

ANNEXE 1 : Explications de la conduite à tenir

les chiffres en rouge renvoient aux exposants du formulaire médical

1- LA TCMH

La TCMH (Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine) représente le contenu total en hémoglobine du globule rouge. C'est le paramètre le plus sensible et le plus précoce pour l'évaluation de l'hypochromie.

La CCMH (Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine) représente une concentration corpusculaire par unité de volume du globule rouge. Elle dépend du rapport de la quantité totale d'hémoglobine érythrocytaire et du volume du globule rouge. C'est donc un paramètre peu sensible qui ne témoigne que de l'hypochromie très avancée.

Au total : ne tenir compte en pratique médicale courante **que de la TCMH**, pathologique si < 27 pg.

2- L'INTERPRETATION D'UNE ANEMIE MICROCYTAIRE ET / OU HYPOCHROME

	Ferritinémie	CST	Fibrinogénémie
Anémie férriprive	Diminuée < 30 µg/L	Diminuée < 15%	N
Anémie inflammatoire	N ou le plus souvent augmentée > 100 µg/L	N	Augmentée > 4 gr/L
Thalassémie	Augmentée	N ou augmenté > 45%	N
Cytolyse hépatique	Augmentée	Augmentée	N

La ferritinémie est le reflet sensible des réserves martiales de l'organisme, en dehors de tout syndrome inflammatoire (fibrinogénémie > 4g/l) ou d'une cytolysse hépatique (transaminases anormales). En cas d'anomalie de ces paramètres, la ferritinémie n'est plus en rapport avec le stock martial macrophagique et il faut analyser le CST.

3- LE DOSAGE DES FOLATES INTRA-ERYTHROCYTAIRES

Il reflète la carence réelle et vraie en folates.

Les folates sériques sont instables, dépendent de l'alimentation et de prise médicamenteuse ou d'alcool. Le dosage de la vitamine B9 sérique ne permet que d'affirmer un bilan folates négatif (mais pas forcément une carence vraie).

4- L'HEMODILUTION :

L'hémodilution correspond à une augmentation du volume plasmatique qui entraîne une diminution relative de l'Hb.

Ses causes sont :

- HTP (hypertension portale).
- IgM monoclonale >30g/l (dans le cadre d'une maladie de Waldenström).
- Hypersplénisme et splénomégalie.
- Grossesse.
- Eventuellement, remplissage massif.

5- LES CAUSES EVIDENTES D'HEMOLYSE :

Organigramme décisionnel devant une hémolyse démontrée sur les arguments suivants : anémie régénérative à taux d'haptoglobine abaissée voire effondrée, LDH augmentée ± hyperbilirubinémie libre.

La démarche du diagnostic étiologique d'une hémolyse (page suivante)

Action	Confirmation
Diagnostic positif d'hémolyse	↑ du taux de réticulocytes ↓ du taux d'haptoglobine
1- Analyse du contexte de survenue	Hémolyse toxique Hémolyse infectieuse
2- Test de Coombs érythrocytaire	Hémolyses immunologiques Autoanticorps Anticorps immunoallergiques Alloanticorps
3- Analyse de la morphologie érythrocytaire - sur frottis sanguin Érythrocytaire	Hémolyses constitutionnelles microsphérocytose, , drépanocytose, Hb instable (présence de corps de Heinz) Hémolyses acquises mécaniques: schizocytose
4- Si négatif, rechercher	Hémoglobinurie paroxystique nocturne par l'hématologiste

Une fois l'hémolyse affirmée par une diminution du taux d'haptoglobine devant une anémie régénérative, il faut en premier lieu éliminer **des causes évidentes d'hémolyse** soit :

- **Hémolyse toxique**
 - venins (serpents, araignées) champignons vénéneux
 - médicaments (sulfamides, phénacétine, sulfones, ribavirine..)
 - saturnisme, cuivre (Wilson), hydrogène arsénié, hypotonie plasmatique, O₂ , hypophosphorémie, brûlures étendues
- **Hémolyse infectieuse**
 - bactériennes : perfringens, streptocoque hémolytique, bartonella bacilliformis (vallée des Andes)
 - parasitaires : paludisme, babésiose : B.divergens en Europe, B.microti aux EU

Une fois une cause évidente éliminée, la seconde étape est d'éliminer une hémolyse d'origine immunologique par la réalisation d'un test de Coombs direct érythrocytaire. Une consultation hématologique est nécessaire à cette étape.

6- LA LYMPHOPENIE

Une lymphopénie < 1, 5 Giga/l peut être due à:

- Médicaments: corticoïdes, chimiothérapies, traitement immunosuppresseur, carbimazole (anti-thyroïdien).
- Infections: VIH, tuberculose active, paludisme, parvovirus B19
- Hémopathies: maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, hémopathies lymphoïdes, aplasie médullaire
- Maladies auto-immunes: LED ou autre, GvH
- Sarcoidose
- Syndrome de Cushing
- Trouble du métabolisme du fer: hémochromatose, carence martiale
- Autres pathologies: tumeurs solides, atteintes viscérales (Insuffisance Rénale, insuffisance cardiaque, pancréatite aiguë)
- Sujet âgé
- Pertes excessives digestives (lymphangiectasies, drainage du canal thoracique)
- Déficits immunitaires acquis ou congénitaux
- Carence en zinc.

