

HÉMATOLOGIE

Bertrand Lefrère

Relecture par les Pr Virginie Siguret,
Dr Alain Stepanian, Pr Hervé Delacour

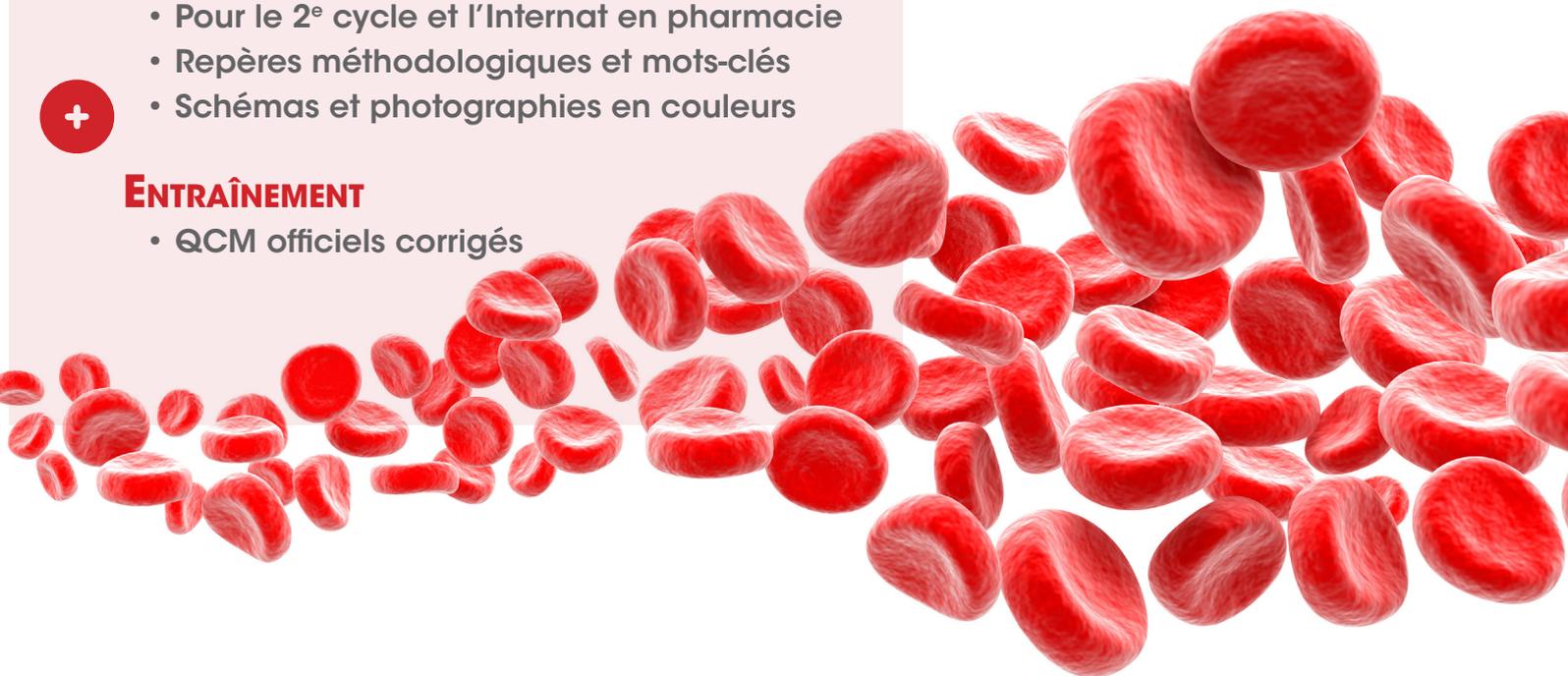
COURS

- Pour le 2^e cycle et l'Internat en pharmacie
- Repères méthodologiques et mots-clés
- Schémas et photographies en couleurs



ENTRAÎNEMENT

- QCM officiels corrigés



Éditions Med-Line
74, Boulevard de l'hôpital
75013 Paris
Tél. : 09 70 77 11 48
www.med-line.fr

Composition et mise en pages : Meriem Rezgui.
Couverture : Meriem Rezgui.

Hématologie - Pharmacie
© 2021 ÉDITIONS MED-LINE
ISBN 978-2-84678-245-6

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement des auteurs, ou de leurs ayants droit ou ayants cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code Pénal.

