospitalisation pour une surveillance rapprochée. Les prélèvements bactériologiques ne doivent pas retarder la mise en route du traitement qui doit débuter au plus tard 4 heures après l'apparition de la fièvre. Initialement, l'antibiothérapie doit être dirigée contre les germes les plus fréquemment rencontrés, mais également les plus dangereux. C'est la raison pour laquelle on choisit d'associer une bêtalactamine ou une céphalosporine de troisième génération (C3G) active sur les BGN et notamment sur le Pseudomonas, à un aminoside. Ceci permet de limiter le risque de sélection de résistance et d'être rapidement bactéricide.

Le choix d'une autre antibiothérapie initiale repose sur : les éventuels épisodes infectieux antérieurs, l'existence de facteurs de risque d'infection à streptocoques (mucoite), la colonisation antérieure du patient (lors d'épisodes précédents), et la colonisation éventuelle du service hospitalier.

Elle pourra, ultérieurement, être adaptée ou renforcée (Glycopeptides, Antifongiques...) en cas de persistance de la fièvre ou d'une éventuelle documentation. Dans tous les cas cette antibiothérapie doit se prolonger jusqu'à la fin de la neutropénie, et ceci même en cas d'obtention de l'apyrexie.

b/ Les neutropénies courtes :

Le traitement se fait en ambulatoire, par une antibiothérapie per-os (Augmentin, Quinolones....) qui se poursuivra jusqu'à la sortie d'aplasie. Aussi une documentation est nécessaire. Une modification éventuelle des antibiotiques est possible.

c/ Les facteurs de croissance : sont indiqués dans les neutropénies longues et lors des infections sévères dans les neutropénies courtes.

3. LES FACTEURS DE CROISSANCE GRANULOCYTAIRE : GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR (G-CSF : NEUPOGEN, GRANOCYTE...) :

3.1/ DESCRIPTION ET MODE D'ACTION :

Il s'agit d'un médicament fabriqué par clonage génie-génétique, du gène du G-CSF. C'est un facteur spécifique de la lignée des PNN.

Physiologiquement, il est sécrété par les cellules du stroma médullaire et agit par le biais d'un récepteur spécifique porté par toutes les cellules depuis le CFU-G jusqu'au PNN. Son taux augmente en réponse à un besoin accru en PNN (ex : infections bactériennes = consommation de PNN). Le G-CSF agit à différents niveaux de façon synergique et additive :

- Action proliférative sur les précurseurs.
- Action sur la différenciation des précurseurs.
- Activation des fonctions du système phagocytaire.

3.2/ INDICATIONS :

En hématologie, l'indication principale du G-CSF est la réduction de la durée des neutropénies chimio-induites (réduction de 3 à 7 jours) dans le but de diminuer le risque infectieux. Ils ont des effets directs et des effets indirects, variant leurs utilisations :

- Utilisation des effets directs : Traitements spécifiques des affections s'exprimant par un déficit en PNN (agranulocytose), support en onco-hématologie chez les patients neutropéniques (prophylactique).
- Utilisations des effets indirects : Stimulation de l'hématopoïèse (recueil de donneurs sains, transfusion de globules blancs, greffe allogénique de CSP), recueil CSP pour autogreffe, utilisation ex-vivo pour culture de CSH.

4. LA TRANSFUSION AU COURS DES APLASIES CHIMIO-INDUITES :

Le traitement des hémopathies malignes est une chimiothérapie aplasante responsable de neutropénie profonde, ainsi que d'une anémie et d'une thrombopénie allant de 15 jours à 1 mois. Pendant cette période il faut assurer un support transfusionnel en globules rouges et en plaquettes.

4.1/ BILAN PRÉ-TRANSFUSIONNEL :

Il est nécessaire, comme chez tout polytransfusé, de prévoir avant toute transfusion un bilan transfusionnel comportant les éléments suivants :

- Sérologies virales : hépatites, VIH, HTLV CMV.
- Groupe ABO, phénotype Rhésus et Kell, recherche d'agglutinines irrégulières répétée au cours de la période transfusionnelle.
- Recherche d'anticorps anti-HLA plaquettaires en cas d'inefficacité transfusionnelle en plaquettes.

4.2/ INDICATIONS TRANSFUSIONNELLES

a/ Traitement de l'anémie :

Il faut maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 8g/dl, sauf en cas d'insuffisance coronarienne, où il sera nécessaire d'avoir un seuil plus élevé. La tolérance clinique de l'anémie guidera évidemment les indications transfusionnelles quelque soit le taux d'hémoglobine.

b/ Traitement de la thrombopénie :

Dans la plupart des cas, la transfusion est à visée préventive ; maintien du taux de plaquettes au-dessus de $20 \times 10^9/l$, sauf en cas de gestes invasifs ou de chirurgie ($> 50 \times 10^9/l$). L'existence d'une CIVD justifie aussi de maintenir le chiffre de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/l$. La transfusion curative est faite en cas de saignement, quelque soit le taux des plaquettes.

4.3/ CHOIX DES PRODUITS :

a/ Les Concentrés globulaires : CGR

Ils doivent être identiques dans le système ABO et de même phénotype Rhésus Kell que le patient. Ils doivent aussi être déleucocytés. L'irradiation des produits est faite en cas de greffe prévue.

b/ Les plaquettes :

On préférera les concentrés plaquettaires par aphérèse (CPA) aussi nommés concentrés unitaires plaquettaires (CUP), aux concentrés de plaquettes standards (CPS). En effet à efficacité égale la transfusion de CPA prédispose à moins de risque d'allo-immunisation plaquettaire et de transmission virale, vu qu'il est prélevé à partir d'un seul donneur alors que les CPS proviennent de plusieurs donneurs. Les produits ne sont pas obligatoirement iso-groupe ni du même phénotype. Ils doivent néanmoins être déleucocytés et éventuellement irradiés en cas de greffe.

DCEM1

**HEMATOLOGIE
CLINIQUE
ET BIOLOGIQUE
ONCOLOGIE**

**ANATOMIE
PATHOLOGIQUE**

LES ADENITES

Pre-requis

Histologie du ganglion normal

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Reconnaître une lymphadénite aiguë sur le plan clinique et microscopique
- 2- Evoquer les diagnostics différentiels d'une adénite chronique non spécifique
- 3- Réunir les arguments cliniques et morphologiques des lymphadénites granulomateuses selon leur étiologie
- 4- Suspecter une toxoplasmose sur le plan clinique et morphologique et confirmer le diagnostic
- 5- Suspecter une mononucléose infectieuse sur le plan clinique et morphologique et confirmer le diagnostic
- 6- Distinguer les 3 formes de maladie de Castleman selon leurs caractéristiques cliniques, morphologiques et évolutives
- 7- Identifier les adénites qui peuvent simuler un lymphome en microscopie

Les lymphadénites sont des modifications réactionnelles secondaires à un stimulus antigénique.

Il est dans la majorité des cas facile de les distinguer d'un lymphome malin sur le plan microscopique. Mais il est plus difficile pour le pathologiste d'en préciser l'étiologie, en particulier quand celle-ci est infectieuse.

Le diagnostic de l'infection en cause peut être parfois suspecté par la morphologie ; mais c'est l'analyse microbiologique avec culture et/ou la biologie moléculaire qui permettent de poser le diagnostic étiologique formel. Si une étiologie infectieuse est suspectée, il faut d'emblée faire un prélèvement bactériologique qui évitera une seconde ponction.

Les lymphadénites évoluent en fonction de leur étiologie selon un mode aigu ou chronique. Elles sont plus fréquentes chez l'enfant et l'adulte jeune que les sujets d'âge plus avancé.

1- LES LYMPHADENITES AIGUËS

Clinique :

La présentation clinique est variable. Une volumineuse adénopathie isolée ou un groupe de ganglions peuvent être atteints. Il s'agit de ganglions habituellement douloureux. La peau en regard est parfois rouge. Une fièvre est fréquente, mais inconstante. Il faut rechercher un foyer infectieux de voisinage, en particulier pour les ganglions cervicaux, une infection dentaire, une pharyngite, une otite ou une plaie infectée.

Histologie :

Le ganglion est le siège d'un infiltrat diffus de polynucléaires neutrophiles avec ou sans micro-abcès.

Cette lésion est de diagnostic microscopique facile.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

2- LES ADENITES CHRONIQUES NON SPECIFIQUES

Clinique

La présentation clinique est variable : il s'agit habituellement d'adénopathie dans la région cervicale de taille inférieure à 3 cm. En général, un seul ganglion est atteint et l'étiologie reste indéterminée.

C'est une réponse à un stimulus antigénique qui est souvent plus floride chez les enfants que les adultes.

Histopathologie

L'aspect caractéristique associe trois signes : l'hyperplasie folliculaire, l'hyperplasie des territoires interfolliculaires et l'histiocytose sinusale.

Le signe le plus fréquent est une hyperplasie folliculaire. Les follicules à centre clair sont volumineux avec des centres clairs élargis riches en macrophages à corps tingibles.

Une population hétérogène de plasmocytes, histiocytes et lymphocytes plasmocytoïdes occupe les territoires interfolliculaires. Les histiocytes encombrant les sinusoides.

Diagnostic différentiel :

Le problème essentiel est de distinguer ce processus réactionnel d'un processus lymphomateux grâce au polymorphisme des cellules... Il faut éliminer principalement un lymphome folliculaire et une maladie de Hodgkin.

3- LES ADENITES CHRONIQUES SPECIFIQUES

3.1- LES LYMPHADENITES GRANULOMATEUSES:

Trois formes anatomo-cliniques sont décrites. Elles sont dominées par la tuberculose dont l'image microscopique est assez caractéristique et ne nécessite pas habituellement une preuve bactériologique.

La présentation clinique et le site anatomique sont variables, mais la région tête et cou est fréquemment atteinte.

Un seul ou plusieurs ganglions peuvent être atteints. Les ganglions peuvent paraître sensibles et fermes à la palpation.

Il faut rechercher par l'interrogatoire la notion de contagement tuberculeux, celle de griffures récentes d'un chat, etc.

3.1. 1- les lymphadénites granulomateuses nécrosantes (La tuberculose) :

Elle est définie par la présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires centrés par de la nécrose caséuse et entourés par une couronne lymphocytaire. La nécrose caséuse se présente comme une substance grumeleuse anhisto éosinophile.

Les granulomes sont multiples, de taille variable, souvent confluents et entourés d'un réseau réticulinique assez dense.

C'est la nécrose caséuse qui permet d'affirmer la tuberculose.

Les lésions évoluent dans le temps, débutant par une réaction inflammatoire non spécifique, suivi par l'apparition du granulome inflammatoire puis la nécrose. Le granulome peut régresser ensuite et la nécrose se calcifie.

Ainsi, le diagnostic à la phase caséo-folliculaire permet de poser le diagnostic avec certitude; pour les autres phases, le diagnostic peut être tout au plus évoqué.

3.1. 2- Les lymphadénites granulomateuses abcédées :

Elles sont définies par la présence de granulomes épithélioïdes centrés par des micro-abcès. Ces foyers histiocytaires sont confluents de taille variable, centrés par des polynucléaires neutrophiles.

Les histiocytes épithélioïdes se disposent en palissades. Les cellules géantes sont rares.

Ces foyers s'accompagnent de modifications non spécifiques sinusales et pulpaire.

Étiologie :

Les étiologies sont diverses : yersiniose, tularémie, maladie des griffures de chat, maladie de Nicolas Favre...

La maladie des griffures de chat sont dues à *Bartonella henselae* porté par les griffes de chat, mais aussi d'autres animaux, des piqûres d'insectes, de ronces ou d'épines... L'origine féline est retrouvée dans environ 80 % des cas, mais lorsque l'adénopathie axillaire ou inguinale apparaît, la lésion initiale a en général disparu. Elle est plus fréquente chez l'enfant.

La maladie de Nicolas-Favre est une maladie vénérienne (sexuellement transmissible) et atteint préférentiellement les ganglions inguinaux des sujets jeunes. Il s'agit généralement d'une chlamydiae.

3.1. 3- Les lymphadénites granulomateuses non nécrosantes :

Elles montrent un remplacement partiel ou complet du parenchyme ganglionnaire par des granulomes inflammatoires qui renferment des histiocytes épithélioïdes et des cellules géantes. Une hyperplasie folliculaire est souvent associée à ces granulomes.

Étiologie :

Les étiologies sont variables : sarcoïdose, granulome à corps étranger, syphilis, yersiniose, lèpre tuberculoïde, mycobactériose débutante, drainage d'un cancer...

3.2- LA TOXOPLASMOSE :

Clinique :

C'est une maladie du sujet jeune. Elle se manifeste fréquemment par des adénopathies isolées découvertes fortuitement ou associées à une altération très discrète de l'état général. Les ganglions peuvent siéger dans toutes les aires, mais occupent préférentiellement les chaînes occipitales et jugulo-carotidiennes.

Histologie :

Les lésions ont été décrites la première fois par Piringer-Kuchinka.

Des cellules épithélioïdes sont présentes de façon isolée ou en amas dans les territoires interfolliculaires, sur le bord ou dans les centres clairs des follicules. Il n'y a pas de nécrose ni de cellules géantes. Il s'y associe une hyperplasie folliculaire.

Il est exceptionnel de reconnaître le kyste de *Toxoplasma gondii*.

Ce sont les tests sérologiques qui permettent d'affirmer le diagnostic.

3.3- LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE :

C'est une maladie liée à EBV (Epstein Barr virus).

Clinique :

Elle atteint les ganglions cervicaux des adolescents et des adultes jeunes.

C'est un syndrome qui associe une fièvre, une pharyngite, une lymphocytose sanguine périphérique et une splénomégalie.

Histologie :

Elle associe une hyperplasie folliculaire à une hyperplasie interfolliculaire avec une prolifération d'immunoblastes, de plasmocytes et de lymphocytes plasmocytoides.

Des cellules au noyau proéminent sont souvent présentes. Ces cellules peuvent ressembler aux cellules de Reed-sternberg qu'on observe dans le lymphome de Hodgkin.

3.4- LES ADENITES POST-VACCINALES :

Elles sont rares, mais posent des problèmes diagnostiques des plus difficiles, d'où l'importance des renseignements cliniques pour le pathologiste.

Microscopiquement, elles associent une augmentation des immunoblastes, une hyperplasie diffuse ou folliculaire, des éosinophiles parfois abondants et des mastocytes.

3.5- LES ADENITES VIRALES

Les aspects sont variables selon le virus mis en cause. Au cours d'une infection par un herpès virus, des inclusions intranucléaires volumineuses peuvent être observées dans les cellules, mais elles doivent être recherchées attentivement. L'infection par le virus d'immunodéficience humaine donne des modifications parfois d'interprétation difficile pour le pathologiste.

3.6- LA MALADIE DE CASTLEMAN

Elle se caractérise histologiquement par :

- Un aspect en bulbe d'oignon des follicules, car les lymphocytes se rangent en cercles périconcentriques autour des follicules
- Un appauvrissement des centres germinatifs en cellules qui laisse paraître les vaisseaux de façon proéminente
- Un infiltrat plasmocytaire des territoires interfolliculaires

On distingue trois formes anatomo-cliniques. La forme hyaline vasculaire atteint surtout les sujets jeunes. Elle prédomine dans les ganglions médiastinaux, mais peut atteindre les ganglions superficiels. C'est une maladie isolée de bon pronostic. La forme localisée atteint les sujets de tout âge. Elle siège dans un groupe limité de ganglions abdominaux. Elle s'accompagne de signes systémiques et d'une perturbation du bilan biologique. Son évolution est favorable. La forme généralisée atteint les sujets âgés. Elle est diffuse. Elle s'accompagne de signes systémiques et d'une perturbation du bilan biologique. Elle est de mauvais pronostic.

3.7- LES AUTRES LYMPHADENITES & LYMPHADENITES RARES

On citera les lymphadénopathies dermatopathiques (qui se développent dans les territoires de drainage de lésions prurigineuses), lymphadénites parasitaires, lymphadénites mycosiques, lymphadénopathies des états dysimmunitaires et/ou auto-immuns...

- **La lymphadénite nécrosante de Kikuchi-Fujimoto** atteint particulièrement la femme jeune. C'est une adénite qui évolue sur plusieurs mois, mais qui guérit spontanément. Microscopiquement, elle peut simuler à certaines phases de la maladie un lymphome. Une maladie lupique doit toujours être recherchée.
- **La maladie de Rosai-Dorfman** est une maladie des jeunes enfants, en particulier de race noire. Les adénopathies sont souvent multiples et bilatérales non douloureuses. Il s'y associe une fièvre, une hyperleucocytose, et une hypergammaglobulinémie. C'est une maladie souvent mortelle. Microscopiquement, les sinus médullaires sont distendus par une population lymphoïde mixte dont la cellule la plus caractéristique est l'histiocyte macrophage qui phagocyte des globules rouges ou des lymphocytes viables (empéripolèse).

LE LYMPHOME DE HODGKIN

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir le lymphome de Hodgkin
- 2- Exposer les moyens d'étude anatomopathologiques des lymphomes de Hodgkin
- 3- Décrire la cellule de Reed Sternberg
- 4- Reconnaître les formes histopathologiques du lymphome de Hodgkin par leurs particularités anatomocliniques
- 5- Comparer les signes histologiques et immunohistochimiques du lymphome de Hodgkin classique et du lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
- 6- Expliquer brièvement le rôle de l'EBV dans la genèse du lymphome de Hodgkin et préciser les moyens permettant sa détection

1- INTRODUCTION- DÉFINITION

Décrite par Thomas Hodgkin en 1832, le lymphome de Hodgkin (LH), initialement appelé lymphome de Hodgkin (MDH), est une hémopathie maligne qui se distingue des autres lymphomes par :

- Sa présentation clinique essentiellement ganglionnaire. En effet, les atteintes extra ganglionnaires, à l'exception de la moelle osseuse, de la rate et du foie sont très rares.
- Ses constituants cellulaires : les cellules néoplasiques (cellules de Reed Sternberg et ses variantes) sont minoritaires (moins de 10 % des cellules observées dans les ganglions hodgkiniens) et s'accompagnent d'un granulome inflammatoire non néoplasique.

La démonstration de la nature lymphoïde B de la cellule de Reed-Sternberg, a conduit à inclure le lymphome de Hodgkin dans les classifications récentes des lymphomes et à proposer la dénomination lymphome de Hodgkin.

La classification adoptée dans ce cours est celle de l'OMS 2008 (dernière actualisation) qui distingue 2 entités clinicopathologiques différentes sur les plans clinique, évolutif, morphologique et immunocytogénétique. Ces 2 formes sont :

- Le lymphome de Hodgkin « classique » qui comprend 4 sous types histologiques :
 - sclérose nodulaire
 - à cellularité mixte
 - avec déplétion lymphocytaire
 - riche en lymphocytes
- Le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire encore appelé paragranelome de Poppema et Lennert.

2. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

2.1- MATERIEL ET MOYENS D'ETUDE

Le diagnostic du LH exige une biopsie ganglionnaire (la cytologie n'est pas suffisante). Une biopsie chirurgicale

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

est préférable à une ponction-biopsie à l'aiguille. Il faut éviter de prélever les ganglions de petite taille et les ganglions inguinaux qui souvent ne présentent que des modifications réactionnelles non spécifiques.

Occasionnellement, le diagnostic est posé sur une biopsie médullaire ou sur une biopsie hépatique. Dans tous les cas, les investigations ultérieures permettent de mettre en évidence des ganglions superficiels ou profonds.

Le ganglion doit être submergé dans le fixateur (formol) immédiatement après son exérèse chirurgicale.

Si le diagnostic de LH est posé dans la majorité des cas avec les moyens techniques classiques (coloration à l'hématéine éosine), une confirmation par l'étude immunohistochimique reste toujours indispensable.

2.2- MACROSCOPIE

Les ganglions atteints de LH sont habituellement augmentés de volume. La consistance est variable selon le degré de la fibrose qui entraîne une fermeté du ganglion et donne un aspect nodulaire (formes scléronodulaires). Des foyers de nécrose peuvent être présents.

La rate envahie peut être de volume normal ou légèrement augmenté.

2.3- HISTOPATHOLOGIE STANDARD

On définit deux formes principales :

- le lymphome de Hodgkin classique
- le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (paragranelome de Poppema et Lennert)

Le diagnostic positif repose sur :

- La destruction partielle ou totale de l'architecture histologique normale du ganglion
- La présence de cellules de Reed-Sternberg et/ou ses variantes
- Un environnement cellulaire fait d'une population réactionnelle (non tumorale).

Plusieurs types de cellules tumorales peuvent être observés, les cellules de Reed-Sternberg et ses variantes

observées des les LH classique et les cellules lymphohistiocytaires observées dans les LH nodulaire à prédominance lymphocytaire.

a- Les cellules de Reed-Sternberg : ce sont des cellules de grande taille au noyau typiquement bilobé ou multilobé avec dans chaque lobe un volumineux nucléole de grande taille (de la taille d'un lymphocyte), acidophile entouré d'un halo clair. Une variante mononucléé de la cellule de Reed-Sternberg appelée **cellule de Hodgkin** est souvent présente.

b- Les cellules lacunaires : elles s'observent dans les LH de type sclérose nodulaire. Elles présentent également des noyaux multilobés, mais leur nucléole est souvent plus petit que celui des cellules de Reed-sternberg. Elles se caractérisent par leur cytoplasme abondant pâle rétracté sous l'effet de la fixation au formol.

c- Les cellules lympho-histiocytaires ont un aspect caractéristique : grandes avec un noyau volumineux clair, polylobé (« pop-corn ») comportant plusieurs petits nucléoles souvent de siège périphérique et dépourvu d'un halo clair péri nucléaire. Elle s'observe dans le paragranulome nodulaire de Poppema et Lennert.

2.4. ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE

Les cellules de Reed-Sternberg et ses variantes (cellules lacunaires et de Hodgkin) sont CD15+ dans 80 % des cas, CD30+ dans plus de 90 % des cas, CD45- et EMA-.

La positivité de CD30 et CD15 est paranucléaire (correspondant à la région de golgi), cytoplasmique et/ou membranaire.

L'expression des antigènes B n'exclut pas le diagnostic de MDH, il s'agit d'une expression inconstante et d'intensité variable. Cependant, l'absence de CD15 et de CD30 associée à l'expression de CD20 doit faire rediscuter le diagnostic.

Dans les cas EBV+, les cellules tumorales expriment la protéine de latence membranaire LMP1.

Les cellules lymphohistiocytaires sont CD20+, CD45+, EMA+, CD15- et CD30-. De plus, la recherche de l'EBV est toujours négative (LMP1- et EBER-)

3. FORMES HISTOPATHOLOGIQUES

3.1- LYMPHOME DE HODGKIN CLASSIQUE

a- La forme nodulaire sclérosante

C'est la forme la plus fréquente (60-80 % des LH).

Elle est plus fréquente chez les adolescents et les adultes jeunes, mais peut atteindre tous les âges. Le médiastin et les sites supra diaphragmatiques sont souvent atteints.

Elle est caractérisée par la présence de cellules lacunaires et/ou une fibrose d'abondance variable. Le granulome inflammatoire est hétérogène fait de lymphocytes, histiocytes, plasmocytes, éosinophiles et neutrophiles. La nécrose n'est pas rare.

b- La forme à cellularité mixte

Elle représente 15-30 % des LH.

Elle est observée à n'importe quel âge.

Elle peut être observée dans un contexte d'immunosuppression (HIV et post transplantation)

L'envahissement du médiastin est moins fréquent que dans la forme nodulaire.

Les ganglions abdominaux et la rate sont fréquemment atteints.

Sur le plan histologique, l'infiltrat est habituellement diffus sans formation de bandes scléreuses. Les cellules de Reed-sternberg de type classique sont généralement aisément identifiées associées à plusieurs cellules de Hodgkin.

Le granulome d'accompagnement contient des lymphocytes, des histiocytes, des plasmocytes, des éosinophiles et des neutrophiles. Des amas de cellules épithélioïdes peuvent être observés.

c- La forme riche en lymphocytes

Elle représente 5 % des LH. La majorité des patients se présente à un stade I ou II. Elle se caractérise par sa pauvreté en cellules tumorales. Le granulome inflammatoire non néoplasique est composé en majorité de lymphocytes.

d- La forme à déplétion lymphocytaire

Elle est rare (<1 % des LH), elle atteint surtout les sujets âgés et immunodéprimés. L'histologie se caractérise par la richesse en cellules tumorales et son diagnostic nécessite une confirmation immunohistochimique pour éliminer un lymphome ou un sarcome.

3.2- LYMPHOME DE HODGKIN NODULAIRE A PREDOMINANCE LYMPHOCYTAIRE (paragranulome nodulaire de Poppema et Lennert)

C'est une forme rare (5 % des LH).

Elle atteint les hommes jeunes et se manifeste par des adénopathies périphériques cervicales ou axillaires localisées d'évolution très lente, mais avec de fréquentes rechutes.

Dans 5 à 10 % des cas, elle se transforme en lymphome B à grandes cellules.

Elle se caractérise par un envahissement du ganglion par un infiltrat vaguement nodulaire fait de petits lymphocytes B (non tumoraux) mêlés à un nombre variable de cellules « lympho-histiocytaires ». Les cellules de Reed-sternberg sont toujours absentes.

4. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Les diagnostics différentiels se posent différemment selon les types histologiques. Il s'agit de :

1. éliminer un processus réactionnel viral, EBV induit ou autre
2. éliminer un lymphome non Hodgkinien (le lymphome anaplasique, le lymphome B riche en cellules T et histiocytes, et moins souvent, un lymphome T mature périphérique non spécifique ou de type angio-immunoblastique)
3. écarter un processus malin non lymphomateux.

Dans les cas difficile, le diagnostic est facilité par les résultats de l'immunohistochimie.

5. ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DU LYMPHOME DE HODGKIN CLASSIQUE

Les études phénotypiques et génotypiques récents favorisent l'hypothèse que le lymphome de Hodgkin classique s'intègre dans le spectre des proliférations lymphoïdes B clonales et dérive d'une cellule centro-folliculaire pré-apoptotique.

5.1- LYMPHOME DE HODGKIN ET VIRUS EPSTEIN-BARR

La présence de virus Epstein-barr dans le lymphome de Hodgkin est maintenant bien établie.

Les études génomiques ont montré que l'ADN viral est présent sous une forme épisomal monoclonal, antérieure à la multiplication clonale des cellules tumorales. Il est d'ailleurs généralement présent dans les différentes localisations et les récurrences de la maladie.

L'EBV mis en évidence dans les cellules de Reed-Sternberg présente une latence de type II : elles expriment EBER, LMP1, EBNA1 et non EBNA2. Le LMP1 agit en oncogène avec un effet anti-apoptotique.

Le LMP1 peut être détecté par immunohistochimie sur coupes en paraffine, mais la méthode la plus sensible est la détection par hybridation in situ des ARN EBER (Epstein-Barr virus latency-associated RNA).

Le pourcentage de cellules tumorales infectées par EBV est variable selon le type histologique, l'âge et l'origine géographique des patients.

5.2- RÔLE DES CYTOKINES

Une sécrétion de diverses cytokines a été rapportée dans les LH, incluant l'interleukine 2(IL2), IL5, IL6, IL7, IL9, IL10, IL13, GM-CSF et TGF β . Certaines hyperexpressions de cytokines sont corrélées à un aspect spécifique tel que l'hyper éosinophilie et la sécrétion d'IL5, IL10 et la présence de protéine de latence d'EBV et TGF β avec une sclérose ganglionnaire.

LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS

Pre-requis

Histologie du ganglion normal

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Expliquer les bases de la classification des lymphomes non Hodgkiniens en morphologie standard
- 2- Expliquer les bases de la classification des lymphomes non Hodgkiniens en immunohistochimie
- 3- Poser l'indication d'un panel d'immunohistochimie selon le type de lymphome
- 4- Justifier la nécessité d'une étude en biologie moléculaire selon la difficulté diagnostique
- 5- Réunir les arguments cliniques compatibles avec chaque type de lymphome
- 6- Comparer les potentiels évolutifs des différents types de lymphomes
- 7- Distinguer les principales caractéristiques morphologiques des différents types de lymphome

INTRODUCTION

Les lymphomes non Hodgkiniens sont des proliférations malignes des cellules lymphoïdes.

Leur classification a évolué avec les techniques d'immunohistochimie et de biologie moléculaire, sous l'impulsion de progrès thérapeutiques avec des traitements de plus en plus spécifiques.

C'est la classification OMS 2008 qui est actuellement en vigueur. Elle se base sur des données morphologiques, immunohistochimiques et éventuellement de biologie moléculaire et définit de véritables entités anatomo-cliniques.

Ce cours n'aborde les détails morphologiques que superficiellement, mais incite à une connaissance des contextes cliniques et des impératifs diagnostiques des différents types de lymphomes.

1. PRINCIPES DE LA CLASSIFICATION HISTOPATHOLOGIQUE

1.1- LA MORPHOLOGIE STANDARD

Elle se base sur l'architecture de la prolifération (diffuse et/ou nodulaire) ainsi que la taille des cellules (petites/moyennes/grandes).

La description des contours nucléaires, présence de nucléole(s)... sont des éléments de moindre importance. Au terme de cette analyse, une proposition de classification basée sur un équivalent cellulaire normal peut être énoncée. Celle-ci nécessitera obligatoirement un complément immunohistochimique, par contre, l'étude en biologie moléculaire n'est généralement pas indispensable.

1.2- L'IMMUNOHISTOCHEMIE

Elle permet de rechercher divers antigènes qui sont des marqueurs de différenciation permettant de définir des stades dans la différenciation et la maturation des cellules lymphoïdes.

On utilise un panel d'anticorps, c'est-à-dire qu'on teste plusieurs anticorps parfois antagonistes pour confirmer le résultat. Il convient de différencier deux grands groupes phénotypiques : les lymphomes B (80 %) et les lymphomes T (20 %) ; les lymphomes avec expression double (biphénotypique) ou nulle sont très rares.

Dans chacun de ces groupes, d'autres anticorps pourront être testés pour un sous-typage.

Ainsi, dans le groupe des lymphomes B, on distingue deux groupes :

- les lymphomes à grandes cellules B pour lesquels il n'est généralement pas nécessaire d'étudier d'autres anticorps
- les lymphomes à petites cellules B pour lesquels il est nécessaire de compléter l'étude par d'autres anticorps

Dans le groupe des lymphomes T, le complément d'immunohistochimie sera envisagé pour quelques entités particulières.

Plusieurs anticorps sont disponibles.

Les principaux antigènes associés aux lymphocytes B sont CD20 et CD79a.

Pour les lymphocytes T, les anticorps sont plus diverses avec à leur tête CD3, mais aussi CD5, CD4, CD8... Il est à noter que CD 5 marque aussi une sous-population B (les cellules dites du manteau).

En pratique, le panel de base utilise deux anticorps : CD20 (marqueur B) et CD3 (marqueur T). Les autres anticorps sont étudiés selon les suggestions de l'examen standard. D'autres anticorps (Ki67, Bcl2) ont une valeur pronostique, mais ne sont pas obligatoires.

1.3- LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Elle permet de mettre en évidence des réarrangements de gènes codant pour les Ig et les récepteurs alfa/bêta et gamma/delta.

Son apport peut se faire pour le typage du lymphome, mais il peut aussi être le seul outil pour démontrer le caractère malin monoclonal de la prolifération; par exemple dans certains lymphomes folliculaires ou dans des lymphomes T, pour les distinguer de processus réactionnels (non tumoraux).

2. LYMPHOMES B

Les lymphomes B représentent près de 80 % des LNH. Ils sont divisés en deux grands groupes : les tumeurs se développant à partir des éléments précurseurs B : ce sont les lymphomes et leucémies B lymphoblastiques (immatures) et les proliférations dérivées des lymphocytes B périphériques (matures).

2.1- LYMPHOMES B IMMATURES : Lymphome / leucémie aiguë lymphoblastique B

Ces lymphomes correspondent aux lymphomes développés à partir des précurseurs B. Ils représentent moins de 5 % des LNH.

Corrélation anatomo-clinique :

Les lymphomes lymphoblastiques B sont plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte. Il existe le plus souvent, une infiltration de la moelle et du sang (forme leucémisée), mais près de 20 % des cas se présentent sous forme de tumeurs solides localisées. Cette affection agressive (LNH de haut grade de malignité), peut être curable surtout chez les enfants.

Morphologie :

Les lymphoblastes sont de taille intermédiaire. Les mitoses sont habituellement nombreuses. Seul l'immunohistochimie permet de distinguer cette entité du lymphome lymphoblastique T. Immunophénotype : Ces tumeurs expriment TdT et CD10. L'expression du CD20 est inconstante, CD79a, autre marqueur de la lignée B, d'expression plus précoce est l'anticorps qui permet de démontrer le caractère B.

2.2- LYMPHOMES B MATURES :

2.2. 1- Lymphome B diffus à grandes cellules

Ces lymphomes sont les plus fréquents des lymphomes malins. Ils représentent 30 à 40 % des lymphomes de l'adulte.

Corrélation anatomo-clinique :

L'âge médian de survenue est de 60 ans, mais ces tumeurs peuvent s'observer à toute âge, même chez l'enfant. La majorité des patients se présentent avec une volumineuse masse de croissance rapide. Les localisations extra ganglionnaires sont fréquentes (40 % des cas). Ces lymphomes sont agressifs, mais potentiellement curables avec les chimiothérapies actuelles.

Histopathologie

Il s'agit d'une prolifération d'architecture diffuse composée de cellules de grande taille, à noyau fortement nucléolé et à cytoplasme basophile. Ces cellules correspondent soit à des centroblastes, soit à des immunoblastes.

La mise en évidence d'une expression par le CD20 suffit pour l'étude immunohistochimique. La forte expression de bcl-2 et un pourcentage élevé de cellules Ki67+ seraient associés à un mauvais pronostic.

On décrit une variante particulière dans laquelle les cellules B malignes sont minoritaires par rapport aux cellules T réactionnelles (c'est-à-dire non néoplasiques); cette forme particulière est dénommée « lymphome B riche en lymphocytes T »

2.2. 2- Lymphomes B à petites cellules

Il s'agit de plusieurs entités différentes qui nécessitent une étude immunohistochimique avec un panel élargi d'anticorps.

•Lymphome lymphocytaire / Leucémie lymphoïde chronique B (LLC B) :

Ils représentent près de 10 % des LNH.

Morphologie :

Ces proliférations sont principalement constituées de lymphocytes de morphologie banale avec des noyaux ronds à chromatine grossièrement condensée, où les nucléoles sont habituellement non visibles. Cependant, il existe toujours des zones plus claires, faites de cellules de plus grande taille : les prolymphocytes et para-immunoblastes. Ces zones, encore appelées centres prolifératifs, donnent à la prolifération un aspect pseudo folliculaire. L'augmentation du nombre des cellules de grande taille doit faire craindre une évolution plus agressive par une transformation en un lymphome à grandes cellules.

Immunophénotype : Les lymphocytes expriment plusieurs antigènes B (CD20, CD79a).

L'expression de l'antigène T CD5 est une des particularités de ces cellules qui sont également positives pour les antigènes CD23. En pratique, la détection de CD23 peut être utile pour différencier ces proliférations des lymphomes du manteau qui sont CD5+, mais CD23-.

Dans les lymphomes lymphocytiques, moins de 5 % des cellules sont en cycle marquées par l'anticorps Ki-67. Corrélation anatomo-clinique :

Ces proliférations surviennent chez le sujet âgé et correspondent dans 90 % des cas à une LLC avec infiltration médullaire. Les LLC et lymphomes lymphocytiques ont une évolution lente, mais ne sont pas curables avec les traitements actuels.

Une transformation en lymphome B diffus à grandes cellules (syndrome de Richter) ou la survenue d'un second cancer s'observe dans environ 10 % des cas.

•Lymphome des cellules du manteau

Morphologie :

Infiltration par des cellules petites ou moyennes à noyaux irréguliers, typiquement encochés ou clivés, avec une chromatine plus fine que celle des lymphocytes, au sein de laquelle on distingue un nucléole de petite taille. Les cytoplasmes sont réduits et peu visibles.

La plupart de ces tumeurs sont d'architecture diffuse.

Cependant, les tumeurs d'aspect vaguement nodulaire avec follicules lymphoïdes résiduels ne sont pas rares.

Immunophénotype :

Ces tumeurs expriment les antigènes B, CD5 et cycline D1 (ou protéine bcl-1). Cette dernière qui joue un rôle important dans le cycle cellulaire, n'est pas exprimée par les cellules lymphoïdes normales et constitue un bon marqueur de ces lymphomes.

Corrélation anatomo-clinique :

Ces tumeurs s'observent surtout chez les sujets âgés, avec une nette prédominance chez les hommes. Des localisations multiples sont habituellement présentes lors du diagnostic (ganglions, rate, anneau de Waldayer, sang, moelle); dans l'intestin, elles réalisent parfois un tableau de polypose lymphomateuse.

Les lymphomes développés à partir des cellules du manteau sont modérément agressifs, mais incurables avec les traitements actuellement disponibles.

• **Lymphome folliculaire (lymphome centrofolliculaire)**

Les lymphomes folliculaires représentent 25 à 40 % des LNH dans les pays occidentaux, mais leur fréquence est beaucoup plus faible en Tunisie.

Morphologie :

L'architecture en général folliculaire de ces lymphomes est due à la présence de réseaux de cellules folliculaires dendritiques comparables aux réseaux des follicules lymphoïdes normaux. En cours d'évolution, des zones d'aspect diffus peuvent apparaître.

Les follicules lymphomateux sont constitués par une population prédominante de centrocytes identifiables à leur noyau encoché et anguleux associés à quelques centroblastes.

Immunophénotype:

Ces tumeurs expriment les antigènes B, CD10, mais sont dépourvues des antigènes CD5.

Une autre particularité des lymphomes folliculaires est la présence de l'oncoprotéine bcl-2 qui confère aux cellules lymphomateuses un avantage de survie en les protégeant contre l'apoptose. Plus de 85 % des lymphomes folliculaires expriment la protéine bcl-2 alors qu'elle est absente dans les follicules réactionnels (intérêt dans le diagnostic différentiel entre lymphome et hyperplasie folliculaire).

Corrélation anatomo-clinique :

Les lymphomes folliculaires affectent avec une fréquence comparable les hommes et les femmes. La majorité des patients présentent des localisations multiples lors du diagnostic (ganglions, rate et moelle). Leur évolution est lente, mais ces tumeurs sont en général incurables avec les traitements actuels. Une progression vers un lymphome B diffus à grandes cellules peut s'observer.

• **Lymphome de la zone marginale :**

Ce sont des lymphomes qui reproduisent les cellules de la zone marginale. L'OMS a individualisé 3 variétés distinctes :

- Lymphome de la zone marginale développé à partir des cellules lymphoïdes associées aux muqueuses (lymphomes de type MALT), fréquente dans l'estomac

- Lymphome de la zone marginale splénique (rare)

- Lymphome de la zone marginale ganglionnaire (rare)

La prolifération lymphomateuse est constituée de cellules d'allure centrocytique. Comme elle ressemble aux lymphomes du manteau et lymphome folliculaire, c'est l'immunohistochimie qui va trancher.

• **La leucémie à tricholeucocytes :**

Cette variété représente moins de 1 % des LNH.

Elles se caractérisent par la prolifération de tricholeucocytes ; se présentent comme des cellules lymphoïdes de petite taille, à noyau irrégulier, indenté et à cytoplasme abondant et pâle. Les prolongements qui leur valent leur appellation ne sont visibles qu'en cytologie.

Cette affection s'observe chez l'adulte. Sa présentation est assez stéréotypée : splénomégalie avec neutropénie, anémie.

L'évolution est lente, mais accompagnée d'infections. Des rémissions cliniques prolongées sont obtenues avec les traitements actuels.

2.2. 3- Autres lymphomes B

• **Lymphome lymphoplasmocytaire (immunocytome)**

Il représente à 2 % des LNH.

Morphologie :

Prolifération diffuse faite de lymphocytes, soit de morphologie banale, soit avec différenciation plasmocytaire. Cette prolifération correspond typiquement au tableau de la macroglobulinémie de Waldenström.

Corrélation anatomo-clinique :

Ces proliférations d'évolution lente surviennent chez des sujets âgés présentant des adénopathies, une infiltration médullaire et une splénomégalie. Une IgM monoclonale sérique avec syndrome d'hyperviscosité est notée dans la majorité des cas.

Ces lymphomes ne sont pas curables avec les traitements actuels. Une transformation en lymphome B diffus à grandes cellules peut survenir.

• **Plasmocytome - Myélome multiple - Maladie de Kahler**

Ces tumeurs sont, soit disséminées et correspondent à la maladie de Kahler, soit localisées et l'on parle alors de plasmocytome.

Morphologie

Ces tumeurs sont constituées de plasmocytes soit peu atypiques, soit au contraire immatures, d'allure plasmoblastique.

Immunophénotype

Dans la majorité des cas, il existe des Ig cytoplasmiques monotypiques, surtout IgG ou IgA, mais parfois seule une chaîne légère est sécrétée (myélome à chaîne légère). A l'exception de la molécule CD79a, ces tumeurs n'expriment pas les autres antigènes B. Le marqueur le plus utile au diagnostic est CD138.

• **Lymphome de Burkitt**

Ce type de lymphome s'observe à l'état endémique en Afrique équatoriale et survient de façon sporadique en Europe et en Amérique du Nord.

