

HÉMATOLOGIE-IMMUNOLOGIE ET BIOTHÉRAPIE 2024-2025

Collection Internat pharmacie
Dirigée par Sébastien Faure et Jean-Paul Belon

HÉMATOLOGIE-IMMUNOLOGIE ET BIOTHÉRAPIE 2024–2025

AssHIB

Association des enseignants d'hématologie immunologie et biothérapie

Coordonné par

Claire Pouplard¹ et Paul Rouzaire²

¹ Professeure des universités-praticien hospitalier, service Hématologie-Hémostase, CHU de Tours

² Professeur des universités, praticien hospitalier, service d'histocompatibilité
et d'immunogénétique, CHU de Clermont-Ferrand

Laurence Camoin

Professeure des universités-praticien hospitalier, service d'hématologie biologique,
CHU La Timone, AP-HM Marseille

Véronique De Mas

Professeure des universités-praticien hospitalier, service d'hématologie biologique, CHU de Toulouse

Annabelle Dupont

Professeure des universités-praticien hospitalier, service d'hémostase et transfusion, CHU de Lille

Romarc Lacroix

Professeur des universités-praticien hospitalier, service d'hématologie biologique, CHU La Timone,
AP-HM Marseille

Florence Sabatier

Professeure des universités-praticien hospitalier, Laboratoire de thérapie cellulaire,
CHU Conception, AP-HM Marseille

Aude Gleizes

Maitre de Conférences – Praticien Hospitalier, service d'immunologie biologique, Hôpital Bicêtre, AP-HP

Sylvie Chollet-Martin

Professeure des Universités – Praticien Hospitalier, service d'immunologie biologique, Hôpital Bichat, AP-HP

2^e édition

Elsevier Masson

ELSEVIER

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex, France

Hématologie-Immunologie et Biothérapie 2024–2025, 2^e édition, de AssHIB : Association des enseignants d'hématologie, immunologie et biothérapie.

© 2024 Elsevier Masson SAS.

ISBN : 978-2-294-78412-5

e-ISBN : 978-2-294-78438-5

Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à la fouille de textes et de données, à l'entraînement de l'intelligence artificielle et aux technologies similaires.

Note de l'éditeur : Elsevier adopte une position neutre en ce qui concerne les conflits territoriaux ou les revendications juridiques dans les contenus qu'il publie, y compris dans les cartes et les affiliations institutionnelles.

Les praticiens et chercheurs doivent toujours se baser sur leur propre expérience et connaissances pour évaluer et utiliser toute information, méthodes, composés ou expériences décrits ici. Du fait de l'avancement rapide des sciences médicales, en particulier, une vérification indépendante des diagnostics et dosages des médicaments doit être effectuée. Dans toute la mesure permise par la loi, Elsevier, les auteurs, collaborateurs ou autres contributeurs déclinent toute responsabilité pour ce qui concerne la traduction ou pour tout préjudice et/ou dommages aux personnes ou aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de toutes les méthodes, les produits, les instructions ou les idées contenus dans la présente publication.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Table des matières

Liste des collaborateurs	VII
Abréviations	VIII
Programme de l'internat de pharmacie	XI
Valeurs biologiques usuelles humaines	XV
Avant-propos	XX
Note aux lecteurs	XXI
Recommandations pour les réponses aux cas cliniques	XXII

I SCIENCES DE LA VIE

SECTION II SCIENCES DE LA VIE

ITEM 24.1 Physiologie des lignées myéloïdes : hématopoïèse	4
ITEM 24.2 Physiologie des lignées myéloïdes : la lignée érythroïde	7
ITEM 24.3 Physiologie des lignées myéloïdes : les lignées granulocytaire et monocytaire	11
ITEM 24.4 Physiologie des lignées myéloïdes : la lignée mégacaryocytaire	14
ITEM 25 Groupes ABO, système Rhésus et Kell	16
ITEM 26.1 Physiologie et exploration de l'hémostase primaire	21
ITEM 26.2 Physiologie de la coagulation	25
ITEM 26.3 Physiologie de la fibrinolyse	29
ITEM 27 Structure et propriétés des immunoglobulines	32
ITEM 28 Immunité innée et inflammation	36
ITEM 29 Complexe majeur d'histocompatibilité et présentation de l'antigène	40
ITEM 30.1 Organes du système immunitaire	44
ITEM 30.2 Cellules de la réponse immunitaire innée	49
ITEM 30.3 Cellules de la réponse immunitaire adaptative	53
ITEM 31.1 Réponse immunitaire humorale	55
ITEM 31.2 Réponse immunitaire cellulaire	58