Préface

L'hématologie, du grec ancien « αἷμα », sang et « λογία », discours, ou traité, est un terme apparu au XIXe siècle pour désigner une partie de la médecine et de la biologie qui traite du sang et de ses affections. Cette discipline a connu un formidable essor depuis une cinquantaine d'années avec des avancées majeures sur la physiopathologie, le diagnostic, le traitement des maladies du sang bénignes ou malignes, pour lesquelles le rôle du biologiste médical est majeur, tant pour les examens d'orientation que les plus spécialisés. Cet ouvrage, destiné à tous les étudiants en santé cherchant à acquérir des bases en hématologie, est particulièrement adapté à la préparation de l'internat en pharmacie. Bertrand LEFRERE, interne en biologie médicale en Île de France (Faculté de Pharmacie de Paris) a construit cet ouvrage autour de toutes les questions du programme de l'internat en lien avec l'hématologie cellulaire, l'hémostase ou l'immuno-hématologie. De l'exploration à la thérapeutique, tous les aspects sont abordés avec des conseils sur les pièges à éviter. La rédaction est volontairement synthétique, mais précise, permettant d'atteindre un excellent niveau. Les annales des QCM du concours sont présentées à la fin de chaque chapitre, assorties de leurs réponses actualisées et commentées, ce qui permettra aux étudiants de s'évaluer et de mesurer leurs progrès.

Professeur Virginie SIGURET

Remerciements de l'auteur

Au Pr Siguret, coordonnatrice du DES de Biologie médicale d'Île-de-France, service d'Hématologie biologique, Hôpital Lariboisière, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris ; INSERM, UMR_S_1140, « Innovations thérapeutiques en hémostase », Faculté de Pharmacie, Université de Paris.

Au Dr Stepanian, service d'Hématologie biologique, Hôpital Lariboisière, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris ; EA3518, Institut Universitaire d'Hématologie-Hôpital Saint Louis, Université de Paris.

Au Pr Delacour, Fédération de Biologie médicale, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Saint-Mandé ; École du Val-de-Grâce, Paris.

Au Dr Lefrère, service de Biothérapies, Hôpital Necker, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris.

Au Dr Lhermitte, service d'hématologie biologique, Hôpital Necker, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris.

A Mme Dufour, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris.

Bertrand Lefrère

Sommaire

Méthodologie.....	7
Intervalles de référence officiels	9

Section II

II-9. Structure, biosynthèse et catabolisme des hémoglobines.....	15
II-24. Physiologie des lignées myéloïdes	21
II-25. Groupes sanguins A, B, O, Systèmes Rhésus et Kell	35
II-26. Physiologie de l'hémostase primaire	41
II-26. Physiologie de la coagulation.....	45
II-26. Physiologie de la fibrinolyse.....	49

Section III

III-3 : Surveillance sanitaire et vigilances : définition, objectifs et organisation.....	55
---	----

Section IV

IV - Interprétation de l'hémogramme	61
---	----

Section IV-1 Hémopathies bénignes

IV-22. Anémies. Généralités.....	67
IV-22. Anémies carencielles. Anémies hémolytiques.	71
- Anémie par carence en fer	71
- Anémie inflammatoire	77
- Anémies macrocytaires carencielles : Folates et vitamines B12.....	79
- Maladie de Biermer	83
- Anémie aiguë hémorragique	84
- Anémie hémolytiques	87
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).....	91
- Sphérocytose héréditaire	93
- Déficit en glucose-6-Phosphate déshydrogénase	95
- Déficit en pyruvate-Kinase (PK).....	97
- Autres causes d'hémolyse	98
- Anémies hémolytiques auto-immunes.....	99
- Maladie hémolytique du nouveau-né.....	102
IV-26. Hémoglobinopathies	103
- La drépanocytose	103
- La(es) thalassémie(s).....	109

IV-30. Cytopénies médicamenteuses	113
- Agranulocytose iatrogène	113
- Accidents immuno-allergiques	114
- Pancytopénie.....	116
- Anémie iatrogène	117
- Thrombopénie iatrogène	117
IV-31. Thrombopénies	119
IV-38. Les produits sanguins labiles : définition, indications, conduite prétransfusionnelle.....	131
IV-45. Troubles du métabolisme du fer.....	135

Section IV-2 Hémostase

IV-36. Diagnostic d'un allongement du temps de Quick et/ou du temps de céphaline avec activateur.....	141
IV-25. Hémophilie	153
IV-25. Maladie de Willebrand.....	159