Morphologie

Ces tumeurs sont assez monotones, faites de cellules cohésives, de taille moyenne et à cytoplasme assez basophile contenant des vacuoles lipidiques bien visibles sur les empreintes. Les mitoses sont nombreuses et la prolifération est parsemée de macrophages à corps tingibles (aspect en « ciel étoilé »).

Génotype translocation t (8; 14) +++

Corrélation anatomo-clinique :

Le lymphome de Burkitt s'observe surtout chez les enfants, plus souvent chez les garçons. Dans les cas africains, la tumeur touche le plus souvent les os de la face, notamment la mâchoire. Dans les cas sporadiques, comme en Tunisie, la majorité des patients se présentent avec une masse abdominale en général en rapport avec une tumeur localisée à la partie distale de l'iléon, du cæcum et/ou du mésentère. D'autres localisations sont possibles, notamment ovariennes et rénales.

Le lymphome de Burkitt est une tumeur très agressive, mais curable, notamment chez les enfants.

••Lymphomes B rares:

Dans ce groupe figurent le lymphome médiastinal à grandes cellules B, les lymphomes intravasculaires et les lymphomes anaplasiques B

3. LYMPHOMES T

Ils représentent 20 % des lymphomes.

On distingue comme pour les lymphomes B, les formes matures et les immatures.

Le lymphome lymphoblastique T ne présentent pas de particularité morphologique par rapport à son équivalent B. Son diagnostic se fait par immunohistochimie. C'est typiquement un lymphome de l'enfant qui atteint fréquemment les ganglions médiastinaux.

Les lymphomes T matures sont généralement de mauvais pronostic à l'exception du lymphome anaplasique.

Leur diagnostic peut être difficile pour 2 raisons : le monomorphisme des cellules tumorales manque souvent et un granulome inflammatoire peut s'associer à la prolifération tumorale.

Les deux principaux lymphomes T sont le lymphome T SAI (sans autre indication) et le lymphome T de type angioimmunoblastique.

Le lymphome T anaplasique atteint aussi bien l'enfant que l'adulte. Il présente plusieurs aspects morphologiques posant un problème diagnostique différentiel qui va du lymphome de Hodgkin à la métastase. Ce lymphome co-exprime CD30 et EMA. Il se caractérise par l'expression d'un anticorps qui lui est spécifique : ALK (anaplastic lymphome kinase) souvent en rapport avec une translocation t (2,5), mais cette expression n'est pas constante.

DCEM1

**HEMATOLOGIE
CLINIQUE
ET BIOLOGIQUE
ONCOLOGIE**

ONCOLOGIE

ÉPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1/ Définir l'épidémiologie descriptive, l'épidémiologie analytique et l'épidémiologie d'intervention.
- 2/ Définir le taux de mortalité et le taux de morbidité.
- 3/ Citer les méthodes utilisées en épidémiologie
- 4/ Citer quelques exemples de variations de fréquences des cancers en fonction de différents facteurs (âge, sexe....).
- 5/ Citer les facteurs de risque ou de carcinogénèse.

1/- DÉFINITION - GÉNÉRALITÉS

1/- ÉPIDÉMIOLOGIE :

L'épidémiologie est l'étude de la fréquence, de la répartition et des causes des cancers dans les populations humaines.

L'épidémiologie moderne des cancers est subdivisée selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en 3 branches :

- L'épidémiologie descriptive : c'est l'étude de la distribution des cancers dans les populations humaines, ainsi que des influences qui déterminent cette distribution (âge, sexe, ethnique...).
- L'épidémiologie analytique : c'est l'analyse de l'existence des relations entre un cancer et les facteurs pouvant jouer un rôle dans son déclenchement.
- L'épidémiologie d'intervention : c'est l'évaluation de l'effet d'une action préventive ou curative sur la santé d'un groupe d'individus (essai thérapeutique).

Ainsi l'épidémiologie apporte les connaissances qui permettent d'orienter les actions de santé et ceci grâce aux progrès réalisés dans la compréhension de la carcinogénèse, mais aussi dans la prévention et le traitement de la maladie cancéreuse (exemple : le cancer de l'estomac).

2/- MORTALITÉ - MORBIDITÉ :

L'enregistrement systématique de tous les cancers s'est développé à partir de 1950 et a permis d'établir des systèmes de mesure pour apprécier la fréquence des cancers. Il s'agit de la détermination du taux de mortalité qui est le taux de décès annuel et du taux de morbidité ou incidence. Ces taux se définissent comme suit :

$$\text{Mortalité} = \frac{\text{nombre de décès} / \text{zone géographique} / \text{année}}{\text{population annuelle moyenne dans la zone}}$$

$$\text{Morbidity} = \frac{\text{nombre de nouveaux cas} / \text{zone géographique} / \text{année}}{\text{population annuelle moyenne dans la zone}}$$

Ces taux de mortalité ou de morbidité dans une population augmentent avec l'âge. Ainsi, dans 2 populations, l'une est plus vieille que l'autre, et dont les taux spécifiques par âge sont les mêmes, il y aura forcément moins de cas dans la population la plus jeune et par conséquent un taux brut plus faible. Pour annuler cet effet de l'âge, on calcule des taux standardisés sur l'âge.

3/- PRINCIPALES SOURCES DE DONNÉES :

a/ Les données de mortalité :

Elles sont obtenues à partir des certificats de décès recueillis à un niveau national permettant en principe un dénombrement des cas selon le siège initial du cancer, le sexe et l'âge. Or l'exactitude et la précision de ces certificats sont insuffisantes dans beaucoup de pays, rendant ainsi ces données très grossières et approximatives.

L'amélioration de la qualité des certificats de décès passe par une sensibilisation des médecins praticiens à l'importance des renseignements transcrits sur ces certificats. Il ne doit pas être, pour cela, considéré comme une simple formalité administrative.

b/ les données de morbidité :

Elles proviennent des résultats d'enquête, mais surtout des registres de cancers qui sont des structures organisées où l'on collecte tous les cas de cancers à partir des différents laboratoires d'anatomie pathologique dans le secteur privé et public soit à l'échelle nationale ou régionale.

Trois registres régionaux ont été mis en place en Tunisie en 1997 afin de collecter les cas de cancers dans le nord, le centre et le sud du pays.

Cet enregistrement recense :

- Tous les cas apparus au cours d'une année = Incidence ou fréquence des nouveaux cas.
- Tous les cas existants = Prévalence ou nombre de cas présents.

4/ - MÉTHODES EN ÉPIDÉMIOLOGIE :

Les études en épidémiologie peuvent être menées de différentes manières :

a/ Les enquêtes cas-témoins (Etudes rétrospectives) :
C'est la comparaison des caractéristiques personnelles de sujets ayant un cancer d'une localisation donnée à celle de sujets indemnes de ce cancer (exemples : cancer du sein et cancer du col utérin). Ces études sont utilisées pour la recherche des facteurs de risque.

b/ Les enquêtes de cohortes (Etudes prospectives) :
C'est le recueil d'un certain nombre d'information sur tous les sujets appartenants à un groupe dont les caractéristiques sont définies à l'avance et suivis de façon prospective.
On étudie ensuite l'incidence du cancer dans chaque sous groupe défini au départ. Ce type d'enquête nécessite plusieurs années d'étude.

c/ Les études d'intervention :
C'est le fait de vérifier une hypothèse suggérée par d'autres études en étudiant les conséquences des variations d'exposition à un facteur de risque donné ou des variations dans le comportement des sujets au cours du temps.
C'est l'exemple de prédire une augmentation de la mortalité par cancer du poumon chez la femme puisque le tabagisme féminin a considérablement augmenté depuis 35 ans.

d/ Les études des variations de fréquence :
C'est l'analyse de l'effet de certains facteurs (âge, sexe, pays, profession, classe sociale...) que l'on soupçonne favoriser l'apparition de la maladie et constituer un facteur de risque. C'est le type d'étude qu'on développera ici.

II/- VARIATION DE LA FREQUENCE DES CANCERS OU ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE.

1/ - VARIATION SELON LE SEXE :

La fréquence de la plupart des cancers varie selon le sexe. Certains cancers affectent avec la même fréquence les deux sexes, donnant un sex-ratio égale à 1 ou proche de 1. Ainsi cette relation est stable pour le rétinoblastome, par exemple, qui est aussi fréquent dans les 2 sexes, dans tous les pays (sex ratio = 1) ou le cancer de l'estomac, qui est une fois et demi à deux fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (sex ratio = 1,5 à 2).
Pour d'autres localisations au contraire, la relation est très variable. En effet, on note une surmortalité masculine (par rapport aux femmes) pour les localisations suivantes : larynx, bouche, pharynx, œsophage et poumon. A l'opposé le cancer de la thyroïde, le cancer épidermoïde de la marge anale et le cancer du sein (sex ratio = 0,01) sont plus fréquents chez la femme.

2/- VARIATION EN FONCTION DE L'ÂGE :

La mortalité augmente en fonction de l'âge.

Age (ans)	0 - 4	35 - 54	55 - 74	> 75
Hommes	2,1 %	27,5 %	31,3 %	18,6 %
Femmes	2 %	36,7 %	30,2 %	12,6 %

* données françaises

La mortalité par cancer représente environ 20 % de la mortalité générale.

Elle dépasse 30 % dans la tranche d'âge 35-54 ans chez la femme (36,7 %) et 55-75 ans chez l'homme (31,3 %) Après 75 ans, le pourcentage de mortalité par cancer revient à la moyenne normale.

Par ailleurs, pour certaines localisations, les pics de fréquence varient en fonction de l'âge : les rétinoblastomes et les néphroblastomes sont plus fréquents chez l'enfant, les tumeurs malignes du testicule sont plus fréquentes entre 20 et 30 ans, l'incidence du cancer du col utérin est maximale aux alentours de 50 ans, alors que celle du cancer de l'endomètre l'est à 60 ans.

3/ VARIATION AU COURS DU TEMPS :

Cette variation est mieux appréciée sur les données de mortalité.

On assiste à une augmentation considérable de la mortalité par cancer du poumon et des voies aéro-digestives supérieures, une stabilité relative pour les cancers de l'œsophage et de la prostate et enfin une diminution nette pour le cancer de l'estomac chez l'homme. Chez la femme, la mortalité par cancer du sein est en augmentation nette alors qu'elle est en diminution pour le cancer gastrique et du col de l'utérus comme le montre la comparaison des taux de mortalité entre 1954 et 1974 selon le tableau suivant :

$$\text{rapport} = \frac{\text{taux en 1974}}{\text{taux en 1954}} \quad \begin{array}{l} \text{si } > 1 \Rightarrow \uparrow \\ \text{si } < 1 \Rightarrow \downarrow \end{array}$$

Chez l'homme

	France	USA	Italie
Toutes localisations	1,4	1,2	1,4
Poumon	2,3	2,2	3,1
Œsophage	1,5	1,1	1,2

Chez la femme

	Angleterre	Italie
Toutes localisations	1,1	1,1
Poumon	2,3	1,7
Œsophage	1,2	1,4

Parallèlement on note une diminution de fréquence pour certaines localisations.

Chez l'homme

	Angleterre	France	USA	Japon
Estomac	0,7	0,6	0,5	0,9

4/ - VARIATION EN FONCTION DE LA LOCALISATION :

La fréquence des cancers varie en fonction de la localisation et du sexe.

Il ressort selon les données préliminaires du registre régional du nord de la Tunisie que :

Chez la femme, le cancer du sein occupe la première place (27,8 %), suivi des cancers colo-rectaux (7,5 %), du cancer du col de l'utérus (6,9 %),...

Ailleurs aux USA, Norvège et Suède l'ordre est le suivant : sein, colon - rectum..., col utérin.

Au Japon : estomac, utérus, sein.

Chez l'homme : le cancer du poumon arrive en premier puis colon - rectum, estomac et prostate aux USA.

En Espagne : estomac, VADS, bronches.

En Tunisie, les cancers les plus fréquents chez l'homme : poumon (24,1 %), vessie (9,9 %), peau (7,5 %), prostate (6,8 %), colon - rectum (5,9 %), larynx (5,5 %).....

5/ VARIATION SELON LA CATÉGORIE SOCIO-PROFESSIONNELLE :

La mortalité générale par cancer et la mortalité par cancer du poumon et du larynx sont deux fois plus importantes chez les ouvriers, employés et chez les ouvriers agricoles que chez les industriels, les professions libérales, gros commerçants et cadres supérieurs.

Les artisans, cadres moyens et agriculteurs occupent une place intermédiaire.

Cette surmortalité pour les catégories socio-professionnelles à bas revenu est encore plus importante pour le cancer de l'œsophage, de la bouche et du pharynx.

Mortalité par cancer chez les hommes de 50 - 54 ans

Catégorie socio-professionnelle	Poumon larynx	Œsophage pharynx	Tous cancers
Employés ouvriers	119	91	369
Ouvriers agricoles	98	105	315
Artisans, petit commerce	93	44	174
Cadre moyen	64	28	223
Agriculteurs exploitants	42	35	182
Industriel, Cadre sup, gros commerçants	46	15	154
Œsophage	1,5	1,1	1,2

* données françaises

6/ VARIATION EN FONCTION DE LA RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE :

Certains cancers ont une répartition variable en fonction du lieu géographique tel que le cancer du cavum qui est fréquent en Afrique du Nord et en Chine, mais est peu fréquent en Europe et aux USA ou encore le cancer du foie fréquent en Afrique ou en Asie et est peu fréquent en Occident.

Il en est de même des lymphomes du grêle où on distingue la forme méditerranéenne caractérisée pour son type diffus extensif et la forme occidentale où l'atteinte est segmentaire.

On note par ailleurs, qu'il y a 200 fois plus de cancer de la peau (essentiellement baso-cellulaire) en Australie, pays ensoleillé où la population à la peau très claire, qu'à Bombay, pays ensoleillé où la population à la peau très foncée.

A l'image des variations selon les pays, on note aussi une variation de fréquence selon les régions dans un même pays tel que pour la France par exemple où deux registres régionaux donnent un ordre de fréquence différent pour la même localisation : l'œsophage vient en premier dans le Calvados alors qu'il occupe le 6e rang dans la Marne. Ceci tient au fait que dans le Calvados la consommation d'alcool est très importante et on connaît bien le rôle de l'alcool dans la genèse du cancer de l'œsophage.

En Tunisie, l'incidence des cancers féminins dans le grand Tunis est 3 fois celle de Zaghuan.

Dans le même ordre d'idée, on note une variation de la fréquence de certains cancers en fonction de l'immigration. C'est ainsi que pour le cancer gastrique, fréquent au Japon on assiste à une diminution du risque de voir apparaître un cancer gastrique chez les Japonais allant vivre aux USA. Le taux de morbidité de ces Japonais immigrés tend à s'aligner sur celui des Américains vivants dans le même environnement.

La découverte de ces gigantesques variations a été le point de départ de la recherche de facteurs étiologiques et l'affirmation qu'une grande partie des cancers pourrait être évitée.

III - FACTEURS DE CARCINOGENESE

C'est l'épidémiologie analytique qui se base essentiellement sur les enquêtes qui ont permis de dégager un certain nombre de facteurs

1/- LE MILIEU PROFESSIONNEL :

Sir Percival Pott rapporte le premier en 1775 l'existence d'une relation entre un facteur de risque : la suie et le cancer du scrotum des ramoneurs. Il a fallu 140 ans pour découvrir l'agent responsable : le 3-4 benzopyrene contenu dans le goudron de houille manipulé par ces travailleurs.

Les autres exemples de facteurs professionnels : mine-rai radio-actif et poumon, colorant et vessie, aminante et mésothéliome pleural....

2/- LES RADIATIONS IONISANTES :

March rapporte en 1944 le taux élevé de décès par leucémie des radiologues.

Cette observation a été confirmée par l'étude des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki chez qui l'incidence des leucémies a été maximale en 1951 -1952, soit 6 à 7 ans après la fin de la guerre mondiale; la dose nocive étant estimée à 100 rads ou plus.

D'autres cancers ont été notés chez les mêmes survivants exposés 15 ans plus tard : thyroïde, glande salivaire, appareil digestif, arbre bronchique, sein et lymphome.

D'autres études ont rapporté le risque couru pour une irradiation à visée thérapeutique ou diagnostique.

Exemples :

- Les sarcomes radio-induits, 10 à 15 ans après un traitement par radiothérapie.
- Les cancers cutanés sur peau irradiée pour teigne dans l'enfance
- Les cancers du sein chez des tuberculeux après radiocopies pulmonaires à répétition.

Mais ces études comportent plusieurs biais.

3/- LES RAYONNEMENTS ULTRAVIOLETS :

Les U.V. sont responsables de l'augmentation de la fréquence des cancers cutanés et des mélanomes et il semble exister une relation plus nette depuis les modifications du comportement des individus vis à vis de l'ensoleillement durant les vingt dernières années. Les régions du corps touchées sont les régions exposées : visage, avant-bras, jambes.

Les cancers cutanés surviennent avec une plus grande fréquence chez les sujets à peau claire (blonds, roux). C'est ainsi que les incidences les plus élevées sont observées chez les Anglo-saxons vivants en Australie ou en Afrique du Sud.

Aux USA, les Causasiens ont 15 fois plus de cancers cutanés que les noirs.

Les épidémiologistes prédisent que le mélanome malin deviendra à l'aube du 3e millénaire le premier cancer de l'homme (rôle de la couche d'Ozone ?).

4/- LE TABAC :

De tous les facteurs de risque connus, le tabac est certainement celui qui cause le plus de cancers aujourd'hui dans le monde. De plus à cause de la longue période de latence, on peut prédire que l'épidémie des cancers causés par le tabac va continuer au moins jusqu'en 2005-2020 puisque sa consommation a augmenté.

La quantité quotidienne de tabac fumée et la durée du tabagisme jouent un rôle dans le risque de cancer, mais après l'arrêt du tabagisme, l'accélération du risque cesse.

Bien que depuis les années cinquante, la consommation de cigarettes soit à peu près stable en Grande Bretagne, l'on y observe depuis quelques années une diminution très nette de l'incidence du cancer du poumon imputable à une diminution de la quantité de goudron dans les cigarettes.

Une diminution analogue est observée aux USA. En France, le taux moyen de goudron est encore très élevé en 1985 et la mortalité par cancer bronchique continue d'augmenter même chez les hommes jeunes.

Au USA, la mortalité féminine par cancer des bronches tend à dépasser la mortalité par cancer du sein.

On considère que :

- 9/10 des cancers du poumon
 - 7/10 des cancers de la bouche, pharynx, larynx et œsophage
 - 4/10 des cancers de la vessie
 - 3/10 des cancers du pancréas,
- sont imputables au tabac. Le tabac est par ailleurs responsable du 1/4 des décès par cancer en France.

5/- L'ALCOOL ET LES FACTEURS ALIMENTAIRES :

L'alcool est impliqué avec certitude dans le cancer des VADS et de l'œsophage. Le rôle de l'alcool est plus difficile à préciser, car on n'a pu mettre en évidence aucun agent carcinogène dans l'alcool, par ailleurs, les déséquilibres alimentaires les déficiences protidiques ou vitaminiques liées à l'alcool jouent sans doute un rôle adjuvant, mais qui n'explique pas la totalité du risque.

D'autres facteurs présents dans l'alimentation ont été incriminés dans la genèse de certains cancers : les nitrosamines dans le cancer gastrique, l'aflatoxine dans

celui du foie, les amines aromatiques, les colorants dans le cancer de la vessie, les graisses animales et les cancers colo-rectaux...

Tous ces corps sont connus comme carcinogènes et il est probable que seuls ou associés, ils jouent un rôle dans l'apparition de certains cancers digestifs, mais aucune étude n'en a apporté la certitude.

6/- LES HORMONES, LES MÉDICAMENTS :

Une étude récente fait état d'un rôle favorisant de la pilule dans le développement du cancer du sein, si la contraception débute à un âge jeune, peu de temps après la puberté.

Il existe, par ailleurs, un risque connu de voir apparaître un cancer du vagin chez les filles dont la mère a reçu du Diethylstilbestrol pendant les 3 premiers mois de la grossesse.

L'utilisation d'œstrogènes après la ménopause comme pilule de jeunesse semble augmenter le risque de cancer de l'endomètre.

Quant aux hormones d'origine endogène, elles interviennent dans le cancer du sein et de l'endomètre à l'inverse du cancer du col où existe un environnement hormonal opposé; le rôle et le mécanisme de la cancérogenèse restent difficiles à préciser.

A l'inverse, la pilule contraceptive semble protéger contre le cancer de l'ovaire.

	Sein	Col
Puberté	Précoce	Tardive
Premier rapport	Tardif	Précoce
Premier enfant	Tard	Tôt
Nombre d'enfants	Faible	Elevé
Ménopause	Tardive	Précoce

Le risque de cancer en rapport avec la prise médicamenteuse a été très peu étudié.

On sait tout de même que la Phénacétine et la Saccharine augmentent le risque de cancer de la vessie et que les drogues de chimiothérapie favorisent l'apparition de seconds cancers.

7/- LES VIRUS ET LES AUTRES AGENTS INFECTIEUX :

L'exemple le plus parlant est celui du lymphome de Burkitt de l'enfant et le virus d'Epstein Barr (EPB). La découverte de DNA viral dans les cellules malignes venait confirmer le rôle probablement causal du virus. L'EPB est également incriminé dans l'induction des cancers du cavum.

En dehors, de ces 2 exemples, on connaît le rôle du Papilloma virus (HPV) 16, 18, 33... impliqué dans le cancer du col de l'utérus.

Parmi les autres agents infectieux, on cite la relation entre Bilharziose et cancer de vessie mis en évidence chez les agriculteurs du Delta du Nil en Egypte.

8/- LES FACTEURS GÉNÉTIQUES :

Il existe une composante génétique dans l'étiologie d'un assez grand nombre de cancer mais difficile à mettre en évidence et surtout difficile à dissocier des facteurs envi-

ronnementaux. Néanmoins il existe des anomalies chromosomiques spécifiques :

Perte de chromosome 22 ⇨ méningiomes
Trisomie 8 et 9 ⇨ certaines leucémies.

Ailleurs, ce sont certaines maladies héréditaires qui s'accompagnent d'un risque accru de cancer :

- Les polyposes recto-coliques familiales / Syndrome de Gardner
- Le syndrome de Lynch
- Les néoplasies endocriniennes multiples de type II.

Plus fréquentes sont les agrégations familiales de certaines localisations cancéreuses qui multiplient le risque de 2 à 4 soit pour la même localisation : cancer du sein, cancer du colon soit de siège différent.

- Endomètre, sein, ovaire
- Poumon, mélanome, leucémie.

Au total, c'est la présence de cofacteurs qui vient s'ajouter à la susceptibilité génétique pour déclencher le processus tumoral.

CONCLUSION :

L'épidémiologie des cancers a permis d'identifier un nombre important de facteurs de risque qui doit déboucher sur des mesures préventives. Éviter notamment le tabac, l'alcool, l'obésité, les infections sexuellement transmissibles, certains actes médicaux non nécessaires (Radiologie, Hormones...) ou éliminer les carcinogènes industriels.

DIAGNOSTIC DES CANCERS

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1/ Citer les règles du prélèvement biopsique.
- 2/ Citer les différents types de prélèvement pour histologie.
- 3/ Citer les différents types de prélèvement pour cytologie ;
- 4/ Enumérer les différents étapes de la démarche diagnostique.

I- INTRODUCTION :

L'établissement du diagnostic d'un cancer est une étape importante et déterminante dans la prise en charge d'une tumeur maligne.

Le diagnostic de cancer est habituellement suspecté sur des arguments cliniques (interrogatoire, examen physique, examens complémentaires) et ce n'est que l'histologie voire dans certains cas de la cytologie qui apporte la certitude. Cependant, dans quelques situations d'urgence on est autorisé à démarrer un traitement sans preuve de histologie de la malignité.

Cette preuve histologique de la malignité repose sur l'examen anatomopathologique de la tumeur ou d'un fragment de celle-ci.

II- LES MODALITES DES PRELEVEMENTS POUR HISTOLOGIE :

1/- LA BIOPSIE PARTIELLE À LA PINCE :

Il s'agit d'un geste simple qui ne nécessite pas d'anesthésie et consiste à ramener un bout de tumeur avec une pince appropriée qui n'écrase pas le prélèvement. Ce geste biopsique doit répondre à des règles.

- Le prélèvement doit être de taille convenable permettant une bonne étude histologique,
- Le prélèvement doit intéresser à la fois le tissu sain avoisinant,
- Le prélèvement doit éviter les zones de nécrose.

Ce type de biopsie s'adresse à des tumeurs superficielles : peau- tumeur du col utérin...

2/- LA BIOPSIE PARTIELLE PAR VOIE ENDOSCOPIQUE :

Ces prélèvements utilisent des pinces de petit calibre à travers un fibroscope souple ou rigide. Plusieurs biopsies sont nécessaires (7 à 10) intéressent à la fois le tissu tumoral et le tissu sain avoisinant.

Exemple : estomac, intestin, péritoine, rectum, colon, poumon, vessie...

3/- LE DRILL BIOPSIQUE OU FORAGE BIOPSIQUE :

Il s'agit d'un prélèvement biopsique utilisant une aiguille creuse montée sur un moteur électrique, qui transperce

la tumeur de part et en part ramenant une « carotte » de tissu tumoral.

Actuellement, cette technique cède à la place au tru-Cut qui, est qui est une aiguille montée sur une gaine mobile et coupante permettant des prélèvements suffisants pour établir un diagnostic histologique.

Ce type de biopsie est indiqué dans les tumeurs mammaires.

D'autres aiguilles plus fines permettant la réalisation de ponction- biopsie (aiguille de CHIBA) sur des organes fragiles tels que le foie ou la surrénale, nécessitant un guidage échographique ou tomodynamométrique.

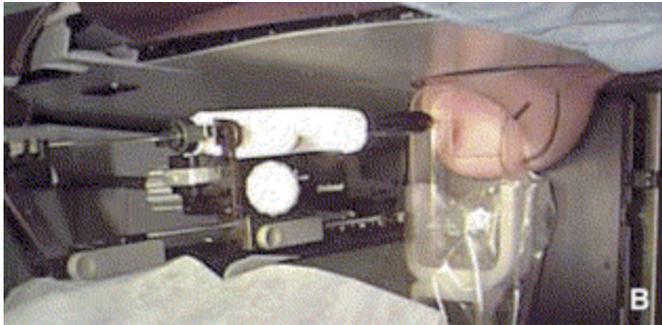
4/-Macrobiopsie assistée par le vide

Cette technique est indiquée pour le prélèvement sous guidage stéréotaxique de microcalcifications isolées et dans le cas de nodules tissulaires sous échographie que l'on souhaite prélever en totalité. Le dispositif le plus utilisé est le mammothome qui consiste en un système coaxial assisté par le vide et utilisant des aiguilles de 8 et de 11 G. Ce système peut être utilisé pour la stéréotaxie ou en échographie. L'aiguille comporte trois parties (Fig. 1) : une canule interne, la plus fine, servant d'aspiration dans l'axe antéropostérieur du système coaxial, la seconde intermédiaire consistant en un couteau tournant à grande vitesse lors des prélèvements, et une aiguille externe ovalaire comportant à sa partie supérieure une chambre de prélèvement à fond troué de 19 mm de longueur (calibre de 11 G) et à sa partie inférieure un espace libre pour l'aspiration verticale qui permettra au tissu de venir adhérer dans la chambre de prélèvement. Cette aiguille est reliée par deux tubulures à une pompe d'aspiration externe.

5/-CHIRURGIE STÉRÉOTAXIQUE PERCUTANÉE

Il s'agit d'un prélèvement monobloc de la lésion mammaire sous guidage stéréotaxique (table dédiée numérique) à l'aide d'une canule dont le calibre varie entre 10 à 22 mm de diamètre (Fig. 2). Deux systèmes sont actuellement utilisés : le système ABBI (advanced breast biopsy instrumentation, et le système SiteSelect. Après repérage et ciblage stéréotaxique de la lésion, un système d'ancrage est largué dans la lésion (équivalent d'un hameçon); puis, une incision cutanée permet d'introduire la canule. Pour le système ABBI, l'exérèse va partir du plan sous-cutané (système de couteau oscil-

lant permettant la découpe tissulaire au fur et à mesure de l'avancée manuelle en profondeur] jusqu'au plan prépectoral. Pour le SiteSelect, le système est mis en place manuellement juste en amont de la lésion puis déployé autour de la lésion (perte de substance moindre). Un laser avec électrocoagulation permet de sectionner la partie profonde du prélèvement. Ces matériels ne sont plus disponibles sur le marché.



6/- EXÉRÈSE LARGE AVEC EXAMEN HISTOLOGIQUE PER-OPÉRATOIRE :

Cette modalité, s'adresse à des tumeurs dont le traitement chirurgical est effectué dans le même temps que le diagnostic. Il s'agit presque toujours d'une biopsie exérèse sous anesthésie générale de la tumeur qui est confiée au laboratoire d'anatomie pathologique qui assure une lecture extemporanée. C'est le cas des tumeurs mammaires, thyroïdiennes, cutanées pigmentées, ovariennes...

7/- LA CYTO-PONCTION :

Le diagnostic par simple ponction à l'aiguille fine, n'est pas recommandé. Les causes d'erreurs sont trop importants. Cependant, cette cytologie à une grande valeur pour orienter le diagnostic pour plusieurs localisations : telles que dans plusieurs situations :

- Frottis cervico-vaginaux } pour les cancers du col utérin
- Etalement mamelonnaire } pour le sein
- Kystes mammaires, }
- Ganglions isolés } pour les lymphomes

Ailleurs, la cytologie à une valeur diagnostic pour :

- pour les cancers de la prostate
- la cytologie des explorations pour des tumeurs pulmonaires inaccessibles à la biopsie.
- Quelques hémopathies à la localisation abdominale

III- APPROCHE DIAGNOSTIQUE SELON LES LOCALISATIONS :

Cette approche diagnostique repose sur :

- Des données anamnestiques qui recherchent les facteurs de risque et précisent la symptomatologie fonctionnelle.
- Des données de l'examen physique qui précisent les caractères sémiologiques de la tumeur (taille, consistance, limitation, mobilité...)
- Des données paracliniques : endoscopie, radiologie, marqueurs tumoraux...
- Enfin sur les données histologiques ou cytologiques.

A/- LE CANCER DU SEIN :

*Interrogatoire :

- Age > 35- 40 ans,
- Multiparité ou 1re grossesse après 35 ans
- Suralimentation, obésité,
- Mastopathie bénigne,
- Puberté précoce, ménopause tardive,

*Examen clinique :

- Tumeur mal limitée dure, indolore,
- Rétraction cutanée,
- Peu mobile,
- Adénopathie axillaire.

*Examen paraclinique :

- Mammographie

*Histologie :

- Biopsie (drill biopsie Tru-Cut)
- Ponction cytologie,
- Tumorectomie : Extemporane

B /- LE CANCER DU COL UTÉRIN :

*Interrogatoire :

- Age > 45 – 50 ans,
- Multiparité,
- Age jeune 1re grossesse,
- Partenaires multiples,
- Mauvais niveau socio-économique (infection virale)

*Examen clinique :

- Métrorragie,
- Tumeur ulcéro-bourgeonnante, base indurée, saignant facilement, friable.

*Histologie :

- Biopsie +++
- FCV. (Frottis cervico-vaginal)

C/- LE CANCER DE L'ENDOMÈTRE :

*Interrogatoire :

- Age : post-ménopause,
- Nulliparité, pauciparité,
- Hyper-œstrogénie,
- Obésité, HTA;

*Clinique :

- Métrorragies post-ménopausiques,
- Col utérin sain,
- Gros utérus mou et globuleux

*Paraclinique :

- Hystérogaphie,
- Hystérocopie,
- Echographie.

*Histologie :

- Curetage biopsique.

D/- LES CANCERS DE VADS :

*Interrogatoire :

- Age > 50 – 60 ans
- Alcool,
- Tabac,
- Alcool – Tabac +++,
- Carences vitaminiques.

*Clinique :

- Saignement,
- Dysphonie,
- Dysphagie,
- Examen somatique négatif.

*Paraclinique :

- Endoscopie +++

*Histologie :

- biopsies ++.

E/- LES CANCERS DU POUMON :

*Interrogatoire :

- Age = 60 ans
- Alcool,
- Tabac +++,
- Alcool – Tabac +++,
- Sexe masculin.

*Clinique :

- Saignement (hémoptysie),
- Dysphonie,
- Pneumopathie.

*Paraclinique :

- Radio thoracique,
- Endoscopie,
- Scanner.

*Histologie :

- Biopsie,
- Cytologie,
- Ponction biopsie transpariétale.

F/- LES CANCERS CUTANÉS :

*Interrogatoire :

- Age = 60 ans
- Exposition aux UV,
- Teint clair.

*Clinique :

- Tumeur bourgeonnante à bord perlé plus ou moins tâtouée (carcinome baso-cellulaire),
- Tumeur ulcéro-bourgeonnante et infiltrante + adénopathie (carcinome épidermoïde),
- Tumeur pigmentée mal limitée, saignement + adénopathie (mélanome malin)

*Histologie :

- Carcinome baso-cellulaire
- Carcinome épidermoïde, } Biopsie à la pince
- Tumeur pigmentée : biopsie exérèse. JAMAIS DE BIOP-SIE PARTIELLE ;

G/- LE CANCER DE L'ESTOMAC :

*Interrogatoire :

- Age sup à 45 ans
- Nitrosamines,
- Gastrite atrophique,
- Anémie de BIERMER,
- Ulcère gastrique.

*Clinique :

- Hématimèse,
- Douleurs gastriques,
- Altération de l'état général,
- Examen pauvre.

*Paraclinique :

- Endoscopie.

*Histologie :

- Biopsie

H/- LE CANCER DE LA PROSTATE :

*Interrogatoire :

- Age > 50 ans

*Clinique :

- Dysurie,
- Douleurs osseuses,

*Paraclinique :

- Echographie.

*Histologie :

- Ponction cytologie
- Biopsie.

I/- LE CANCER COLORECTAL :

*Interrogatoire :

- Age > 45 ans
- Polypose recto-colique
- Polypes,
- Colite,
- Alimentation riche en graisses animales.

*Clinique :

- Hémorragies,
- Trouble de transit,
- Examen : pauvre pour le colon
TR primordial pour le rectum.

*Paraclinique :

- Endoscopie.

*Histologie :

- Biopsie.

J/- LE CANCER DE LA THYROÏDE :

*Interrogatoire :

- Age = 40 ans
- Goitre,
- Irradiation cervicale

*Clinique :

- Tumeur cervicale antérieure,
- Dysphonie,
- Adénopathie. araclinique :
- Scintigraphie, échographie

*Histologie :

- Chirurgie exploratrice, Extemporannée

K/- LE CANCER DE L'OVAIRE :

*Interrogatoire :

- Age > 45 ans
- Pauciparité,
- ATCD familial.

*Clinique :

- Ascite,
- Masse abdomino-pelviennne,
- Douleurs pelviennes.

***Paraclinique :**

- Echographie
- Marqueurs tumoraux

***Histologie :**

- Laparotomie exploratrice +++
- Cytologie

L/- LE CANCER DE TESTICULE :

***Interrogatoire :**

- Age jeu

***Clinique :**

- Tumeur

***Paraclinique :**

- Echographie
- Marqueurs tumoraux

***Histologie :**

- Orchidectomie, extemporanée

M/ - LE CANCER DE LA VESSIE :

***Interrogatoire :**

- Age > 45 – 50 ans,
- Sexe masculin,
- Tabac
- Exposition professionnelle.

***Clinique :**

- Cystite, Hématurie.

***Paraclinique :**

- UIV
- Cystoscopie

***Histologie :**

- Biopsie,
- Cytologie.

N/- LE CANCER DU REIN :

***Interrogatoire :**

- Age = 50 ans,

***Clinique :**

- Hématurie

***Paraclinique :**

- Echographie,
- UIV,
- Scanner.

***Histologie :**

- Laparotomie exploratrice.

O/- LE CANCER DU PANCRÉAS :

***Interrogatoire :**

- Age : 50 – 60 ans,
- Alcool.

***Clinique :**

- Douleurs gastriques,
- Masse abdominale,
- Ictère.

***Paraclinique :**

- Echographie,
- Scanner.

***Histologie :**

- Laparotomie exploratrice.

P/- LE CANCER DU FOIE :

***Interrogatoire :**

- Age : 60 ans,
- Hépatite virale ou alcoolique, Cirrhose.

***Clinique :**

- Hépatomégalie,
- Douleurs de l'hypochondre droit.

***Paraclinique :**

- Echographie,
- Scanner,
- IRM,
- Marqueurs tumoraux.

***Histologie :**

- Ponction biopsie du foie,
- Laparotomie exploratrice.

PREVENTION ET DEPISTAGE DES CANCERS

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Avoir une notion générale sur la fréquence des cancers,
2. Connaître les principaux facteurs de risque du cancer, en évaluant les connaissances sur le sujet, l'importance relative du tabac, de l'alcool, de l'environnement, des radiations, des facteurs professionnels et génétiques
3. Comprendre l'importance de la lutte anti-tabagique et en connaître les motivations et les grandes lignes,
4. Comprendre l'importance de la lutte anti-alcoolique et en connaître les motivations et les grandes lignes,
5. Connaître les principaux cancers professionnels et savoir comment aider les malades à bénéficier de leurs droits légitimes,
6. Comprendre la notion de prédisposition génétique aux cancers
7. Comprendre pourquoi le dépistage constitue une technique simple d'amélioration des résultats thérapeutiques,
8. Être capable d'expliquer pourquoi certains cancers sont dépistables et d'autres non,
9. Faire la différence d'objectifs entre dépistage individuel et campagne de dépistage,
10. Connaître les principales techniques, les populations cibles et les restrictions concernant le dépistage des cancers du sein, du col utérin, de la prostate

INTRODUCTION

Les termes de prévention et de dépistage sont, souvent, employés, mais ces concepts ne sont pas toujours très bien compris. Il faut distinguer :

- la prévention primaire qui représente la prévention des cancers par intervention sur les causes.
- La prévention secondaire par le dépistage et le traitement efficace des états pré-cancéreux.
- La prévention tertiaire qui, par un examen systématique d'une population, permet de découvrir les cancers à des stades asymptomatiques.

1. PREVENTION PRIMAIRE : INTERVENTION SUR LES CAUSES.

L'essentiel de ce que nous comprenons des causes de cancer pourrait conduire à des propositions d'action de prévention. La liste des agents carcinogènes humains avec le type de l'exposition (professionnelle, médicale ou générale) est résumée dans le tableau 1.

1.1 EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES

La prévention de ces cancers passe, essentiellement, par des mesures de réglementation à type d'interdiction d'utilisation de l'agent en cause ou d'amélioration des mesures de protections.

Le tableau 2 donne la liste des cancers reconnus professionnels en France.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

1.2 EXPOSITION MEDICALES :

Un certain nombre de traitements médicaux sont cancérigènes, mais leurs bénéfices l'emportent largement sur les risques encourus nous citons :

- certaines chimiothérapies anti-cancéreuses qui seraient leucémogènes (melphalan).
- L'irradiation ionisante qui peut entraîner des cancers radio-induits.
- Les traitements hormonaux tel que le diéthylstilbène prescrit pendant la grossesse et qui donne chez les filles des cancers du vagin.

1.3. EXPOSITION GENERALE

Le tabac et l'alcool représentent des causes essentielles de décès avec des taux conséquents respectivement de 23 et 13 %. Quand aux facteurs alimentaires, ils joueraient certainement un rôle important dans l'étiologie de certains cancers, mais nous manquons à l'heure actuelle d'évaluation rigoureuse quant à l'efficacité des modifications de l'alimentation qui pourraient être suggérées.

1.3.1. Actions possibles

A titre d'exemple nous exposons les moyens à proposer afin de convaincre la population en vue de modifier son comportement vis à vis du tabac :

- les consultations anti-tabac
- l'interdiction de la publicité
- les modifications de la composition de la cigarette (baisse des taux de goudron).
- L'augmentation des prix

Nous citerons également les quelques essais en cours de certaines substances données à la population étudiés afin d'évaluer leur effet protecteur contre les cancers tel que certaines vitamines et des antioxydants.

2 DEPISTAGE

2.1 GÉNÉRALITÉS

2.1.1 Dépistage de masse et dépistage dans une population à risque

Ces 2 entités sont à distinguer :

- en effet, le dépistage de masse s'adresse à la population générale sans autres précisions que celles du sexe et de l'âge.
- Alors que le dépistage dans les populations à risque intéresse des sujets identifiés comme présentant un facteur de risque particulier autres que le sexe et l'âge tels que les fumeurs qui ont un risque élevé de cancer du poumon.
- Le dépistage de masse vise une population importante et dans laquelle le risque d'un cancer donné et relativement peu élevé et dans le coût global est obligatoirement élevé.
- Alors que le dépistage ciblé est, certainement, moins onéreux et son bénéfice serait plus important.

2.1.2 Dépistage d'un état pre-cancéreux ou d'un cancer

Certains examens de dépistage permettent de détecter des états pré-cancéreux tels que :

- Dysplasie du col utérin (frottis cervico-vaginaux).
 - Adénomes colo rectaux (hémocult).
 - Dysplasies de l'œsophage (photo-fluorographie).
- D'autres examens de dépistage détectent des cancers à des stades précoces telle que la mammographie pour les tumeurs du sein.