Elle est beaucoup plus fréquente chez la personne âgée, sans que cela ait une signification ou comporte des conséquences infectieuses (lymphopénie chez le sujet âgé < 1, 0 Giga/L)..

7- L'HEMATOCRITE

Le taux d'hématocrite est le paramètre essentiel à considérer pour le diagnostic d'une polyglobulie. C'est lui qui influence la rhéologie sanguine, qui augmente la viscosité sanguine et la résistance du sang à l'écoulement vasculaire et génère le risque thrombotique veineux et artériel.

Si la viscosité du sang, la résistance du sang à l'écoulement augmente.

8- UNE HEMOCONCENTRATION

L'hémoconcentration représente la diminution du volume plasmatique, et peut faire augmenter artificiellement le taux d'hématocrite.

Elle est liée à une perte hydrique importante, par exemple par diarrhée aiguë, brûlures, et/ou hydratation insuffisante.

9- LA CARBOXYHEMOGLOBINEMIE

Le dosage de la carboxyhémoglobémie peut se faire sur sang veineux.

Il permet de quantifier une consommation tabagique, en complément de l'interrogatoire, de suivre l'évolution de la consommation et éventuellement, l'efficacité du sevrage en tabac.

Taux de Carboxyhémoglobémie :

Valeurs de référence : adulte

- . Non fumeurs < 3%
- . Fumeurs : 3%-5% < 1 paquet/jour
- . Fumeurs : > 5% ≤ 10% > 1 paquet

10- L'APNEE DU SOMMEIL

Le syndrome d'apnée du sommeil peut entraîner une polyglobulie secondaire par épisodes d'hypoxie nocturne à répétition et une augmentation réactionnelle de l'érythropoïétinémie, d'où la polyglobulie observée.

Sa suspicion indique un enregistrement polygraphique du sommeil.

11- LES CAUSES DE MONOCYTOSE

- **Infections bactériennes** : tuberculose, brucellose, syphilis, endocardites bactériennes (\pm polynucléose neutrophile associée), fièvre typhoïde. Monocytose + intense et + rapide chez le nourrisson que chez l'adulte.
- **Parasitoses** : leishmaniose, paludisme, trypanosomiase.
- **Grands états inflammatoires (collagénoses, PR, LED)**, état inflammatoire lié à la **maladie cancéreuse** : tumeurs de l'ovaire, estomac, sein, mélanomes ; lymphomes (Hodgkin et LNH).
- Phase de régénération après agranulocytose ou neutropénie sévère ou aplasie médullaire ou post-chimiothérapie (le contexte est particulier et bien connu).
- **Nécroses tissulaires étendues** (infarctus du myocarde, ...).
- **Divers**: traitement par corticoïdes, stéroïdes, **hépatopathies chroniques**, infections virales (monocytose souvent relative...), post-splénectomie, au cours des hémolyses sévères, fin de grossesse (en parallèle de la discrète polynucléose neutrophile), hémodialyse.

12- L'HYPERPLAQUETTOSE SECONDAIRE

Une hyperplaquettose secondaire est à rechercher systématiquement devant toute hyperplaquettose > 400 Giga/L. Les hyperplaquettoses secondaires ou réactionnelles présentent un taux généralement < 800 Giga/L.

Elle peut être liée à :

- une carence martiale avec ferritinémie < 30 $\mu\text{g/l}$ sans syndrome inflammatoire. La carence martiale stimule l'érythropoïèse et la mégacaryocytopoïèse via l'hyperérythropoïétinémie d'où l'hyperplaquettose souvent d'intensité modérée < 650 Giga/l
- un syndrome inflammatoire aigu ou chronique,
- une splénectomie ou une asplénie (rechercher des corps de Jolly sur le frottis érythrocytaire), en situation post-chirurgicale ou obstétricale,
- une régénération hématopoïétique.

En pratique, on explore les hyperplaquettoses > 450 Giga/l.

Les hyperplaquettoses primitives comportent un risque thrombotique artériel et veineux et un risque hémorragique si plaquettes $> 1\ 500$ Giga/L.

13- LA TDM OSSEUSE LOW DOSE

La radiographie standard est de faible sensibilité pour la détection des lésions osseuses ostéolytiques dues à la plasmocytose médullaire associée à une immunoglobuline monoclonale.

On peut indiquer la réalisation d'une TDM osseuse à faible dose d'irradiation (low dose TDM corps entier).

En pratique, devant l'existence d'une immunoglobuline monoclonale (non IgM) :

- il faut s'enquérir à l'entrevue clinique de l'existence ou non d'une symptomatologie osseuse de type inflammatoire.

- en cas d'absence de symptomatologie osseuse et si pic (non-IgM) > 15 gr, réaliser en priorité une radiographie du crâne de face et profil (c'est la localisation osseuse la plus sensible à l'existence de lésions ostéolytiques).