Section IV-3 Onco-hématologie

IV-23. Polyglobulies	167
IV-24. Leucémie myéloïde chronique.....	173
IV-27. Myélome et dysglobulinémies monoclonales de signification indéterminée	179
IV-28. Leucémie aiguë (hors classifications)	189
IV-28. Syndromes myélodysplasiques	197
IV-29. Hyperlymphocytoses : syndromes mononucléosiques	201
IV-29. Hyperlymphocytoses : Leucémie lymphoïde chronique	207
IV-29. Hyperlymphocytoses : Lymphome non hodgkinien.....	213

Section V

V-16. Médicaments des troubles de l'hémostase : anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, thrombolytiques	219
V-39. Facteurs de croissance hématopoïétiques.....	235
V-42. Anticancéreux : classification et mécanismes d'action, principes de leur utilisation thérapeutique et traitements associés	237
V-56. Médicaments dérivés du plasma : albumine, facteurs de l'hémostase et immunoglobulines.....	247
V-59. Cellules souches hématopoïétiques	251
Éducation thérapeutique et maladie chronique.....	256
Correction des QCM	257

Méthodologie

DTB (dossiers thérapeutiques et biologiques) : épreuve de 3h, 4 à 6 dossiers.

- De manière générale, répondre de façon argumentée et construite avec le maximum de mots-clés (sans hors-sujet). Par exemple, toujours qualifier une anémie avec le volume, la chromie, la régénération ; ou bien pour un traitement, citer le maximum de DCI.
- Raisonner en fonction de la fréquence des étiologies possibles pour un cas (à rédiger de préférence par fréquence décroissante).
- Réponse faisant appel à un dosage biologique, annoter :
 - le nom détaillé de la méthode, éventuellement son principe général,
 - les différentes hypothèses incluses et exclues par le résultat obtenu.
- Bien que les posologies ne soient pas formellement à apprendre pour le concours, ajouter une posologie usuelle, comme celle du fer, peut être une vraie plus-value (dose + intervalle de prise + voie d'administration + durée). Certaines posologies attendues sont précisées dans le présent ouvrage.
- Le comptage des leucocytes sera, en règle générale, donné sous forme relative (en %, sans unité !) ; il est donc impératif de faire la conversion en valeurs absolues (valeur relative x leucocytes).
- Le calcul des constantes érythrocytaires, assorti des valeurs usuelles, sera à détailler même s'il n'est pas demandé expressément. Attention à préciser les abréviations en début de copie.
- Les valeurs usuelles doivent être connues à la virgule près, telles que publiées sur le site du CNCI.
- Dans l'interprétation d'un bilan biologique, toute valeur en dehors des limites données par le CNCI, même très proche, sera considérée comme pathologique.
- A défaut de valeurs usuelles spécifiées dans l'énoncé, un enfant sera considéré comme un adulte.
- Attention aux éventuelles conversions : $1000 \text{ cellules/mm}^3 = 1 \text{ cellule G/L}$.



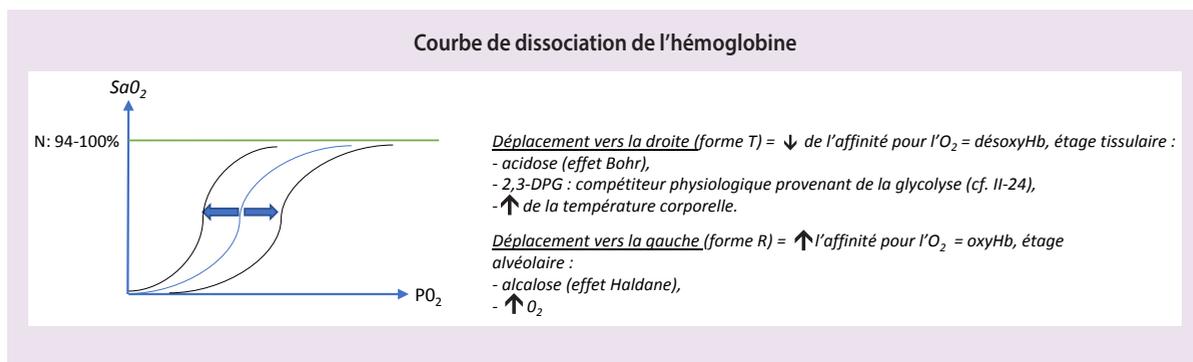
QCS/QCM : épreuve d'1h30, 60 questions, d'abord simples puis multiples, soit 1 min 30 par question.