2.2. PROPRIETES D'UN EXAMEN DE DEPISTAGE

L'examen de dépistage devant pouvoir être administré à un grand nombre de sujets bien portants, il doit être :

- Facile à administrer
- Inoffensif
- Bien toléré
- Peu coûteux
- Comportant peu de faux négatifs
- l'Utilité du dépistage, par rapport au diagnostic spontané, est la détection d'un plus grand nombre de cas, à un stade plus précoce, et avec une survie augmentée.

Première cellule cancéreuse	Maladie dépistage	Symptôme	Décès

Dépistage ←————→ Survie

Diagnostic ←————→ Survie

2.3. PRINCIPAUX RESULTATS DU DEPISTAGE

2.3.1 Généralités:

Pour l'instant, les cancers du sein et du col utérin sont les seuls cancers pour lesquels l'efficacité d'un dépistage a été montrée.

2.3.2. Dépistage du cancer du sein

Ce dépistage se base sur l'examen clinique (l'autopalpation) et la mammographie. nous citons une étude américaine (Shapiro 1988) qui démontre que :

- le programme de dépistage de ce cancer a conduit à une réduction de la mortalité de 30 % dans les 10 premières années de surveillance dans la population étudiée.
 - La contribution de chacun des examens utilisés (palpation et mammographie) ne peut être déterminée.
 - Les effets bénéfiques de ce dépistage apparaissent nettement dans les populations âgées de 40 à 49 ans.
- Une remarque s'impose en Tunisie où le cancer du sein occupe la première place des cancers de la femme avec une taille de moyenne tumorale avoisinant les 5 cm, nous insistons sur la pratique de l'autopalpation afin d'avoir des diagnostics de plus en plus précoces. Alors que le dépistage par mammographie reste assez coûteux et malheureusement ne concerne que les populations dont le niveau socioculturel est assez élevé. Des expériences pilotes ont été réalisées en Tunisie avec des difficultés de suivi et de compliances.

2.3.3. Dépistage du cancer du col uterin

C'est le 2^e fléau chez la femme tunisienne, ce cancer devrait bénéficier de la pratique systématique des frottis cervico vaginaux essentiellement chez la population dite à haut risque se définissant ainsi :

- Niveau socio-économique bas
 - Mode de vie rural
 - Âge au mariage inférieur à 20 ans et/ **ou activité sexuelle précoce surtout.**
 - Partenaires ou mariages multiples
 - Grossesse précoce et multi parité (plus de 3).
- Nous recommandons ce dépistage cible pour les femmes de 25 à 65 ans avec un frottis tout les 3 ans.

2.3.4. Autres cancers

- Le cancer du cavum (1er cancer ORL en Tunisie) qui a bénéficié d'un dépistage en Chine par des dosages des anticorps anti EPSTEIN BAR VIRUS.
- Les cancers colo-rectaux en utilisant les hémocults (recherche de sang oculte dans les selles).
- Les cancers gastriques par photofluorographie au Japon.
- Les cancers bronchiques par la pratique de la radiographie du thorax.
- Les cancers de la prostate par le dosage des PSA (Prostate Specific Antigen). Ce cancer devient le plus fréquent des cancers de l'homme en occident. Son incidence est en nette progression en Tunisie (allongement de l'espérance de vie et accès au dépistage individuel par le PSA). Les grandes études internationales sont controversées quant au bénéfice du dépistage sur la survie. On recommande un dépistage dans la population à risque (ATCD familiaux et race noire)

Tableau 2 : Liste des cancers professionnels reconnus en France au premier Janvier 1990, et agent ou source d'exposition.

Localisation de cancer	Agent ou source d'exposition
Peau (épithélioma)	Arsenic et ses composés minéraux Brais, goudron et huiles de houille Dérivés du pétrole, huiles anthracéniques Suies de combustion du charbon
Os (sarcome)	Rayonnements ionisants
Ethmoïde	Bois, nickel (grillage des mattes)
Branchopulmonaire	Acide chromique, amiante, arsenic et ses composés minéraux, Bis-chlorméthyl-éther Chromate de zinc, chromate & bichromates alcalins ou alcalino- terreux, nickel (grillage des mattes), rayonnements ionisantes (par inhalation), oxydes de fer (par complication de sidérose)
Plèvre	Amiante (mésothéliome et autre)
Péricarde	Amiante (mésothéliome primitif)
Péritoine	Amiante (mésothéliome primitif)
Vessie	Amino-4 diphényle, benzidine, ses homologues, sels et dérivés chlorés Bêta-naphtylamine, dianisidine, 4 Nitro-diphényle
Cérébrale	N-méthyle N'nitro N-nitrosoguanidine,
(glioblastome)	N-éthyl N'nitro N- nitrosoguanidine, N-méthyl N-nitroso-urée
Foie (angioblastome)	Arsenic et ses composés minéraux Chlorure de vinyle (polymérisation)
Leucémies	Benzène, Rayonnements ionisants

LE BILAN D'EXTENSION ET LA CLASSIFICATION DES CANCERS

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Expliquer les raisons pour lesquelles les tumeurs doivent être classées avant tout traitement
2. Enumérer les différents éléments pris en compte pour la classification
3. Expliquer la méthodologie générale utilisée pour les classements
4. Indiquer les éléments retenus pour la classification locale
5. Indiquer les éléments retenus pour la classification ganglionnaire
6. Indiquer les éléments retenus pour la classification des métastases
7. Utilisation des marqueurs tumoraux
8. Utilisation de l'histologie
9. Expliquer la classification en stades
10. Expliquer la classification TNM
11. Indiquer les principales classifications de l'état général

INTRODUCTION

Devant une tumeur, le diagnostic de malignité doit être posé sur des arguments cliniques et paracliniques alors que la certitude diagnostique sera donnée par l'examen anatomopathologique.

Selon l'histoire naturelle du cancer, un bilan exhaustif aussi complet que possible doit être instauré afin de connaître l'état d'envahissement tumoral à la fois sur le plan locorégional que général.

A la fin de ce bilan, une classification est faite et qui sera la base de toute indication thérapeutique.

1. DIAGNOSTIC

Nous étudierons :

- le diagnostic positif
- le diagnostic différentiel

1.1. LE DIAGNOSTIC POSITIF

La suspicion de la malignité est évoquée devant les constatations cliniques, mais également para cliniques et la biopsie tumorale apportera le diagnostic de certitude.

1.1.1. INTERROGATOIRE

Nous rechercherons :

- Facteurs étiologiques en rapport avec le cancer considéré.

Exemples :

- Tabac et cancer du poumon
- Amiante et mesothéliome
- Alcool et cancer pharyngo-laryngé
- Signes de découverte ainsi que leurs évolutions dans le temps, l'espace et en intensité

Exemples :

- métrorragies pour les cancers gynécologiques
- hémoptysie pour les cancers pulmonaires
- dysphagie pour les cancers de l'œsophage

1.1.2. EXAMEN CLINIQUE

Il doit être minutieux à la recherche des différents caractères évoquant la malignité tels que la dureté, l'irrégularité, la base d'implantation large et le saignement facile au contact de la tumeur.

Il ne faut pas oublier le caractère de généralisation de la maladie qui représente un facteur primordial de malignité.

Exemples :

- cancer du sein
- cancer du col utérin.

1.1.3. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Ils sont biologiques, radiologiques et endoscopiques. Ils auront la même finalité c'est à dire la recherche des caractères de malignité de la tumeur primitive.

Exemples :

- la mammographie pour les cancers du sein.
- La fibroscopie digestive pour les cancers digestifs tel que l'œsophage.

1.1.4. EXAMEN BIOPSIQUE

Il sera fait systématiquement à la moindre suspicion de malignité.

Cet examen doit obéir aux règles suivantes :

- Les prélèvements doivent être multiples
- La biopsie doit intéresser à la fois le tissu tumoral et le tissu sain.
- La taille du prélèvement doit être convenable.
- La technique de coloration des lames ainsi que leur lecture doivent être minutieuses.

Les types de prélèvement sont différents selon l'accessibilité de la tumeur ; nous citons à titre d'exemple :

- Biopsie exérèse pour les ganglions.
- L'examen extemporané lors des interventions chirurgicales (sein).
- Les prélèvements biopsiques sous endoscopiques telles que les tumeurs de la vessie.
- Ponction biopsique sous TDM ou échographie pour les organes profonds.
- Ponction cytologique pour certaines tumeurs inaccessibles aux prélèvements biopsiques telles que les tumeurs pulmonaires distales.

1.2. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

2 types de situations :

1.2.1. Cancers simulants des lésions de nature bénigne tumorale ou infectieuse

Exemples :

- Cancer du col sous l'aspect d'une exocervicite
- Adénocarcinome colique sous l'aspect d'un polype.

1.2.2. Affectations bénignes simulants des cancers

Exemples :

- Tuberculose simulant un cancer du col utérin.
- Nævus simulant un mélanome malin.
- Dans les 2 cas, l'examen biopsique s'impose et apportera la certitude diagnostique.

2. LE BILAN D'EXTENSION

Le diagnostic de malignité étant posé, le principal problème est celui de l'extension tumorale.

Ce bilan dépendra de l'histoire naturelle du cancer et de l'état évolutif de la maladie.

Ses 2 composantes essentielles sont cliniques et para cliniques

2.1. BILAN D'EXTENSION CLINIQUE

En effet, un bilan clinique soigneux permet d'avoir une idée assez précise sur cette extension à la fois sur le plan locorégional que général.

C'est ainsi qu'il est utile de :

- Pratiquer un examen comparatif entre les organes tels que seins.
- La palpation de l'ensemble des aires ganglionnaires (lymphomes...)
- L'inspection de l'ensemble du corps humains pour les mélanomes malins.
- La palpation du foie et de la rate.
- Pratiquer des examens cliniques sous anesthésie générale afin de mieux apprécier les extensions tumorales tels que les cancers gynécologiques.

L'ensemble des résultats du bilan clinique permet une meilleure orientation des examens para cliniques ; et doivent être noté sur un schéma daté.

2.2. BILAN PARA CLINIQUE

L'éventail des examens para cliniques utilisés en carcinologie s'étend de jour en jour, nous nous contenterons de citer :

- La tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) qui permettent une étude plus minutieuse des lésions de l'ensemble de l'organisme.
- La tomographie par émission de Positons couplée au scanner (PET Scanner) devient un examen important dans le bilan d'extension et dans l'évaluation thérapeutique de plusieurs cancers (cancer du poumon, hémopathies malignes...)

Exemples :

- le scanneur du cavum
- le scanneur thoracique pour les tumeurs pulmonaires.
- IRM pour les tumeurs cérébrales est neurologiques ainsi que les parties molles.
- l'échographie permettant l'appréciation de l'extension de la maladie au niveau du foie, la rate, les ganglions...
- l'exploration chirurgicale pour les cancers de l'ovaire.
- Les marqueurs tumoraux jouent un rôle important dans le dépistage, le diagnostic et la surveillance de certaines maladies cancéreuses.

Exemples :

- phosphatases acide prostatique et l'antigène prostatique spécifique (PSA) dans les cancers de la prostate.
- le CA15-3 pour les cancers du sein
- le CA 125 pour les cancers de l'ovaire.
- Le beta HCG pour les tumeurs germinales.

De toutes les façons, la stratégie de ce bilan préthérapeutique n'est pas de collectionner les examens et d'enrichir le dossier avec un grand nombre d'entre eux. Il faut se limiter à ceux susceptibles, par l'information qu'ils apportent, de changer l'orientation thérapeutique.

A titre d'exemple le bilan standard pour le cancer du sein se compose de :

- une mammographie
- une radiographie du thorax.
- Une radiographie du bassin.

3. CLASSIFICATIONS

Au terme de ce bilan, le malade doit être classé dans un système international. On utilise en général le système TNM qui donne des bases objectives aux indications thérapeutiques et à la comparaison des résultats entre les différentes équipes.

Pour la classification TNM, elle repose sur l'évaluation de trois éléments :

- T : l'extension de la tumeur primitive.
- N : l'état des ganglions lymphatiques (nodes en anglais).
- M : l'absence ou la présence de métastases à distance.

Exemples :

T :

* *tumeurs cutanées.*

- T : Tis : tumeur in situ.
- T1 < 2 cm
- T2 > 2 cm < 5 cm
- T3 > 5 cm
- T4 : atteinte de structure profonde extra dermique (Cartilage, squelette, muscle...)

N :

- N0 : pas de ganglions régionaux atteints
- N1 : signe d'atteinte des ganglions

M :

M0 ; pas de métastase.

M : présence de métastases.

Il est possible de faire également pour certaines tumeurs des groupements par stades.

Exemples :

- Tumeurs cutanées :

- Stade 0 : T is N0 M0

- Stade I : T1 N0 M0

- Stade II : T2 T3 N0 M0

- Stade III : T4 N0 M0

Tous T, N1, M0

- Stade IV : tous T, tous N, M1

D'autres systèmes de classifications existent telle que celle de, la FIGO (fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) pour les tumeurs gynécologiques. Enfin les classifications se basant sur l'importance de l'atteinte histologique tels que les tumeurs digestives, vésicales et endométriales...

En définitive, quelle que soit la méthode utilisée pour classer la maladie, elle a pour but principal de servir de base aux indications thérapeutiques et aux comparaisons scientifiques afin d'améliorer le pronostic de la maladie cancéreuse.

4. CONCLUSION

La biopsie pose le diagnostic de malignité, l'histoire naturelle commande le bilan d'extension à pratiquer et la classification donne l'indication thérapeutique adéquate.

FACTEURS DE PRONOSTIC DES CANCERS

I-INTRODUCTION:

Les facteurs de pronostic sont des indicateurs prédictifs de la survie au cours du diagnostic et du traitement d'une tumeur maligne donnée.

Ces facteurs sont multiples et de différentes natures (cliniques, histologiques, biologiques...) le plus souvent, liés entre eux.

La connaissance de ces facteurs pronostic est indispensable au moment de diagnostic et du bilan d'extension, pour déterminer la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre, car d'elle va dépendre l'efficacité du traitement.

II- LES FACTEURS CLINIQUES :

Le pronostic dépend de l'extension de la maladie et de l'état général de l'hôte.

1/ L'EXTENSION CANCÉREUSE :

Elle est en fonction de 3 paramètres importants :

a) La tumeur primitive :

- La taille plus une tumeur est volumineuse plus le pronostic est mauvais
- L'extension à un organe voisin : est un élément péjoratif et témoigne souvent d'un état évolué de la maladie.
- Le siège de la tumeur : peut avoir une valeur pronostique quand il s'agit d'une localisation vicieuse ou proche d'un viscère noble.
- Le nombre de la tumeur : une tumeur multifocale est de plus mauvais pronostic qu'une tumeur unique et impose souvent un geste chirurgical plus mutilant.
- La mobilité : une tumeur mobile est évidemment d'un pronostic meilleur, qu'une tumeur fixée par envahissement des structures souvent, osseuse adjacente rendant l'ex exérèse chirurgicale complète impossible, si non mutilante emportant le segment osseux envahi.

B / L'état ganglionnaire :

La présence d'adénopathies satellites, d'allure métastatique cliniquement (dure, fixée) est un facteur de mauvais pronostic, témoignant de la tumeur primitive.

L'extension ganglionnaire au-delà, des premiers relais est de signification encore plus péjorative et équivaut à une métastase « viscérale ».

C / Le statut métastatique :

La présence de métastases viscérales à distance est un facteur très, péjoratif et de pronostic très réservé témoignant souvent d'un stade ultime de l'évolution de la tumeur maligne et des synonyme dans la plupart des cas d'une maladie incurable.

La taille, le siège et le nombre de métastases est important à considérer.

L'ensemble de ces 3 paramètres (tumeur, ganglion, métastase) détermine la classification TNM de l'union internationale contre le cancer, qui constitue une échelle pronostique clinique.

2 / L'ÉTAT DE L'HÔTE :

a / L'état général :

L'altération de l'état général avec dénutrition significative constitue un facteur de mauvais pronostic et est souvent corrélé avec une tumeur évoluée, voire métastatique.

L'existence de tares préexistés (cœur, poumon, rein..) ou d'un syndrome inflammatoire sévère peuvent accélérer la dégradation de l'état général et gêner éventuellement la conduite du, traitement et de ce fait, ils sont corrélés avec un mauvais pronostic.

b / L'âge :

Joue un rôle pronostic mineur, sauf aux deux extrêmes (enfants, sujets très âgés), cependant, pour certaines localisations cancéreuses, l'âge jeune est considéré pour beaucoup d'équipes comme un facteur de mauvais pronostic tel que pour le cancer du sein, du rectum, de l'estomac et du col utérin quand les patients sont âgés de moins de 30 – 35 ans.

c / Le sexe :

Ce paramètre a très peu d'influence sur le pronostic.

III- LES FACTEURS BIOLOGIQUES :

Le développement d'un cancer est en fonction de trois paramètres : invasion, la dissémination métastatique et la vitesse de prolifération.

1. L'INVASION TUMORALE :

Elle exprime la capacité des cellules tumorales à rompre la membrane basale en sécrétant des enzymes de type protéase.

2. LA DISSÉMINATION MÉTASTATIQUE : Elle est la principale cause de décès par le cancer.

Elle est sous contrôle de facteurs de croissance sécrétés soit par l'hôte (hormones, système immunitaire...)

3. LA VITESSE DE PROLIFÉRATION :

Elle s'exprime par le temps de doublement d'une tumeur qui est habituellement compris entre un et trois mois et peut varier d'une semaine à plusieurs années.

4. EVALUATION DES FACTEURS BIOLOGIQUES :

Elle se fait par des études expérimentales et repose sur la détermination de certains paramètres :

a. Index mitotique : pourcentage de cellules en mitose, plus il est élevé et plus agressive.

b. Le contenu en ADN des cellules : (étude en cytométrie de Flux) une cellule aploïde est plus agressive qu'une cellule diploïde.

c. Dosage des récepteurs hormonaux : l'absence de récepteurs hormonaux à l'œstrogène ou la progestérone est un facteurs de mauvais pronostic dans le cancer du sein.

IV- LES FACTEURS HISTOLOGIQUES :

L'examen anatomopathologique de la tumeur fournit un nombre important de renseignement ayant une valeur pronostique déterminante.

1. TYPE HISTOLOGIQUE :

Pour la même localisation tumorale, la prolifération cellulaire se fait selon des formes particulières de carcinome ou de sarcome qui ont une valeur pronostique. Exemple : les adénocarcinomes digestifs de type colloïde muqueux ont un pronostic péjoratif que les formes lieberkhuniennes.

Le carcinome baso-cellulaire de la peau ne donne jamais de métastase ganglionnaire ou viscérale par opposition au carcinome épidermoïde cutané, qui lui est très lymphophile et de pronostic plus réservé.

2. LA DIFFÉRENCIATION HISTOLOGIQUE :

Il s'agit de la capacité tumorale à reproduire plus ou moins fidèlement la structure normale de l'épithélium. Plus la tumeur est différenciée et plus elle est de bon pronostic.

On classe souvent les tumeurs en bien différenciées, moyennement différenciées et indifférenciées.

3. LE GRADE HISTOLOGIQUE :

Il comporte un score associant plusieurs paramètres, établissant une échelle pronostique en grades souvent.

- Grade I : bon pronostic
- Grade II : intermédiaire
- Grade III : mauvais pronostic

Exemple : le grade de SCARFF BLOOM RICHADSON qui associe le degré de différenciation, les anomalies cytonucléaires et l'activité mitotique des carcinomes mammaires.

4. LES EMBOLES NÉOPLASIQUES :

Il s'agit de la présence d'embolies néoplasiques dans la lumière des vaisseaux sanguins et des lymphatiques tumoraux qui témoignent d'une tumeur agressive de mauvais pronostic.

5. L'ENVAHISSEMENT EN PROFONDEUR :

L'extension tumorale à travers les différentes couches tissulaires de la paroi des organes creux ou de la peau constitue un bon indicateur pronostic. En effet, plus la tumeur infiltre en profondeur plus elle est de mauvais pronostic.

Exemple : le cancer du colon : classification de DUKES

- Stade A : tumeur limitée à la muqueuse : bon pronostic
- Stade B : tumeur envahissant la musculaire : pronostic intermédiaire
- Stade C : envahissement ganglionnaire : mauvais pronostic.

6. ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE :

La connaissance du statut ganglionnaire histologique est déterminante pour l'appréciation du pronostic après exérèse d'un cancer. En effet, l'existence d'un envahissement ganglionnaire est le plus souvent l'indicateur d'un mauvais pronostic pour la majeure partie des localisations : sein, col utérin, mélanome, cancers digestifs, cancer O.R.L...

Il convient de préciser l'importance de cet envahissement ganglionnaire, car, sont péjoratifs :

- L'envahissement massif par rapport à l'envahissement microscopique
- La rupture capsulaire
- Le nombre sup à 4

V. LES FACTEURS LIÉS AU TRAITEMENT :

Le pronostic est d'autant meilleur que le malade a pu bénéficier d'un traitement adapté est bien conduit aussi bien dans le déroulement des séquences que dans le délai imparti.

1. LA CHIRURGIE

L'exploration chirurgicale permet souvent d'affiner le bilan d'extension clinique et donc d'adapter l'indication thérapeutique. Par ailleurs, le pronostic est d'autant meilleur et favorable que le geste chirurgical a été bien conduit respectant les règles carcinologiques, réalisant une exérèse monobloc avec à l'étude histologique une large marge de tissu sain excisée autour de la tumeur.

La rupture de la tumeur en per-opératoire ou la persistance de résidu tumoral en fin d'intervention confère un caractère palliatif à l'exérèse tumorale et rend le pronostic réservé.

Elle diminue ainsi les chances de contrôle loco-régional de la maladie.

L'exérèse des tumeurs malignes doit être réalisée par des chirurgiens habitués et rompus à la technique de la chirurgie carcinologique.

2. LA RADIOTHÉRAPIE :

L'efficacité de la radiothérapie dépend de la sensibilité de la tumeur à l'irradiation et du volume tumoral à irradier. Les meilleures indications sont représentées par les irradiations postopératoires des tumeurs sensibles et qui sont par ordre décroissant : les séminomes, les lymphomes les carcinomes et les sarcomes.

Les tumeurs bourgeonnantes et bien vascularisées ont un meilleur pronostic, car répondent mieux à l'irradiation.

3. LA CHIMIOTHÉRAPIE :

L'efficacité de la chimiothérapie dépend du type histologique :

- Sont chimio-curables :
- choriocarcinomes placentaires,
 - certaines leucémies ou lymphomes,
 - certaines tumeurs embryonnaires.

Sont moins chimio-sensibles : - les carcinomes
- les sarcomes

Plus une tumeur est chimio-sensible et plus le pronostic est favorable, l'obtention d'une rémission est un facteur de bon pronostic, l'état général du malade est l'existence de tare notamment hématologique, rénales ou cardio-vasculaires peut influencer sur la conduite de ce type de traitement qui est toxique.

VI. CONCLUSION :

La connaissance des facteurs de pronostic des cancers est déterminante pour l'établissement de l'extension de la maladie et la conduite du traitement.

Plusieurs facteurs interviennent et sont souvent dépendants les uns des autres.

Actuellement, ces facteurs pronostiques manquent de spécificité nécessitant des recherches en biologie pour une meilleure évaluation du pronostic d'un cancer.

Pré-requis

Cours d'Oncologie : Histoire naturelle du cancer, Principes et indication de la radiothérapie, Principes et indications de la chirurgie carcinologique, Principes de la chimiothérapie anti-cancéreuse.

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1 - Citer les facteurs influençant la prise en charge multidisciplinaire des cancers,
- 2 - Décrire les éléments du bilan pré thérapeutique,
- 3 - Décrire les modalités du traitement locorégional,
- 4 - Définir une maladie curable / non curable,
- 5 - Énumérer les moyens du traitement systémique,
- 6 - Citer des moyens de soins palliatifs.

Activités d'apprentissage

Stages d'Externat

Mise à jour, Mars 2015, PR MAALAJ/DR CH.NASR

1. FACTEURS INFLUENÇANT LA PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE

La définition d'une stratégie thérapeutique nécessite :

- La connaissance de l'histoire naturelle du cancer
- Un bilan précis des lésions décelables
- Une connaissance des facteurs pronostiques
- La connaissance des possibilités de traitement de rat-trapage en cas de rechute

1.1. HISTOIRE NATURELLE DU CANCER

L'histoire naturelle de chaque cancer dépend essentiellement de son type histologique. Des délais de l'ordre d'une ou plusieurs décennies séparent souvent le moment où agit l'agent cancérigène et l'émergence clinique du cancer. Par ailleurs, parmi les modifications du génome qui apparaissent au cours de la progression tumorale, certaines vont acquérir à une lignée de cellules la propriété de migrer et de métastaser. Mais selon le type histologique du cancer, les cellules tumorales ont une probabilité plus ou moins grande d'acquérir cette nouvelle propriété :

- Pour un carcinome basocellulaire, il n'y a aucun risque de métastase
- Pour un mélanome de 3 mm d'épaisseur, le risque de métastase est de 90 %
- Une notion également importante est le mode d'extension d'une tumeur dont dépendra la prise en charge thérapeutique : Exemples : la maladie de Hodgkin ; le médulloblastome

1.2. BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE ET POST-THÉRAPEUTIQUE

a. Bilan pré-thérapeutique

Avant tout traitement, il convient de disposer d'un bilan de la tumeur et de l'hôte

- Bilan de l'Hôte : l'âge, l'état général du patient (Indice de Karnofsky, OMS), l'état des viscères, le degré de dénutrition peuvent limiter le choix thérapeutique. Les facteurs psychologiques et socio-économiques sont très importants à considérer

- Bilan de la tumeur comporte :

- Le type histologique
 - L'extension tumorale
 - Evaluation des marqueurs biologiques ou tumoraux
- L'extension de la tumeur doit être évaluée sur le plan local (T), régional (N) et métastatique (M). L'examen clinique et les examens complémentaires doivent être orientés en s'aidant de l'histoire naturelle de la maladie. Au terme de ce bilan, plusieurs degrés d'extension peuvent être reconnus :

- Extension locale ou loco-régionale
- Métastatique d'emblé
- Tumeurs à haut potentiel métastatique avec des facteurs pronostiques prédictifs d'une probabilité élevée de généralisation infra-clinique

b. Bilan post-thérapeutique

Après une séquence thérapeutique permettant d'ajuster le traitement ou à la fin du traitement : Clinique, biologique et radiologique

1.3. FACTEURS PRONOSTIQUES

La prise en charge multidisciplinaire doit être également basée sur la connaissance des facteurs pronostiques du cancer qui dépendent des données :

- Cliniques et radiologiques (TNM)
- Anatomopathologiques (grade, recoupe, N+, rupture capsulaire, embolies vasculaires et lymphatiques....)
- Biologiques (hémogramme, vs, Récepteurs Hormonaux, marqueurs tumoraux....)

Exemples :

- Maladie de Hodgkin (nombre de territoires ganglionnaire atteint, signes généraux, vs...)
- Cancer de l'endomètre (âge, grade, atteinte du myomètre, N+..)
- Cancer du sein (âge, taille tumorale, RH, N+...)

Pour certains cancers on essaye de classer les tumeurs en groupes à risque en fonction de ces facteurs et préciser les indications d'un traitement locale, locorégionale et / ou systémique, exemples / cancer du sein, prostate, endomètre, Hodgkin.

1.4. RISQUES IATROGÈNES ET POSSIBILITÉS DE RATTRAPAGE

Le risque de chaque traitement (seul ou en association) ainsi que des possibilités de rattrapage en cas de rechute sont des facteurs à prendre en considération

2. PRINCIPES DE TRAITEMENT DES CANCERS

Les indications thérapeutiques ne doivent être posées qu'après :

- Un diagnostic de certitude : confrontation des données de l'examen clinique, des examens complémentaires (radiologiques, biologiques) et les résultats anatomopathologiques.
- Une évaluation des facteurs pronostiques
- Préciser s'il s'agit d'une maladie curable ou non curable avec évaluation du rapport bénéfice/risque de traitement.

La décision de la prise en charge doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

2.1. TRAITEMENT D'UNE TUMEUR NON MÉTASTATIQUE

Le traitement des tumeurs localisées est le plus souvent effectué par chirurgie, radiothérapie ou association radiochirurgicale, le traitement systémique par chimiothérapie et/ou hormonothérapie est indiqué en fonction des facteurs pronostiques.

a. Traitement locorégional

- La chirurgie : chirurgie de la tumeur primitive associée dans la majorité des cas et en fonction du type histologique à une chirurgie ganglionnaire.

Elle peut être conservatrice ou radicale consistant à l'ablation de l'organe tumoral (exemple mammectomie, laryngectomie totale).

La chirurgie curative doit obéir aux règles d'une chirurgie carcinologique, les marges de sécurité sont conditionnées par le type histologique.

- La Radiothérapie : peut être exclusive ou associée à la chirurgie ou à la chimiothérapie

- Exclusive : peut stériliser les cancers radiosensibles tels que les seminomes, les cancers du cavum au stade localisé ou pour des tumeurs inopérables / les tumeurs du tronc cérébral.

La Radiothérapie exclusive peut consister en une radiothérapie externe, curiethérapie ou association des deux. La curiethérapie est de deux types interstitielle pour les cancers cutanés permettant un bon contrôle local ou endocavitaire pour les cancers gynécologiques ou le cavum.

- Association radio-chirurgicale : le but de cette association est d'obtenir une stérilisation tumorale avec un bon résultat esthétique et fonctionnel. La radiothérapie peut être pré-opératoire, post-opératoire ou per-opératoire.

La complémentarité exploite les possibilités de chaque thérapeutique. La radiothérapie peut intéresser la composante macroscopique ou la composante microscopique.

- Association à la chimiothérapie : le protocole concomitant avec la chimiothérapie ayant un but radiosensibilisant et un effet synergique

b. Traitement général ou systémique

- La chimiothérapie

A pour but d'éradiquer les micros métastases et traiter les métastases à distance

- Chimiothérapie adjuvante : éradiquer les micros métastases à distance / cancer du sein, colorectal

- Chimiothérapie néoadjuvante : éradiquer les micros métastases à distance et favoriser un traitement local : cancer du sein, poumon

- Chimiothérapie concomitante à la Radiothérapie : augmenter l'efficacité thérapeutique (synergie)

- L'hormonothérapie : S'adresse aux cancers hormono-dépendants / le cancer du sein, prostate..

Les dosages des récepteurs d'œstrogène et de progestérone du cancer du sein permettent d'identifier les tumeurs hormonodépendantes et l'indication du traitement hormonal soit la castration et / ou antioestrogènes ou antiaromatases.

- Les thérapies ciblées : Ciblent une protéine qui a un rôle dans le développement du cancer / HER2neu dans le cancer du sein s'ils sont surexprimés, les patientes peuvent bénéficier de l'herceptine.

2.2. TRAITEMENT D'UNE TUMEUR MÉTASTATIQUE

Les ¾ des patients atteints de cancer développent des métastases à court ou à moyen terme. Le traitement agressif de certaines tumeurs primitives et de leurs localisations secondaires a permis d'améliorer la qualité de vie des patients et de prolonger la survie surtout pour les malades paucimétastatiques. Le traitement est palliatif pour les malades avec des métastases multiples surtout viscérales et un mauvais pronostic.

Les indications thérapeutiques doivent être ajustées en fonction du stade, le pronostic et l'état général du patient.

- La chirurgie : Dans certains cas, elle est effectuée dans un but curatif chez des malades dont la maladie est

apparemment peu évolutive/ métastasectomie. Le plus souvent, elle est palliative/ colostomie...

- **La Radiothérapie** : Palliative à titre antalgique (métastases osseuses), décompressive (syndrome de la veine cave supérieur des cancers bronchopulmonaires, compression médullaire...)
- **La chimiothérapie et l'hormonothérapie** : palliative permettant une réduction tumorale et atténuation de la symptomatologie
- **Les traitements symptomatiques** : Le principe fondamental en cancérologie est d'améliorer la qualité de vie des patients. Un grand nombre de malades peut bénéficier des antalgiques des différents paliers; les corticoïdes, les antibiotiques, les anti-inflammatoires...

CONCLUSION

La prise en charge multidisciplinaire fait appel à plusieurs moyens. Elle se détermine en fonction des critères de diagnostic de chaque tumeur, l'histoire naturelle, l'extension tumorale et l'état général du patient.

Pour les malades dont le cancer est localisé sans facteurs pronostiques d'essaimage à distance, le seul traitement local ou locorégional peut être suffisant. Pour les malades à risque métastatique, le traitement systémique est indiqué. Enfin pour les malades dont le cancer est non curable, le traitement palliatif est indiqué afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

CHIRURGIE CARCINOLOGIQUE : PRINCIPES ET INDICATIONS

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- Définir les principes de la chirurgie curative
- Définir la place du curage ganglionnaire
- Expliquer l'action de la chirurgie de réduction tumorale
- Citer les différentes situations où le chirurgien intervient dans la prise en charge d'un malade atteint de cancer
- Citer des exemples de chirurgie palliative

INTRODUCTION

L'acte chirurgical, s'il n'apparaît plus comme une arme thérapeutique unique, reste la « pierre angulaire » du traitement des cancers. Le chirurgien oncologue moderne est non seulement un chirurgien avec ses compétences, son habileté et son art, mais il est aussi un oncologue connaissant les bases des autres disciplines de la cancérologie : la biologie des tumeurs, l'anatomopathologie, la radiothérapie et le traitement radical des cancers. Ces connaissances lui sont essentielles pour s'intégrer pleinement dans l'équipe multidisciplinaire et remplir son rôle de pivot dans les décisions thérapeutiques, la recherche, et l'enseignement de la spécialité

Face à un cancer, le chirurgien se trouve le plus souvent devant l'une des **cinq situations suivantes**

- **la chirurgie de diagnostic et de stadification**
- **la chirurgie radicale** qui, avec ou sans radiothérapie, doit guérir les cancers à faible potentiel métastatique ou les tumeurs pour lesquelles actuellement les traitements médicaux n'ont pas fait preuve de leur efficacité (cancers de l'estomac, du rectum, du pancréas, de l'utérus, les sarcomes des parties molles, etc.).
- **la chirurgie radicale intégrée** dans un plan thérapeutique visant à éradiquer les micrométastases par les traitements adjuvants. Le modèle en est le cancer du sein. La chimiothérapie peut être le premier traitement avant la chirurgie (chimiothérapie néoadjuvante ou de première intention) chaque fois que la tumeur est en poussée évolutive ou que l'on espère que le traitement médical préalable permettra une meilleure exérèse moins mutilante d'une volumineuse tumeur (cancer du sein, tumeurs ORL, de l'œsophage, sarcome osseux...).
- **la chirurgie de réduction tumorale**, véritable chirurgie biologique qui s'adresse aux tumeurs chimiosensibles pour lesquelles le volume et/ou la diffusion métastatique ne permettent pas une exérèse radicale, mais seulement une réduction tumorale maximale. Celle-ci entraîne le phénomène de recrutement cellulaire nécessaire à une activité optimale des traitements cytotoxiques (cancers épithéliaux de l'ovaire, cancer non séminomateux du testicule).
- **la chirurgie palliative** qui, associée aux thérapeutiques

spécifiques et non spécifiques du cancer, améliore le confort et parfois la survie des malades incurables.

- Enfin les situations où **le chirurgien participe à la prise en charge du malade** atteint d'un cancer sont en évolution qu'il s'agit de la chirurgie de reconstruction ou esthétique; de la chirurgie des métastases; de la destruction des métastases par d'autres procédés (RF, cryo...); de mise en place de site implantable pour la chimiothérapie; ou d'autres techniques le chirurgien doit participer à des réunions multidisciplinaires afin d'adopter les meilleures attitudes à entreprendre.

1-LA CHIRURGIE PREVENTIVE

Elle s'adresse aux lésions précancéreuses; Dysplasie du col utérin; hyperplasie atypique (sein); polype du colon...; ce type de lésion étant susceptible de dégénérer.

2-LA CHIRURGIE CURATIVE

C'est l'exérèse de l'ensemble de la tumeur avec une marge de sécurité suffisante avec l'ensemble des éléments cellululo-lymphatiques et veineux pouvant être envahis par les métastases régionales de la tumeur. Elle varie selon l'histoire naturelle des tumeurs, les organes, les possibilités techniques, l'efficacité des traitements adjuvants et l'expérience du chirurgien cancérologue.

La chirurgie des cancers invasifs dits « au début » répond aux critères classiques de la radicalité de la chirurgie oncologique : le chirurgien doit passer en zone saine macroscopique et microscopique dans tous les plans de l'exérèse avec une marge de tissu sain, dite marge de sécurité suffisante.

Cette marge est variable selon les tumeurs :

- mélanome malin : de 1 à 3 cm selon l'histopronostic ;
- pour le cancer du rectum : 2 cm, ce qui peut autoriser des conservations du sphincter anal à des tumeurs siégeant jusqu'à 4 cm de la marge ;
- pour les cancers du sein : 1 cm segmentectomie, quadrantectomie ;
- pour les sarcomes : exérèse compartimentale de l'unité fonctionnelle.

Le Curage ganglionnaire

C'est l'**évidement celluloganglionnaire** des sites de drainage lymphatique des cancers invasifs lymphophiles. Il fait partie de l'acte à visée curative.

Les curages de nécessité s'adressent aux ganglions cliniquement envahis (N1b) alors que les curages de principe (« prophylactiques ») s'adressent aux ganglions impalpables (N0) ou ayant un aspect inflammatoire (N1a). L'évidement peut être fait en monobloc avec la tumeur (mastectomie curage axillaire, amputation abdomino-périnéale du rectum...) ou en discontinuité (cancer du col utérin, tumeurs ORL, tumeur du testicule et de l'ovaire...). Ces curages sont possibles grâce aux connaissances de la diffusion anatomique des cellules cancéreuses par voie lymphatique, qui **se fait en règle de façon ordonnée par envahissement successif des groupes ganglionnaires**.

Actuellement la technique du ganglion sentinelle qui consiste à prélever et examiner « le premier relais » par la méthode colorimétrique ou isotopique permet pour certaines localisations d'éviter le curage et pour d'autres d'éviter un « down staging ».

3-LA CHIRURGIE DE RÉDUCTION DU VOLUME TUMORAL

Elle s'adresse aux tumeurs pour lesquelles les métastases sont des résidus tumoraux de petite taille et chimiocurables, notamment aux tumeurs épithéliales de l'ovaire et aux tumeurs non séminomateuses du testicule. Mais ce concept s'adresse aussi à certaines tumeurs métastatiques (sarcomes, tumeurs du sein).

Cette chirurgie peut soit être encadrée par la chimiothérapie (tumeurs du testicule, métastases des sarcomes) soit la précéder (tumeurs de l'ovaire).

Son but est de réséquer le maximum de tumeur (« debulking surgery ») en ne laissant que des résidus minime (millimétrique), sans entraîner de morbidité (en particulier de dérivations externes) afin de permettre une action optimale de la chimiothérapie. Il s'agit d'une véritable chirurgie biologique du cancer, grâce à une triple action carcinologique.

- Le développement des micrométastases existantes est favorisé par la mise en jeu de phénomènes cellulaires et tumoraux de la relation hôte tumeur. Elles sont donc chimiosensibles.
- Les masses tumorales volumineuses, contenant des foyers de nécrose tumorale et des cellules hypoxiques en phase quiescente (phase G0) chimiorésistantes, sont réduites. Les résidus tumoraux, bien vascularisés, sont plus accessibles aux chimiothérapies.
- Les cellules en phase G0 des résidus tumoraux rentrent dans le cycle cellulaire (phénomène de recrutement cellulaire) pour participer à la croissance tumorale. Elles deviennent donc chimiosensibles.

4-LA CHIRURGIE DE BILAN

les constatations opératoires permettent de classer certaine tumeur tq les Lymphomes ; Grâce à l'amélioration des techniques d'explorations le recours à la chirurgie est de moins en moins fréquent ; la chirurgie mini invasive et la coelio-chirurgie ont permis d'assister à un regain d'interet de cette chirurgie pour de nombreuses localisations (médiastinosopie/poumon ; coelio/estomac, pancréas....)

5-LA CHIRURGIE DES MÉTASTASES HÉPATIQUES, PULMONAIRES ET CÉRÉBRALES

Elle permet dans des cas précis des survies prolongées, voire des guérisons

L'indication de métastasectomie est possible pour les métastases synchrones ou métachrones à condition :

- que le patient ait un faible risque chirurgical ;
- que la tumeur locale soit contrôlée ;
- qu'il n'y ait pas de métastases hors de l'organe à traiter ;
- que l'ensemble des métastases soit résécable

6-CHIRURGIE PALLIATIVE DU CANCER : CHIRURGIE DES CANCERS EVOLUES

hélas encore fréquente du fait d'un diagnostic tardif de la maladie, il s'agit d'une chirurgie de confort pour un malade incurable.

Que cette Chirurgie palliative soit réalisée en urgence (hémorragie, perforation....)

ou en « semi-urgence » (obstruction, tumeurs infectées...) le pronostic est mauvais.

7-LA CHIRURGIE PLASTIQUE ET DE RECONSTRUCTION.

Ses objectifs sont :

- la réparation immédiate des vastes pertes de substances cutanées, musculaires, osseuses, faisant suite à l'exérèse d'une tumeur évoluée ou dans un site particulier (ORL, paroi thoracique, abdomen, périnée, racines des membres)
- la réparation des vastes pertes de substances iatrogènes : radionécrose et nécrose dues à l'extravasation des produits de chimiothérapie.
- la reconstruction d'une silhouette la plus esthétique possible, soit de façon obligatoire et immédiate pour les tumeurs de la tête et du cou, soit de façon optionnelle immédiate ou retardée pour les cancers du sein.
- la reconstruction d'une fonction (tumeur ORL, tumeur des membres).