- s'il existe une symptomatologie osseuse de type inflammatoire ou d'étiologie indéterminée, réaliser une low-dose TDM osseuse.

Noter que le scanner pleinement injecté peut, en cas d'immunoglobuline monoclonale de stade avancé (Myélome Multiple), entraîner une insuffisance rénale aigue gravissime.

14- LES GMSI

- **Il faut vacciner contre le pneumocoque** les patients atteints d'immunoglobuline monoclonale par une 1ere injection par le vaccin à 13 valences (Prévénar13*) et une 2eme injection par le vaccin à 23 valences (Pneumovax*). On peut proposer un rappel Pneumonax à 3 ans.

- Il est utile de proposer une vaccination contre l'Haemophilus influenzae par Act Hib* tous les 3 ans.

- Intérêt du maintien à jour des vaccins pour la prévention des infections à germes encapsulés.

INDICATIONS DE L'ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES

10 SITUATIONS A RETENIR

1. Altération objective de l'état général
2. Infections à répétition
3. Anomalies de l'hémogramme sans cause évidente
4. Syndrome inflammatoire inexpliqué
5. Douleurs osseuses ou articulaires inexpliquées
6. Fracture non traumatique, en particulier vertébrale
7. Hypercalcémie
8. Insuffisance rénale récente (hors obstacle)
9. Polyneuropathie périphérique inexpliquée
10. Perturbations hépatiques (cliniques ou biologiques)

Classification d'une immunoglobuline monoclonale

Critères CRAB

- **C**alcémie
- Insuffisance **R**énale
- **A**némie
- Lésions osseuses (**B**one)

Classification clinico-biologique d'une immunoglobuline monoclonale

Entité clinique	Symptomatologie	Critères du diagnostic
GMSI (ou MGUS)	Pas de symptômes - (pas de critères CRAB)	Immunoglobuline monoclonale détectée mais < 30 gr/L si IgG ET Plasmocytose médullaire < 10%
Myélome Indolent Ou Myélome Multiple Asymptomatique	Pas de symptômes - (pas de critères CRAB)	Immunoglobuline monoclonale détectée à un taux > 30 si IgG ou IgA ou IgD monoclonale ET / OU Plasmocytose médullaire ≥ 10% ET < 60%
Myélome Multiple Symptomatique	Symptômes + (présence de critères CRAB) Critères CRAB ET / OU : . Plasmocytose médullaire ≥ 60% ; . Ratio chaîne légère monoclonale sur chaîne légère non monoclonale ≥ 100 ; . > 1 lésion osseuse > 5 mm de diamètre en IRM.	Immunoglobuline monoclonale sérique et / ou urinaire détectée(s) ET / OU Plasmocytose médullaire ≥ 10%

GMSI (= MGUS) à adresser en consultation d'Hématologie si :

- IgG > 15 gr/L,
- IgA > 10 gr/L,
- IgM > 5 gr/L
- protéinurie des 24 h > 1 gr
- GMSI de signification clinique : éruption cutanée, néphropathie, neuropathie périphérique, manifestations oculaires, immunodéficience, trouble de l'hémostase.

Pour les immunoglobulines monoclonales non-IgM, noter l'écueil des chaînes légères libres sériques non référencées et, donc, non remboursées en ville (l'IFM travaille auprès du Ministère

des Solidarités et de la Santé pour permettre la réalisation du dosage des chaînes légères libres sériques en ville).

Ne pas hésiter, quel que soit le taux, de demander un avis hématologique spécialisé qui fixera les modalités de la surveillance, ceci après élaboration du score pronostique de Kayle basé sur :

- le caractère IgG ou non de l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale,
- le taux de l'immunoglobuline monoclonale $\geq 15\text{g/L}$ ou non,
- et le rapport kappa/lambda des chaînes légères libres sériques : ratio normal $0.26 < x < 1.65$.

Un point est alloué à chaque item.

Score 0 : risque de progression faible

Score 1 : risque de progression intermédiaire bas

Score 2 : risque de progression intermédiaire haut

Score 3 : risque de progression élevé

15- LES TERRITOIRES DE DRAINAGE LYMPHATIQUE

Adénopathie superficielle localisée : recherche d'une porte d'entrée dans le territoire de drainage.

Aires	Territoires de drainage
Aire inguinale	<ul style="list-style-type: none"> - Périnée: anus, pénis, scrotum, vulve - Membre inférieur homolatéral - Paroi abdominale sous-ombilicale
Aire Axillaire	<ul style="list-style-type: none"> - Membre supérieur homolatéral - Sein homolatéral - Paroi thoracique antérieure et postérieure
Aire Cervicale	<ul style="list-style-type: none"> - Cuir chevelu - Sphères ORL et stomatologique - Thyroïde
Cas particulier: localisation sus-claviculaire G	<ul style="list-style-type: none"> - Médiastin, poumons - Tube digestif et espaces sous-diaphragmatiques - Testicules