- Viser au moins 80/120 points en entraînement.
- Faire régulièrement des séries, éventuellement noter les erreurs dans un cahier spécifique.
- Si un qcm est bloquant, tout de suite passer au suivant.
- Faire attention à ne pas décaler de réponses sur la grille. Toutefois, chaque question a deux lignes de réponse possibles (droit au remord).
- Le stylo bic noir (attention aux bavures avec un feutre) ou le crayon à papier sont autorisés.
- Il n'y a pas de point négatif, mais une notation dégressive, donc de la place pour le hasard, ne pas hésiter.
- Attention aux adverbes comme « toujours », « jamais », « systématiquement » qui rendent souvent la proposition fausse.
- Quand deux propositions sont exclusives l'une de l'autre, l'une des deux est probablement vraie.
- Attention aux énoncés de type « donner les réponses fausses ».
- Méfiance vis-à-vis des réponses aux anciens QCM dans les annales (mêmes officielles), les consensus scientifiques et professionnels évoluent.

Structure, biosynthèse et catabolisme des hémoglobines

1. Généralités sur l'hémoglobine

- Pigment respiratoire permettant, grâce aux gradients de pressions alvéolaires et tissulaires :
 - la captation réversible, le transport par fixation hémique de l'oxygène inspiré (O_2 seul étant difficilement soluble dans le sang),
 - l'hématose ou oxygénation tissulaire,
 - la captation du gaz carbonique (CO_2) au niveau de résidus aminés de la globine et son élimination par expiration pulmonaire.
- Molécule impliquée dans le métabolisme du stress oxydant, avec une interconversion physiologique de 1% chez l'adulte en méthémoglobine (oxydation du fer ferreux en fer ferrique), aussitôt réduite par différentes enzymes (diaphorases NADH ou NADPH dépendantes).
- La fixation de l'hémoglobine suit un mécanisme coopératif allostérique, décrite par sa courbe de dissociation, avec une cinétique sigmoïde, reflétant le passage d'une forme R (relâchée) à une forme T (tendue) de forte affinité lorsque la pression partielle en O_2 augmente. Chaque monomère fixe un oxygène, favorisant la fixation d'un autre.



2. Structure

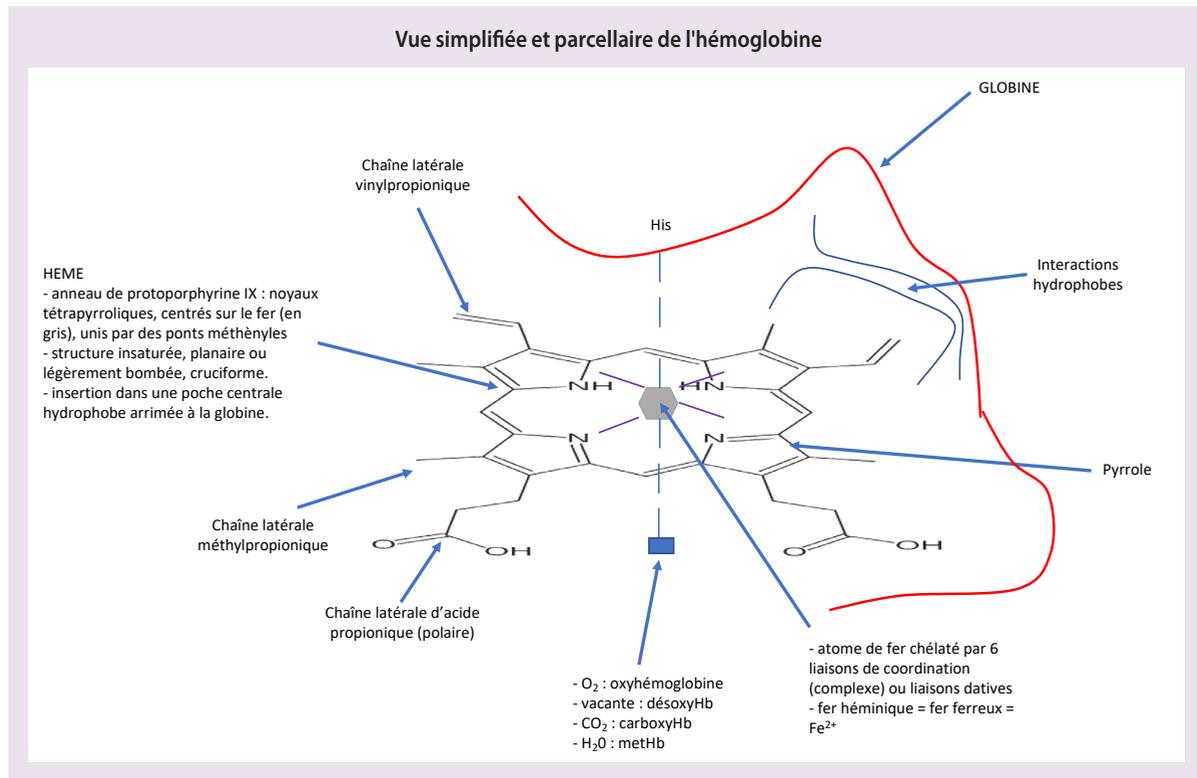
- Hétérochromoprotéine rouge (propriétés spectrophotométriques) de 66kDa (comparable à l'albumine) : 4 sous-unités ou protomères identiques deux à deux (molécule achirale).
 - 4 hèmes identiques : groupement prosthétique (commun avec : myoglobine, cytochromes, catalase),
 - 4 chaînes de globine.
 → soit potentiellement 4 atomes d'oxygène par molécule d'hémoglobine.
- Structure primaire de la globine : chaîne polypeptidique (de 140 acides aminés avec des analogies structurales).
- Structure secondaire : hélicoïdale → HbA1 (adulte) : 2 chaînes α , 2 chaînes β .
- Structure tertiaire : poche hydrophobe pour fixer l'hème, protégé de l'hydrolyse et du stress oxydant, grâce à la stabilisation des courbures par des liaisons des acides aminés inter-hélices :
 - covalentes (rigides, fortes, solides) entre $\alpha_1\beta_1$ ou $\alpha_2\beta_2$,
 - fragiles entre $\alpha_1\beta_2$ ou $\alpha_2\beta_1$.
- Structure quaternaire : hétérotétramère symétrique pseudo-globulaire après repliement.