CONCLUSION

la chirurgie carcinologique (oncologique) est en évolution permanente elle fait de plus en plus parti d'une prise en charge multidisciplinaire incluant la radiothérapie et les traitements médicaux (chimiothérapie, hormonothérapie, thérapeutiques ciblées...).

Le chirurgien oncologue fait le diagnostic, contrôle la maladie cancéreuse par son acte; guide les thérapeutiques adjuvantes grâce à un staging adéquat, améliore la qualité de vie des patients avec une maladie évoluée ou métastatique; contribue grâce aux techniques de reconstruction à une meilleure acceptation de la maladie et à la réinsertion sociale des malades.

REFERENCES :

Chirurgie oncologique; concepts et techniques : Evrard S,Guillemin F, Dauplat J. éditions John Libbey .

Chirurgie oncologique, present et futur : Bobin JY,Frobert JL.

Principles of surgical oncology : In DeVita éditions lip-pincot.

Recommandations pour une bonne pratique en chirurgie cancérologique : Dauplat J Bull. du cancer1995; 82; 795-809

PRINCIPES ET INDICATIONS DE LA RADIOTHERAPIE

Pré-requis

Biophysique des radiations ionisantes (Cours DCEM1 de Biophysique)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. décrire l'action biologique des radiations ionisantes
2. citer les modalités d'application des radiations ionisantes
3. connaître les paramètres d'une radiothérapie externe
4. citer des exemples de tumeurs traitées par la radiothérapie externe
5. citer des exemples de tumeurs traitées par la curiethérapie
6. énumérer les sources de radiations ionisantes utilisées en curiethérapie
7. citer des exemples de tumeurs radio-curables
8. citer des exemples où la radiothérapie est indiquée à visée palliative
9. connaître les complications de la radiothérapie

Activités d'apprentissage

Stage d'externat de troisième année au service de radiothérapie.

Mise au point, Mars 2015, Pr Ag Chiraz Nasr Ben Ammar, Dr Asma Belaïd

INTRODUCTION

La radiothérapie est le traitement par les radiations ionisantes. Son but est d'assurer la stérilisation des cellules néoplasiques en préservant les tissus sains. Un rayonnement est dit ionisant s'il transporte une énergie suffisante pour ioniser une molécule organique. Les radiations ionisantes sont essentiellement les photons et les électrons.

Plus que les deux tiers des cancers sont traités par irradiation qu'elle soit à visée curative ou palliative. La radiothérapie seule ou associée à d'autres traitements est responsable de la guérison de la moitié des malades cancéreux traités à visée curative. Cette modalité thérapeutique garde une place prépondérante dans le traitement palliatif des cancers avancés.

1. ACTIONS BIOLOGIQUES DES RADIATIONS IONISANTES

1.1. TYPES DE RADIATIONS IONISANTES

Les radiations ionisantes utilisées en radiothérapie sont essentiellement les photons X, gamma et les électrons. La différence entre photons X et gamma est une différence d'origine.

- Les photons X sont fabriqués dans des tubes à rayons X ou des accélérateurs linéaires de particules.
- Les photons gamma proviennent par désintégration nucléaire d'une substance radioactive (cobalt, césium, iridium).

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

- Les électrons agissent surtout en surface. Ils sont fabriqués essentiellement par des accélérateurs de particules.

D'autres particules sont utilisées moins fréquemment dans des situations bien spécifiques :

- Les protons : ce sont des particules produites par des cyclotrons. Les protons sont utilisés pour irradier les mélanomes de la choroïde, les tumeurs de la base du crâne (chordome, sarcome, méningiome).
- Les neutrons : ils sont également produits par des cyclotrons. Ils sont efficaces sur les tumeurs nécrotiques et à cinétique de croissance lente comme les sarcomes. Leur développement est encore du domaine de la recherche. Comme pour les protons, leur coût de production est très élevé.
- Les ions légers qui nécessitent des cyclotrons géants pour être fabriqués. Ils sont peut-être les particules du futur.

1.2. RADIOBIOLOGIE

Les événements initiaux sont physiques et comportent des ionisations (éjection d'un électron) ou des excitations (passage d'un électron sur une couche d'énergie supérieure). Au niveau cellulaire, les lésions élémentaires sont essentiellement celles de l'ADN. Dans le domaine de doses utilisées en radiothérapie, les lésions de l'ADN n'entraînent quasiment jamais la mort immédiate, mais elles vont conduire à un échec de la mitose après une ou plusieurs divisions cellulaires : c'est la mort cellulaire différée ou mort mitotique qui correspond à la perte de la capacité de division ou de prolifération.

Cette mort peut se situer de quelques heures à quelques mois (voire quelques années pour certains tissus) après l'irradiation ; ce qui explique le délai observé entre l'irradiation et la régression clinique de la tumeur.

En réponse à l'agression produite par les radiations ionisantes, les cellules possèdent des systèmes de réparation des lésions radioinduites. Il existe un effet différentiel entre la capacité de réparation des cellules saines et celles des cellules tumorales favorisant ainsi la préservation des tissus sains. Quant la réparation cellulaire est incomplète, les lésions du matériel génétique non ou mal réparées sont appelées mutations.

En plus du concept classique de la mort cellulaire mitotique différée, on décrit depuis quelques années, la mort cellulaire active programmée appelée apoptose (mort par fragmentation de l'ADN) qui semble être primordiale pour certains types de tumeur. Il paraît acquis que le gène de la p53 est nécessaire à cette apoptose radioinduite.

2. MODES D'APPLICATION DES SOURCES DE RAYONNEMENT

Selon le rapport de la source de rayonnement avec le tissu irradié, on distingue trois modes d'application de ces sources :

- **Radiothérapie externe** : c'est l'ensemble des techniques où la source d'irradiation est placée à l'extérieur du malade et généralement à distance du volume à irradier. Le rayonnement peut provenir soit des générateurs de rayons X (appareils de contactthérapie, accélérateurs linéaires...) soit des sources radioactives (Cobalt 60).
- **Curiethérapie** : c'est l'utilisation de sources radioactives scellées (iridium, césium) placées au cours d'une intervention dans les tissus tumoraux ou dans une cavité naturelle au contact de la tumeur (vagin-utérus).
- **Radiothérapie métabolique** : c'est l'utilisation de sources radioactives qui sont administrées soit par voie orale (gélules) ou par voie injectable et qui vont se fixer grâce à leur métabolisme sur les cellules cibles (iode 131 et thyroïde).

2.1. RADIOTHÉRAPIE TRANSCUTANÉE OU RADIOTHÉRAPIE EXTERNE

Ce mode d'application des radiations ionisantes est caractérisé par les paramètres suivants :

a. Energie

Une gamme étendue d'énergies est utilisée pour répondre aux différentes indications d'irradiation :

* Basse énergie ou contactthérapie

Le traitement des lésions superficielles (carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde, carcinome de la conjonctive...) exige l'utilisation de rayons X de faible énergie (50 à 100 Kilovolt : KV).

***Moyenne énergie** utilisant des rayons X de 100 à 500 KV pour le traitement des tumeurs peu profondes (nodules cutanés, mycosis fongoïde...).

***Haute énergie** : 0,5 à 42 mégavolt (MV)

- Les appareils de cobalt 60 sont destinés à fournir des faisceaux de rayonnements Gamma d'énergie moyenne de 1,25 MV.

- Les accélérateurs linéaires produisent des photons X de très haute énergie ainsi que des électrons de quelques mégaelectronvolt (6 – 20 Mev).

Les rayons gamma du cobalt 60 et les rayons X des accélérateurs linéaires permettent de traiter des tumeurs profondes (thoracique, pelvienne) et semi-profondes (O.R.L., sein, encéphale, membres...).

Les photons X de haute énergie des accélérateurs linéaires permettent aussi la réalisation des irradiations corporelles totales (conditionnement de la greffe de moelle osseuse).

Les électrons sont utilisés dans le traitement des lésions relativement superficielles tout en protégeant les tissus à plus grande profondeur.

Les avantages des accélérateurs linéaires de très haute énergie par rapport au cobalt 60 sont nombreux :

- rendement en profondeur élevé, ce qui représente un avantage considérable pour les malades corpulents.
- utilisation des électrons (irradiation sélective d'une couche plus ou moins profonde).
- débit élevé de la source donc un temps de traitement court.

b. Volume cible

Le volume cible comporte la tumeur et ses extensions potentielles.

Le volume cible est défini en tenant compte :

- des données cliniques (taille tumorale, ganglions...)
- paracliniques (examens radiologiques...)
- opératoires (compte rendu opératoire, rupture de la tumeur en peropératoire, exérèse macroscopique complète ou incomplète, pose de clips radio-opaques au niveau du lit tumoral ou des reliquats tumoraux...)
- et histologiques (histoire naturelle de chaque cancer, qualité d'exérèse, atteinte ganglionnaire, nombre de ganglions envahis, rupture capsulaire...).

La radiothérapie externe (en 2 dimensions ou 3 dimensions) est basée sur la définition des volumes cibles comme suit :

- GTV : correspondant à la tumeur primitive et ses extensions macroscopiques palpables ou visibles (Gross Tumor Volume)
- CTV : contient le volume tumoral (GTV) et une marge tenant compte de la probabilité d'envahissement microscopique selon l'histoire naturelle de la maladie (Clinical Target Volume)
- PTV : doit contenir le CTV avec une marge de sécurité tenant compte des mouvements du patient, des organes mobiles, des marges de précision liée à l'appareillage et la technique d'irradiation.

La radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions offre l'avantage d'une meilleure conformation du volume irradié au volume cible avec comme corollaire une limitation de l'exposition des organes sains et une augmentation de la dose dans le volume tumoral. Ceci grâce à :

- l'utilisation des techniques modernes d'imagerie médicale,
- de logiciels de dosimétrie performants,
- d'accessoires de contention sophistiqués,
- des procédures de vérification et d'assurance de qualité rigoureuses.

c. Technique d'irradiation

Le choix des paramètres d'irradiation est conditionné par la localisation de la tumeur et surtout la présence d'organes critiques. Ainsi, la technique d'irradiation doit permettre d'irradier le volume cible de façon homogène et d'épargner les organes à risque adjacents.

Cette technique nécessite dans un premier temps la reconstruction des contours des différents volumes cibles et des organes sains à partir d'images scanner et/ou IRM. Une étude dosimétrique permettant de conformer les isodoses de traitement au volume exact de la tumeur à irradier et de respecter les organes à risque sera validée avant le début du traitement.

Actuellement, il existe des techniques d'irradiation plus complexes comme la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et l'arcthérapie permettant la multiplication des portes d'entrée des faisceaux d'irradiation et leur modulation de façon à optimiser la dosimétrie (répartition de la dose), ce qui assure une meilleure protection des organes adjacents au volume cible.

d. Dose

La dose absorbée par la tumeur correspond à l'énergie cédée par le rayonnement à la matière. Elle est exprimée en gray dans le système international (1 Gy : 100 rads). Un gray représente une densité d'énergie de 1 joule par kilogramme (1 J/Kg), soit, dans l'eau, une densité d'ionisations de 2×10^4 ionisations par gramme de tissu.

La dose tumoricide varie en fonction du type histologique et de la masse tumorale.

-Elle est de 30 à 36 Gy pour le lymphome de Hodgkin et de 65 à 75 Gy pour les carcinomes.

L'effet de l'irradiation dépend non seulement de la dose totale administrée, mais aussi de l'étalement et du fractionnement de cette dose.

Le fractionnement est la dose délivrée par séance et le nombre de séances de traitement.

L'étalement correspond à la durée totale de l'irradiation (nombre de jours qui se sont écoulés entre la première et la dernière séance de radiothérapie). Habituellement, on utilise un fractionnement dit « classique » de 1,8 à 2,5 Gy par séance ; 4 à 5 séances par semaine. Ainsi pour délivrer une dose totale de 60 à 70 Gy, il faut en moyenne entre 6 à 8 semaines de traitement.

Dans certains cas, et en particulier lorsque la radiothérapie est utilisée dans un but palliatif, on effectuera des irradiations dites « contractées » (30 Gy en 10 séances) ou « flash » (13 ou 17 Gy en 2 séances) ayant des effets radiobiologiques équivalents à des doses élevées.

e. Dosimétrie

La dosimétrie permet de réaliser la représentation spatiale de la répartition de la dose dans le volume irradié. Une dosimétrie prévisionnelle permet l'établissement des plans de traitement de sorte à éviter tout surdosage à l'intérieur du volume tumoral et du volume irradié et d'éviter ainsi les échecs thérapeutiques et les complications post-radiques.

La précision dans la connaissance des doses est capitale en radiothérapie, car une différence de 7 à 10 % peut entraîner la non-stérilisation tumorale ou au contraire l'apparition de complications.

f. Progrès techniques

-**L'imagerie portale**. C'est un système d'imagerie qui est placé sous la table de traitement et qui en utilisant les rayons x émis par l'accélérateur donne une image du champ d'irradiation. Ils permettent de vérifier avant la séance le bon positionnement du malade et la bonne balistique de l'irradiation.

-**Le collimateur multilames** : constitué de multiples lames de tungstène de 0,5 à 1,5 cm d'épaisseur permettant de réaliser des champs de formes complexes. Il remplace l'utilisation des caches plombés.

-**Radiothérapie stéréotaxique** : irradiation externe par de multiples mini-faisceaux de radiations ionisantes convergents non coplanaires sur une cible de petit volume ≤ 3 cm, avec immobilisation à l'aide d'un cadre stéréotaxique servant de base géométrique de référence. L'acquisition de l'image du volume cible doit être dans la même position que lors du traitement avec le même cadre stéréotaxique. La planification dosimétrique 3D avec forte dose sur l'isodose de référence (12 à 25 Gy en 1 séance, 40 à 60 Gy en 3 à 8 séances).

g. Indications de la radiothérapie externe

Les progrès réalisés par l'appareillage et la dosimétrie ont permis d'élargir les indications de la radiothérapie tout en améliorant sa tolérance. On cite certaines indications sans être exhaustif :

*Cancers O.R.L.

- Le cancer du cavum : le pourcentage de guérison à 5 ans des patients traités par radiothérapie avec ou sans chimiothérapie est d'environ 60 % tous stades confondus.
- Les cancers du larynx : les stades de début traités par radiothérapie exclusive ont une survie à 5 ans de 80 %. Les stades avancés traités par association radio-chirurgicale ou radio-chimiothérapie ont une survie à 5 ans de 50 %.

*Cancers cutanés

La survie des carcinomes cutanés traités par curiethérapie ou curiethérapie et radiothérapie externe, dépasse 90 %.

*Cancers du sein

La radiothérapie a permis le traitement conservateur du cancer du sein. Pour les tumeurs de moins de 30 mm de diamètre, la tumorectomie suivie de radiothérapie mammaire permet une guérison dans 85 % des cas. Dans les stades avancés, l'association de la chirurgie et de la radiothérapie à la chimiothérapie et l'hormonothérapie permet une guérison dans 45 % des cas.

*Cancers du col de l'utérus

Dans les stades précoces du cancer du col de l'utérus, l'association de la curiethérapie à la chirurgie permet d'obtenir 85 % de guérison. Dans les stades plus avancés, 40 à 50 % des malades peuvent être guéries grâce à une association radio-chimiothérapie suivie de curiethérapie.

*Lymphomes

La maladie de Hodgkin a bénéficié des progrès techniques de l'irradiation et de la chimiothérapie. La survie à 5 ans dépasse les 80 % dans les stades localisés.

*Radiothérapie des affections bénignes

La radiothérapie des lésions bénignes garde certaines indications telles que les chéloïdes et les malformations artériovoineuses cérébrales. Les doses utilisées sont de l'ordre de 10 à 20 Gy.

2.2. CURIETHÉRAPIE

Contrairement à la radiothérapie externe, la source d'irradiation est placée dans ce cas, soit au contact des tissus à irradier dans des cavités ou conduits naturels (pléosciuriethérapie) soit implantée dans le tissu tumoral (endosciuriethérapie). En plus, cette irradiation se fait de façon continue pendant un certain temps (quelques jours pour la curiethérapie de bas débit de dose et quelques minutes pour la curiethérapie de haut débit de dose).

Ce mode d'application des radiations ionisantes est caractérisé par les paramètres suivants :

a. Radionucléide

On utilise actuellement des sources miniaturisées. Le radium est remplacé par des radioéléments artificiels : le Césium, l'Iridium, le Rhuténium, l'Iode...

- Le Césium (Cs 137) est un émetteur gamma artificiel. Son énergie est de 0,66 MeV et sa période de 30,18 ans. Il est utilisé dans les applications gynécologiques.
- L'Iridium (Ir 192) a une énergie de 0,3 MeV et une période de 74 jours. Il est utilisé dans les curiethérapies cutanées et gynécologiques.

Le Rhuténium (Ru 106) est un émetteur bêta, d'énergie maximale 3 MeV et de période 1 an. Il est utilisé dans le traitement des mélanomes de la choroïde.

- D'autres radionucléides sont utilisés en curiethérapie tels que l'Iode, le Strontium...

b. Volume cible

La lésion tumorale (composante macroscopique et microscopique) ainsi qu'une marge de sécurité sont incluses en totalité dans le volume à irradier et doivent recevoir la dose tumoricide. Ce volume est déterminé essentiellement par les données cliniques et paracliniques.

c. Matériel vecteur

Le matériel vecteur est constitué de tubes plastiques placés dans la tumeur pour les cancers cutanés ou O.R.L. voire d'appareils prédéterminés qui s'adaptent à l'anatomie des structures à irradier.

Les applicateurs gynécologiques sont soit confectionnés pour chaque malade soit standards avec différentes tailles. L'avantage dans l'utilisation du matériel vecteur est d'être souple permettant des applications s'adaptant à l'anatomie, et de permettre le chargement différé.

d. Application

L'application de curiethérapie peut être effectuée soit sous anesthésie générale (curiethérapie gynécologique), soit sous anesthésie locale (curiethérapie cutanée). La mise en place des tubes plastiques ou des applicateurs constitue la préparation non radio-active. Les sources radio-actives sont introduites lorsque le malade est transféré dans sa chambre « blindée » (chargement différé) où il séjourne pendant quelques jours selon la durée du traitement.

Ce geste pourrait être effectué manuellement ou par des projecteurs de sources assurant ainsi une radio-protection parfaite du personnel soignant et des visiteurs.

e. Dose, Dosimétrie

La dose autour de chaque source diminue très rapidement. La curiethérapie permet de ce fait une irradiation concentrée du volume tumoral en ménageant les tissus avoisinants et les organes critiques (cristallin, vessie, rectum, intestin grêle).

La dosimétrie permet de calculer avec précision la dose à délivrer au volume tumoral dans ses 3 dimensions et la durée de l'application. La durée du traitement varie selon la technique utilisée et l'activité des sources radioactives. La dosimétrie est effectuée de façon manuelle ou par ordinateur. Elle nécessite au préalable un contrôle radiologique pour les applicateurs gynécologiques, O.R.L....

f. Indications de la curiethérapie

*Cancers cutanés

La curiethérapie est indiquée dans les cancers cutanés (basocellulaires CBC ou spinocellulaires CSC) qui n'envahissent pas l'os. Les localisations péri-orificielles (paupières, nez, oreille) constituent d'excellentes indications de curiethérapie. En cas de grosses tumeurs (T3), l'association de la chirurgie suivie de curiethérapie a montré son efficacité.

*Cancers gynécologiques

Les stades précoces de petite taille de cancers du col utérin sont traités par curiethérapie utéro-vaginale suivie de chirurgie, alors que les cancers avancés sont traités exclusivement par radiochimiothérapie suivie de curiethérapie sur le reliquat tumoral.

La curiethérapie vaginale ou utéro-vaginale est également indiquée dans les cancers de l'endomètre afin de prévenir les récurrences vaginales.

*Cancers ORL

La curiethérapie pourrait être exclusive ou après une irradiation première à la dose de 45-50 Gy. Il s'agit d'une curiethérapie interstitielle aux tubes plastiques ou bien avec des applicateurs prédéterminés.

Les cancers de la lèvre, de la face interne de la joue, de la langue mobile, du plancher buccal constituent les indications habituelles de curiethérapie.

*Cancers du sein

L'association radiothérapie externe et curiethérapie après un traitement chirurgical conservateur permet un bon contrôle local et un bon résultat esthétique.

*Mélanomes oculaires

Les disques de Rhuténium ou d'Iode radioactifs sont appliqués en regard du mélanome de la choroïde. Avec cette technique, on stérilise 90 % des mélanomes (T1 T2) avec de très bons résultats fonctionnels.

*Sarcomes des parties molles

L'association chirurgie d'exérèse et curiethérapie peropératoire permet un contrôle local élevé.

*Cancers bronchiques et œsophagiens

La curiethérapie de haut débit de dose constitue un trai-

tement efficace dans les cancers bronchiques et œsophagiens en désobstruant leur lumière dans le cadre d'un traitement palliatif. Cette curiethérapie permet de délivrer un complément de dose dans la tumeur en cas de traitement curatif.

***Lésions bénignes cutanées**

Les chéloïdes sont traitées par association d'une chirurgie d'exérèse suivie de curiethérapie. Le matériel vecteur est placé en per-opératoire et l'irradiation doit être effectuée dans les heures qui suivent l'acte chirurgical.

2.3. Radiothérapie métabolique

Le radio-élément administré se fixe dans un tissu et l'irradie de façon sélective, exemple : l'utilisation de l'iode 131 dans le traitement des cancers différenciés de la thyroïde.

3. MODALITES D'INDICATION DE LA RADIOTHERAPIE

La décision d'une radiothérapie impose au préalable l'établissement d'un diagnostic positif avec une preuve histologique, d'un bilan d'extension avec une classification précise et une évaluation des facteurs pronostiques. Avant chaque irradiation, on doit disposer de l'ensemble du bilan d'extension et des documents radiologiques, biologiques, le compte rendu opératoire, le compte rendu anatomo-pathologique.

L'irradiation peut avoir un but curatif ou bien palliatif. Elle peut être utilisée seule ou associée à d'autres thérapeutiques.

3.1. RADIOTHERAPIE CURATIVE

La radiothérapie peut guérir à elle seule un nombre non négligeable de cancers. Elle peut être également associée à d'autres moyens thérapeutiques : la chirurgie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie.

3.1.1. Radiothérapie exclusive

Elle s'adresse aux

- Cancers radiocurables et radiosensibles. Exemples : carcinomes cutanés de petite taille, cancers du larynx (corde vocale), plasmocytome solitaire osseux.
- Cancers inopérables

L'inopérabilité peut être liée à la topographie du cancer (cancer du cavum, certaines tumeurs cérébrales profondes), ou aux contre-indications opératoires d'ordre général telles que l'âge ou les tares (insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque...).

3.1.2. Radiothérapie associée à d'autres thérapeutiques

***L'association radiochirurgicale**

L'irradiation pourrait être réalisée avant, en même temps, ou après l'acte chirurgical.

-La radiothérapie pré-opératoire. L'irradiation dans ce cas est réalisée avant l'intervention chirurgicale. Le but de cette irradiation est de réduire l'évolutivité du processus tumoral avant la chirurgie afin de faciliter l'exérèse chirurgicale (cancer du rectum, larynx, col utérin) et dans certains cas d'éviter la dissémination per-opératoire (cancer du rectum, de la vessie...).

-La radiothérapie post-opératoire s'adresse aux reliquats tumoraux en cas d'exérèse incomplète ou aux reliquats microscopiques en cas d'exérèse tumorale apparemment complète. Après une exérèse chirurgicale complète macroscopiquement et microscopiquement, une radiothérapie post-opératoire peut être indiquée en présence de facteurs de risque de récurrence locorégionale.

- La radiothérapie per-opératoire est effectuée à ciel ouvert sous contrôle de la vue par des électrons de l'accélérateur linéaire de 12 à 18 MeV et délivre 15 à 20 Gy. Elle doit être complétée par une radiothérapie post-opératoire.

***L'association du traitement local** (radiothérapie et/ou chirurgie) au traitement général est indiquée dans certains cancers réputés de mauvais pronostic (cancers bronchiques à petites cellules, cancers du sein en poussée évolutive,...).

Cette association permet l'amélioration de l'efficacité du traitement local et le contrôle de la maladie à distance. L'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie pourrait être réalisée de différentes façons :

-Radiothérapie et chimiothérapie concomitante : la chimiothérapie augmente la radiosensibilité des tumeurs (par exemple dans les cancers bronchiques, on associe la radiothérapie au cisplatine à faible dose) et prévient les métastases. Il faut éviter l'utilisation des médicaments potentialisant les effets des radiations ionisantes sur les tissus sains (Adriamycine, Bléomycine) sous peine d'interrompre le traitement.

-Radiothérapie et chimiothérapie séquentielle : la radiothérapie et la chimiothérapie se succèdent dans le temps. Le risque métastatique de certains cancers est très important et on ne peut tolérer dans ce cas une interruption assez longue de la chimiothérapie.

3.2. RADIOTHERAPIE PALLIATIVE

La radiothérapie a un but symptomatique important à jouer dans le cadre des traitements palliatifs du cancer. Elle peut être antalgique (métastases osseuses, cancers évolués localement...), décompressive (compression médiastinale d'origine tumorale ou ganglionnaire, médullaire), ou hémostatique (métrorragies incontrôlables).

4. COMPLICATIONS DE L'IRRADIATION

Elles sont actuellement mieux connues et plus facilement évitables grâce à une meilleure délimitation des volumes à irradier et au progrès de la dosimétrie.

Il existe des complications précoces qui apparaissent pendant le traitement et sont réversibles et des complications tardives (ou séquelles) qui surviennent après la fin de l'irradiation (quelques mois, quelques années) et sont irréversibles.

Plus le volume irradié est grand et la dose est élevée, plus les complications sont fréquentes.

Parmi les effets secondaires de la radiothérapie, on cite :

-Les complications cutanéomuqueuses et des phanères : l'irradiation cutanée entraîne des lésions de la peau. Les lésions sont toujours retardées par rapport à l'exposition (temps de latence). L'intensité de

ces lésions est fonction de la dose : une dose unique de 5 à 8 Gy provoque un érythème cutané ; une dose unique de 10 Gy donne une épidermite sèche et 12-15 Gy cause une épidermite exsudative ; une dose dépassant 20 Gy entraîne une nécrose. Ces réactions sont moins fréquentes avec les hautes énergies et se voient néanmoins à partir de 45 Gy avec un étalement classique surtout pour des champs larges. Il faut les traiter comme des brûlures et interrompre si besoin l'irradiation pendant quelques jours.

-Les troubles muqueux (radiomucite buccale, pharyngo-stomatite, laryngite, trachéo-bronchite, gastro-entéro-colite...) peuvent se voir également à des doses élevées et nécessitent des traitements à base d'anti-inflammatoires et de pansements. Parfois, ils imposent l'arrêt transitoire de l'irradiation.

-La chute des cheveux et des poils peut se voir soit de façon définitive par atteinte irréversible de l'appareil pilo-sébacé (→ 65 Gy) soit de façon transitoire (← 45 Gy).

-La sclérose cutané-musculaire, comme complication tardive se voit surtout dans la région cervicale après irradiation des cancers O.R.L. (elle est majorée par certaines drogues de chimiothérapie) et dans la région axillaire après une chirurgie très agressive. Plus rarement, la nécrose cutanée constitue une séquelle grave nécessitant un traitement long et parfois une chirurgie réparatrice.

-L'irradiation des cancers O.R.L. peut entraîner une radiomucite en cours d'irradiation et à long terme une sécheresse de la bouche avec assialie secondaire à une sclérose atrophique des glandes salivaires. L'ostéo-radionécrose du maxillaire inférieur peut se voir lorsque les doses délivrées par des appareils de faible énergie, sont élevées et lorsqu'il n'y a pas eu au préalable une mise en état de la cavité buccale. Sa prévention se fait par l'extraction des chicots et des dents cariées, les soins dentaires et les antiseptiques buccaux.

-L'irradiation thoracique : le poumon radique ou sclérose pulmonaire est en général sans gravité si le volume pulmonaire irradié n'est pas important. L'œsophagite et la trachéo-bronchite sont transitoires.

-Irradiation de l'abdomen et du pelvis : les nausées et vomissements sont des complications précoces cédant en général aux anti-vomitifs. L'atteinte du foie peut être grave et irréversible. Même en cas d'atteinte néoplasique certaine, l'irradiation hépatique doit être limitée ; on dépasse rarement 20 Gy en 2 semaines sur l'ensemble du foie sauf sur un petit volume. La néphrite peut être observée à la dose de 20 Gy étalée sur 2 semaines ce qui constitue la limite de tolérance des reins. Dans les irradiations abdominales, on cache habituellement les reins à partir de 15 Gy.

-La cystite et la recto-sigmoïdite se voient dans les irradiations pelviennes à partir de 35 à 40 Gy revêtant plusieurs degrés et obligeant parfois à suspendre l'irradiation. Ces troubles réagissent bien aux traitements antiseptiques et anti-inflammatoires.

-Irradiation du système nerveux : le syndrome d'hypertension intracrânienne peut se voir dans les irradiations des tumeurs cérébrales. Il est parfois nécessaire dans ces cas d'associer un traitement anti-œdémateux. La myélite est une complication grave entraînant une paraplégie ou une quadriplégie. Elle est devenue exceptionnelle grâce aux progrès du repérage et de la dosimétrie. On ne doit jamais dépasser 45 Gy au niveau de la moelle épinière.

-L'induction d'un cancer après irradiation est établie depuis très longtemps (1 à 5 % selon le délai d'observation). Les rayons ionisants sont responsables de la genèse de cancers par altération du matériel génétique. Il n'existe pas de seuil et il n'existe pas de relation entre la dose délivrée et la gravité des lésions observées. Il existe toujours un temps de latence de plusieurs années (5 à 15 ans pour les hémopathies, 10 à 30 ans pour les tumeurs solides). Ce risque de cancer radioinduit ne doit pas pour autant diminuer la place et le succès de la radiothérapie dans le traitement des cancers.

-Les mutations génétiques : les rayonnements ionisants peuvent être responsables d'altérations chromosomiques qui peuvent être transmises aux descendants (anomalie de nombre, de structure, translocation, délétion...). Ces anomalies peuvent être dominantes avec manifestations phénotypiques (exceptionnelles) ou récessives. En général, une altération chromosomique entraîne la mort cellulaire. Cependant, certaines mutations génétiques peuvent être compatibles avec la vie cellulaire et à sa reproduction. Une dose même faible délivrée aux gonades (puisque il n'existe pas de seuil) augmente la probabilité de mutations des cellules germinales.

CONCLUSION

La radiothérapie est l'une des trois grandes armes de l'arsenal du cancérologue avec la chirurgie et la chimiothérapie. Elle a beaucoup progressé sur le plan technologique afin de baser ses modalités d'application sur les données les plus modernes de la Radiobiologie.

ANNEXE : ICONOGRAPHIE



photo n° 1 Appareil de radiothérapie de basse énergie



photo n° 2 Appareil de cobalthérapie



photo n° 3 Accélérateur linéaire



photo n° 4 Dosimétrie d'une radiothérapie externe d'une tumeur bronchique



Photo n° 5 Exemple de tumeur radiocurable : Carcinome épidermoïde de la lèvre inférieure traité par radiothérapie exclusive en associant radiothérapie externe et curiethérapie.

A : photo avant traitement

C : photo lors de la curiethérapie,

B : photo après radiothérapie externe a la dose de 40 Gy,

D : photo après guérison



Photo n° 6 : Exemples de Progrès techniques de la radiothérapie

A : collimateur multilames pour la radiothérapie conformationnelle,

B : cadre de fixation pour la radiothérapie stéréotaxique

LA CHIMIOThERAPIE ANTITUMORALE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- De décrire les mécanismes d'action des agents cytotoxiques
- De citer les drogues les plus utilisées par mode d'action
- D'énumérer les différents types de chimiothérapie
- De reconnaître les toxicités des cytotoxiques
- De décrire les différents modes d'administration des cytotoxiques et leurs règles de prescription

1. INTRODUCTION

Le cancer est une prolifération incontrôlée de cellules anormales, secondaire à des mutations génétiques, induites par des carcinogènes et exceptionnellement (<5 % des cas) secondaire à une prédisposition héréditaire. La multiplication des cellules tumorales, contrairement aux cellules normales, n'est plus sous le contrôle de certains mécanismes dont l'apoptose.

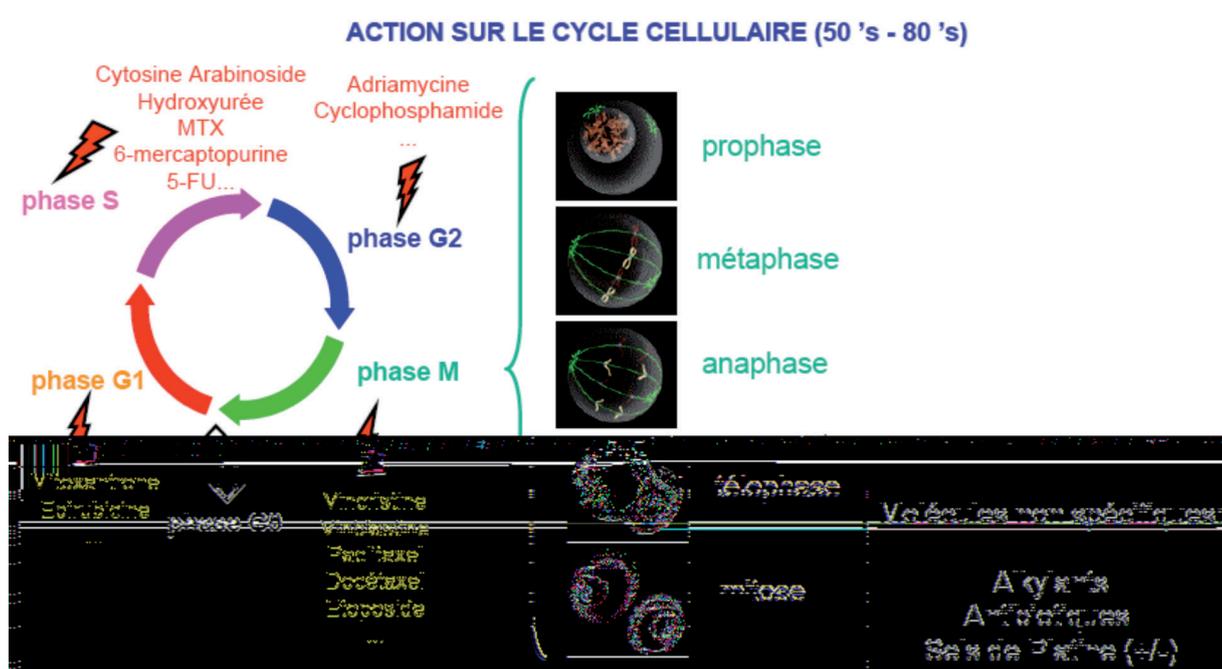
Le nombre de cancers est en plein « boom » en Tunisie avec une prédominance des cancers du poumon, ORL et digestifs chez l'homme, du sein, de la sphère gynécologique et du tube digestif chez la femme selon les données des registres du cancer Tunisiens.

Le traitement des cancers est PLURIDISCIPLINAIRE, basé sur la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicaux où les drogues anti-tumorales ou cytotoxiques jouent un rôle majeur.

2. MÉCANISME D'ACTION DES CYTOTOXIQUES

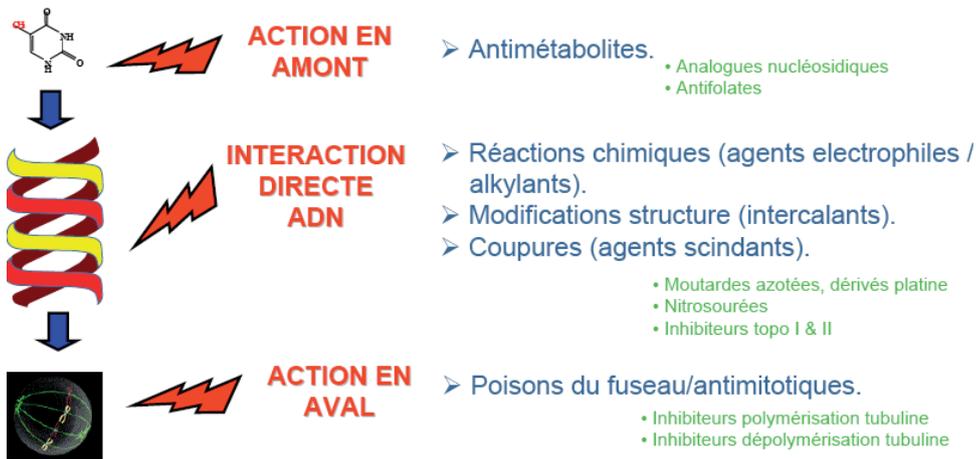
Les cellules normales (moelle osseuse, cellules germinales, cutanées, muqueuses) comme les cellules tumorales se multiplient en passant par les différentes étapes du cycle cellulaire. Les agents cytotoxiques « classiques », utilisés depuis plus de 50 ans agissent en bloquant les cellules au niveau d'une ou de plusieurs phases de ce cycle.

La majorité des médicaments cytotoxiques ou de chimiothérapie agissent sur les cellules qui se multiplient par blocage d'une ou plusieurs des phases du cycle cellulaire. Certaines de ces molécules provoquent un phénomène ancré l'horloge biologique dans nos cellules normales qui se multiplient, à savoir la mort cellulaire « programmée » ou apoptose. Un des gros problèmes posé par la plupart des drogues cytotoxiques est l'absence d'action spécifique et exclusive sur les cellules néoplasiques, expliquant la toxicité due à l'action cyto-



Action sur le cycle cellulaire

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS



Action centrée sur l'ADN

toxique également sur les cellules normales encore capables de se multiplier.

Lors des 20 dernières années, nous disposons également de « **thérapies ciblées** » cytotoxiques à mode d'action plus original orienté contre certains récepteurs ou oncogènes impliqués dans la prolifération cellulaire maligne. Ces produits ont un profil d'action différent et également une toxicité/tolérance différente des agents de chimiothérapie « classique ».

CYTOKINES	➤ IFN, IL
HORMONO-THERAPIE	➤ Anti-oestrogènes ➤ Analogues somatostatine ➤ Anti-androgènes ➤ etc...
ANTI NEO-ANGIOGENESE	➤ Inhibiteurs EGFR/Tyrosine Kinase « petites molécules » / « dirty drugs »
ANTICORPS MONOCLONAUX	➤ Rituximab, trastuzumab, cetuximab...

3. CLASSIFICATION PHARMACO-CHIMIQUE

3.1 AGENTS ALKYLANTS

Les **alkylants** sont capables de se fixer sur un ou plusieurs groupes alkyle, riches en électrons, aboutissant à des lésions léthales ou également subléthales des cellules tumorales et un arrêt de la division cellulaire. Certains alkylants, tel le cyclophosphamide, nécessitent une conversion in vivo en substances actives.

Exemples d'alkylants : cisplatine; carboplatine (ou papparatine); ifosfamide; chlorambucil; busulfan; thiotépa.

3.2 ANTI-MÉTABOLITES

Les anti-métabolites du fait de leur analogie structurale avec les bases, prennent la place des **purines** ou des **pyrimidines**, composants élémentaires de l'ADN. Cette action inhibitrice empêche l'incorporation des bases nucléiques lors de la phase S du **cycle cellulaire**.

On distingue 3 groupes d'anti-métabolites se répartissent selon leur cible thérapeutique :

Les antipyrimidines tel le **5-fluorouracile** (5FU) qui inhibe la thymidylate synthétase.

Les antipurines tel la **fludarabine** qui inhibe l'**ADN polymérase**

Les antifolates. Le **méthotrexate** (antagoniste du folate) inhibe la dihydrofolate réductase, enzyme essentielle à la synthèse des **purines** et des **pyrimidines**.

L'**hydroxyurée** peut également être classée parmi les anti-métabolites.

3.3 INHIBITEURS DU FUSEAU MITOTIQUE

Les produits anciens sont des dérivés de végétaux, **alcaloïdes de la pervenche** qui bloquent la division cellulaire en inhibant la synthèse des **microtubules** et la formation du **fuseau mitotique**.

Exemples : les **vinca-alcaloïdes** comme la vincristine, la vinblastine ou la vinorelbine qui en se fixant sur la tubuline, inhibent l'assemblage des tubulines en microtubules.

Plus récents les **taxanes**, dérivés semi-synthétiques de l'if, le **paclitaxel** de *Taxus brevifolia* et le docetaxel qui inhibent la division cellulaire par stimulation de la polymérisation des tubulines.

Les **épothilones**, dérivés d'une myxobactérie, ont le même mécanisme d'action que les **taxanes**, et semblent avoir une activité anti cancéreuse similaire.

3.4 INHIBITEURS DE LA TOPOISOMÉRISE

Les topoisomérase de type I et II sont des enzymes essentielles qui maintiennent la conformation dans l'espace de l'ADN. Leur inhibition aura un effet sur la **transcription** et la réplication de l'ADN en freinant le mécanisme de superenroulement de l'ADN.

Exemples d'inhibiteurs du type I : dérivés de la **camptothécine** ou Irinotecan utilisé dans les cancers colo-rectaux.

Exemples d'inhibiteurs du type II : **amsacrine**; anthracyclines et dérivés de l'**épipodophyllotoxine** (étoposide).

3.5 ANTIBIOTIQUES ANTI-TUMORAUX (AGENTS SCINDANTS ET INTECALANTS)

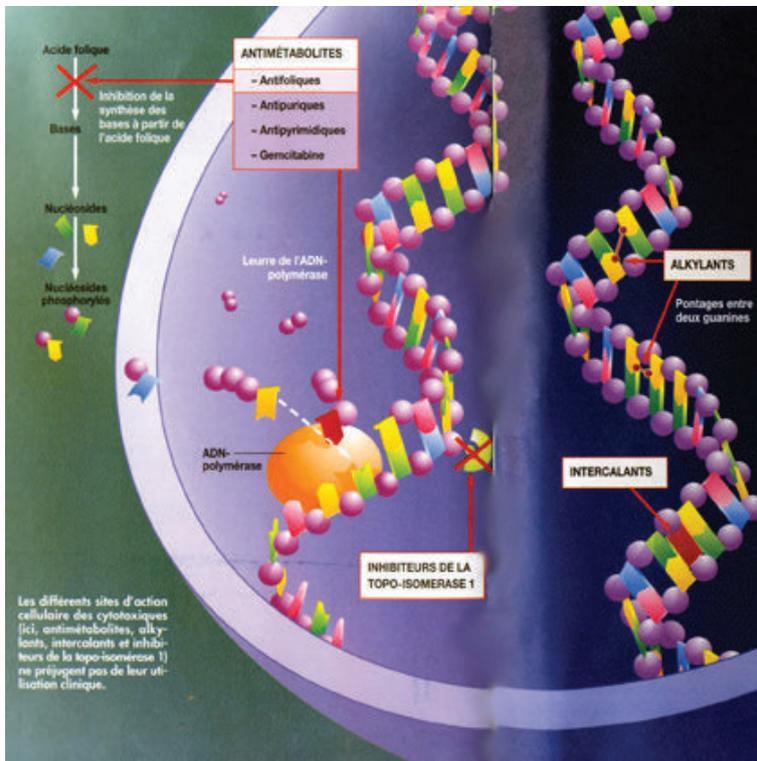
Plusieurs agents cytotoxiques sont des antibiotiques dont l'activité antitumorale s'exerce par :

- liaison à l'ADN par intercalation entre deux paires de bases de nucléotides adjacents
- blocage des enzymes intervenant dans la production de l'ARN.

Ils sont produits par diverses souches de la bactérie **Streptomyces**.

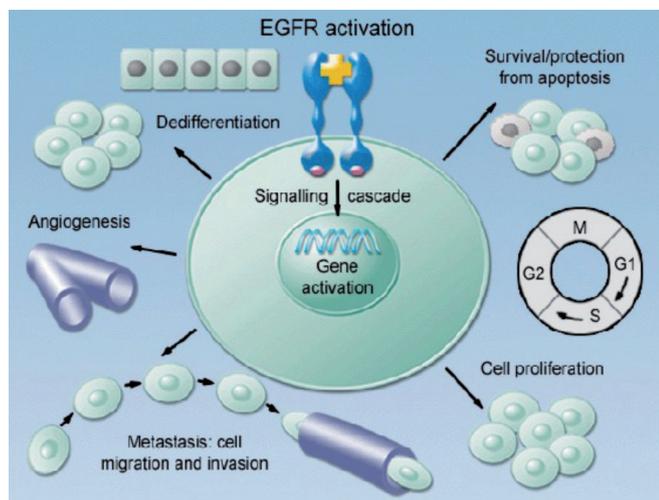
Exemples :

- anthracyclines : doxorubicine et daunorubicine (qui inhibent aussi la topoisomérase II) ;
- actinomycine D ; mitomycine C ; plicamycine ; bléomycine. Ce dernier agit de manière unique en oxydant le complexe ADN-bléomycine-Fe(II) formant ainsi des radicaux libres, qui induisent une scission de la chaîne d'ADN.



3.6 NOUVEAUX AGENTS CYTOTOXIQUES : THÉRAPIES CIBLÉES

Depuis une vingtaine d'années, nous disposons de nouvelles drogues, ayant des modes d'action originaux « ciblés » tel les inhibiteurs de la **tyrosine kinase**, le **mésylate d'imatinib**, le récepteur de l'Epidermoid Growth Factor Receptor tel le trastuzumab (anti-her 2 neu utilisée dans les cancers du sein), les antiangiogéniques (Bevacizumab, Sunitinib) et également l'hormonothérapie des cancers du sein et de la prostate qui sont les thérapies ciblées anticancéreuses les plus anciennes. Plusieurs types de tu-



Concept de cible en cancérologie

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

meurs peuvent être hormonodépendantes (présence de récepteurs hormonaux) et hormonosensibles, tel ceux du sein et de la prostate.

3. TYPES DE CHIMIOThERAPIE

3.1 CHIMIOThERAPIE CURATIVE

Une chimiothérapie curative se définit comme un traitement qui peut amener la guérison. Ne pas l'instaurer met en jeu la survie du patient, il faut ainsi choisir le protocole optimal. Il peut s'agir d'une chimiothérapie Adjuvante après un traitement loco-régional (chirurgie ou radiothérapie) Néo-adjuvante avant un traitement loco-régional

3.2 CHIMIOThERAPIE PALLIATIVE

Une chimiothérapie palliative n'améliore pas la survie du patient, mais agit sur le confort et la qualité de vie.

4. STRATEGIE THERAPEUTIQUE

4.1 POLYCHIMIOThERAPIE/ MONOCHIMIOThERAPIE

La polychimiothérapie est l'association de plusieurs drogues. Son efficacité est supérieure à la monochimiothérapie. Elle permet de couvrir les cellules résistantes, mais il faut veiller à en limiter les toxicités.

4.2 ASSOCIATION CHIMIOThERAPIE/ THÉRAPIES CIBLÉES

L'association de la chimiothérapie et des thérapies ciblées permet également un gain en réponse et en survie.

4.3 ASSOCIATION CHIMIOThERAPIE/ RADIOThERAPIE

Le rationnel est d'assurer l'additivité des effets tumoraux, et de potentialiser l'efficacité de la radiothérapie par des molécules radiosensibilisantes. L'association peut être séquentielle ou concomitante.

5. TOXICITE DE LA CHIMIOThERAPIE ANTI-TUMORALE

Elle est prévisible et connue pour la majorité des drogues utilisées. Il existe des effets secondaires communs à tous les cytotoxiques, et des effets spécifiques, variables selon l'agent utilisé.

5.1 TOXICITÉ AIGUË

5.1.1 Toxicité digestive

Mucites : une inflammation des muqueuses, notamment buccale. Elle apparaît environ 1 à 2 semaines après le début du traitement et peut empêcher de boire ou de manger lorsqu'elle est sévère. Sa prévention repose sur les soins bucco-dentaires préalables, l'hygiène bucco-dentaire et sur l'action de sucer des glaçons Nausées et vomissements par action centrale sur le centre du vomissement hypothalamo-hypophysaire. La prévention est possible par des anti-HTA 3 et du métoclopramide. Diarrhée ou constipation

5.1.2 Alopécie

C'est la perte des cheveux, le plus souvent réversible. Elle a souvent un retentissement psychologique négatif surtout chez les femmes.

5.1.3 Toxicité hématologique

Peut toucher toutes les lignées.

Anémie qui peut nécessiter des transfusions de culots globulaires

Globules blancs : Cette toxicité est gradée de 0 à 4 selon l'OMS et devient grave en cas de leucopénie < 1000GB et neutropénie < 500 éléments avec dépression du système immunitaire et risque infectieux élevé (potentiellement mortel par choc septique). La leucopénie est en générale maximale 8-10 jours après le traitement.

Thrombopénie peut nécessiter des transfusions de culots plaquettaires en cas de baisse en dessous de 30 000 éléments/mm³ ou de risque hémorragique élevé

5.1.4 Toxicité cutanée

Erythème, hyperpigmentation, sécheresse cutanée, toxicité unguéale.

5.1.5 Toxicité gonadique

Chez l'homme, la lignée germinale est sensible avec risque d'azoospermie et infertilité. Une cryopréservation de sperme peut être proposée aux jeunes patients. Chez la femme, l'axe hypothalamo-hypophysaire est plus sensible avec risque d'aménorrhée pouvant être définitive.

5.2 TOXICITÉ SPÉCIFIQUE

Cardiaque anthracyclines, trastuzumab

Pulmonaire Bléomycine

Rénale cisplatine

Vésicale Cyclophosphamide et ifosfamide

Neurologique

5.3 TOXICITÉ TARDIVE

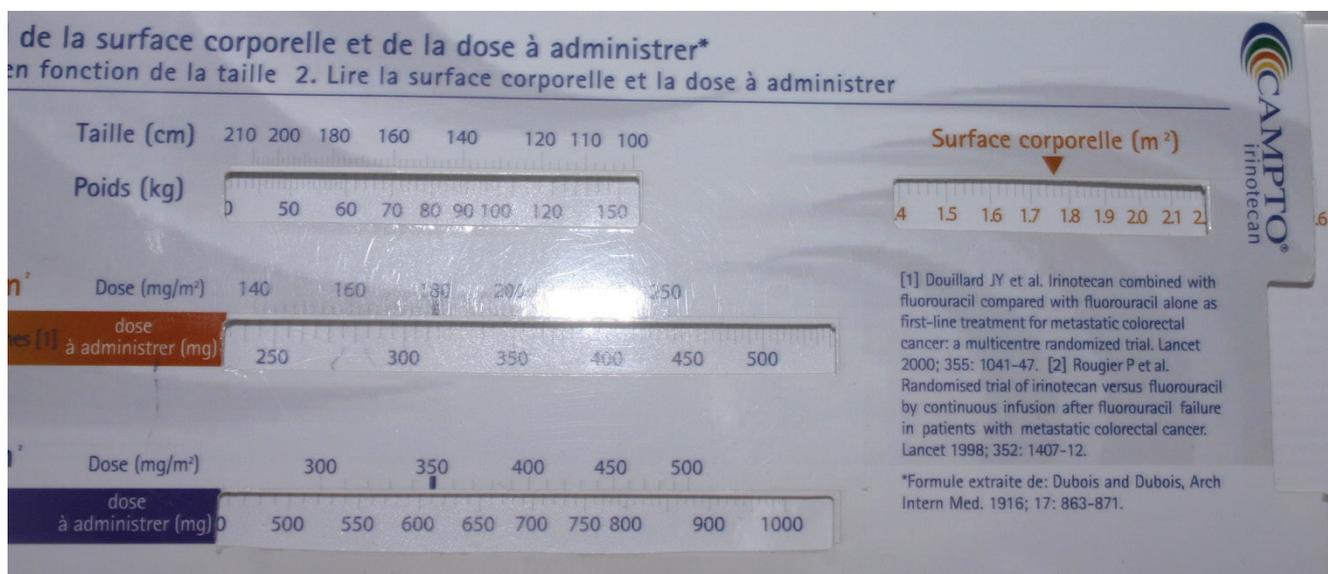
Effet à long terme sur la croissance et la fertilité, surtout chez les enfants. Risque de cancers secondaires induits par les agents mutagènes

6. PROTOCOLES ET MODALITES D'ADMINISTRATION

Ils sont bien établis et doivent être administrés par une équipe médicale et paramédicale, rodée et familiarisée avec les traitements antitumoraux, afin d'assurer la meilleure qualité des soins possible. La prise de décision de traitement aura été faite dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire avec des protocoles de dose, timing, bilan préalable et durée de traitement souvent bien établis en situation adjuvante. Dans cette situation) par exemple la CT est indiquée pour prévenir le risque élevé de rechute en relation avec des facteurs pronostiques défavorables exemple, tumeur du sein de 5 cm avec atteinte ganglionnaire axillaire importante. Les Dans d'autres situations, la CT peut être indiquée avant tout traitement chirurgical (néoadjuvante) ou palliative en situation d'échec loco-régionale et/ou métastatique et plus récemment en situation concomitante de la radiothérapie (cancers du col, rectum).

Les doses de CT sont administrées le plus souvent selon la surface corporelle calculée à partir de sa taille et de son poids, par des tables ou une formule (4x poids + 7/ Poids plus 90).

La plupart du temps la CT est administrée par intraveineuse et en ambulatoire en hôpital de jour. Nous disposons actuellement de drogues orales. En cas d'administration intraveineuse prolongée et/ou en perfusion continue, on peut avoir recours à des dispositifs vasculaires implantés (sites implantables) pouvant rester en place en sous-cutané de façon prolongée afin d'y maintenir un accès.



LA STRATÉGIE D'UTILISATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Expliquer la stratégie thérapeutique d'un cancer en fonction de son type et de son stade.
2. Définir l'effet dose et l'effet temps de la chimiothérapie
3. Déduire à partir de ces définitions le mode d'administration de la chimiothérapie (dose conventionnelle, intensive, et intervalle entre les cures...)
4. Poser l'indication d'une chimiothérapie neoadjuvante pour un exemple choisi
5. Justifier l'indication d'une chimiothérapie adjuvante selon un exemple choisi
6. Expliquer l'intérêt d'une chimiothérapie palliative
7. Réunir les arguments d'utilisation de plusieurs drogues à la fois « poly chimiothérapie »
8. Préciser les deux critères essentiels à considérer dans le choix de l'association des drogues.

1/ INTRODUCTION :

La chimiothérapie est un traitement systémique du cancer utilisant des médicaments anticancéreux qui ont pour but de détruire les cellules cancéreuses présentes dans le corps.

Les cellules cancéreuses sont des cellules anormales qui se divisent rapidement et engendrent d'autres cellules anormales sans contrôle.

Les médicaments de chimiothérapie ont pour objectif de ralentir ou de stopper la croissance et la multiplication des cellules cancéreuses qui traversent différentes étapes pour se développer.

Les médicaments anticancéreux interfèrent avec le développement des cellules à des stades différents, et peuvent aussi affecter les cellules saines à développement rapides, mais les cellules saines peuvent se réparer et revenir à la normale.

La place de la chimiothérapie dans le traitement des cancers varie en fonction :

- du stade évolutif tumoral où l'on envisage de l'utiliser.
- de la place respective de la chirurgie et de la radiothérapie.

2/ LES DIFFÉRENTES MODALITÉS D'UTILISATION

A- SELON LE MOMENT DE SON APPLICATION :

• La chimiothérapie « néo-adjuvante »

C'est la chimiothérapie en première ligne thérapeutique, avant la chirurgie, en général devant des tumeurs évoluées localement.

Elle a pour objectif soit de préserver un organe (larynx, sein, vessie) soit d'aider le traitement local, en particulier en cas de grosse tumeur difficilement extirpable.

L'utilisation de la chimiothérapie à un stade précoce de

la tumeur peut retarder le développement de résistance à la chimiothérapie souvent observé dans les cancers étendus ou métastatiques.

• La chimiothérapie « adjuvante » ou de « prévention »

Elle a pour objectif de tuer les cellules tumorales qui auraient pu échapper au traitement local. Elle est administrée quand on ne détecte pas de localisation secondaire, mais que certains facteurs : métastases dans les ganglions lymphatiques, tumeur de « haut grade », marqueurs tumoraux, font craindre un risque élevé de récurrence.

B- SELON SES OBJECTIFS :

• La chimiothérapie à visée curative :

C'est la chimiothérapie qui constitue l'étape majeure du traitement. Elle est, le plus souvent, complémentaire à une autre étape. La chimiothérapie peut amener la guérison du malade. Son corollaire étant que si elle n'est pas effectuée correctement, on fait perdre une chance majeure au patient. On range dans cette catégorie la chimiothérapie des affections suivantes :

- * Les leucémies et les lymphomes,
- * Les cancers du testicule, les chorio-carcinomes placentaires,
- * les tumeurs embryonnaires de l'enfant,
- * Les sarcomes osseux,
- * Certains cancers de l'ovaire

• La chimiothérapie palliative :

Elle est utilisée chez des malades présentant un cancer avancé (stade IV) ou en rechute. L'objectif du traitement est d'améliorer le confort du malade et donc de sa qualité de vie. Il est important d'évaluer le rapport bénéfices/inconvénients du traitement en termes de morbidité et de qualité de vie. Quelques cas, dans toutes les séries, bénéficient de rémissions prolongées.

C- SELON LA RÉPONSE AU TRAITEMENT :

•La chimiothérapie de « première ligne » :

La chimiothérapie est dite de « première ligne » lorsqu'elle est administrée immédiatement chez des malades n'ayant pas encore reçu de chimiothérapie. Les médicaments utilisés ont fait la preuve de leur efficacité en montrant qu'ils permettent une augmentation du nombre de malades en vie.

•La chimiothérapie de « seconde ligne » :

La chimiothérapie est dite de « seconde ligne » lorsqu'elle est administrée à la suite d'une chimiothérapie de première ligne dont les résultats ont été jugés insuffisants. C'est aussi ce type de chimiothérapie qui est utilisé chez les patients présentant une récurrence de leur cancer.

D- SELON LES DOSES UTILISÉES :

•La chimiothérapie conventionnelle :

Deux notions sont importantes pour comprendre le choix des doses et ses limites.

L'effet-dose

La relation dose réponse repose sur l'hypothèse selon laquelle l'efficacité anti tumorale d'un agent cytotoxique augmente parallèlement à la dose administrée.

La courbe effet-dose est une fonction d'aspect linéaire-logarithmique. Cela suppose que chaque dose délivrée détruit une fraction de cellules, quelle que soit la taille de la population cellulaire cible.

L'effet-temps

L'efficacité d'un traitement, pendant la durée de son administration, est liée :

- Au nombre de cellules tumorales tuées par chaque dose délivrée.
- À la période d'exposition au traitement (rapport entre le temps d'exposition et le nombre d'administration)
- Au taux de prolifération des cellules tumorales entre chaque séquence de CT ; on définit ainsi la capacité de repopulation tumorale.

Mono ou poly chimiothérapie

La justification de l'emploi de combinaisons de molécules tient dans la probabilité très élevée de la présence, au sein d'une tumeur, de clones cellulaires ayant acquis une mutation génératrice de résistance. La supériorité des associations par rapport à la molécule la plus active évaluée individuellement, a été démontrée dans la majorité des cancers, en termes de taux et de durée de réponse. Cette supériorité est dans l'ensemble moins nette en termes de survie globale. Le choix d'un protocole combiné doit répondre à la fois au besoin de gain d'activité et au souci d'éviter une majoration intolérable de la toxicité. Pour cela, le choix se porte sur des molécules d'action différente et complémentaire ou susceptibles de coopération au niveau de la cinétique des populations cellulaires visées : molécule susceptible de recrutement cellulaire associée à un produit synchronisant. En revanche, les molécules associées ne doivent pas avoir de toxicité additive intolérable.

•La Chimiothérapie intensive :

L'incapacité de la chimiothérapie conventionnelle à guérir les cancers disséminés a amené à concevoir des procédures d'intensification thérapeutique, comportant des doses trois à dix fois plus élevées, associées ou non à une irradiation étendue, en palliant la toxicité médullaire par l'utilisation de cellules souches du patient.

Cette procédure s'est simplifiée grâce au recours aux cellules souches périphériques et aux facteurs de croissance. Elle est bien maîtrisée par les centres de thérapie cellulaire, mais son intérêt doit être évalué en termes d'efficacité, mais aussi de morbidité, de mortalité et de coût.

3/ CONCLUSION :

Le traitement du cancer est multidisciplinaire.

L'arsenal thérapeutique comporte la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

La place d'une modalité thérapeutique par rapport à une autre doit s'intégrer dans une stratégie bien définie.

Pré-requis

Anatomie du système nerveux, sémiologie radiologique, l'hématopoïèse, le métabolisme phosphocalcique.

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. citer les trois classes d'urgences oncologiques
2. Reconnaître les signes cliniques d'un syndrome cave supérieur
3. Planifier la prise en charge d'un syndrome cave supérieur
4. Diagnostiquer sur les signes cliniques et paracliniques une embolie pulmonaire
5. Citer les signes de gravité d'une embolie pulmonaire
6. Prescrire le traitement d'urgence d'une embolie pulmonaire
7. Enumérer les étiologies d'une compression médullaire
8. Reconnaître les signes cliniques d'une compression médullaire
9. Prescrire le traitement d'urgence d'une compression médullaire
10. Enumérer les étiologies d'une hypertension intracranienne maligne
11. Définir une hypercalcémie maligne
12. Reconnaître les signes cliniques d'une Hypertension intracranienne maligne
13. Prescrire le traitement d'urgence d'une Hypertension intracranienne maligne
14. Reconnaître les examens radiologiques à demander devant une Hypertension intracranienne maligne
15. Citer les étiologies d'une hypercalcémie maligne
16. Citer les critères de gravité d'une hypercalcémie maligne
17. Reconnaître les signes cliniques et paracliniques d'une hypercalcémie maligne
18. Prescrire le traitement d'urgence d'une hypercalcémie maligne
19. Définir un syndrome de lyse tumorale.
20. Enumérer les étiologies du syndrome de lyse tumorale
21. Prescrire le traitement d'urgence d'un syndrome de lyse tumorale
22. Enumérer trois complications du syndrome de lyse tumorale.
23. Définir une neutropénie et ses grades.
24. Définir une neutropénie fébrile
25. Citer les critères de gravité d'une neutropénie
26. Enumérer les examens cliniques et paracliniques à demander en urgence devant une neutropénie fébrile.
27. Citer les critères de gravité d'une neutropénie fébrile.
28. Prescrire un traitement d'urgence d'une neutropénie fébrile de faible risque
29. Prescrire un traitement d'urgence d'une neutropénie fébrile de haut risque.

INTRODUCTION

Le cancer est de plus en plus fréquent, et plusieurs patients subiront des complications de cette maladie ou de son traitement. Plusieurs situations considérées comme des urgences médicales sont liées soit au cancer lui-même, soit à son traitement. Nous allons traiter dans ce document les urgences les plus fréquentes et les plus graves.

1. DÉFINITION :

Le terme d'urgence oncologique se réfère à toute situation clinique liée au cancer ou à la thérapie anticancéreuse, requérant des soins rapides et présentant un risque vital ou de séquelles permanentes si des mesures thérapeutiques ne sont pas entreprises rapidement.

Les urgences oncologiques peuvent être de trois types :

- Par compression tumorale
- Par perturbations Métaboliques
- Liées au traitement

2. LES URGENCES PAR COMPRESSION TUMORALE :

2.1 LE SYNDROME CAVE SUPERIEUR :

a. Définition :

Le syndrome de la veine cave supérieure (SVCS) résulte d'une obstruction partielle ou complète du flux sanguin à travers la veine cave supérieure vers l'oreillette droite. Il peut résulter soit d'une compression extrinsèque, d'un envahissement direct ou d'une thrombose.

L'obstruction de la veine cave étant habituellement progressive sur plusieurs semaines, elle ne représente que rarement un risque vital immédiat. La pression veineuse augmentant, une circulation collatérale s'installe, souvent au niveau de la veine azygos, et parfois au niveau du système veineux mammaire interne, latéro-thoracique, paraspinal ou encore œsophagien. Un SVCS apparaît d'autant plus vite que l'obstruction veineuse est aiguë et ne permet pas le développement de collatérales veineuses, notamment en cas de thrombose surajoutée (30-50 %). De très rares cas d'obstructions soudaines peuvent se présenter, ayant pour conséquence une rapide augmentation de la pression intracrânienne et l'apparition d'un œdème cérébral.

b. Étiologies :

Dans plus de 90 % des cas, le SVCS est secondaire à une tumeur maligne. Les tumeurs les plus pourvoyeuses de syndrome cave supérieur sont dans 80 % des cas les cancers bronchiques notamment en premier lieu les carcinomes à petites cellules (CPC) du poumon ensuite les carcinomes épidermoïdes du poumon (CBNPC).

Dans un deuxième lieu viennent les tumeurs suivantes :

- Les lymphomes Non Hodgkiniens avec atteinte ganglionnaire médiastinale (2-4 %)
- Le Thymome (<2 %)
- Les Métastases ganglionnaires d'un primitif testiculaire (tumeur germinale) (<2 %), ou mammaire...

Outre l'obstruction tumorale médiastinale, une obstruc-

tion d'un cathéter veineux central (PAC) ou une hémorragie médiastinale peuvent être aussi à l'origine d'un syndrome cave supérieur.

c. Les signes cliniques :

L'obstruction de la veine cave supérieure est responsable d'une importante stase veineuse au niveau de la tête, de la région cervicale et au niveau des membres.

A l'interrogatoire : Dyspnée, toux, hémoptysies, épistaxis, Céphalées, douleurs, vertiges, syncope, troubles neuropsychiques....

A l'examen physique : Œdèmes de la face et du cou en pèlerine, Turgescence jugulaire, circulation veineuse collatérale thoracique, cyanose de la face et des membres...

d. Les signes radiologiques :

Le diagnostic de SCVS est clinique. Dans 50 % des cas, le SVCS est révélateur de la pathologie néoplasique. Les examens radiologiques permettent de le confirmer et d'étiqueter son étiologie.

-Radio-Thorax : élargissement médiastinal, opacité paramédiastinale.

-TDM Thoracique : absence d'opacification des veines centrales associée ou non au syndrome tumoral médiastino-pulmonaire ou à un thrombus.

Le scanner permettra aussi de guider une éventuelle biopsie en cas de SVCS révélateur.

e. Le traitement :

L'urgence dans le SVCS est fonction du retentissement respiratoire. Des mesures initiales doivent être mises en route en urgence :

Hospitalisation, Oxygénothérapie et au moins une voie d'abord veineuse.

Corticoïdes essentiellement en cas de lymphome, de CPC ou de tumeur germinale.

Le traitement spécifique doit être instauré rapidement après un bilan oncologique complet et repose sur la Chimiothérapie et/ou la Radiothérapie en fonction de la pathologie tumorale en cause.

2.2. EMBOLIE PULMONAIRE (EP) :

a. Définition :

Obstruction brusque, partielle ou totale, d'une artère pulmonaire ou d'une de ses branches par un embole le plus souvent cruorique.

Elle peut être secondaire à une thrombose veineuse profonde, ou primitive.

b. Étiologies :

Les patients cancéreux présentent un risque accru de thrombose. Les embolies artérielles pulmonaires peuvent être soit :

- Fibrino-cruoriques : secondaire à la stase sanguine (altération de l'état général et alitement) ou à une lésion endothéliale (chirurgie, compression tumorale ou infiltration tumorale) ou à la thrombophilie (anomalies des fonctions plaquettaires, sécrétion de facteurs procoagulants ou d'anticoagulants circulants).
- Tumoraux

Les tumeurs les plus pourvoyeuses d'EP sont : prostate, poumon, côlon, pancréas, estomac, ovaire, sein, rein.

c. Signes cliniques :

Devant un patient cancéreux présentant une dyspnée (84 %) ou une douleur thoracique (74 %), le premier diagnostic à évoquer en urgence est l'Embolie Pulmonaire. Les examens cliniques et paracliniques serviront à renforcer le diagnostic ou à l'infirmer.

Par l'interrogation on recherche : les ATCDS de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire ; une douleur thoracique ; un malaise ; une toux (50 %) ; une hémoptysie (30 %).

Par l'examen physique : tachypnée FR >16/mn (90 %) ; tachycardie FC >100/mn ; Une thrombose veineuse profonde (œdème d'un membre inférieur) ; hypotension ; une turgescence jugulaire...

d. Signes paracliniques :

- **Gazométrie Artérielle** : Hypoxie < 85 mmHg (gravité si <60 mmHg) - Hypocapnie < 35 mmHg - Gradient alvéolo-artériel > 20.

La gazométrie n'a pas d'intérêt diagnostique (sensibilité et spécificité faibles), mais sert à évaluer la gravité. Elle peut être aussi normale.

- **Dosage des D-dimères** : Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine qui sont présents en cas de Thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, mais aussi en cas de cancer, de grossesse, de CIVD ou d'IDM. La valeur seuil par technique ELISA est fixée à 500µg/l.

Le Dosage du D-dimère n'a de valeur diagnostique que s'il est négatif permettant d'infirmer le diagnostic d'EP.

- **ECG** : Non spécifique, il peut être normal ou montrer : une tachycardie sinusale, des troubles du rythme (fibrillation+), déviation axiale droite, S1Q3, BBD complet ou incomplet ou des troubles de la repolarisation (onde Tnégative).

- **Radio-Thorax** : Non spécifique et ne sert pas au diagnostic. Sert à éliminer un diagnostic différentiel tel que Pneumothorax ou pneumopathie sévère ou des métastases pulmonaires diffuses avec lymphangite carcinomateuse.

Elle peut montrer : une radio Normale, une hyperclarté parenchymateuse localisée (défaut de vascularisation), des atelectasies en bandes, une surélévation de coupole diaphragmatique ou un épanchement pleural.

- **Angio scanner** : L'angioscanner a une sensibilité supérieure à 95 % avec des faux négatifs <1 %. Un angioscanner avec coupes millimétriques et reconstruction constitue l'imagerie de première intention dans les embolies pulmonaires massives.

Il permet de faire le diagnostic positif : Thrombus intravasculaire pulmonaire ; Remodelage vasculaire ; Défaut de vascularisation distale ; Épanchement pleural ; Infarctus pulmonaire...

- **Echocardiographie** : L'échocardiographie a une place en cas d'embolie pulmonaire massive avec un patient instable ou des signes de défaillance du cœur droit. Elle permet d'éliminer une tamponnade, une défaillance cardiaque, une dissection...

- **Scintigraphie de ventilation-perfusion** : Le principe est un marquage :

Des territoires perfusés par un traceur radioactif (habituellement du technétium) injecté dans une veine au pli du coude.

Des territoires ventilés par un autre traceur radioactif (Xénon ou Krypton) inhalé.

Les territoires bien ventilés, mais non perfusés correspondent au « mismatched » évocateur d'EP.

Elle détermine des degrés de probabilités d'Embolie pulmonaire. Un examen normal présente 4 % de faux négatifs. Une scintigraphie normale avec une probabilité clinique faible élimine le diagnostic.

e. Traitement :

En urgence, il faut hospitaliser le patient et mettre en place au moins une voie d'abord veineuse et une oxygénothérapie, repos au lit jambes surélevées. Une évaluation des signes de gravité, qui sont un état de choc, une défaillance hémodynamique, une IceVentriculaire Gauche ou une élévation de troponine, est nécessaire.

En cas de signes de gravité, le malade doit être hospitalisé dans un service de réanimation pour correction hémodynamique et thrombolyse.

En l'absence de signes de gravité : anticoagulation par héparine HBPM à dose curative : La Tinzaparine (Innhohep®) en une seule fois par jour en SC. La dose standard est de 175 UI/Kg/j, correspondant à 0,6 ml pour un poids de 70kg. La surveillance de l'activité thérapeutique n'est pas nécessaire sauf en cas de très faible ou de très fort poids du malade ou d'insuffisance rénale modérée. Cette surveillance se fera par l'activité anti-Xa dont le prélèvement doit être fait à partir du second jour de traitement 6 à 7 heures après une injection SC. Une activité Anti-Xa comprise entre 0.5 et 1 correspond à une dose efficace d'HBPM.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn), les HBPM sont contre-indiquées en curatif, dans ce cas l'héparine standard doit être utilisée. La dose initiale est alors de 80 unités par Kg de poids en bolus (soit environ 5000 U) suivi d'une perfusion de 18 U/Kg/heure soit environ 32.000 unités par 24 h. A la différence des HBPM, l'héparine non fractionnée donne des réponses pharmacologiques très variables en fonction des sujets. Il importe donc de vérifier le TCA à la 6e heure et d'adapter la dose en fonction de l'abaque de Raschke (Voir tableau 1).

Le relais par AVK : le relais par AVK est une option thérapeutique chez les patients cancéreux qui ne peuvent bénéficier des HBPM. Le relais devra être fait dès le premier jour avec un chevauchement minimum avec une héparine de cinq jours jusqu'à un INR supérieur à 2.0 de façon stable (deux valeurs à 24 h d'intervalle). La dose initiale doit être chez le cancéreux de 2 mg de coumadine® (warfarine) ou de 2 mg pour le sintrom® (adénocoumarol) ou de 5 mg de Previscan® (Fluindione). Une augmentation des doses par pallier de 1 mg pour la coumadine et le sintrom ou de 5 mg pour le préviscan.

La durée du traitement : HBPM ou AVK pendant une durée minimale de 3 à 6 mois (durée maximale de 12 mois).

La surveillance pendant le traitement : sous HBPM, il faut surveiller les taux de plaquettes pour dépister une thrombopénie induite.

Sous AVK, une surveillance étroite de l'INR est nécessaire, car il existe un risque accru de surdosage sous chimiothérapie par interaction médicamenteuse (5FU, capécitabine...).

2.3. COMPRESSION MÉDULLAIRE :

a. Définition :

La compression médullaire extradurale est définie par une compression du sac dural et de son contenu (moelle épinière et/ou queue de cheval) par une masse tumorale extradurale. La masse peut envahir le corps vertébral ou, moins souvent, les pédicules vertébraux, et comprimer le sac dural, soit directement, soit par déplacement osseux.. Il s'agit d'une véritable urgence médicale, car si une intervention n'est pas rapidement entreprise, une section de la moelle peut survenir subitement avec des séquelles neurologiques irréversibles.

b. Étiologie :

Elle se voit chez 5 % des patients cancéreux en vie et dans 5-20 % de leurs autopsies. Plus de 60 % des cas de compression sont dus à des cancers du sein, de la prostate, du poumon ou un myélome. Elle est le plus souvent (80 %) secondaire à une épидурite carcinomateuse. D'autres étiologies peuvent se voir : croissance d'une tumeur paravertébrale par un foramen intervertébral (15 %), l'infection (ostéomyélite), traumatisme, tassement ostéoporotique, hématome, arthrose cervicale sévère ou une hernie discale.

c. Les signes cliniques :

Toute mention de douleur au dos de la part d'un patient atteint de cancer nécessite une investigation approfondie afin d'éliminer le diagnostic de compression médullaire. La douleur dorsale est le symptôme le plus précoce et le plus fréquent de la compression médullaire et affecte jusqu'à 95 % des patients. Elle est secondaire à l'infiltration osseuse par la tumeur. Elle peut apparaître plusieurs mois avant les signes neurologiques. Les douleurs sont localisées, augmentent en position couchée et sont exacerbées par les manœuvres augmentant la pression épидurale telles la toux et l'éternuement. Elles sont sou-

vent associées à une raideur rachidienne localisée. Ces deux signes constituent le **syndrome rachidien**.

Une fois la compression constituée, d'autres signes neurologiques sont présents chez 50 à 85 % et constituent deux syndromes :

-syndrome lésionnel : comporte

Dlrs radiculaires : Isolées au début, de topographie constante : névralgies cervico-brachiales, algies thoraciques en ceinture, dlrs abdominales en bandes et impulsive à la toux, en salves, nocturnes++, au repos.

Déficit radiculaire objectif : Hypoesthésie en bandes dans le territoire douloureux, Abolition, diminution ou inversion d'un réflexe, Déficit moteur dans le même territoire radiculaire avec amyotrophie pouvant orienter vers le niveau de compression.

-syndrome sous lésionnel : il comporte

Atteinte motrice= syndrome pyramidal : Variable, claudication intermittente de la moelle (gêne à la marche), tétraplégie/paraplégie spastique

Atteinte sensitive : retardée, picotements, fourmillements, une sensation de striction, d'être pris dans un étau, de ruissellement d'eau glacée, de brûlures parfois exacerbées au contact, impression de marcher sur du coton ou du caoutchouc avec une gêne plus marquée à la marche à la fermeture des yeux.

Atteinte sphinctérienne : Très tardifs sauf si cône terminal à type de Troubles Urinaires (miction impérieuse, dysurie), Troubles Sexuels ou ano-rectaux (constipation).

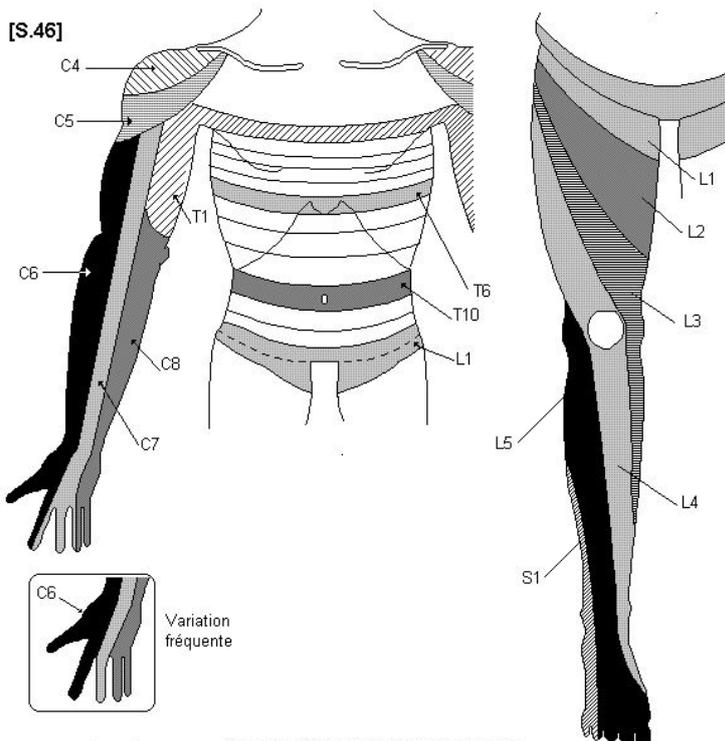
d. Le diagnostic positif :

Le diagnostic de compression médullaire doit être évoqué devant tout patient cancéreux présentant une douleur rachidienne et/ des signes neurologiques déficitaires. La confirmation diagnostique est apportée par l'IRM rachidienne.

e. l'IRM rachidienne :

Elle permet de mettre en évidence le niveau de compression médullaire sous forme d'infiltrations tumorales vertébrales avec un aspect en diabolo (image 1), en galette avec compression nette de la moelle épinière (image 2), ainsi que le bilan des autres vertèbres.

En cas de signes neurologiques, l'IRM doit être faite en urgence dans les 48 premières heures. Elle permettra de poser le diagnostic positif et d'orienter la stratégie thérapeutique.



Dermatomes sensitifs (ou innervation radiculaire sensitive) des membres et du tronc



Image 1 : aspect en diabolo



Image 2 : aspect en galette

f. le traitement :

Trois modalités sont utilisées dans le traitement des compressions médullaires, soit : les cortico-stéroïdes, la chirurgie et la radiothérapie.

Les objectifs du traitement sont la réduction de la douleur, le maintien ou la récupération des capacités fonctionnelles ainsi que le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie.

Les corticoïdes : constituent le traitement initial urgent de la compression médullaire à instaurer dès qu'il y a une suspicion clinique. Par son effet anti-œdémateux, il permet de soulager temporairement la moelle. La voie d'administration doit être intraveineuse.

Le schéma thérapeutique : bolus i. v. de dexaméthasone (ex : Unidex®) 10 mg, puis 4x4 mg/j pendant 3 à 7 jours à réduire progressivement en 2 semaines.

La chirurgie : la résection du corps vertébral suivi de stabilisation remplace actuellement la laminectomie. Elle doit être réalisée idéalement dans les 24 h du diagnostic.

La radiothérapie : elle devrait être envisagée à chaque fois qu'une chirurgie de décompression est impossible. Les tumeurs les plus sensibles à la radiothérapie sont le myélome multiple, les tumeurs germinales, les lymphomes et le cancer du poumon à petites cellules. Elle a aussi une place de consolidation après la chirurgie décompressive.

2.4. LE SYNDROME D'HYPERTENSION INTRACRANIENNE MALIGNE :

a. Définition :

c'est un syndrome clinique témoignant de l'augmentation du volume d'un compartiment intracranien. Cette augmentation est secondaire soit à la tumeur en elle-même quand elle a un volume expansif ou à l'œdème péri-tumoral vasogénique ou à une hémorragie intratumorale. Le risque vital est mis en jeu en cas d'engagement cérébral.

b. Étiologies :

le syndrome d'Hypertension intracranienne maligne est donc secondaire soit à des tumeurs primitives cérébrales (gliomes, astrocytome, médulloblastome), soit à des tumeurs secondaires qui sont les métastases de carcinomes bronchiques, mammaires ou de mélanomes...

c. les signes cliniques :

Céphalées, nausées, vomissements, troubles du comportement, crises comitiales, déficits Neurologiques, flou visuel...

d. Les signes radiologiques :

Le diagnostic positif repose sur le scanner cérébral avec injection, fait en urgence. Il montre l'œdème cérébral sous forme d'une hypodensité diffuse mal limitée généralement entourant les lésions métastatiques qui se présentent sous forme d'hyperdensités nodulaires ou pseudokystiques. Les métastases cérébrales siègent dans 80 % des cas en sus-tentorial, à la jonction substance blanche-substance grise (diffusion hémotogène). Une hypodensité intralésionnelle peut être objectivée essentiellement dans les métastases de mélanomes et elle correspond à une hémorragie intratumorale. Les lésions tumorales primitives sont souvent uniques. L'IRM cérébrale est plus sensible pour la détection des

lésions tumorales de petite taille. Elle sert essentiellement dans le bilan des lésions tumorales pour le traitement spécifique et à éliminer une méningite carcinomateuse associée.

e. Le traitement :

Il comporte deux volets : le traitement symptomatique et le traitement spécifique.

Traitement symptomatique : il doit être mis en route en urgence dès la suspicion de syndrome d'hypertension intracranienne maligne. Son objectif c'est la décompression cérébrale transitoire par action anti-œdémateuse.