3. Vie de l'hémoglobine

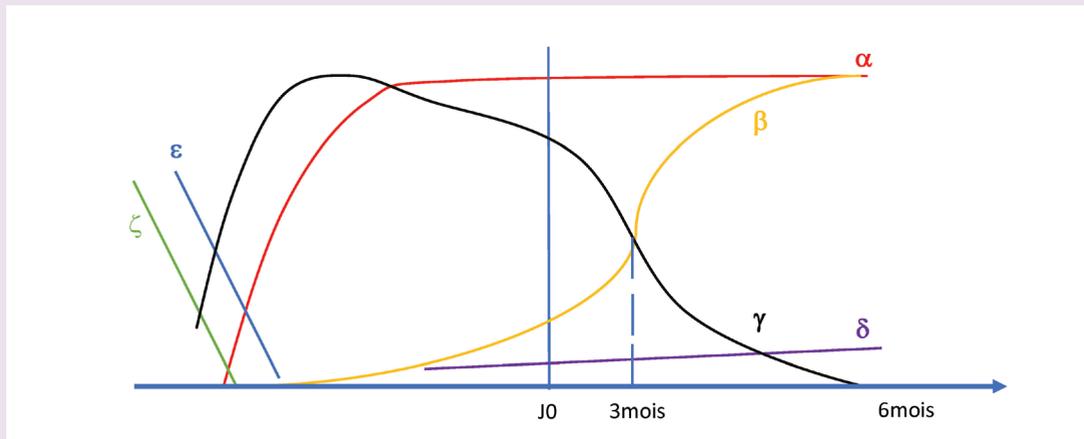
3.1. Synthèse

3.1.1. Globinosynthèse

- Transcription, traduction synchronisée entre les chaînes α et non α , ainsi qu'avec la synthèse de l'hème.