- les traitements anti-œdémateux

Corticothérapie : agit sur l'œdème péri-tumoral. La dose de charge doit être élevée avec diminution progressive, mais doit être poursuivie en cas d'irradiation. Ex : bolus i. v. de dexaméthasone (Unidex®) 8 à 24 mg, puis une dose ≥ 4 mg/j pendant 7 à 10 jours.

Mannitol (5 à 10 g par kg en IV sur 24 h) à répéter souvent, car effet rebond. (Ex : Mannitol 20 % : 250 à 500 ml/24h ou 10 % : 1l/24h).

Furosémide : si besoin

-Traitement antiépileptique : systématique si Intervention chirurgicale ou Crises convulsives (acide valproïque - Dépakine ou carbamazépine - Tégrétol).

Le traitement spécifique : dépend de l'étiologie :

La chirurgie (neuro-chirurgie) : en cas de T. Primitives. Elle permet une amélioration spectaculaire de la symptomatologie. On peut associer un drainage ou une dérivation du LCR (notamment des ventricules).

La Radiothérapie cérébrale : est proposée pour les métastases ou les tumeurs primitives inopérables. Elle peut être localisée en cas de lésion unique ou sur l'encéphale intoto (30 Gy en 10 séances ou 18 Gy en 3 séances).

3. LES URGENCES PAR PERTURBATIONS MÉTABOLIQUES :

3.1. L'HYPERCALCEMIE MALIGNE :

a. Définition :

Une hypercalcémie est considérée comme légère lorsque la calcémie corrigée se situe entre 2,6 et 3,0 mmol/L, modérée lorsque la calcémie est entre 3,0 et 3,5 mmol/L et grave lorsque la calcémie s'élève à plus de 3,5 mmol/L. Rappelons que le calcul de la calcémie corrigée se fait selon la formule : calcium corrigé (mmol/L) = calcium mesuré (mmol/L) + (0,02 x [40-albumine mesurée] g/L).

b. Étiologies :

l'hypercalcémie maligne se voit chez 10 à 30 % des patients cancéreux à un certain moment au cours de leur maladie. Elle représente la complication métabolique la plus fréquente. Les trois causes les plus fréquentes sont l'hypercalcémie maligne humorale, la destruction locale des os par les cellules néoplasiques et la production d'analogues de la vitamine D par la tumeur.

-l'hypercalcémie maligne humorale : il s'agit d'un syndrome paranéoplasique et du mécanisme le plus fréquent. Cette condition est induite par la production d'un analogue de l'hormone parathyroïdienne (PTH), appelée la protéine apparentée à l'hormone parathyroïdienne (parathyroid hormone related protein, PTHrP).

Cette molécule stimule la résorption osseuse et la réabsorption rénale tubulaire distale du calcium. On a observé, dans la plupart des cas, un abaissement de la PTH chez les patients ayant de hauts taux de PTHrP, probablement en raison d'un mécanisme de régulation négative. Une surproduction de PTHrP est plus commune en présence de cancers épidermoïdes du poumon et de la tête et cou, et de cancers du sein, des reins, de la vessie et des ovaires.

- L'ostéolyse tumorale : la destruction de l'os par des cellules tumorales primaires ou métastatiques survient fréquemment chez les patients atteints de cancer du sein, du poumon, du rein, de la thyroïde et de la prostate ainsi que chez les patients souffrant de myélome multiple.
- La production d'analogues de vitamines D : On a démontré une surproduction de plusieurs analogues de la vitamine D par les cellules malignes lors d'hypercalcémie associée à des lymphomes, particulièrement chez les patients atteints de la maladie de Hodgkin. Une sécrétion ectopique de PTH par la tumeur constitue un mécanisme très rare d'hypercalcémie.
- Autres : l'immobilisation prolongée, certains médicaments (thiazidiques)...

c. les signes cliniques :

Les symptômes d'hypercalcémie sont très peu spécifiques et sont souvent mis sur le compte de la néoplasie sous-jacente :

Asthénie, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, faiblesse musculaire, syndrome polyuro-polydipsie avec insuffisance rénale fonctionnelle, Troubles du rythme cardiaque, Troubles du comportement, signes cliniques de déshydratation...

d. le diagnostic :

Étant la non spécificité des signes cliniques, le diagnostic d'Hypercalcémie maligne est essentiellement biologique. Devant tout patient cancéreux présentant une altération rapide de l'état général ou de l'état de conscience, il faut demander un dosage de la calcémie, de la phosphorémie, calcium ionisé, protéinémie, ionogramme et de la fonction rénale.

e. le traitement :

Avant de débiter tout traitement, il faut évaluer le niveau de gravité de l'hypercalcémie.

Les signes de gravité sont :

- Symptômes cliniques sévères : altération de l'état de conscience, vomissements incoercibles...
- Ca corrigée > 3,5 mmol/l
- Troubles du rythme
- Signes ECG : QT court < 270 ms

Ces signes impliquent un transfert en urgence du patient dans un service de réanimation médicale.

En dehors de ces signes, la prise en charge doit impliquer : **Une hospitalisation** avec mise en place de deux voies d'abord veineuses.

Réhydratation : au moins 3litres NaCl 0,9 % pendant 24 à 48 h, avec surveillance de la diurèse qui doit rester correcte (risque de surcharge hydrique) et l'ionogramme (avec Ca et f. rénale) 4 x /jour avec correction de l'hypernatrémie ou l'hypokaliémie.

Furosémide : dans le but d'induire une diurèse forcée chez les patients en surcharge liquidienne, mais à éviter tant que le patient n'est pas bien réhydraté.

Biphosphonates :

- acide zolédronique 4 mg i. v. en 15 min dans 100 ml NaCl 0,9 % ou glucosé 5 %, à commencer après réhydratation.

La dose de l'acide zolédronique devrait être ajustée en fonction de la clairance rénale : si supérieure à 60ml/mn → 4mg ; si entre 60 et 50 ml/mn → 3.5 mg ; si entre 50 et 40 ml/mn → 3.3 mg ; si entre 40 et 30 ml/mn → 3 mg. Si la clairance est inférieure à 30ml/mn l'acide zolédronique est contre-indiqué. Les effets secondaires potentiels sont : un syndrome grippal modéré, ostéonécrose de la mandibule à long terme.

-Pamidronate (arédia®) : 90 mg en 4 h si calcémie supérieure à 4 mmol/l ; 60 à 90 mg si calcémie entre 3.5 et 4 mmol/l ; 30 à 60 mg si calcémie entre 3 et 3.5 mmol/l et 15 à 30 mg si calcémie à 3 mmol/l.

Les injections de biphosphonates peuvent être répétées dans les 2 jours en cas de persistance de l'hypercalcémie.

Alternative aux biphosphonates : Calcitonine de saumon 2 à 4 U/kg/12h i.v. lent (ou IM). Utilisée seule, ne produit qu'une diminution modeste de la calcémie, mais c'est la molécule qui a l'effet le plus rapide. Elle devrait être utilisée de façon concomitante aux biphosphonates essentiellement dans les hypercalcémies graves.

Traitement spécifique : associé au traitement en urgence de l'hypercalcémie, un traitement spécifique de l'étiologie doit être démarré afin d'éviter la récurrence de l'hypercalcémie maligne. L'injection mensuelle d'acide zolédronique doit être prescrite en cas de métastases osseuses en association à la chimiothérapie et/ou hormonothérapie et/ou radiothérapie. Dans le cas d'hypercalcémie humorale, le traitement repose sur le traitement de l'étiologie (Chimiothérapie et/ou Radiothérapie et/ ou Hormonothérapie) associé à une corticothérapie.

4. LES URGENCES LIEES AU TRAITEMENT :

4.1. LE SYNDROME DE LYSE TUMORALE :

a.Définition :

Le syndrome de lyse tumorale est un syndrome clinico-biologique secondaire à la destruction d'un grand nombre de cellules tumorales proliférantes. Il est défini par une Hyper-urécémie + augmentation des taux de LDH + hyperkaliémie + hypocalcémie avec hyperphosphorémie.

b.Etiologies :

Le syndrome de lyse tumorale se voit chez les tumeurs à forte activité mitotique, soit spontanément notamment dans les lymphomes de burkitt et les leucémies ou le plus souvent au cours ou pendant les jours qui suivent (1 à 5 jours) un traitement par chimiothérapie ou par corticoïdes ou radiothérapie. Les tumeurs solides donnent très rarement des syndromes de lyse tumorale sauf les tumeurs germinales ou les carcinomes à petites cellules du poumon (CPC) et en cas de forte masse tumorale.

c. Signes cliniques :

Les signes cliniques sont peu spécifiques, en rapport essentiellement avec les complications métaboliques. Asthénie, anorexie, troubles de la conscience, obnubilation...

d. signes para-cliniques :

Devant tout patient présentant une hémopathie, une tumeur germinale ou un CPC et qui présente une altération récente de l'état général surtout au décours d'une cure de chimiothérapie il faut penser au syndrome de lyse tumorale et demander un bilan biologique complet notamment un ionogramme, une calcémie, protidémie, uricémie, créatininémie, LDH, phosphorémie et protidémie.

Le diagnostic est porté en cas de : hyperuricémie avec augmentation des taux de LDH, hyperphosphorémie avec hypocalcémie et hyperkaliémie.

e. Complications :

Le pronostic est conditionné par les complications du syndrome de lyse tumorale en rapport avec les perturbations ioniques et qui sont essentiellement :

-Précipitation des cristaux (urates, phosphates de calcium).

-Insuffisance rénale aiguë

-Néphrocalcinose

-Lithiase urinaire

-Troubles de la conduction voir arrêt cardiaque.

Mais aussi :

-Troubles de l'hémostase secondaire à la libération d'activités pro-coagulantes (CIVD) ou protéolytiques (fibrinolyse primitive).

-Atteintes rénales tubulaires et glomérulaires secondaires au taux élevé de lysozyme.

-Pneumopathies alvéolaires aiguës secondaires à la lyse blastique in situ en cas de leucémies.

-Perforation d'organes creux siège d'une infiltration tumorale massive.

f. Traitement :

Le traitement du syndrome de lyse tumorale est avant tout préventif. Il faut évaluer le risque de survenue d'un syndrome de lyse tumorale avant un traitement spécifique (le type de tumeur, la présence ou non d'une forte masse tumorale, un taux de LDH initial élevé) et mettre en place des **mesures préventives** tels que :

- Hyperhydratation avec une hyperdiurèse (2l/m²/j)

-Traitement hypo-uricémiant : urate-oxydase (Fasturtec®) 0.2 mg/kg/J en IV de 30 mn pendant 5 à 7 jours.

- En fin de chimiothérapie maintenir la diurèse sodée, combattre l'hyperkaliémie (kayexalate®).

Traitement curatif :

L'objectif du traitement est de :

-combattre l'hyper-uricémie : hyperdiurèse sodée (NaCl 0,9 %) avec une diurèse →2,5 litres/m²/24 h. Eviter l'alcalose systémique (ne pas alcaliniser). Instaurer un traitement hypouricémiant : urate-oxydase (rasburicase ou Fasturtec ® amp à 1,5 et à 7,5 mg) 0,20 mg/kg une fois par jour iv de 30 mn.

- Combattre l'hyperphosphaturie et l'hyperkaliémie : en fin de traitement cytotoxique maintenir l'hyperdiurèse sodée, en ayant éventuellement recours au furosémide. En cas d'hyperkaliémie (> 5 mEq/L) : Kayexalate 15g p.o. toutes les 6 à 8 h.

- Epuration extrarénale : les indications sont :

-rétention hydrosodée

-hyperphosphatémie non rapidement réversible : produit [P x Ca] < 4,6 (en mmol/l)

-acidose

-hyperkaliémie

-insuffisance rénale aiguë

-hypocalcémie symptomatique (A ne pas supplémenter en calcium).

-En cas de syndrome de lyse tumorale spontané : un traitement cytotoxique doit être instauré après avoir corrigé l'hyperuricémie.

4.2. NEUTROPENIE FEBRILE :

a. Définition :

La neutropénie est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles PNN < 2000/mm³.

Plusieurs grades de gravité des neutropénies sont définis par l'OMS :

Grade	1	2	3	4
PNN (giga/L)	1,9-1,5	1,4-1	0,9-0,5	<0,5

La Gravité est supérieure, si neutropénie < 100/mm³.

La durée de la neutropénie relève d'une grande importance. On distingue les neutropénies courtes des neutropénies longues. Le chiffre de 7 jours peut être retenu comme valeur seuil.

La fièvre est définie par une température par voie orale >38° 3 une fois ou > 38° 0 à deux mesures ≥ 1 h.

Une neutropénie fébrile est définie par un taux de PNN < 500 /mm³ ou attendu < 500 avec une fièvre.

b. étiologies :

Les neutropénies fébriles se voient fréquemment au cours des tumeurs solides : 13 % des patients et 3,6 % des cycles, mais surtout au cours des Leucémies/greffe : 70 % des patients. Elles sont souvent répétées : Tumeurs solides : 3 % ont au moins 2 épisodes et dans les Leucémies/greffe : 15 % des patients.

Elles se voient au décours d'une chimiothérapie agressive. Généralement vers les 7^{ème} à 10^{ème} jours de la cure.

Les infections peuvent être de plusieurs types :

Infections bactériennes :

Actuellement, 60-70 % des infections documentées sont liées à des Cocci-Gram+.

Les facteurs de risque d'infection à CG+ sont :

- Cathéter veineux centraux

- Fluoroquinolones préventives

- Mucite / Aracytine et streptocoques

- Anti-sécrétoires et anti-acides chez les greffés.

Infections virales :

Des infections virales peuvent se voir, il s'agit essentiellement de réactivation Herpétique au cours des mucites (20-30 %) ou même dans des localisations viscérales (encéphalite, PNP).

Infections fongiques :

Les infections fongiques sont rares, mais se voient surtout en cas des facteurs de risque suivants : Durée neutropénie +++ (> 8 j) et/ou une Corticothérapie.

Les espèces en cause sont essentiellement :

-Candida et Aspergillus+++

- Blastomycoses, mucormycoses, Alternaria, Cryptococcus, Fusarium...

c. Diagnostic positif :

Le diagnostic de neutropénie fébrile est clinico-biologique. Il faut penser à une neutropénie fébrile chez tout patient cancéreux présentant une fièvre au décours d'une cure de chimiothérapie.

Malgré et dans l'urgence, il faut chercher à documenter l'infection :

- Cliniquement et à l'imagerie
- Microbiologiquement
 - ⇒ orientation du traitement empirique
 - ⇒ adaptation secondaire du traitement
 - ⇒ facteur pronostique

d. Données cliniques :

Une évaluation initiale, puis au moins quotidienne.

- Interrogatoire : rechercher les ATCDs de fissure anale, furonculose, sinusite, herpès... mais aussi de NF et les germes retrouvés. Rechercher aussi orientant vers un foyer infectieux respiratoire ou digestif.
- Examen clinique minutieux, sans oublier l'oropharynx et le périnée; le site d'insertion du cathéter++ et le SNC.

e. Données radiologiques :

Une radiographie standard du thorax est demandée de façon systématique à la recherche d'un foyer pulmonaire. Une échographie pulmonaire peut être demandée en cas de signes digestifs.

Un scanner thoracique peut être demandé en cas de signes de suspicion d'aspergillose.

f. Données biologiques :

CRP : Peu prédictive de l'existence d'une bactériémie ou d'un foyer infectieux clinique chez l'adulte, mais elle est prédictive (seuil 90 mg/l) de la survenue d'une infection bactérienne invasive chez l'enfant.

La procalcitonine : elle s'élève dans 86 % des infections bactériennes et des sepsis graves au cours des deux premiers jours.

Autres prélèvements : On pourrait ajouter : glycémie, créatinine, Sat O2 et bilan hépatique. Et en cas de signes de gravité : GDS, lactates, LDH, TP/TCK, fg, RAI.

g. Données bactériologiques :

Hémocultures : il faut prélever 2 à 3 hémocultures à des sites différents (en périphérie et sur un cathéter veineux central). Les hémocultures doivent être réalisées dans la première heure suivant le diagnostic de neutropénie fébrile.

En cas de cinétique de culture différentielle entre hémocultures périphériques et sur cathéter inférieure à 2heures, ceci est en faveur d'une infection du cathéter.

h. traitement :

Il y a deux dogmes qui ne sont jamais remis en cause : c'est une Urgence thérapeutique et c'est l'Indication d'une antibiothérapie à large spectre.

L'Antibiothérapie : Principes généraux de l'antibiothérapie restent :

- Large spectre
- Bactéricide
- Toxicité acceptable
- Faible pouvoir de sélection de mutants bactériens Résistants.

La conduite à tenir est d'hospitaliser le patient puis d'évaluer d'abord le niveau de risque de la neutropénie fébrile selon la classification MASCC :

Paramètres cliniques	Valeur
< 60 ans	2
Ambulatoire	3
Pas/peu de symptômes de NF	5
Symptômes modérés de NF	3
Pas d'hypo. TA (>90 mmHg)	5
Pas de déshydratation	3
Pas de BPCO	4
Tumeur solide ou hémopathie sans infection fongique antérieure	4

Si le score est supérieur ou égal à 21, il s'agit d'une neutropénie à faible risque.

Le traitement reposera sur :

Si faible risque : Antibiothérapie per os par ciprofloxacine + amoxicilline-Ac clavulinique.

Si risque intermédiaire/ élevé : une antibiothérapie IV de 1^{re} ligne par monothérapie par céphalosporine 3^e Génération type : céfépime ou ceftazidime, ou une imipénème. Un aminoside peut être rajouté pour une bactéricidie plus rapide et éviter l'apparition de germes résistants. Une deuxième évaluation au bout de 3 à 5 jours devra être réalisée pour ajuster le traitement en fonction de la clinique et des résultats bactériologiques.

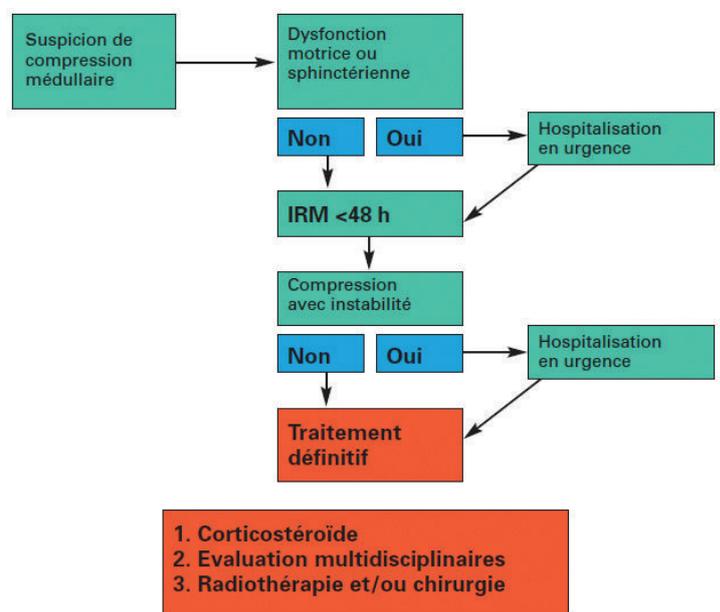


Figure 1
Prise en charge lors de suspicion de compression médullaire.

LES AUTRES THERAPEUTIQUES MÉDICALES EN ONCOLOGIE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1 - Décrire les principaux types de traitements médicaux utilisés en cancérologie
- 2 - Exposer les principes des mécanismes d'action des traitements médicaux utilisés en cancérologie
- 3- Enoncer les principales indications des traitements médicaux dans la stratégie multidisciplinaire en cancérologie
- 4- Exposer les principaux effets secondaires liés à l'activité cytotoxique des molécules de chimiothérapie
- 5- Définir le mécanisme d'action et les moyens de prise en charge des nausées et vomissements liés à la chimiothérapie
- 6- Exposer les moyens thérapeutiques susceptibles de limiter les effets secondaires liés à l'activité cytotoxique des molécules de chimiothérapie
- 7- Préciser l'intérêt des thérapies ciblées en oncologie
- 8- Décrire l'importance d'un traitement hormonal
- 9 - Exposer les différentes générations de biphosphonates et leur intérêt dans le traitement des métastases osseuses en cancérologie

INTRODUCTION

La chimiothérapie est administrée :

- par voie le plus souvent **intra-veineuse** : la pose d'une **voie d'abord centrale** est impérative afin de limiter les **risques d'extravasation** au niveau des veines périphériques des avant-bras
- d'autres voies d'administration peuvent être utilisées dans des circonstances particulières : orale (pour certaines molécules), intra-thécale (hémopathies), intra-artérielle (métastases hépatiques des cancers colo-rectaux),
- par cycles délivrés à intervalles **réguliers**
- selon des posologies le plus souvent adaptées à la **surface corporelle**.

1. LES EFFETS SECONDAIRES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ET LES TRAITEMENTS ADJUVANTS

La connaissance des effets secondaires de la chimiothérapie a pour principal intérêt de savoir mettre en œuvre les mesures de prévention qui permettent d'en limiter l'intensité. Trois groupes d'effets secondaires peuvent être individualisés :

- Les nausées et vomissements,
- Les effets secondaires liés à l'action cytotoxique sur les tissus sains, présents à des niveaux variables pour l'ensemble des molécules de chimiothérapie
- et Les toxicités d'organes spécifiques de certaines molécules de chimiothérapie (couples molécule- organe).

1.1 LES NAUSEES ET VOMISSEMENTS

(parfois regroupés sous le terme émesis) sont liés à un mécanisme d'action central (area postrema, en périphérie du quatrième ventricule), généré par des récepteurs périphériques, qui perçoivent les molécules de chimiothérapie comme des substances étrangères toxiques, et déclenchent le réflexe du vomissement dans l'objectif de les rejeter. Leur prévention est assurée par l'administration systématique de différentes familles de molécules anti-émétiques, associées selon le potentiel émétique de la molécule ou de l'association de molécules de chimiothérapie utilisée(s). Il s'agit de

- Benzamides substitués, proches des neuroleptiques (Primperan, Plitican, Anausin),
- Sétrons (anti- récepteurs à la sérotonine),
- Antagoniste sélectif des récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK1) traitement anxiolytique.

1.2 LES EFFETS SECONDAIRES LIES A L'ACTION CYTOTOXIQUE CONCERNANT :

- **La moelle osseuse hématopoïétique**, avec la survenue possible d'anémie, **neutropénie** et thrombopénie ; Le risque de neutropénie est généralement maximal entre le huitième et le quinzième jour post administration. Le risque de complication (neutropénie fébrile) est proportionnel à la profondeur de la neutropénie et à sa durée. La survenue d'une neutropénie de grade 3 ou plus (< 1000 éléments/mm³) compliquée de fièvre est une urgence médicale nécessitant une hospitalisation pour antibiothérapie parentérale. La prévention de la neutropénie peut être assurée par **l'administration de facteurs de croissance granulocytaires (le G-CSF)**

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

en prévention primaire en cas de forte probabilité de neutropénie fébrile, ou en prévention secondaire après un premier épisode d'aplasie.

L'apparition d'une **anémie** est généralement plus tardive, vu la durée de vie moyenne d'un globule rouge. Sa prévention repose sur la correction d'une carence martiale associée ou d'un foyer inflammatoire sous-jacent. Son traitement curatif inclut l'administration d'**érythropoïétine recombinante** (action lente en 4 à 6 semaines) et la **transfusion globulaire**, d'action rapide, généralement réservée à des anémies sévères ou décompensant des comorbidités.

Le risque de **thrombopénie** est généralement maximal entre le huitième et le quinzième jour post administration. Le risque de complications hémorragiques est proportionnel à la profondeur de la thrombopénie et à sa durée. Une thrombopénie sévère ou symptomatique peut nécessiter des transfusions plaquettaires ;

- **Les épithéliums digestifs**, avec la survenue de **mucite** et de **diarrhée** ; la prévention est limitée à des bains de bouche bicarbonatés. La recherche et le traitement d'une surinfection mycotique (*Candida albicans* le plus souvent) ou virale (herpétique) d'une mucite doit être systématiquement envisagé.
- **Les phanères**, et plus particulièrement les follicules pileux du cuir chevelu, dont la destruction entraîne une **alopécie**, réversible à l'arrêt du traitement, de prévention difficile (casque réfrigérant réduisant la fréquence et la vitesse d'apparition),
- **Les gamètes**, avec la survenue chez l'homme d'une azoospermie nécessitant une cryoconservation de sperme chez les patients jeunes. Chez les femmes, risque de ménopause chimio-induite.

1.3 LES PRINCIPAUX TISSUS SENSIBLES A L'ACTION TOXIQUE DE CERTAINES MOLECULES :

- **Le rein** : le **cisplatine**, en l'absence d'une hyperhydratation sodée, entraîne une insuffisance rénale aiguë irréversible ; le **méthotrexate** est pourvoyeur de néphropathies tubulaires, prévenues par une alcalinisation des urines ;
- **L'urothélium** : les **alkylants** (cyclophosphamide et ifosfamide) à dose cytotoxiques se révèlent toxiques pour l'urothélium (cystite hémorragique), via un de leur métabolite, l'acroléine. La prévention de cette toxicité repose sur une hydratation alcaline et l'administration concomitante d'uromitexan (Mesna), qui va chélater l'acroléine au niveau urinaire ;
- **Le cœur** : les **anthracyclines** ont une toxicité cumulative sur le myocarde qui nécessite une surveillance régulière, échographique ou scintigraphique, de la fonction ventriculaire ; un produit, le dexrazoxane, peut permettre de limiter cette toxicité ;
- **Le système nerveux périphérique** : des doses cumulées de **poisons du fuseau** (alcaloïdes de la pervenche et taxanes) et des **sels de platine** peuvent être à l'origine d'une neuropathie périphérique ;
- Le poumon, au niveau duquel peut se développer une fibrose interstitielle après des doses cumulées importantes de **bléomycine**.

2. LES THÉRAPIES CIBLÉES

Les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes de la cancérogenèse ont permis d'identifier, au moins en partie, les **anomalies moléculaires spécifiques** présentes dans les cellules cancéreuses et responsables de la maladie. Lorsqu'une anomalie moléculaire est identifiée dans un pourcentage significatif d'un type de tumeur donnée, qu'elle se révèle **différentiellement exprimée entre les tissus sains et le tissu tumoral** et que son ciblage permet de modifier l'histoire naturelle de ladite tumeur, il est possible de développer une molécule ciblant spécifiquement cette anomalie. On parle alors de **thérapeutique ciblée**.

Le développement d'anticorps monoclonaux et de petites molécules ciblées sur ces anomalies moléculaires et inhibant leur activité a permis de compléter l'arsenal des traitements médicaux utilisés en cancérologie. Ces thérapies ciblées, par définition plus spécifiques des cellules tumorales, sont, en pratique, souvent associées à la chimiothérapie cytotoxique. Elles ont permis d'augmenter l'efficacité des traitements sans en majorer la toxicité de façon trop importante (mais tout en possédant des toxicités propres, généralement distinctes des toxicités classiques de la chimiothérapie cytotoxique), mais sont généralement limitées à une sous population tumorale au sein d'un type de cancer donné.

Deux ciblage ont plus particulièrement donné des molécules reconnues comme efficaces en clinique et utilisés en pratique quotidienne, l'utilisation d'anticorps **monoclonaux** dirigés contre des cibles membranaires et les **inhibiteurs de la fonction tyrosine kinase**, diffusant à l'intérieur des cellules tumorales et inhibant la fonction de ces enzymes responsables de la transduction du signal.

Voici quelques exemples de thérapies ciblées utilisées en pratique quotidienne :

2.1 CIBLAGE DE LA FAMILLE DES RECEPTEURS HER

- LE TRASTUZUMAB (Herceptin R) est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule cerb-B2 (ou HER-2/Neu), récepteur de facteur de croissance à activité tyrosine kinase, dont le niveau d'expression est augmenté dans environ 15 % des cancers du sein, par un mécanisme d'amplification génique (cancers du sein dits HER-2 surexprimé ou amplifié) ; l'association du trastuzumab à la chimiothérapie a permis d'augmenter le survie des patientes ; il peut être utilisé en situation métastatique ou adjuvante.
- LE CETUXIMAB (Erbix R) est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur transmembranaire du facteur de croissance appelé Epidermal Growth Factor (EGF ou HER-1) et est indiqué dans le traitement des cancers du colon métastatiques ainsi que dans les cancers ORL.
- L'ERLOTINIB (Tarceva R) est une molécule inhibitrice de l'action enzymatique tyrosine kinase du récepteur de l'EGF et est utilisé dans le cancer bronchique localement avancé ou métastatique.
- Le LAPATINIB (Tyverb R) est une molécule inhibitrice de l'action enzymatique tyrosine kinase du récepteur de l'EGF et du récepteur HER-2. Il est utilisé dans le cancer du sein HER-2 surexprimé, au stade métastatique.

2.2 CERTAINES THERAPIES CIBLEES ONT POUR CIBLE NON PAS LA CELLULE TUMORALE, MAIS SON ENVIRONNEMENT.

C'est le cas des traitements visant à perturber les mécanismes de néo-angiogenèse que les cellules tumorales mettent en place au cours de leur développement pour assurer leur apport nutritionnel, ces thérapies sont dites anti-angiogéniques :

- Le BEVACIZUMAB (Avastin R) est un anticorps monoclonal dirigé contre l'un des principaux facteurs de croissance impliqués dans les processus de néo-angiogenèse, le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ; il est utilisé dans le traitement des cancers du colon, du sein et bronchiques au stade métastatique.
- LE SORAFENIB (Nexavar R) et le sunitinib (Sutent R) sont deux petites molécules inhibitrices la fonction tyrosine kinase du récepteur du VEGF ; ils sont indiqués dans le cancer du rein au stade métastatique.
- 3- L'IMATINIB (Glivec R) est une molécule inhibitrice de la fonction tyrosine kinase des protéines kinases c- abl et c-kit et est prescrite dans les leucémies myéloïdes chroniques (pathologie associée à une protéine de fusion abl-BCR, avec des résultats spectaculaires) et les tumeurs stromales digestives (GIST), présentant très fréquemment une surexpression de c-kit.
- 4- L'ANTICORPS MONOCLONAL ANTI CD20 (Mabthéra R) est utilisé dans le traitement de certaines hémopathies malignes, notamment les lymphomes malins non hodgkiniens, présentant un taux important de CD20 à la surface cellulaire.

Cette liste reste très évolutive, les thérapeutiques ciblées étant actuellement le champs de recherche et de développement le plus productif en oncologie.

3.L'HORMONOTHÉRAPIE

Elle peut être considérée d'une certaine façon comme la **plus ancienne des thérapies ciblées** dans la mesure où son principe repose sur l'inhibition des **récepteurs hormonaux** (aux **estrogènes** ou aux **androgènes**) que certaines cellules tumorales ont la propriété de posséder et d'utiliser pour leur développement et leur survie.

Il existe une certaine confusion sur le terme, car il ne s'agit pas au sens propre d'une hormonothérapie, mais d'un traitement anti-hormonal, bloquant soit la sécrétion hormonale, soit l'action de l'hormone concernée au niveau de son récepteur cellulaire.

Les trois principales localisations tumorales **hormono-dépendantes** concernées sont

- le cancer du **sein** (présentant une expression significative des récepteurs hormonaux au sein des cellules tumorales, environ 2/3 des cas),
- le cancer de la **prostate**
- et le cancer de l'endomètre.

L'hormonothérapie peut être utilisée en situation adjuvante ou métastatique. Un pré requis reste la détermination de la présence de la cible (récepteur hormonal) au niveau des cellules tumorales.

L'action anti-hormonale peut être obtenue par :

- 1) une **suppression de la fonction gonadique**, chirurgicale (ovariectomie, pulpectomie) ou médicale (agoniste LH- RH). Les agonistes LH-RH (Décapeptyl R,

Ce poly a ete telechargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

Zoladex R) provoquent une désensibilisation des récepteurs de l'hypophyse au LH-RH, de sorte que la sécrétion de LH n'est plus effective.

- 2) des **antagonistes des récepteurs** aux estrogènes comme le tamoxifène (Nolvadex R) ou le fulvestran (Faslodex R), ou aux androgènes comme le bicalutamide (Casodex R).
- 3) des **inhibiteurs de l'aromatase** (anastrozole, exemestane, létrozole) qui convertissent les androgènes surrénaliens (testostérone et androstènedione) en estrogènes dans les tissus périphériques et les cellules tumorales. Ces médicaments sont donc indiqués en période post-ménopausique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein hormono-sensible. Avant la ménopause, la source œstrogénique liée à l'aromatase reste minoritaire par rapport à la production ovarienne, et ces médicaments ne peuvent donc pas espérer induire un effondrement suffisant du taux d'œstrogènes circulants.

4. LES BIPHOSPHONATES

Les métastases osseuses surviennent fréquemment dans l'évolution des tumeurs solides. Leur incidence varie entre 23 et 84 % selon le cancer primitif. Les cancers du sein, de la prostate, du poumon et le myélome sont responsables de 80 % des métastases osseuses. Ces dernières entraînent une morbidité non négligeable détériorant la qualité de vie des patients.

Les biphosphonates font partie de l'arsenal thérapeutique des métastases osseuses par leur action anti-ostéoclastique. Une littérature abondante leur est consacrée. De nombreuses études ont démontré leur efficacité sur la réduction de la douleur et l'incidence des événements osseux, ainsi leur utilisation est courante en cancérologie. Le développement de nouvelles molécules et la mise en évidence sur les modèles animaux d'une réduction de la croissance tumorale ont suscité récemment un regain d'intérêt pour ces molécules. Par ailleurs, les cas rapportés d'ostéonécrose mandibulaire sous biphosphonates imposent une vigilance particulière pour l'ensemble de l'équipe médicale qui prend en charge ces malades.

4.1 PHARMACOLOGIE ET MÉCANISME D'ACTION DES BIPHOSPHONATES

Les biphosphonates sont des analogues structuraux synthétiques du pyrophosphate dans lesquels l'atome de carbone remplace l'atome central d'oxygène. Ce pont P-C-P les rend résistants à l'hydrolyse. Les biphosphonates se différencient par la nature des chaînes latérales R1 et R2 qui sont responsables de leur affinité pour l'hydroxyapatite de la matrice osseuse et leurs effets biologiques. Ils interfèrent dans le cercle vicieux des métastases osseuses en modifiant leur micro-environnement. En effet, leur action anti-ostéoclastique s'effectue par l'inhibition du recrutement et l'induction de l'apoptose des ostéoclastes. Ils agissent parallèlement sur les ostéoblastes en inhibant leur sécrétion de prostaglandines et d'interleukines bloquant ainsi la stimulation des ostéoclastes. Ils ont une très forte affinité pour la matrice minéralisée osseuse et s'accumulent dans les sites de renouvellement osseux intense. En diminuant la résorp-

tion osseuse, ils diminuent le remodelage osseux et la profondeur des lacunes de résorption.

On distingue trois générations de biphosphonates.

- **La première, les non- amino-biphosphonates (étidronate, clodronate)** sont des analogues cytotoxiques de l'ATP rendant non hydrolysables les cellules qui les incorporent.
- **La seconde génération correspond aux amino-biphosphonates (pamidronate, alendronate)** qui sont 100 à 500 fois plus puissants grâce au groupement amine.
- **Les biphosphonates de 3^e génération (ibandronate, zolédronate)** ont une action 10 à 20 fois plus puissante que la génération précédente par la méthylation du groupe amine.

Des études in vitro et in vivo précliniques ont suggéré une action anti-tumorale directe des biphosphonates. Ils induiraient l'apoptose des cellules tumorales mammaires et inhiberaient leur attachement à la matrice osseuse minéralisée.

L'absorption des biphosphonates est très faible : la biodisponibilité des formes orales est inférieure à 5 % avec des variations individuelles importantes. Elle est entravée par le bol alimentaire et surtout les composés calciques avec qui les biphosphonates forment des complexes inabsorbables. Les troubles digestifs rapportés peuvent entraîner une mauvaise compliance. Ainsi, la voie parentérale est souvent privilégiée.

L'élimination des biphosphonates se fait exclusivement par voie urinaire sans métabolite. Par conséquent, une précaution d'emploi est nécessaire en cas d'insuffisance rénale : une néphrotoxicité a été décrite pour le pamidronate et le zolédronate.

4.2 LES INDICATIONS ET RECOMMANDATIONS

Les molécules et la voie d'administration

Les biphosphonates les plus utilisés sont :

- Le clodronate (Clastoban®),
- Le pamidronate (Aredia®),
- Le zolédronate (Zometa®),
- L'ibandronate (Bondronat®).

Le clodronate et l'ibandronate sont disponibles sous forme orale. L'ibandronate est également disponible en perfusion. Le pamidronate et le zolédronate n'existent qu'en perfusion et sont les molécules les plus utilisées en pratique. Les formes orales sont prescrites essentiellement pour les patients ayant un traitement au long court ne nécessitant pas d'hospitalisations (telle que l'hormonothérapie dans le cancer du sein et de la prostate). Le confort de vie est privilégié, mais il faut cependant surveiller la tolérance digestive. L'efficacité du clodronate semble moins bonne que celles des biphosphonates sous forme intra-veineuse.

Les indications actuelles

Les Biphosphonates ont deux indications dans la maladie métastatique osseuse :

- Le traitement de l'hypercalcémie maligne,
- Le traitement palliatif de l'ostéolyse maligne, avec ou sans hypercalcémie, en complément du traitement spécifique de la tumeur primitive.

Ils ont permis de contrôler 80 % des hypercalcémies paranéoplasiques. Le clodronate a rapidement été supplanté par le pamidronate puis le zolédronate qui est actuellement le traitement de référence des hypercalcémies. Par ailleurs, l'effet antalgique des biphosphonates est constaté dans 50 % des cas dès la deuxième perfusion.

De nombreuses études prospectives contrôlées contre placebo ont démontré l'efficacité des biphosphonates à réduire les événements osseux. Ces derniers se définissent par la survenue d'une fracture, un tassement vertébral, une hypercalcémie, une compression médullaire, et pour certains auteurs une accentuation de la douleur. Leur incidence peut atteindre 30 % des patients porteurs de métastases osseuses

4.3 LA TOLÉRANCE

Peu d'effets secondaires ont été rapportés. Une néphrotoxicité a été décrite avec le pamidronate et le zolédronate alors que l'ibandronate peut être utilisé chez les insuffisants rénaux. L'injection de zolédronate et de pamidronate peut être suivie de fièvre, d'arthralgies, de myalgies, et d'une augmentation transitoire de la douleur dans 1 à 18 % des cas.

Depuis quelques années, des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés imposant une vigilance particulière. Les lésions sont mandibulaires dans 80 % des cas, parfois bilatérales. Elles sont souvent nécrotiques, surinfectées, fixant les radio-isotopes. La découverte sur une scintigraphie osseuse au technétium d'un foyer d'hyperfixation dans cette région n'est donc pas forcément synonyme de métastase. Les mécanismes sont mal connus. Il semblerait que l'utilisation prolongée des biphosphonates, une extraction dentaire récente ou tout soin maxillo-facial augmente fortement le risque d'ostéonécrose. Ainsi, il est désormais fortement recommandé de réaliser un bilan dentaire et les soins nécessaires avant de débuter un traitement au long cours par biphosphonates, surtout s'ils sont administrés par voie veineuse

5. CONCLUSION

Les traitements médicaux du cancer font appel à un arsenal thérapeutique de plus en plus diversifié, à efficacité croissante, cependant la spécificité des effets secondaires associés à ces traitements, ainsi que la fenêtre thérapeutique restreinte de certains d'entre eux (chimiothérapie) nécessitent une bonne connaissance de ces traitements, une prise en charge au sein de réseaux spécialisés et une concertation multidisciplinaire afin de garantir au patient une prise en charge optimale.

DCEM1

**HEMATOLOGIE
CLINIQUE
ET BIOLOGIQUE
ONCOLOGIE**

GÉNÉTIQUE

CANCER ET GÉNÉTIQUE

Pré-requis

Le processus de division cellulaire.
La définition d'un gène et notion de mutations.
Le mécanisme de réparation de l'ADN.

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- de citer les trois principaux groupes de gènes intervenant dans le processus cancéreux et donner un exemple pour chaque groupe.
- 2- d'expliquer comment une anomalie chromosomique peut intervenir dans l'apparition d'un processus cancéreux.
- 3- d'expliquer la théorie de Knudson à l'aide d'un exemple.
- 4- d'identifier les situations où le conseil génétique est possible en matière de cancer.

INTRODUCTION

Le cancer résulte d'une altération génétique, et présente un caractère de maladie génétique « au sens moléculaire du terme ». Mais les altérations sont le plus souvent restreintes aux cellules tumorales, et le cancer est donc une maladie génétique somatique.

Le cancer n'est le plus souvent pas une maladie génétique au sens « mendélien » du terme dans la mesure où celui-ci n'est pas héréditaire. Dans les formes sporadiques, les anomalies impliquées dans la cancérogenèse sont restreintes aux cellules tumorales : elles sont dites somatiques.

Dans ce cas, il existe une altération de gène ayant une influence directe sur :

- La division excessive de la cellule.
- La différenciation cellulaire.
- La mort cellulaire (ou apoptose).

Dans certains cas il peut s'agir d'une forme héréditaire de cancer de transmission autosomique dominante (1 à 5 % des cancers).

1. ETAPES QUI ONT CONDUIT A UNE THEORIE MOLECULAIRE DU CANCER :

- Données cliniques.
- Étude des jumeaux.
- Génopathies précancéreuses. Tableaux 1-2
- Notion de cancer familial : plusieurs éléments permettent d'évoquer une forme héréditaire notamment :
 - Lorsque les sujets sont apparentés au premier degré.
 - Lorsque 2 générations successives, au minimum, sont atteintes
 - Lorsque plusieurs tumeurs primitives sont développées chez un même individu.

- Lors de l'existence d'un syndrome malformatif associé à un cancer.

- Lors d'une précocité de survenue d'un cancer.

Les formes héréditaires de cancer, sont secondaires à une anomalie présente dans toutes les cellules de l'organisme et donc constitutionnelle. Puisque cette anomalie est présente dans les gamètes, cette altération est également dite germinale.

2. ANOMALIES CHROMOSOMIQUES DANS LES CELLULES CANCEREUSES :

L'étude des caryotypes des cellules tumorales a montré une grande fréquence de remaniements chromosomiques dans les cellules tumorales à type d'anomalies **de nombre** (monosomie, trisomie, tétrasomie,...) ou **de structure** (translocations, isochromosomes, chromosomes en anneaux). On observe, fréquemment, des **anomalies de la ploïdie** où le génome tumoral ne contient pas 46 (2n) chromosomes, mais 23 (haploïdie, n), 69 (triploïdie, 3 n) ou 92 (tétraploïdie, 4 n) chromosomes.

Des amplifications géniques sous forme de séquences répétées (HSR) ou de chromosomes double-minute sont également retrouvées.

3. DIFFERENTS GENES IMPLIQUES DANS LE CANCER :

3.1 LES ONCOGENES

Les oncogènes ont été initialement identifiés par le biais de virus tumorigènes. En 1911, Rous a découvert que le sarcome du poulet pouvait être transmis par un virus et il a été montré par la suite que ce dernier contenait un gène, **v-src**, qui renfermait à lui seul toute l'activité transformante.

Ce gène existe également de façon normale dans toutes les espèces animales, dont l'homme (ce qui a fait dire à Bishop, en 1976 : « les ennemis sont parmi nous »). La découverte de ce premier oncogène, **c-SRC**, a été suivie par l'identification de nombreux autres oncogènes cellulaires.

3.1.1. Définition :

Les oncogènes dérivent des proto-oncogènes qui possèdent, physiologiquement, une action stimulatrice sur la division cellulaire. Leur expression est soumise à une fine régulation durant le cycle. A la suite d'une modification qualitative ou quantitative, un proto-oncogène devient un gène oncogène ou **gène transformant**, c'est-à-dire un gène capable de conférer expérimentalement le phénotype cancéreux (transformation) à une cellule normale eucaryote. Leur mode d'action est dominant, car il suffit qu'un seul des deux allèles soit muté pour que leur action puisse s'exercer.

3.1.2. Classes d'oncogènes :

Les oncogènes sont répartis en 6 grandes classes en fonction des oncoprotéines pour lesquels ils codent :

a. Les facteurs de croissance :

ils assurent une boucle de régulation autocrine.

Exemple : proto-oncogènes codant pour les protéines de la famille FGF (fibroblast growth factor)

b. Les récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance :

Exemple : **erb B** code pour le récepteur à l'EGF (epidermal growth factor)

c. Les G-protéines ou protéines membranaires liant le GTP

Exemple : proto-oncogènes de la famille ras

d. Les tyrosines protéine-kinases membranaires

e. Les protéine-kinases cytosoliques

f. Les protéines à activité nucléaire :

elles contrôlent la transcription de gènes cibles en interagissant avec l'ADN.

Exemple : **erbA** codant pour le récepteur aux hormones thyroïdiennes, **fos**, **jun** et **c-myc**

3.1.3. Mécanismes d'activation des oncogènes :

a. Intégration virale :

Mécanisme d'intégration-chimérisme

L'insertion de l'ADN viral se fait au niveau d'un gène régulateur, aboutissant à un gène chimère à l'origine de la synthèse d'une protéine hybride. Exemple : HBV.

b. Mutation ponctuelle :

Survenant dans une séquence codante pour un proto-oncogène aboutissant à une modification fonctionnelle de l'oncoprotéine. Exemple : mutation faux-sens et activation de la famille ras aboutissant à un blocage en conformation active, liée au GTP.

c. Délétion :

Les délétions entraînent souvent une perte de fonction, mais peuvent parfois entraîner une activation anormale si elles touchent une région régulatrice.

Exemple : l'activation du proto-oncogène **erb B** qui code pour le récepteur à l'EGF peut résulter de la délétion de la partie extra-membranaire et le domaine kinase intracytoplasmique est alors actif de façon constitutive.

d. Réarrangement structural :

Des altérations chromosomiques (translocations, inver-

sions...) peuvent avoir pour conséquence moléculaire, la formation d'un gène hybride généré par la fusion de régions codantes entraînant la synthèse de protéines chimériques non fonctionnelles.

d.1 Les translocations :

-Translocation 9-22 dans la LMC

La translocation t (9 ; 22) (q34 ; q11) caractérise les leucémies myéloïdes chroniques (**LMC**) et un sous groupe de leucémies aiguës lymphoblastiques (**LAL**).

Dans 90 % des LMC, cette translocation se caractérise par la présence du chromosome Philadelphie (**Ph1, der22**). **Figure 1**.

Dans les autres cas de LMC et les LAL, la translocation n'est détectable qu'au niveau moléculaire.

Dans la translocation t (9 ; 22) (q34 ; q11), le gène **ABL** (**Figure 2**) normalement localisé sur le chromosome 9 (**9q34**) est fusionné avec le gène **BCR** (**Figure 3**) localisé sur le chromosome 22 (**22q11**). Le gène de fusion BCR-ABL code pour une protéine chimérique BCR-ABL **p210** dans les LMC ou BCR-ABL **p190** dans les LAL. **Figure 4**.

La recherche du chromosome Philadelphie a un double intérêt : un **intérêt diagnostique**, sa présence confirme le diagnostic et un intérêt pronostic, son absence signifie la rémission et sa réapparition, la rechute.

- Lymphome de Burkitt :

Dans les proliférations lymphoïdes, des translocations mettent en contact, de part et d'autre du point de cassure, un oncogène et un promoteur, soit du gène des immunoglobulines (Ig) (lymphomes B), soit du gène du récepteur T (TCR) (lymphome T). Soumise à la « stimulation » du promoteur du gène d'Ig, **l'expression de l'oncogène est fortement augmentée** et entraîne la transformation de la cellule siège du remaniement et l'apparition d'un clone tumoral à la croissance dérégulée.

Dans le lymphome de Burkitt, on observe une translocation chromosomique entre le chromosomes 8 et généralement le chromosome 14 et plus rarement les chromosomes 2 et 22. La translocation survient à l'occasion d'une erreur de recombinaison génétique au cours des réarrangements des gènes des Ig.

Il a été démontré que la translocation entraîne un échange de matériel entre la région du proto-oncogène **c-myc** située sur le chromosome 8 et une région codant pour des gènes des Ig, respectivement chaînes lourdes, chaînes légères lambda et chaînes légères kappa sur les chromosomes 14, 22 et 2.

L'activation de c-myc se traduit par son expression anormale en quantité ou en durée dans le cycle cellulaire.

d.2 Les délétions : (voir paragraphe 2 : les anti-oncogènes)

e. Amplification génique :

L'amplification correspond à une augmentation anormale du nombre de copies du gène dans la cellule, les copies surnuméraires se trouvant alors, soit sous forme intégrée dans un chromosome, soit sous forme de minichromosomes surnuméraires, les chromosomes double-minute (DM). Cette amplification entraîne généralement une augmentation du niveau de l'expression du gène.

Exemple : Les proto-oncogènes c-myc et N-myc sont souvent amplifiés dans les tumeurs solides

2. LES ANTI-ONCOGENES

(gènes suppresseurs de tumeurs) :

2.1 DÉFINITION DES ANTI-ONCOGENES

Les gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes sont des gènes qui codent pour des protéines ayant un rôle régulateur de la croissance cellulaire ou de la différenciation. Ici, à la différence des oncogènes, c'est l'inactivation, la perte de fonction, qui va contribuer au processus de cancérisation. Il s'agit d'un phénomène récessif, car il faudra la perte ou l'inactivation des deux allèles pour entraîner le phénomène de cancérisation. Ce caractère récessif avait été montré dès 1988 par Harris qui observa que la croissance de cellules tumorales murines était arrêtée par fusion somatique avec des cellules normales.

2.1.1. Notion de prédisposition génétique :

Théorie ou hypothèse des deux événements de Knudson (« two-hit »).

a. Cas du rétinoblastome :

Le rétinoblastome, comme toute tumeur, se développe à partir d'une cellule dans laquelle se sont accumulées des altérations génétiques.

Dans ce cas, on sait que l'altération des deux exemplaires du gène RB (à l'opposé des oncogènes) dans une cellule de la rétine est nécessaire au développement de la tumeur.

- **Dans plus de la moitié des cas de rétinoblastome, l'atteinte est unilatérale.** Dans la très grande majorité de ces cas (90 %), il s'agit de l'altération des deux exemplaires du gène RB au niveau d'une cellule de la rétine acquise au cours de la petite enfance. Il faut savoir que 10 % des enfants atteints d'un rétinoblastome unilatéral sont porteurs d'une prédisposition génétique.

- **Dans moins de la moitié des cas, l'atteinte est bilatérale :** l'enfant est atteint de plusieurs lésions rétinienne indépendantes. Dans ce cas, on suppose d'emblée une prédisposition génétique, c'est à dire que l'enfant est porteur dans toutes ses cellules, y compris dans les cellules de la rétine, d'une altération d'un exemplaire du gène RB (altération constitutionnelle). L'altération du deuxième exemplaire du gène RB est acquise au niveau des cellules de la rétine.

• Dans 25 % des cas, l'un des deux parents a lui-même été atteint dans l'enfance.

• L'enfant atteint a hérité de son parent atteint une altération constitutionnelle du gène RB. Il a un risque sur deux de la transmettre à chacun de ses enfants.

• Dans 75 % des cas, l'enfant n'a aucune histoire familiale, il s'agit alors le plus souvent d'un accident génétique qui a eu lieu dans une cellule germinale (spermatozoïde ou ovocyte) de l'un des deux parents. Dans ce cas, le risque de prédisposition des frères et sœurs de l'enfant atteint est très faible. En revanche, l'enfant porteur de cette prédisposition aura plus tard un risque sur deux de la transmettre à chacun de ses enfants.

Pour tous les patients atteints d'un rétinoblastome, il existe donc un risque plus ou moins important d'être porteur d'une altération constitutionnelle du gène RB, avec, alors, un risque de prédisposition pour la fratrie ou pour les descendants du patient. En l'absence d'étude génétique un suivi précoce et fréquent, par examen du

fond d'œil jusqu'à l'âge de 5 ans, est recommandé pour tout enfant ayant un risque de prédisposition au rétinoblastome.

b. Théorie ou hypothèse des deux événements (« two-hit ») de Knudson :

En 1971, Knudson a émis une hypothèse qui est la base du mode d'action des gènes suppresseurs de tumeurs. Cette théorie suppose **l'apparition de deux mutations successives touchant les deux allèles d'un gène, dans une même cellule.** La première mutation n'a pas d'effet à elle seule, puisque l'autre allèle reste actif. Si le deuxième allèle est touché, il y aura inactivation de l'expression ce gène dans la cellule, ce qui participera au processus de cancérisation.

On distinguera deux cas selon la nature du premier événement :

- **Premier événement constitutionnel, deuxième événement somatique :**

Dans certains cas, la première mutation est constitutionnelle : présente dans toutes les cellules de l'organisme, souvent héritée d'un des parents. Le premier événement étant déjà présent dans toutes les cellules, il y aura une **assez grande probabilité pour qu'un deuxième événement somatique** (c'est-à-dire acquis, non hérité, survenant « par accident » au cours du développement) se produise dans une cellule et entraîne la cancérisation.

- **Deux événements somatiques :**

Dans d'autres cas, les deux événements peuvent être **somatiques.** Le risque de survenue combinée de ces deux événements successifs dans une même cellule sera faible.

b. P53, le gardien du génome :

Le gène **P53** code pour une phospho-protéine nucléaire qui joue un rôle de régulateur de l'expression d'autres gènes. P53 a un **effet anti-proliférateur au point de contrôle des phases G1/S du cycle cellulaire** et assure le maintien de l'**intégrité du génome** en empêchant la réplication de l'ADN endommagé : ainsi, en cas de dommage cellulaire (rayonnement, exposition à un mutagène...) l'arrêt temporaire du cycle cellulaire sous le contrôle de P53 permet à la cellule de procéder à la **réparation des altérations.**

Si la réparation réussit, la cellule poursuit son cycle. Par contre si elle échoue, l'arrêt est définitif et la cellule meurt par **apoptose.**

b.1. Mutations sporadiques de P53 :

P53 est le **gène le plus fréquemment porteur de mutations somatiques dans les cancers sporadiques humains**, tels que cancers du colon, du foie de la vessie, du sein, de l'œsophage, de la prostate, du cerveau et leucémies.

b.2. Mutations constitutionnelles de P53 :

Des mutations constitutionnelles de P53 ont été décrites chez des patients présentant le **syndrome de Li-Fraumeni.**

Il s'agit d'un syndrome héréditaire rare caractérisé par des cancers divers tels que des sarcomes, des cancers du sein, de la cortico-surrénale, des leucémies et des tumeurs cérébrales. Il s'agit là encore d'une illustration de la théorie de Knudson, avec un premier événement constitutionnel suivi d'un deuxième événement soma-

tique, tous deux touchant le gène P53 par mutation ou délétion.

3. LES GENES DE REPARATION DE L'ADN :

Nous avons vu que dans les cellules normales, les gènes de réparation permettent la correction des erreurs et empêchent qu'un ADN muté ne soit répliqué et que l'erreur ne soit ainsi transmise aux cellules filles.

Parfois, la cellule ne peut faire face à la survenue de ces altérations, soit parce que le génome fait preuve d'une grande **instabilité** (les systèmes de réparation sont « débordés ») soit parce que les **systèmes de réparation sont déficients**. Dans tous les cas, un taux accru de mutations favorise l'apparition de cancers (**Syndromes d'instabilité génomique**).

3.1 LE CANCER COLORECTAL HEREDITAIRE NON POLYPOSIQUE (HNPCC)

3.1.1. Le système de réparation des erreurs d'appariement :

Lors de la réplication, les erreurs de synthèse d'un nouveau brin d'ADN sont normalement corrigées immédiatement en grande partie par l'activité exonucléasique de la polymérase. Les erreurs restantes sont ensuite corrigées par le **système de réparation des erreurs d'appariements** (« mismatch repair »).

3.1.2. Mutation des gènes de réparation et HNPCC :

Chez les patients atteints de cancer colorectal héréditaire non polyposique (HNPCC), le système de réparation est déficient. Le HNPCC est dû à une **mutation germinale de gènes de réparation des erreurs d'appariement de l'ADN**. A nos jours, 4 gènes sont connus : **MSH2, MLH1, PMS2 et PMS1**.

Le HNPCC répond au modèle des deux événements de Knudson, une inactivation somatique du deuxième allèle sera nécessaire pour engendrer le processus d'instabilité. **Conséquences : hypermutabilité, instabilité des séquences micro-satellites et transformation**

L'association des deux événements dans une cellule va conduire à un **phénotype cellulaire d'hypermutabilité**, détectable par la mise en évidence de l'instabilité de séquences répétées de l'ADN, appelées **séquences « micro-satellites »** [phénotype « RER » pour « replicative error »].

Ce phénotype d'hypermutabilité aura pour conséquence l'apparition de mutations responsables de la transformation cancéreuse.

On ne connaît pas la raison pour laquelle **la transformation cancéreuse ne touche que certains organes chez les patients HNPCC** alors que la déficience dans le système de réparation est aussi présente dans des cellules phénotypiquement normales.

3.2. LE XERODERMA PIGMENTOSUM

C'est une Maladie **autosomale récessive** (incidence : 1 personne sur 250 000), responsable d'une extrême **sensibilité aux UV** solaires. Sans protection, les sujets subissent de sérieux dommages à la peau et aux yeux. La plupart des patients développent très tôt de nombreuses taches de rousseur (lentignes solaires).

Des expositions au soleil entraînent des **tâches sombres** sur la peau, un amincissement de celle-ci, des kératoses et des cancers. Ces modifications font penser à celles que développent les personnes âgées, mais elles interviennent dès l'enfance.

Les yeux sont souvent douloureux, irrités et larmoyants, il s'agit de lésions à type de cataracte ou kératite. 20 % des sujets présentent des atteintes nerveuses et un retard de développement.

Le **Xeroderma pigmentosum est une affection radio-induite**. Elle résulte de l'**atteinte de l'ADN** des cellules (en particulier des cellules cutanées) par les rayons ultra-violet (surtout les UV-B). Les lésions les plus fréquentes sont des lésions « simple brin » comme la formation de **dimères T-T** ou **T-C** entre les pyrimidines qui bloquent la transcription et la réplication.

Habituellement, **80 %** de l'ADN est **réparé** en 15 minutes. Dans le cas du Xeroderma, le taux de réparation n'est que de **10 %**.

Le Xeroderma résulte de **mutations somatiques** qui perdurent par défaut de réparation de l'ADN. La plus importante voie de réparation est l'**excision des nucléotides altérés**. Cette opération comporte plusieurs phases : **reconnaissance** du dimère, **excision**, **remplacement** des nucléotides, rétablissement des liaisons. **Figure 5**.

La reconnaissance fait intervenir les produits des gènes **ERCC1, XPA** et **XPF** qui interagissent avec le facteur de transcription **TFIIH** (produits des gènes de réparation **XPB** et **XPD**).

L'excision est réalisée par les produits des gènes **ERCC1** et **XPG**. L'opération est achevée par l'action de la polymérase et de la ligase.

Le gène **XPA** est localisé sur le **chromosome 9**. Des mutations affectant ces exons entraînent une **altération** totale ou partielle de la fonction **réparatrice**.

4. GENES DU METABOLISME DES CARCINOGENES ENDOGENES ET EXOGENES :

Cette susceptibilité est sous la dépendance de polymorphismes génétiques (ou formes alléliques) de systèmes enzymatiques impliqués dans la réponse aux agents toxiques et aux mutagènes carcinogènes et **non le résultat de mutations délétères**. En effet, certains allèles des systèmes géniques de détoxification semblent déterminer une plus grande sensibilité des individus, qui les portent, à certains carcinogènes et seraient ainsi à l'origine de l'accumulation d'agents mutagènes (par transformation métabolique d'un produit inactif en un composé carcinogène ou par la non élimination rapide d'un produit toxique), conférant ainsi un risque accru de mutations (oncogènes et gènes suppresseurs en particulier) et donc de cancers.

5. LE PATRIMOINE GÉNÉTIQUE :

Le patrimoine génétique d'une cellule, d'un individu, d'une famille ou d'une population intervient vraisemblablement dans le développement ou la résistance au cancer. Par exemple, certains cancers sont rares dans

certaines groupes ethniques, tel le sarcome d'Ewing dans les populations noires tant africaines qu'américaines.

6. CAS PARTICULIER DU CANCER DU SEIN FAMILIAL :

6.1. INTRODUCTION

Le cancer du sein est au premier rang des tumeurs malignes de la femme dans le monde Occidental. 5 à 10 % des cancers du sein se développent dans un contexte de prédisposition génétique et se transmettent sur un mode autosomique dominant. On observe essentiellement deux présentations cliniques : il s'agit du « syndrome du cancer du sein familial » et du « syndrome du cancer du sein et de l'ovaire ».

6.2 GENES IMPLIQUES

Il existe une hétérogénéité génétique :

- Deux gènes principaux ont été caractérisés : **BRCA1** et **BRCA2** (localisés respectivement sur les chromosomes 17 et 13) qui prédisposent à la majorité des cancers du sein héréditaires. D'autres gènes sont également impliqués avec une moindre fréquence et parfois associés dans des contextes cliniques différents :
- **BRCA3** : Localisé sur le chromosome 13.
- **p53** : Une mutation constitutionnelle de ce gène est retrouvée dans plus de la moitié des cas du rare syndrome de Li-Fraumeni (cancer du sein et sarcomes).
- **PTEN** (chromosome 10) : Il prédispose au cancer du sein dans le cadre de l'exceptionnelle maladie de Cowden ou hamartomatose multiple.
- **ATM** : il est admis que les sujets hétérozygotes pour le gène de l'ataxie télangiectasie, ATM, et n'ayant donc pas la maladie, sont à plus haut risque de développer des cancers du sein que la population générale.

6.2.1. BRCA1 et BRCA2 :

Des altérations constitutionnelles des gènes **BRCA1** et **BRCA2**, de transmission autosomique dominante, sont responsables des formes familiales de cancer du sein et/ou de l'ovaire à début précoce et comptent pour 3 à 4 % de tous les cancers du sein.

Ces anomalies des gènes **BRCA1** et **BRCA2** sont responsables de **95 % des formes familiales héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire**, et de **65 % des formes familiales du cancer du sein seul**.

La prévalence des mutations BRCA de la lignée germinale est estimée à 1/600 dans la population féminine générale.

BRCA1 et BRCA2 sont des gènes suppresseurs de tumeurs qui agissent comme des gardiens du génome.

Dans les formes familiales : la mutation d'un seul allèle est suffisante pour accroître la susceptibilité, mais les tumeurs n'apparaissent que lorsque le second allèle est altéré (mutation somatique).

BRCA1 et BRCA2 contrôlent la régulation du cycle cellulaire et de la réparation de l'ADN à travers une interaction avec p53.

Chaque personne porteuse d'une prédisposition génétique ne développera pas obligatoirement le cancer correspondant, mais son risque sera fortement augmenté par rapport à la population générale.

Les études épidémiologiques indiquent qu'une femme porteuse d'une mutation de BRCA1 présente un risque de cancer du sein au cours de sa vie (risque cumulatif) de 50 à 85 % (mais d'autres études avancent une valeur plus faible) et cette pathologie pourra survenir très tôt. Pour le gène BRCA2 le risque de cancer du sein est de 50 à 85 % et certaines études indiquent que la survenue du cancer est dans ce cas plus tardive qu'avec une mutation de BRCA1.

L'évaluation du risque moyen de développer un cancer du sein, avant l'âge de 70 ans, est de 65 % pour les mutations BRCA1 et 39 % pour BRCA2. Pour le cancer ovarien, le risque moyen a été évalué à 45 % pour BRCA1 et 11 % pour BRCA2.

6.3 INDICATIONS ACTUELLES DE LA CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE

Les indications retenues le plus fréquemment, sont les suivantes :

- La présence d'au moins trois cas de cancers du sein (avant 60 ans) et/ou de l'ovaire à tout âge dans 3 générations successives.
- La présence d'au moins deux cas de cancers du sein, unis par un lien de premier degré et dont l'âge au diagnostic de l'un d'eux est au plus de 40 ans ou dont l'un des cas est masculin. La bilatéralité de l'atteinte mammaire est souvent prise en compte au même titre qu'un cancer du sein précoce.
- la présence d'un cas de cancer du sein et d'un cas de cancer de l'ovaire ou de deux cas de cancers de l'ovaire, chez des sujets unis par un lien de premier degré.
- La présence d'une association de cas de cancers du sein, de sarcome, ou de tumeur cérébrale, diagnostiqués avant l'âge de 46 ans chez le même sujet ou chez deux personnes unies par un lien de premier degré.

6.4 ETHIQUE

L'utilisation de la médecine prédictive doit se faire avec précaution et avec le consentement des patients qui doivent être informés sur les différents tests, avec leurs bénéfices et limites, et les moyens de prévention disponibles. La mise en place d'un support psychologique aux patients et leur famille est primordiale.

6.5 DEPISTAGE

Le problème du dépistage des sujets prédisposés et donc à haut risque de cancer se pose : Ainsi par exemple, des recommandations nationales pour la prise en charge des sujets à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire héréditaires ont été récemment publiées. Elles sont le résultat d'un travail collectif réalisé à la demande de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer sous l'égide de l'INSERM. Les experts, ont tenu compte des spécificités biologiques et l'histoire naturelle des cancers du sein héréditaires ainsi que de l'acceptabilité de ces pratiques (imagerie, chirurgie prophylactique) par les patients et les médecins prescripteurs pour déterminer les modalités le plus appropriées à mettre en œuvre dans ce contexte.

En pratique, la mammographie est l'examen de choix chez les sujets à haut risque de cancer du sein que l'on recommande à partir de 30 ans et pour un risque d'au moins 20 % de développer la maladie. Par contre,

la mastectomie n'est jamais recommandée, mais peut être proposée à partir de 30 ans et d'un niveau de risque supérieur ou égal à 60 % de développer la maladie. En ce qui concerne l'ovaire, les examens d'imageries sont d'une aide plus limitée (échographie endovaginale avec Doppler pulsé), mais l'ovariectomie est proposée pour un risque d'au moins 20 % chez les femmes de 35 ans, et plus, ayant déjà eu des enfants.

7. CONSEIL GÉNÉTIQUE :

Le conseil génétique est indispensable dans les formes familiales, en particulier pour les formes graves de cancer comme le Rétinoblastome, le Xeroderma pigmentosum...

Lorsque le gène est localisé et les mutations identifiées, un diagnostic prénatal peut s'avérer nécessaire dans certains cas.

L'espoir de traitement pour ces maladies réside dans le développement de la thérapie génique appliquée au cancer.

Tableau 1 : Principales prédispositions monogéniques majeures au développement de tumeurs.

Prédisposition	OMIM N	Fréquence	Principaux sites tumoraux	Localisation	Gènes	Propriété de la protéine
HNPCC (syndrome de Lynch)	114 400	1/500	Colon, Endomètre, Estomac, Voies biliaires et urinaires	2p, 3 p, 2 q, 7 p	MSH2 MLH1 PMS1 PMS2	Maintien de l'intégrité du génome
Cancer du sein héréditaire	113 705	1/500	Sein, Ovaire Prostate, Colon	17 q, 13 q...	BRCA1, BRCA2	Facteur de transcription probable
Neurofibromatose type 1 (Recklinghausen)	162 200	1/3 500	Système nerveux + sites multiples	17 q	NF1	Contrôle des protéines ras
Polypose adénomateuse (syndrome de Gardner)	175 100	1/10 000	Colon et Rectum, Duodenum	5 q	APC	Interactions avec le cytosquelette
Mélanome héréditaire	155 600	1/10 000	Peau	9p, 1 p	MTS1...	Inhibiteur des protéines CDK
Sclérose tubéreuse de Bourneville	191 100	1/10 000	Système nerveux, Rein	16p...	TSC2	Homologie avec GAP3
Syndrome de Li-Fraumeni	114 480	1/30 000	sites multiples	17p	p53	Facteur de transcription

Tableau 2 : Principales prédispositions monogéniques majeures au développement de tumeurs (suite).

Prédisposition	OMIM N	Fréquence	Principaux sites tumoraux	Localisation	Gènes	Propriété de la protéine
Neurofibromatose type 2 (neurinome bilatéral du VIII)	101 000	1/35 000	Système nerveux	22 q		Maintien de l'intégrité du génome
Rétinoblastome héréditaire	180 200	1/40 000	Rétine, Os	13 q	RB	Facteur de transcription
Néoplasies endocrines multiples type 1 (MEN 1)	131 100	1/40 000	pancréas, parathyroïde, surrénale, hypophyse...	11 q	MEN1	-
Néoplasies endocrines multiples type 2 (MEN 2)	171 400	1/40 000	Thyroïde, Parathyroïde, surrénales	10 q	RET	Récepteur à tyrosine kinase
Maladie de Von Hippel Lindau	193 300	1/40 000	Rein, système nerveux	3p	VHL	Protéine membranaire probable
Syndrome de Gorlin	09400	1/60 000	Rein, système nerveux	9 q	NBC	-
Tumeur de Wilms (WAGR, Denys-Drash)	194 070	1/100 000	Rein	11p	WT1	Facteur de transcription

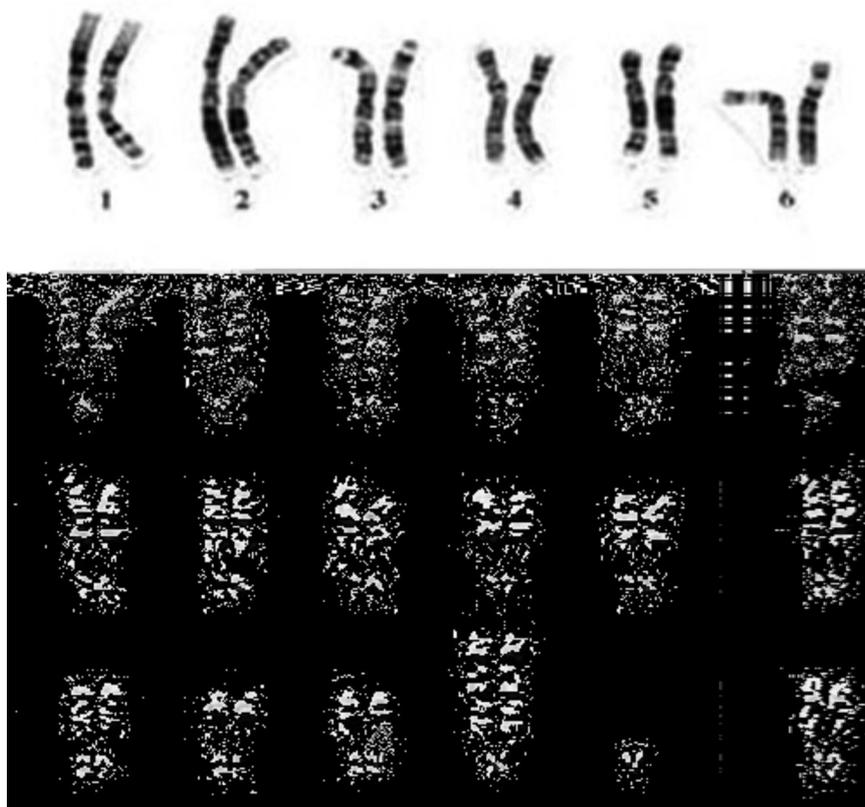


Figure 1 : Caryotype d'un sujet atteint de LMC

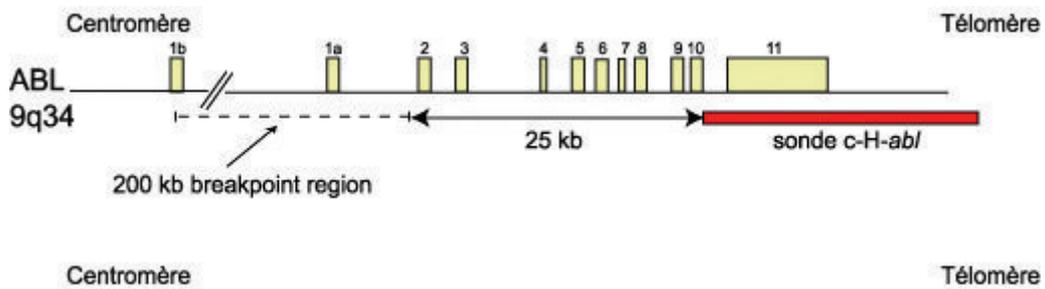


Figure 2 : Oncogène Abelson (ABL)

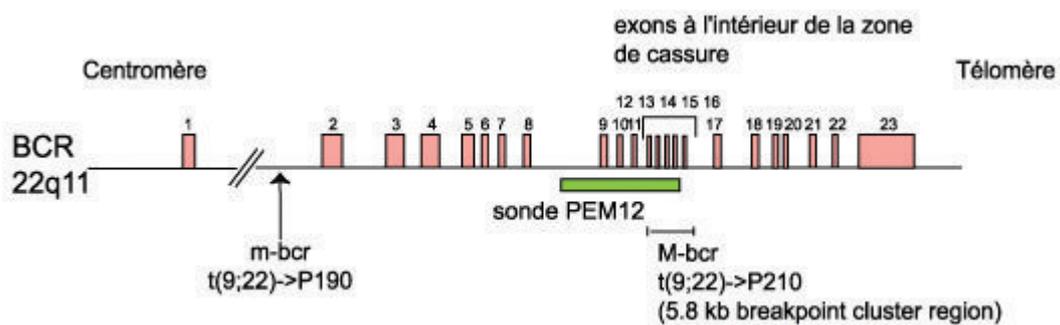


Figure 3 : Gène BCR

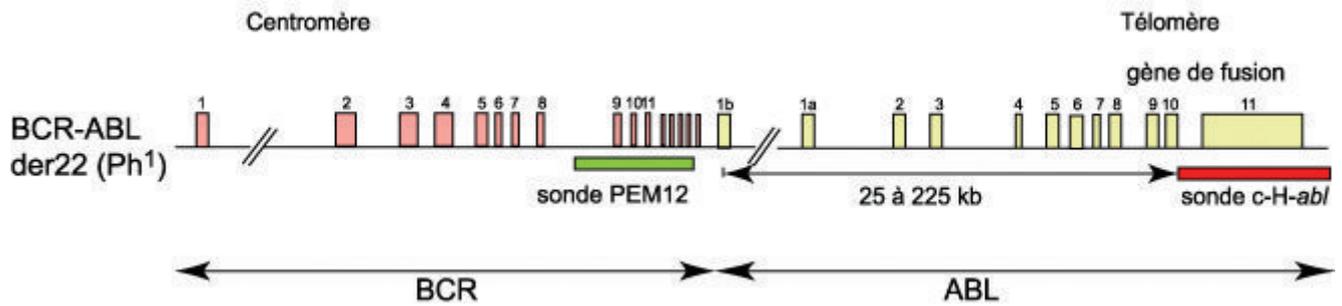


Figure 4 : Gène de fusion BCR-ABL [chromosome der22; Philadelphie

La protéine de fusion BCR-ABL la plus fréquente est de 210 kDa. Elle résulte d'une translocation dans la zone de cassure M-bcr.
 .La protéine de fusion BCR-ABL de 190 kDa résulte d'une translocation dans la zone de cassure m-bcr

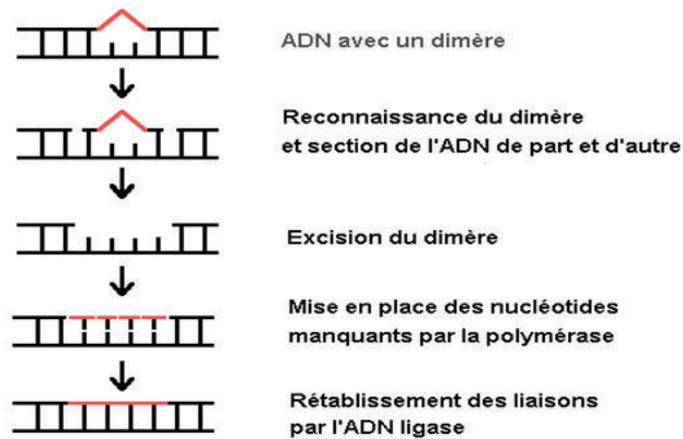


Figure 5 : Mécanisme de réparation par excision des nucléotides

TESTS D'AUTO EVALUATION

Question n° 1 :

Parmi les propositions suivantes, choisir la (les) réponse(s) exacte(s)

La leucémie myéloïde chronique (LMC) :

- A- Résulte d'une transformation néoplasique monoclonale d'une cellule souche hématopoïétique.
- B- Est due à une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22
- C- Fait intervenir un anti-oncogène.
- D- Met en jeu le gène Cmyc.
- E- Nécessite une analyse cytogénétique pour confirmer le diagnostic.

Question n° 2 :

Parmi les propositions suivantes, choisir la (les) réponse(s) exacte(s)

L'anomalie cytogénétique retrouvée au cours du rétinoblastome :

- A- Est secondaire à l'inactivation d'un anti-oncogène.
- B- Met en jeu le gène Cmyc.
- C- Est due à une microdeletion chromosomique.
- D- Siège au niveau du bras long du chromosome 13.
- E- Est variable.

Question N° 3 :

- a. Citer les anomalies cytogénétiques que l'on peut observer au cours du lymphome de Burkitt ?
- b. Quel est le mécanisme impliqué dans ce processus de cancérisation ?

Question N° 4 :

Expliquer la théorie de Knudson.

Question n° 1 : Réponse : ABE
Question n° 2 : Réponse : ACD
Question n° 3 : Réponse :
a. Trois types de translocations équilibrées impliquant le chromosome 8
t(8,14)(q24,q32) + fréquente 80 %
t(8,22)(q24,q11) 15 %
t(8,21)(q24,p12) 5 %
b. Processus :
Translocation du proto-oncogène c-myc localisé en 8q24 de sa position initiale dans une position distale par rapport au locus de la chaîne lourde des immunoglobulines en 14q32 ou des chaînes légères des immunoglobulines (22q11 et 2p12).
Le gène c-myc se trouve ainsi sous le contrôle transcriptionnel de séquences régulatrices normalement dévolues à la synthèse des chaînes lourdes ou légères des immunoglobulines d'où son expression incontrôlée.
Question N° 4 : Réponse :
La théorie de Knudson implique la survenue de deux événements (soit deux somatiques soit un somatique et l'autre germinale) pour inactiver un anti-oncogène et enclencher un processus cancéreux.

GÉNÉTIQUE DES HEMOGLOBINOPATHIES

Pré-requis

Structure de l'Hémoglobine.
Techniques diagnostiques pour analyse de l'ADN.
Structure d'un gène.
Les différents types de mutations géniques.

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Établir la relation entre la synthèse de chaque molécule d'hémoglobine et son contrôle génétique.
- 2- Démontrer à l'aide d'exemples le polymorphisme des hémoglobines en relation avec la mutation génique causale.
- 3- Identifier et expliquer le mode de transmission d'une hémoglobinopathie héréditaire.
- 4- Indiquer, selon la mutation causale, le diagnostic génotypique d'une hémoglobinopathie et interpréter ses résultats.

INTRODUCTION

Les maladies de l'hémoglobine constituent un modèle privilégié en pathologie humaine, toutes les conditions étaient réunies pour qu'il en soit ainsi : protéine abondante, facile à préparer et à étudier, gènes de petite taille, mutations très variées et très fréquentes dans certaines populations, c'est pourquoi l'histoire de la biologie et de la pathologie humaine est jalonnée par les progrès effectués dans le domaine de l'hémoglobine.

1. STRUCTURE DE L'HÉMOGLOBINE :

L'hémoglobine, chromoprotéine intervenant dans le transport gazeux de l'oxygène et du CO₂, est constituée de deux parties :

- L'hème, protoporphyrine comportant l'atome Fe⁺⁺
- La globine formée par quatre chaînes polypeptidiques

L'ensemble hème-globine forme un monomère et l'association en tétramère de quatre monomères identiques 2 à 2 constitue l'hémoglobine.

Chaque molécule d'hémoglobine contient : 2 chaînes δ et 2 chaînes non α (β , γ ou δ)

2. VARIANTES NORMALES DE L'HEMOGLOBINE SE SUCCÉDANT DANS LA VIE D'UN INDIVIDU :

Il existe 7 types de chaînes de la globine : α , β , $G\gamma$, $A\gamma$, δ , ϵ et ζ

On retrouve les hémoglobines suivantes :

a. Chez l'embryon :

Gower I ($\zeta\epsilon$) **Gower II** ($\alpha\epsilon$) **Portland** ($\zeta\gamma$)

b. Chez le fœtus :

Hémoglobine F ($\alpha\gamma$) 90 %

Hémoglobine A ($\alpha\beta$) 10 %

c. Chez le nouveau-né :

Hémoglobine F 60-85 %

Hémoglobine A 15-40 %

d. Chez l'adulte :

Hémoglobine F 0,3-0,9 %

Hémoglobine A 97 %

Hémoglobine A2 ($\alpha\delta$) 2 -3 %

La synthèse des différentes chaînes de globine est sous contrôle génétique. Selon l'âge de l'individu, on remarque que des chaînes cessent de s'exprimer ou diminuent leur synthèse, alors que d'autres se mettent en route.

Cette régulation porte le nom de « Switch » (voir cours de génétique thème 13)

3. LES GÈNES DE STRUCTURE DES DIFFÉRENTES CHAÎNES DE GLOBINE :

3.1. LOCALISATION DES GENES

Le gène codant pour la chaîne α ainsi que celui de la chaîne ζ sont situés sur le bras court du chromosome 16 (16p13.2-pter) : On les appelle les gènes de type α . Les gènes codant pour les chaînes non α , appelés gènes de type β , (β , $G\gamma$, $A\gamma$, δ , ϵ) sont situés sur le bras court du chromosome 11(11p15).

La séquence des gènes de la globine humaine le long des chromosomes correspond à l'ordre dans lequel ils sont exprimés au cours du développement (Figure 1). Ainsi :

• Dans le groupe alpha, le gène qui code pour la chaîne embryonnaire ζ précède les deux gènes des chaînes α qui sont des composants des hémoglobines fœtales et des hémoglobines adultes.

• Dans le groupe bêta, le gène de la chaîne embryonnaire ϵ est suivi par les deux gènes des chaînes fœtales γ puis par les deux gènes des chaînes adultes δ et β .

Chacun des gènes fonctionnels contient trois exons séparés par deux introns.

La taille des exons et des introns est semblable dans les différents gènes.

Le messager de la chaîne est traduit en 141 AA et celui de la chaîne β en 146 AA.