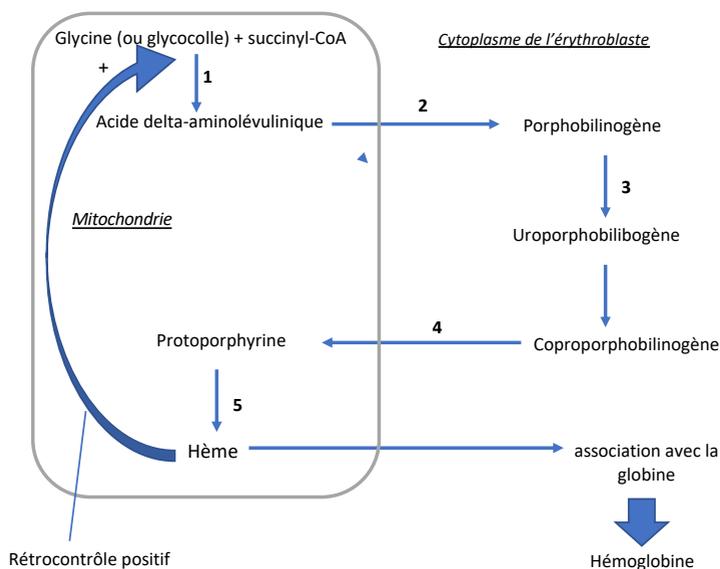


Synthèse des chaînes de globine au cours de la vie



- Embryon : Hb Gowers ($\alpha_2\zeta_2$), qui disparaît rapidement avant la naissance.
- Fœtus : Hb fœtale HbF ($\alpha_2\gamma_2$), de plus forte affinité pour l'oxygène que l'hémoglobine A1.
- 3 mois : switch chaîne γ/β .
- 6 mois et plus :
 - 98 % HbA1 ($\alpha_2\beta_2$) avec < 6% d'Hb glyquée (glycation post-traductionnelle non enzymatique sur une valine en N-ter de la chaîne β , qui reflète la glycémie des 120 jours précédents) ;
 - HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) < 3,5% ;
 - HbF à l'état de traces.

3.1.2. Biosynthèse de l'hème



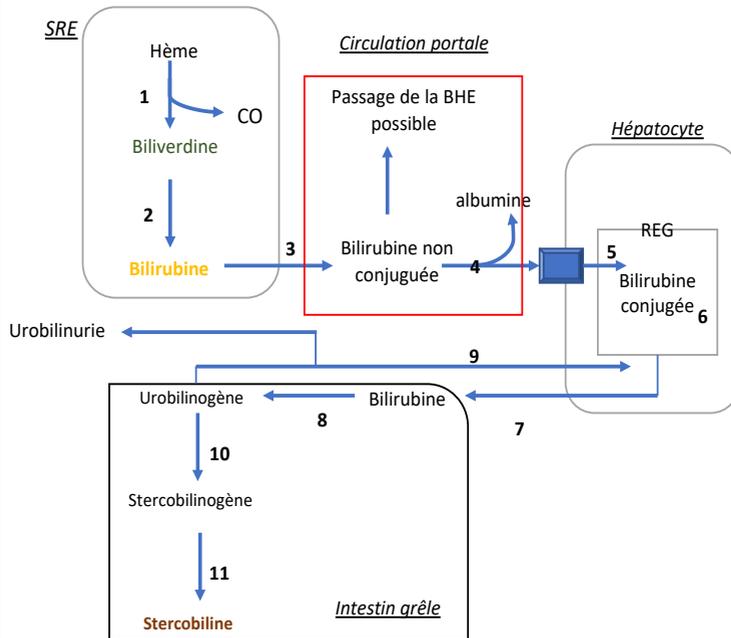
Localisation :

- cellulaire : commence au stade érythroblastique et s'achève au stade réticulocytaire.
- sub-cellulaire : mitochondriale avec une étape cytosolique.

1. Condensation mitochondriale du glycolle avec le succinyl-coA (provient de l' α -cétoglutarate) par l'ALA synthase ou delta-aminolévulinique déshydratase (co-facteur : vitamine B6 = phosphate de pyridoxal). L'ALA en excès s'élimine par voie urinaire (cf. saturnisme).
2. Formation de l'unité pyrrole avec la porphobilinogène synthétase.
3. Formation du noyau tétrapyrrolique par liaison avec les ponts méthylènes, médiée par la porphobilinogène désaminase et une cosynthase.
4. Retour dans le compartiment mitochondrial, action de la coproporphobilinogène oxydase pour former les substituants vinyles périphériques. La protoporphyrine donne la couleur rouge à l'hémoglobine.
5. Chélation du fer ferreux Fe²⁺ par la ferrochélatase (ou hème synthétase).

3.2. Hémostase physiologique

Catabolisme de l'hémoglobine



1. Ouverture par clivage oxydatif du cycle tétrapyrrolique par l'hème oxygénase : le fer devient ferrique (Fe^{3+}) ; production physiologique de monoxyde carbone ($HbCO$ 1%, plus stable que l' HbO_2), éliminé par voie pulmonaire.

2. La biliverdine (de couleur verte) est réduite par une biliverdine réductase.

3. Bilirubine sérique = paradoxalement « libre » = liée à l'albumine = pré-hépatique.

4. Dissociation de l'albumine porteuse, captation hépatocytaire par transport actif : OATP (organic anion transporting polypeptide).

5. Adressage et transport au REG par des ligandines.

6. Conjugaison à l'acide glucuronique par une UDP-glucuronyltransférase (augmentation de la polarité pour faciliter l'élimination).

7. Sécrétion dans les voies biliaires, et déconjugaison par des glucuronidases du microbiote intestinal commensal.

8, 9. Réduction en urobilinogène, dont une partie suit un circuit entéro-hépatique, une autre étant éliminée dans les urines sous forme d'urobiline, responsable de la coloration jaune.

10, 11. Réduction, puis oxydation par des enzymes de la flore bactérienne intestinale. Enfin élimination de la stercobiline par les fèces, responsable de la couleur brune. Tous ces changements de couleur peuvent s'observer lors de l'évolution d'un hématome.

- Durée de vie moyenne du GR : 120 jours (exploration par marquage des hématies au chrome 51).
- Cellule sénescence qui compte, comme la plaquette, uniquement sur son stock enzymatique initial, étant anucléée.
- Le vieillissement cellulaire est reconnu par un remaniement membranaire, avec phagocytose par les macrophages spléniques ++, de la moelle osseuse et du foie (cellules de Küppfer).

3.3. Cas de l'ictère physiologique du nouveau-né

- Ictère « pré-hépatique » métabolique.
- Hyperbilirubinémie non conjuguée.
- Durée : 2 à 3 jours.
- Immaturité des protéines de captation ou de conjugaison de la bilirubine.

Testez vos connaissances

2016

Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s). La bilirubine non conjuguée (libre) :

- A - Est hydrosoluble
- B - Est libérée lors d'une lyse musculaire
- C - Est normalement présente dans le plasma
- D - Est un des produits de dégradation de l'hémoglobine
- E - Peut être toxique chez le nouveau-né

2016

Parmi les propositions suivantes, indiquer celles qui sont exactes. La saturation de l'hémoglobine en oxygène (SaO_2) diminue lorsque :

- A - Le pH augmente
- B - La pO_2 augmente
- C - La pCO_2 augmente
- D - La température corporelle augmente
- E - La concentration en 2,3 diphosphoglycérate intrérythrocytaire augmente

2013

Concernant le transport sanguin des gaz respiratoires, quelle(s) est(sont) la (ou les) réponse(s) exacte(s) ?

- A - L'hémoglobine érythrocytaire est plus affine pour le dioxygène que pour le dioxyde de carbone
- B - L'hémoglobine érythrocytaire est plus affine pour le dioxygène que pour le monoxyde de carbone
- C - L'hémoglobine libre participe au transport du dioxygène
- D - La majorité du dioxyde de carbone circulant est transportée sous forme d'hydrogénocarbonate
- E - L'hypercapnie diminue l'affinité de l'hémoglobine pour le dioxygène

2011S

Parmi les propositions suivantes concernant le transport des gaz du sang, lesquelles sont exactes ?

- A - Le CO_2 est majoritairement transporté sous forme de bicarbonates
- B - L' O_2 est aussi soluble que le CO_2 dans le plasma
- C - 1 g d'Hb lie environ 1,34 mL d' O_2
- D - Le fer de l'hème doit être ferreux
- E - La fièvre ne modifie pas la liaison Hb- O_2

2011N

Parmi les propositions suivantes concernant la bilirubine, laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s) ?

- A - Est un catabolite de l'hémoglobine
- B - Contient un atome de fer
- C - Est éliminée normalement par l'urine
- D - L'augmentation de sa concentration plasmatique traduit toujours un phénomène de rétention biliaire
- E - Est facilement oxydable

2009N

Parmi les propositions suivantes laquelle est exacte ? Une molécule de vitamine B12 contient un atome de :

- A - Cuivre
- B - Fer
- C - Cobalt
- D - Calcium
- E - Sodium

2007N

Parmi les composés biochimiques suivants, lequel intervient dans l'anabolisme de l'hémoglobine ?

- A - Acide glutamique
- B - Porphobilinogène
- C - Acétylcoenzyme A
- D - Lysine
- E - Acide propionique
- C - supprimé
- D - La majorité du dioxyde de carbone circulant est transporté sous forme d'hydrogénocarbonate
- E - L'hypercapnie diminue l'affinité de l'hémoglobine pour le dioxygène

2005S

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est augmentée :

- A - Lors d'une augmentation de la pression partielle de l'oxygène (O_2)
- B - Lors d'une augmentation de la température
- C - Lors d'une diminution de la concentration en protons
- D - Lors d'une augmentation du 2,3 DPG
- E - Lors de la prise de thyroxine

2004S

Parmi les affirmations suivantes caractérisant l'ictère physiologique du nouveau-né, une seule est fausse. Laquelle ?

- A - Il existe une immaturité hépatique transitoire
- B - Peut se rencontrer chez le prématuré
- C - L'ictère apparaît vers le 2ème ou 3ème jour
- D - La bilirubine totale sérique est le plus souvent supérieure à 300 micromol/L
- E - Maladie de gravité minime

2003S

Tous les composés biochimiques suivants font partie du catabolisme de l'hémoglobine, sauf un. Lequel ?