3.2. FAMILLE DE MULTIGENES

Les globines (type α et β) sont des protéines homologues codées par une famille de multigènes. On appelle famille de multigènes, un ensemble de gènes :

- Placés très souvent en tandem sur un même chromosome (il peut en exister sur des chromosomes différents).
- Dérivant tous d'un même gène par duplication (gènes redondants)
- Différant légèrement entre eux par les mutations qu'ils ont subit.

Les produits peptidiques de ces gènes ont par conséquent une activité légèrement différente.

3.3. LES PSEUDOGENES

L'étude de la famille des gènes de type α et β a révélé l'existence d'un pseudogène situé au voisinage du vrai gène β ($\Psi\beta$) et des pseudogènes dans le groupe α ($\Psi\alpha1$, $\Psi\alpha2$ et $\Psi\epsilon$). Ce sont des gènes entiers qui paraissent silencieux. Ils possèdent la même structure caractéristique des gènes voisins : 3 exons séparés par deux introns. On ne connaît pas encore la signification de ces pseudogènes : peut-être ont ils joué ou jouent-ils un rôle dans l'évolution.

3.4. REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES DE LA GLOBINE

Il existe trois niveaux de régulation :

- Une régulation spécifique de tissu : ces gènes s'expriment dans le sac vitellin chez l'embryon, dans le foie et la rate pendant la plus grande partie de la vie fœtale et dans la moelle osseuse pendant la vie extra-utérine)
- Une régulation dans le temps : L'expression de tous les gènes de la famille est coordonnée et l'activation séquentielle des gènes embryonnaires, fœtaux et adultes implique :
 - Une **commutation unique (Switch)** Embryon \rightarrow Foetus pour la famille α .
 - Une **double commutation** Embryon \rightarrow Foetus \rightarrow Adulte pour la famille β .
- Une régulation en trans permettant une expression équilibrée des gènes des deux familles.

4. LES MUTATIONS DES GÈNES DE L'HEMOGLOBINE (HB) ET LEURS CONSÉQUENCES :

4.1. MUTATIONS

La pathologie des gènes de l'Hb est d'une extraordinaire richesse. On peut dire que toutes les situations

anormales possibles ont été trouvées au niveau du gène de l'hémoglobine. Il existe une base de données <http://globin.cse.psu.edu/globin/hbvar/menu.html> qui tient à jour un catalogue des mutations dans les différents gènes de globine. Ces mutations sont de 3 types :

a. Mutations par substitution :

Les mutations par substitution sont ponctuelles et affectent un seul nucléotide. Par conséquent, un seul A.A sera remplacé.

b. Mutations par délétion :

Est un phénomène qui a été connu plus récemment. Exemple : l'hémoglobine instable MacKees Rocks qui présente une délétion des 2 A.A terminaux de la chaîne β .

c. Mutations intracistronique ou fusion génique :

Soient les séquences δ et β des 2 cistrons voisins situés sur le bras court du chromosome 11 et qui codent pour la synthèse des chaînes β et δ de l'hémoglobine humaine. La recombinaison intercistronique ou crossing over est un phénomène normal qui survient entre deux chromatides non sœurs paternelle et maternelle. Ce type de recombinaison donnera des gamètes ayant un cistron δ et un cistron β capables de coder pour des chaînes d'hémoglobine δ et β normales.

Toutefois, les séquences nucléotidiques de ces deux gènes étant très voisines (dans l'espèce humaine, ils diffèrent seulement par quelques dizaines de nucléotides) il arrive parfois que l'appariement se fasse de façon erronée : un cistron β s'apparie avec un cistron δ .

Cette recombinaison entraînera un crossing over inégal appelé recombinaison intracistronique.

L'hémoglobine composée d'éléments appartenant à une séquence de type gène δ suivie d'une séquence de type β porte le nom d'hémoglobine Lepore et est à l'origine d'une maladie hémolytique.

L'hémoglobine « réciproque » ou complémentaire porte le nom d'hémoglobine anti-Lepore ou hémoglobine Miyada. (Figure 2).

4.2. CONSÉQUENCES DES MUTATIONS

a. Expression génique des différentes hémoglobines :

Toutes les hémoglobines mutées sont anormales et de gravité variable.

b. Polyallélisme:

Les différentes mutations issues d'un même gène sont les allèles de ce gène.

Donc, nous sommes en présence d'une série polyallélique pour le gène α : Norfolk, constant spring, Wayne I... et d'une série polyallélique pour le gène β : A, S, C, E, O Arab, Dpundjab....

Malgré, cette multitude d'allèles pour chacun des gènes α et β , il faudra toujours se rappeler que l'on ne peut avoir que deux allèles (d'un même gène) dans une cellule somatique et un seul allèle dans le gamète.

c. Relations entre les différents allèles :

Les allèles mutés sont tous récessifs par rapport à l'allèle normal A et codominants entre eux.

Les Hb se distinguent les unes des autres par la migration électrophorétique.

À vitesse migratoire égale, c'est l'étude de l'ADN qui les différenciera.

L'électrophorèse permet de reconnaître s'il existe une ou deux variétés d'hémoglobine anormales autrement dit si l'individu est homozygote (HMZ) ou hétérozygote (HTZ).

Formes HMZ : A/A (normal) S/S ou C/C (anémiques)

Formes HTZ : A/S S/C C/E (anémiques)

5. LES HÉMOGLOBINOPATHIES (HGP) PAR ANOMALIE QUALITATIVE DE L'HEMOGLOBINE :

Dans ce groupe, les anomalies géniques se traduisent par une hémoglobine anormale tout en respectant la biosynthèse. Au premier rang la drépanocytose

5.1 DREPANOCYTOSE OU HEMOGLOBINOSE S

La drépanocytose est une HGP largement répandue en Afrique tropicale et chez les noirs américains. Sa fréquence en Tunisie, d'après une étude de Fattoum est de 1,9 % (2006).

5.1.1. Anomalie génétique :

La drépanocytose est une maladie autosomale récessive due à une mutation unique, ponctuelle, du gène β globine (c.20 A>T). Cette mutation consiste en une substitution de A en T (GAG>GTG) au niveau du 6^e codon entraînant le remplacement de l'acide glutamique 6 par de la valine [β 6[A3] Glu>Val].

5.1.2. Clinique :

L'hémoglobine S qui en résulte entraîne une déformation en faucilles des globules rouges, lorsqu'ils sont désoxygénés. Le tableau clinique est variable selon le génotype des individus :

a. La forme homozygote S/S :

On retrouve l'allèle S sur les deux chromosomes homologues paternel et maternel. À l'électrophorèse l'Hb A est absente et est remplacée par l'Hb S et parfois un taux élevé d'Hb F avec ou sans Hb A2.

C'est une maladie sévère, qui se manifeste dès la première enfance par une anémie chronique avec hépatosplénomégalie accompagnée parfois de crises aiguës de déglobulisation liée à la falciformation suivie d'hémolyse, de complications infectieuses et d'infarctus.

Le pronostic vital est dominé par la survenue possible d'une aplasie médullaire ou par l'apparition d'une cardiomyopathie dont le mécanisme n'est pas encore élucidé.

Le traitement est symptomatique, les malades ne parviennent que rarement à l'âge adulte : ce qui a justifié tous les efforts entrepris pour obtenir le diagnostic prénatal de cette redoutable affection.

Paradoxalement, on a pu observer en Tunisie, de rares individus S/S qui ne présentent qu'une anémie peu sévère.

b. La forme hétérozygote :

L'électrophorèse de l'Hb montre la présence d'Hb S et A. Ces individus ne présentent aucun signe clinique particulier ; tout au plus quelques crises douloureuses paroxystiques survenant lors d'une hypoxygénéation.

Dans certaines populations, où le paludisme est à l'état

endémique, les individus de génotype A/S résistent mieux à l'infestation par *Plasmodium falciparum* d'où une fréquence très élevée des HTZ : c'est ce qu'on appelle un avantage sélectif

5.1.3. Diagnostic génotypique :

Le diagnostic des homozygotes et des hétérozygotes étant facile à établir par électrophorèse de l'hémoglobine, le diagnostic génotypique n'a que des indications limitées à savoir le diagnostic prénatal. Il est facile à réaliser par la méthode de PCR-RFLP. Le principe de cette analyse est d'explorer un site de coupure par une enzyme de restriction (exp : MstII, BsuI) qui est aboli par la mutation drépanocytaire (Figure 3).

5.2 AUTRES HEMOGLOBINOSES QUALITATIVES

5.2.1 L'hémoglobinoase C :

Cette hémoglobinoase est fréquente en Afrique, en particulier au Mali et en Haute-Volta. On la retrouve également en Tunisie, où sa fréquence serait de 0,3 %.

Elle se transmet selon le mode autosomal récessif et est due à une mutation ponctuelle (c.19G>A) au niveau du 6^e codon du gène β globine (GAG>AAG). Cette mutation entraîne, au niveau de la chaîne β la substitution de l'acide glutamique 6 par de la Lysine [β 6[A3] Glu>Lys]

Les individus HMZ C/C présentent des cellules cibles et une hémolyse modérée intratissulaire. Les individus HTZ peuvent être soit A/C (individu normal) soit S/C (syndrome drépanocytaire majeur)

5.2.2. L'hémoglobinoase O Arab:

Cette hémoglobine est fréquente en Arabie Saoudite, en Bulgarie et chez les noirs américains. En Tunisie, elle est de 0,1 % (Fattoum).

L'anomalie causale est une mutation ponctuelle entraînant au niveau de la chaîne β une substitution de l'acide glutamique en position 121 par une lysine (beta 121[GH4] Glu>Lys). Le mode de transmission est récessif autosomique. Le diagnostic génotypique est fait par PCR-RFLP étant donné que cette mutation abolit un site de restriction de l'enzyme ECOR1

La forme HMZ O/O est relativement sévère, les individus A/O sont normaux.

6. LES HÉMOGLOBINOPATHIES PAR ANOMALIE QUANTITATIVE DE L'HEMOGLOBINE :

Elles représentent un groupe hétérogène d'anémies hémolytiques héréditaires très fréquentes sur le pourtour méditerranéen, au moyen orient et dans le sud-est asiatique.

Elles sont causées par un défaut de synthèse de certaines chaînes de globine. Les mutations causales sont caractérisées par leur grande variabilité et sont susceptibles de perturber à des degrés divers la synthèse des chaînes α ou β de la globine.

Dans les α thalassémies, le défaut frappe la synthèse des chaînes α (état α^+ : détection de chaînes α en moindre quantité et état α^0 où toute synthèse de ces chaînes est arrêtée).

Un mécanisme compensateur favorise l'apparition, pendant la vie fœtale, à la naissance et dans les premières semaines de vie, de tétramères de structure $\gamma 4$ (dite hémoglobine Bart's) et plus tard, lorsque la commutation des hémoglobines est achevée, d'un excès relatif de chaînes β qui se tétramérise pour donner l'hémoglobine H.

Dans les β thalassémies, le défaut frappe la synthèse des chaînes β (état β^+ : synthèse en quantité réduite des chaînes β et état β^0 où l'on ne retrouve aucune synthèse de ces chaînes de globine).

Le mécanisme compensateur favorise la synthèse accrue des chaînes γ et δ d'où une augmentation à l'électrophorèse des fractions F et A2.

6.1. LES β THALASSEMIES

6.1.1. Épidémiologie :

Anémie dite méditerranéenne, la β thalassémie est la variété la plus répandue en Italie du nord (Ferrare), en Italie du sud, en Sardaigne, en Sicile, en Corse, au Maghreb (2,2 % en Tunisie), en Inde, en Asie du sud et en Afrique occidentale.

6.1.2. Pathologie moléculaire :

C'est une maladie autosomique récessive dont la pathologie moléculaire est caractérisée par les éléments suivants :

- Il n'existe qu'un gène fonctionnel chez l'adulte, le gène β (la contribution du gène δ est négligeable)
- Les deux gènes γ produisent une chaîne polypeptidique parfaitement capable de remplacer la chaîne β dans le tétramère final, mais, ils ne sont exprimés que pendant la vie fœtale.
- L'hétérogénéité allélique des β thalassémies est remarquable.
- Contrairement aux α thalassémies, les mutations ponctuelles sont de loin les plus fréquentes (Tableau 1). La mutation exonique (c.118C>T) entraînant la substitution de la Gln39 par un codon stop ($\beta^{39}[C5]$ Gln>Stop) et la mutation intronique (IVS1-110 G-->A OU c.93-21G>A) représentent 70 % des mutations dans la population tunisienne.

6.1.3. Clinique :

Quelque soit le défaut de synthèse de la β globine, la forme HMZ des β thalassémies se présente toujours sous l'aspect d'une anémie hémolytique grave et l'état HTZ est celui des porteurs asymptomatiques. Des formes de gravité intermédiaire ont été également décrites.

6.1.4. Diagnostic génotypique :

La diversité des anomalies géniques impose une stratégie raisonnée surtout en matière de diagnostic prénatal (DPN) où le facteur temps est très contraignant.

- La recherche des **mutations ponctuelles fréquentes** se fait par :
 - **PCR-RFLP** : si la mutation touche un site de restriction.
 - **ASO** (Allele Specific Oligonucleotide) : dans les autres cas. Cette technique nécessite l'hybridation de deux

sondes (séquence de 19 nucléotides complémentaire des bases encadrant une mutation) une normale et une mutée avec l'ADN du patient. La différence d'un seul nucléotide (mis match) entre la sonde et l'ADN du patient empêche la formation d'un duplex stable alors que les deux séquences strictement homologues une fois réassociées donneront un signal fluorescent, car la sonde marquée restera accrochée.

- La recherche des **mutations ponctuelles rares** : nécessite l'utilisation de méthodes de balayage comme la **DHPLC** (Denaturing High Performance Liquid Chromatography) qui orientent vers une région du gène où la mutation est ensuite recherchée par séquençage.
- La recherche de **délétions** : se fait essentiellement par **southern blot** ou par **MLPA** (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

6.2. LES α THALASSEMIES

Les α thalassémies se rencontrent surtout dans les populations du Sud-Est asiatique (Cambodge, Laos, Birmanie, Siam, Thaïlande), mais aussi dans celles du bassin méditerranéen et des pays d'Afrique centrale. Son incidence est estimée à 5.5 % (Fattoum et al 2006). D'après Weatherall, il s'agirait de la lésion monogénique la plus répandue dans le monde.

La pathologie moléculaire des α thalassémies est dominée par un certain nombre de caractéristiques :

- Il existe deux gènes identiques α par chromosome 16
- L'anomalie peut porter sur un seul ou sur les deux gènes α
- L'absence totale de synthèse de la chaîne α est incompatible avec la vie extra-utérine
- La pathologie délétionnelle est de loin la plus fréquente. Elle est favorisée par l'existence de zones d'homologies répétées autour de chacun des gènes $\alpha 2$ et $\alpha 1$ ce qui favorise les erreurs d'alignement au moment de la méiose. Selon le nombre de gènes affectés par chromosome, on distingue le trait α^+ thal (1 gène fonctionnel par chromosome) et le trait α^0 thal (aucun gène fonctionnel par chromosome).

Selon les associations, il existe **5 génotypes pathologiques** :

- Le trait α^+ thal hétérozygote ($\alpha\alpha^-$) : **α thalassémie mineure** (3 gènes fonctionnels)
- Le trait α^+ thal homozygote ($-\alpha-\alpha$) : **α thalassémie mineure** (2 gènes fonctionnels)
- Le trait α^0 thal hétérozygote ($\alpha\alpha^- -$) : **α thalassémie mineure** (2 gènes fonctionnels)
- Le trait α^0/α^+ thal hétérozygote mixte ($--/-\alpha$) : **hémoglobine H** (1 gène fonctionnel)
- Le trait α^0 thal homozygote ($- -/- -$) : **hydrops foetalis** (0 gène fonctionnel)

Les α thalassémies non délétionnelles semblent beaucoup plus rares. Les lésions identifiées ne touchent qu'un seul des deux gènes α (la plupart du temps le gène $\alpha 2$), mais elles sont souvent plus sévères que les formes délétionnelles.

Le diagnostic génotypique est essentiel pour un diagnostic et un conseil génétique corrects. La méthode de **Southern Blot** est la **méthode de référence de diagnostic des délétions, supplantée, quand c'est possible par la PCR.**

6.3 AUTRES THALASSEMIES

- * Thalassémies à l'hémoglobine Lepore
- * Thalassémie β et δ (Délétion des gènes β et δ)
- * Persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale
- * Formes associées

Dans les pays où l'on retrouve de multiples hémoglobinoses, un sujet peut recevoir de son père un allèle muté différent de celui reçu par sa mère. Les gènes (ou allèles) sont dits interactifs lorsque leur présence simultanée provoque des signes cliniques importants.

C'est le cas, dans le bassin méditerranéen, de l'association fréquente β thalassémie/drépanocytose, dans ce cas un parent est thalassémique HTZ et l'autre est drépanocytaire HTZ.

Chez l'enfant double HTZ, le tableau clinique est celui d'une drépanocytose.

Biologiquement, on retrouve les stigmates caracté-

ristiques des deux mutations : microcytose et cellules cibles d'une part, falciformation d'autre part.

À l'électrophorèse, il n'y a pas de HbA1, l'HbA2 est légèrement augmentée, S est majoritaire (70 à 90 %) et on note la présence d'une Hb F pouvant atteindre 20 %. Ce double HTZ aggrave le pronostic.

D'autres associations ont été décrites en Tunisie (Fatoum) Hb C/ β thalassémie, HbO Arab / β thalassémie, Hb S / β Thalassémie / α thalassémie et Hb C / β thalassémie / Hb G Philadelphie.

Après avoir passé en revue les différentes thalassémies on peut en déduire :

1. Qu'en présence d'un gène responsable de la synthèse des chaînes de la globine, qui serait défectueux, ce sont les gènes voisins qui prennent la relève.
2. Chez l'individu HTZ, ayant deux allèles différents tous les deux mutés, les deux allèles s'expriment.

CONTRÔLE GÉNÉTIQUE DE L'HÉMOSTASE

Pré-requis

Les différents facteurs de la coagulation sanguine.
Les tests de l'hémostase.

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Différencier les modes de transmission des déficits héréditaires des facteurs de la coagulation sanguine (facteur VIII, IX et de von Willebrand).
2. Indiquer, selon la mutation causale, le diagnostic génotypique d'une hémophilie et interpréter ses résultats.

1. HÉMOPHILIES A ET B :

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire, sa fréquence est de 1/10. 000 naissances.

1.1 PHYSIOPATHOLOGIE

Elle est due à un déficit en facteurs plasmatiques intervenant dans la formation de la thromboplastine :

- Facteur A encore appelé facteur VIII responsable de l'hémophilie A (85 % des cas)
- Facteur B encore appelé facteur IX responsable de l'hémophilie B (15 % des cas)

Ces facteurs étant impliqués uniquement dans la coagulation intrinsèque, le temps de Céphaline avec activateur (TCA) est allongé isolément alors que le temps de Quick et le temps de saignement sont normaux.

Un TCA allongé doit nécessairement être suivi de la mesure spécifique des facteurs VIII et IX, pour préciser le type de l'hémophilie en cause et apprécier le degré de la déficience. En fonction de l'intensité du déficit biologique, l'hémophilie est classée en trois catégories :

- **l'hémophilie A ou B majeure** caractérisée par un taux de facteur anti-hémophilique inférieur à **1 %**.
- **l'hémophilie A ou B modérée** caractérisée par un taux de facteur anti-hémophilique compris entre **2 et 5 %**.
- **l'hémophilie A ou B mineure** caractérisée par un taux de facteur anti-hémophilique compris entre **6 et 30 %**.

1.2. GÉNÉTIQUE DES HEMOPHILIES

1.2.1. Pathologie mutationnelle :

L'hémophilie est le résultat de mutations sur les gènes des **F VIII** (F8C) ou **F.IX** (F9C), tous deux situés sur le bras long du chromosome X. Elle se transmet selon le mode récessif lié à l'X et n'atteint habituellement que

les garçons. Toutefois, dans de rares situations, les filles peuvent être atteintes si elles sont issues d'un père hémophile et d'une mère conductrice.

Les néo-mutations sont à l'origine de formes sporadiques de la maladie, évaluées à au moins 30 % des cas.

a. Hémophilie A : Les anomalies moléculaires de F8C sont très variables :

- **Les grands réarrangements** : Ils sont à l'origine des formes sévères de l'Hémophilie A et leur diagnostic moléculaire se fait par Southern Blot ou par **long PCR** (PCR amplifiant jusqu'à 40 Kb d'ADN)
 - L'inversion du gène au niveau de l'intron 22 suivie de celle au niveau de l'intron 1 sont à l'origine de près de 50 % des formes sévères d'hémophilie.
 - Les larges délétions de plus de 100 nucléotides expliquent 3 à 5 % des formes sévères.
 - Deux duplications du gène ont également été décrites dans les formes sévères.
- **Les mutations ponctuelles** : correspondent soit à des formes sévères soit à des formes modérées d'hémophilie. Le séquençage, réalisé de première intention ou après orientation par des techniques de screening (comme la **DGGE** ou la **DHPLC**), constitue la technique diagnostique de choix.
- **Les mutations non sens** : aboutissent à l'apparition prématurée d'un codon stop et par conséquent à **une protéine tronquée donnant une forme sévère de l'hémophilie**.
- **Les mutations faux sens** : entraînent des formes modérées de la maladie.

b. Hémophilie B : Les anomalies moléculaires de F9C sont essentiellement à type de mutations ponctuelles, réparties tout le long de la partie codante du gène. Celles touchant la région promotrice sont responsables d'une forme particulière de la maladie appelée hémophilie Leyden dont le tableau clinique s'améliore progressivement avec l'âge. Le diagnostic moléculaire des mutations ponctuelles est essentiellement basé sur le séquençage

1.2.2. Diagnostic génotypique des Hémophilies :

Une détermination de l'anomalie moléculaire s'impose afin de pouvoir donner un conseil génétique et proposer un diagnostic prénatal. Ce dernier est indiqué dans les formes sévères de la maladie

2. MALADIE DE VON WILLEBRAND :

Décrite en 1926 sous le nom de pseudohémophilie, la maladie de von Willebrand (**MvW**) est une des plus fréquentes anomalies constitutionnelles de l'hémostase. De transmission autosomique dominante, des formes récessives ont été décrites en Tunisie. Elle est liée à une anomalie, soit quantitative, soit qualitative du facteur de von Willebrand (**vWF**), protéine très multimérisée qui a deux grandes fonctions dans l'hémostase : elle joue un rôle clé dans les interactions des plaquettes avec la paroi vasculaire lésée et assure le transport et la protection dans le plasma du facteur VIII.

PRÉVENTION DES MALADIES HÉMATOLOGIQUES HÉRÉDITAIRES

Pré-requis

Les différentes maladies de l'hémoglobine et des facteurs de coagulation ainsi que leurs mutations géniques causales.

Les modes de transmission mendélienne des maladies héréditaires.

Les techniques d'analyse de l'ADN.

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Expliquer, à l'aide d'exemples, les différents moyens de prévention des maladies hématologiques (à l'échelle de l'individu et de la population générale).
2. Donner un conseil génétique à un couple ayant des antécédents familiaux de maladie génétique (autosomique récessive ou récessive liée à l'X) en lui expliquant le risque de récurrence et les possibilités ainsi que les modalités d'un Diagnostic Prénatal.

INTRODUCTION

Nous venons d'étudier quelques maladies hématologiques dont le déterminisme est essentiellement génétique. Il est à remarquer que certaines maladies sont :

- Graves
- Lourdes à traiter
- Handicapantes pour le sujet atteint

Aussi, ces différents éléments ont-ils axé les recherches sur la prévention des maladies héréditaires. Les techniques préventives dont dispose le généticien sont :

- Le dépistage des hétérozygotes
- Le conseil génétique
- Le diagnostic prénatal

1. DEPISTAGE DES HÉTÉROZYGOTES :

1.1 DETECTION SYSTEMATIQUE DANS UNE POPULATION

Lorsqu'un allèle muté d'une pathologie autosomique récessive de pronostic sévère est présent à l'état HTZ dans une population avec une fréquence particulièrement élevée, il est conseillé d'établir une détection systématique des HTZ. Exemple : la fréquence des HTZ pour le gène de la β thalassémie est de 9 % dans la province de Ferrare en Italie (avec des villages où elle atteint et dépasse même 20 %). Un dépistage de masse dans les régions intéressées fût proposé et entrepris, cet important travail a été étendu à la Sardaigne. Les HTZ sont recherchés et dépistés à l'âge scolaire. Un large effort d'information a été fait auprès des sujets détectés.

Les sondages actuels, montrent que 10 ans après les tests, à l'âge du mariage 60 % des HTZ savent qu'ils le sont. Mais, le choix de leur conjoint n'est nullement influencé par le fait qu'il soit lui aussi porteur de la mutation. Grâce aux techniques du diagnostic prénatal, l'incidence de la naissance des enfants thalassémiques a diminué.

1.2 DETECTION DANS UNE FAMILLE

Cette démarche nécessite une enquête génétique bien conduite. Elle concerne les membres d'une famille affectée par une maladie héréditaire. Selon que la mutation est localisée sur un autosome ou sur le chromosome X, l'approche sera différente.

a. Hérité récessive autosomique :

Dans ce cas, théoriquement la maladie ne s'exprime pas chez les HTZ, mais en réalité il n'existe pas de gène totalement muet. Aussi, peut-on détecter les HTZ par :

- Un examen clinique attentif et approfondi
- La migration électrophorétique des Hb dans le cas des hémoglobinopathies
- Une estimation de la probabilité génétique de l'hétérozygotie d'un individu à partir de l'étude de l'arbre généalogique.

b. Hérité récessive liée à l'X (RLX) :

La femme ayant deux chromosomes X peut être conductrice (HTZ pour l'allèle muté) lorsqu'elle porte un gène muté sur l'un de ses deux chromosomes X.

Cette possibilité n'existe pas pour l'homme normal, car il est hémizygoté et uniquement deux génotypes se présentent à lui :

- Il porte le chromosome sain : il est normal
 - Il porte le gène délétère : il est atteint
- Pour toutes les maladies RLX, sont considérées comme conductrices obligatoires :
- Toutes les filles dont le père est atteint
 - Les mères de deux ou plusieurs garçons atteints
 - Les mères d'un garçon atteint quand leur père, leur frère ou leur neveu est également atteint.

Pour les conductrices potentielles, on peut détecter l'hétérozygotie par :

- Le calcul du risque génétique d'hétérozygotie à partir de l'arbre généalogique
- Les dosages biologiques dans le cas des hémophilies

1.3. DETECTION DES HTZ DANS LE CAS DE L'HEMOPHILIE A

Cette détection est possible, car l'activité du facteur VIII (FVIII : C) est diminuée chez la femme conductrice.

La seule diminution du FVIII : C ne permet de reconnaître que 40 % des conductrices de l'hémophilie A.

Actuellement, l'étude du rapport (FVIII :C / vWF : Ag) permet la détection des conductrices dans 80 à 90 % des cas en montrant un quotient proche de 0.8 Néanmoins, dans 15 % des cas environ, les données biologiques sont normales ne permettant pas d'exclure pour une femme la possibilité d'être conductrice de l'hémophilie.

1.4. DETECTION DES HTZ DANS LE CAS DE L'HEMOPHILIE B

Comme pour l'hémophilie A le seul dosage du facteur IX : C permet de reconnaître 30 à 40 % des conductrices. Il est classique d'associer à ce dosage l'étude des autres protéines vitamine K dépendante (FII FVII, FX)

Un taux de F IX : C nettement inférieur à celui de ces trois derniers facteurs est en faveur d'un état de conductrice. Un rapport F IX : C / F IX : Ag inférieur à 0,7 suggère l'hétérozygotie d'une femme et permet d'identifier 60 % des conductrices de l'hémophilie B.

2. CONSEIL GÉNÉTIQUE :

Le conseil génétique est l'évaluation d'un risque de maladie d'origine génétique avant que celle-ci ne survienne et si elle est survenue la détermination des causes de cette maladie. Le diagnostic de la maladie en cause doit être fait avec la plus grande précision.

2.1 LES CONSULTANTS

Les demandes de conseil génétique proviennent de deux catégories de couples :

- **Conseil génétique prénuptial** : très souvent, il s'agit d'un couple :
 - Où un des conjoints (ou les deux) est atteint
 - Où un des conjoints a des apparentés atteints
 - Consanguin + apparentés atteints
- **Conseil génétique suite à la naissance d'un enfant atteint**

Toutefois la demande d'un conseil génétique reste encore très insuffisante.

2.2 LA CONSULTATION DE CONSEIL GÉNÉTIQUE

Elle comporte

- Une enquête génétique permettant d'établir un arbre généalogique et de déterminer le mode de transmission le plus probable
- Une estimation du risque :
 - Soit à partir de l'arbre généalogique (partie à détailler en cours)
 - Soit dans une population (cours 4^e A)
- Une confirmation du diagnostic par un examen clinique soigneux et éventuellement des examens complémentaires

2.3. LE CONSEIL

Il se fera en fonction du risque, de la gravité de l'affection et de l'existence ou non d'un traitement. Il doit tenir compte de la composition de la famille (sujets déjà atteints, nombre d'enfants normaux).

3. DIAGNOSTIC PRÉNATAL (DPN) :

Le diagnostic prénatal a pour objectif de permettre à des parents, à haut risque génétique pour certaines anomalies bien caractérisées, d'être rassurés sur l'avenir de l'enfant conçu ou éventuellement alertés en vue d'une interruption de grossesse alors que celle-ci est encore légalement acceptable.

3.1. DIAGNOSTIC DES HÉMOGLOBINOPATHIES

La technique de choix est l'étude de l'ADN fœtal

a. Techniques de prélèvements de l'ADN fœtal :

L'ADN fœtal peut être prélevé à partir de liquide amniotique ou de cellules trophoblastiques.

- *Amniocentèse* :

L'amniocentèse (ponction du liquide amniotique par voie trans-abdominale) entre 15 et 17 semaines d'aménorrhée (SA) a été introduite en tant que méthode de diagnostic prénatal des hémoglobinopathies dès qu'il fût possible d'étudier, non plus les produits des gènes de globine que sont les chaînes α , β et δ exprimées seulement dans les cellules de la lignée érythrocytaire, mais, les gènes eux-mêmes.

En cas d'enfant atteint, l'interruption de grossesse est malgré tout encore tardive (19^e semaine) d'où l'intérêt de l'analyse des cellules du trophoblaste.

- *Biopsie de trophoblaste* :

Elle se fait habituellement entre 11 et 13 SA par voie trans-cervicale et sous contrôle échographique.

Cette méthode est excellente, car elle transforme l'avortement thérapeutique tardif en une interruption de grossesse précoce par simple aspiration.

b. Étude moléculaire :

Se fait en deux étapes :

- Extraction de l'ADN à partir des cellules nucléées (prélevées par les techniques décrites ci-dessus).
- Étude génotypique proprement dite : elle peut se faire de deux manières

• *Diagnostic direct* :

En utilisant la technique de biologie moléculaire la plus adaptée à la mutation causale, déjà identifiée chez le cas index.

• *Diagnostic indirect* :

C'est la seule technique utilisable, lorsque l'anomalie génétique de la famille n'est pas connue (non étudiée) ou que l'étude du gène n'a pas permis de retrouver la mutation causale. Elle fait appel à des marqueurs génotypiques polymorphes, essentiellement les microsatellites et à un moindre degré les SNP (Single Nucleotide Polymorphism). Le principe consiste à distinguer le chromosome porteur de l'anomalie génétique de son homologue normal (reconnaître l'haplotype lié à la maladie) en mettant en évidence des polymorphismes intra ou extragéniques utilisés comme marqueurs indirects. Toutefois, le risque de recombinaison réarrangeant les haplotypes demeure l'inconvénient majeur de cette technique d'où l'intérêt d'utiliser des marqueurs polymorphes intra-géniques ($\theta=0$) ainsi que des marqueurs flanquant de part et d'autre du gène de la maladie.

3.2. DIAGNOSTIC DES HEMOPHILIES

À la différence des hémoglobinopathies, le DPN des Hémophilies doit être précédé d'une détermination du sexe fœtal.

a. Détermination du sexe fœtal :

Elle peut être réalisée

- A 8-10 SA : sur de l'ADN fœtal libre extrait à partir du sérum maternel. Le test consiste à amplifier par **PCR**, des séquences géniques issues du chromosome Y. (**gène SRY**)
- A 11-13SA : sur biopsie trophoblastique. L'analyse consiste soit à amplifier par **PCR**, le gène SRY (sur ADN fœtal) soit à réaliser un **caryotype fœtal** (sur cellules en culture)
- A 15-17 SA : sur cellules amniotiques en réalisant un caryotype fœtal.

b. Etude génotypique :

Elle est indiquée si le fœtus s'avère de sexe masculin.

Tableau1 : Spectre mutationnel des β thalassémies en Tunisie (Fattoum et al, 2006)

Mutations	Type	Fré- quence %	Origine
Codon39 (C \Rightarrow T)	β^0	49	Méditerranéenne
IVSI-110 (G \Rightarrow A)	β^+	21	Méditerranéenne
IVSI-1 (G \Rightarrow A)	β^0	4,5	Méditerranéenne
Cd44 (-c)	β^0	3,8	kurde
Cd30 (G \Rightarrow C)	β^+	3,2	Tunisienne
IVSI-2 (T \Rightarrow G)	β^0	3	Tunisienne
IVSII-745 (C \Rightarrow G)	β^+	2,6	Méditerranéenne
Cd6 (-A)	β^0	2,6	Méditerranéenne
-87(C \Rightarrow G)	β^+	1,7	Méditerranéenne
IVSI-5 (G \Rightarrow A)	β^+	1,5	Méditerranéenne

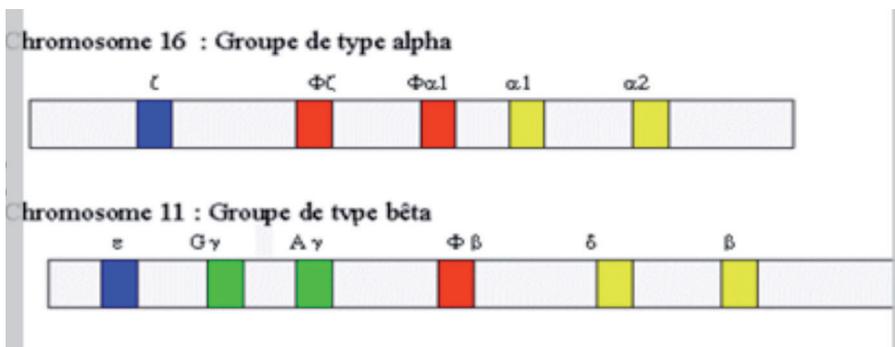


Figure 1 : Localisation des gènes de la globine chez l'homme.

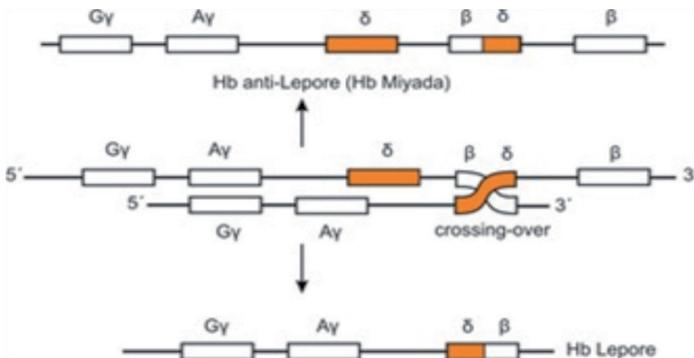


Figure 2 : Exemple de fusion génique : Hb Lepore et Hb anti-Lepore.

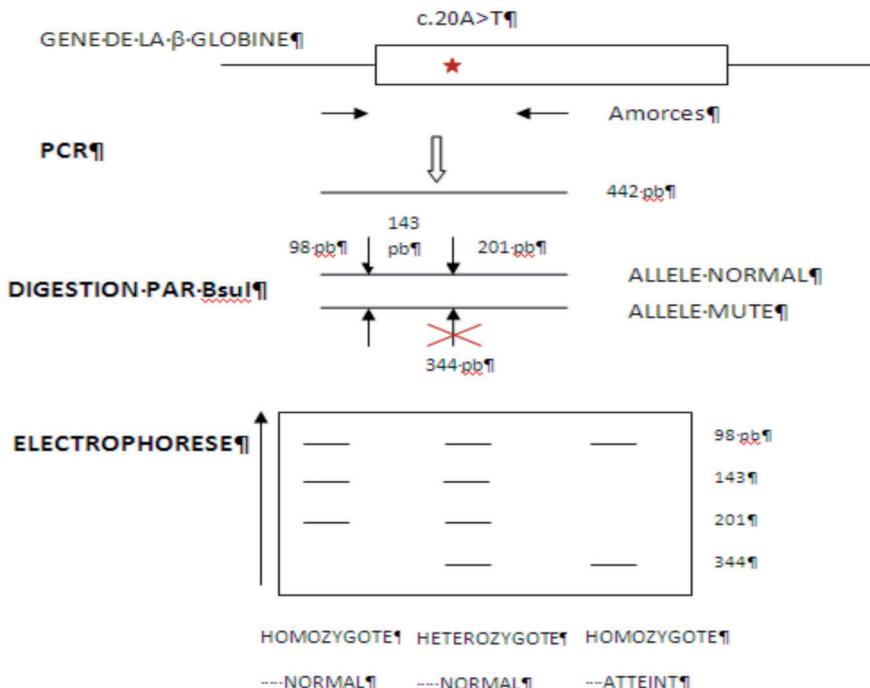


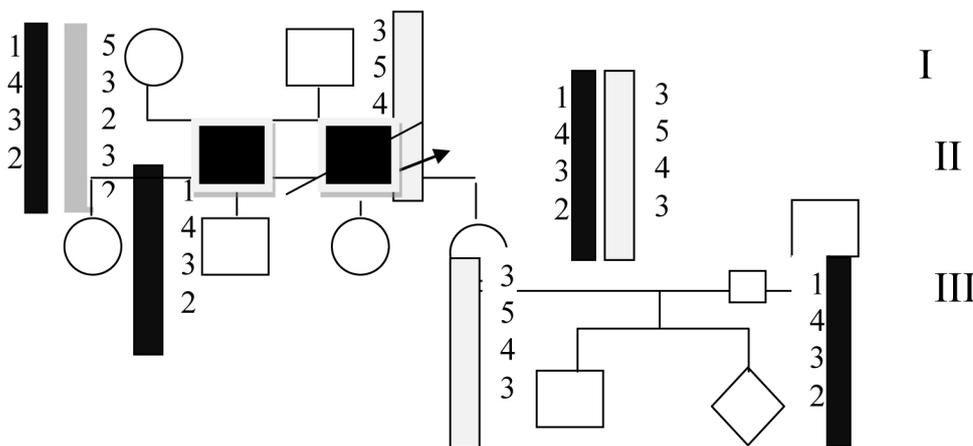
Figure 3 : Diagnostic moléculaire de la drépanocytose par PCR-RFLP.

TESTS D'AUTO EVALUATION

CAS CLINIQUE 1

Madame RY, enceinte à 12 SA, consulte pour un conseil génétique. Elle a dans ses antécédents deux frères atteints d'une hémophilie A grave.

1. Quel est le mode de transmission le plus probable de cette maladie, selon l'arbre suivant ?
Une étude moléculaire réalisée chez cette famille a montré les résultats suivants :



2. De quel test moléculaire s'agit-il ?
3. Y a-t-il un risque pour le fœtus d'être atteint de cette maladie ? Justifiez votre réponse.

CAS CLINIQUE 2 :

Mr X et Mme Y demandent un conseil génétique prénuptial. Chacun des conjoints a un frère atteint d'une alpha thalassémie (Hémoglobine H).

1. Quel est le risque pour chacun d'entre eux d'être hétérozygote sachant qu'ils sont phénotypiquement sains ?
2. Sachant que la mutation causale chez ces deux familles est une large délétion, quelle est la technique de choix pour déterminer le génotype des deux conjoints ?
3. Mr X et Mme Y se sont révélés tous les deux hétérozygotes. Quel conseil génétique peut-on leur présenter ?

QROC:

Quelle est l'anomalie génique responsable de la synthèse de l'Hémoglobine S. Expliquer le principe de la technique moléculaire de choix permettant de confirmer son diagnostic.

Cas clinique 1 : Réponse

1. Transmission récessive liée à l'X (uniquement les garçons sont atteints, une mère saine donne des garçons malades).
2. Diagnostic indirect, détermination du chromosome porteur de l'allèle muté responsable de la maladie en étudiant des marqueurs génotypiques polymorphes.
3. Le fœtus porte le même haplotype que son oncle maternel malade, il est à priori atteint.

Cas clinique 2 : Réponses

1. Chacun des conjoints a un risque de 2/3 d'être hétérozygote sachant qu'il est phénotypiquement sain (voir tableau des gamètes des parents)
2. La technique de Southern Blot
3. Il faut leur expliquer que cette maladie peut survenir dans leur descendance avec un risque de 25 % et qu'une prévention par

QROC : Réponse

Il s'agit d'une mutation unique ponctuelle du gène de la β globine c.20A>T. Sachant que cette mutation abolit un site de coupure d'une enzyme de restriction, la technique moléculaire de choix pour confirmer le diagnostic est la PCR-RFLP. Le principe de cette technique est une amplification PCR de la région génique concernée suivie par une digestion enzymatique. L'amplicon porteur de la mutation ne sera pas digéré contrairement à l'amplicon de la séquence normale. La distinction entre les différents produits de digestion sera faite par électrophorèse sur gel d'agarose.