- A - Bilirubine
- B - Porphobilinogène
- C - Biliverdinoglobine
- D - Biliverdine
- E - Choléglobine

1994

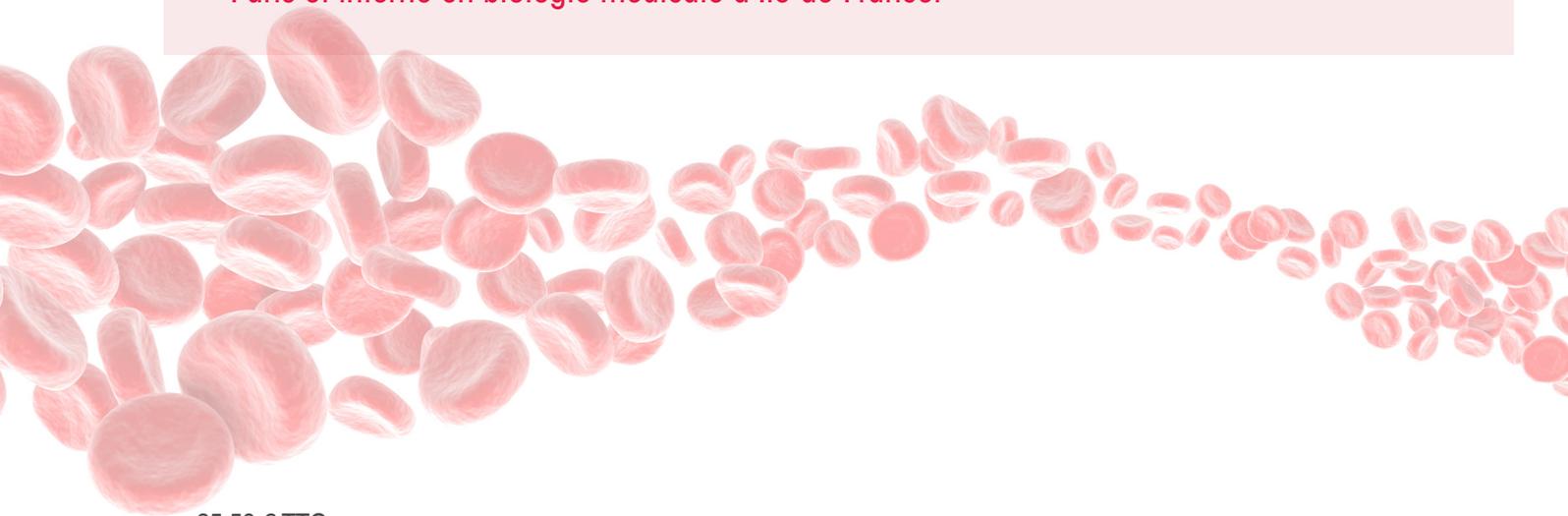
Parmi les différentes propositions concernant les fonctions biologiques de l'hémoglobine, une seule est fausse. Laquelle ?

- A - Elle joue un rôle de tampon
- B - Elle assure le transport de la bilirubine
- C - Elle amène l'oxygène des poumons aux tissus
- D - Elle peut fixer l'oxyde de carbone
- E - Elle transporte le gaz carbonique des tissus aux poumons

HÉMATOLOGIE

- Validé par des professionnels de santé hospitalo-universitaires, cet ouvrage est principalement destiné à la préparation au concours national de l'Internat en Pharmacie. Il pourra aussi être utilisé par l'étudiant de deuxième cycle dans sa formation.
- Rédigés selon les derniers consensus scientifiques, les chapitres couvrent l'intégralité du programme officiel d'hématologie (CNCI 2010) – items de physiologie, de transfusion et d'hémovigilance inclus. Ce support cible de façon précise, mots-clés à l'appui, les connaissances physiopathologiques, biologiques et thérapeutiques nécessaires, dans le strict respect des connaissances attendues pour le concours.
- Les conseils méthodologiques sur chaque épreuve (QCM, dossier), le recensement des annales par chapitre, les QCM officiels corrigés pour chaque item sont complétés d'une riche iconographie renforçant la pédagogie.
- Un livre indispensable pour le 2^e cycle et l'Internat en Pharmacie.

Bertrand Lefrère est étudiant en troisième cycle d'études pharmaceutiques à l'Université de Paris et interne en biologie médicale d'Ile-de-France.



25,50 € TTC

ISBN : 978-2-84678-245-6



9 782846 782456

MED-LINE
Editions

www.med-line.fr