II ÉLÉMENTS DE SÉMÉIOLOGIE ET DE PATHOLOGIE. BIOLOGIE APPLIQUÉE À LA CLINIQUE

SECTION IV ÉLÉMENTS DE SÉMÉIOLOGIE ET DE PATHOLOGIE. BIOLOGIE APPLIQUÉE À LA CLINIQUE

ITEM 22.1 Anémie ferriprive	64
ITEM 22.2 Anémies par carence en vitamines B9 et B12	67
ITEM 22.3 Maladie de Biermer	71
ITEM 22.4 Anémies hémolytiques auto-immunes	73
ITEM 22.5 Déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD), déficit en pyruvate kinase (PK)	76
ITEM 22.6 Maladie de Minkowski-Chauffard ou sphérocytose héréditaire	80

ITEM 23 Polyglobulies	82
ITEM 24 Leucémie myéloïde chronique	86
ITEM 25.1 Hémophilie	89
ITEM 25.2 Maladie de Willebrand	92
ITEM 26.1 Hémoglobinopathies – Drépanocytose	96
ITEM 26.2 Hémoglobinopathies – Thalassémies	99
ITEM 27.1 Myélome multiple	103
ITEM 27.2 Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) ou MGUS (<i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i>)	106
ITEM 28.1 Leucémies aiguës	107
ITEM 28.2 Syndromes myélodysplasiques (hors classification)	112
ITEM 29.1 Syndrome mononucléosique	116
ITEM 29.2 Leucémie lymphoïde chronique	119
ITEM 29.3 Lymphomes	122
ITEM 30.1 Cytopénies médicamenteuses – Thrombopénies induites par l'héparine	127
ITEM 30.2 Cytopénies médicamenteuses – Agranulocytose	131
ITEM 31.1 Thrombopénies	133
ITEM 31.2 Purpura thrombopénique immunologique	137
ITEM 32 Asthme et allergies	141
ITEM 33.1 Introduction aux maladies auto-immunes	147
ITEM 33.2 Polyarthrite rhumatoïde	150
ITEM 33.3 Lupus érythémateux systémique	153
ITEM 34.1 Déficits immunitaires : signes d'alerte et exploration biologique	157
ITEM 34.2 Déficits immunitaires héréditaires de l'immunité innée	159
ITEM 34.3 Déficits immunitaires héréditaires de l'immunité humorale	163
ITEM 34.4 Déficits immunitaires héréditaires combinés et de l'homéostasie	166
ITEM 36 Diagnostic d'un allongement du temps de Quick et/ou du temps de céphaline avec activateur	169
ITEM 37 Surveillance biologique d'un traitement par les héparines et les antivitamines K	174
ITEM 38 Les produits sanguins labiles : définition, indications, conduite prétransfusionnelle	178

III SCIENCES DU MÉDICAMENT

SECTION V SCIENCES DU MÉDICAMENT

ITEM 16.1 Médicaments des troubles de l'hémostase – Anticoagulants injectables	186
ITEM 16.2 Médicaments des troubles de l'hémostase – Anticoagulants oraux	190

TABLE DES MATIÈRES

ITEM 16.3	Médicaments des troubles de l'hémostase – Antiplaquettaires	194
ITEM 16.4	Médicaments des troubles de l'hémostase – Fibrinolytiques	198
ITEM 38	Immunosuppresseurs	201
ITEM 56	Médicaments dérivés du sang (immunoglobulines, albumine, facteurs de coagulation)	209
ITEM 57	Principes de production et d'utilisation des vaccins : hépatite B, ROR (rubéole-oreillons-rougeole), tétanos, grippe	213
ITEM 58	Principes de production et d'utilisation des anticorps monoclonaux	217

ITEM 59	Principe de production et d'utilisation des cellules souches hématopoïétiques	223
----------------	--	------------

IV DOSSIERS CLINIQUES

DOSSIER N° 1	Anémie	230
DOSSIER N° 2	Hémostase	231
DOSSIER N° 3	Anticoagulants	232
DOSSIER N° 4	Cytologie	233
	Corrigés des entraînements	234
	Index	249

Liste des collaborateurs

Sarah Baklouti, Toulouse

Anne Barra, Poitiers

Joevin Besombes, Clermont-Ferrand

Amélie Bonaud, Limoges

Delphine Borgel, Paris-Saclay

Chloé Bourguignon, Nîmes

Sylvie Bouvier, Nîmes-Montpellier

Nathalie Chaput, Paris-Saclay

Jasmine Chauzeix, Limoges

Sylvie Chollet-Martin, Paris-Saclay

Sylvie Cointe, Marseille

Audrey Cras, Paris Cité

Maxime Cravat, Nancy

Aude Desnoyer, Paris

Maximilien Desvages, Lille

Marion Eveillard, Nantes

Olivier Fardel, Rennes

Amélie Foucault, Tours

Jeanne Galaine, Besançon

Francine Garnache, Besançon

Pascale Gaussem, Paris

François Girodon, Dijon

Aude Gleizes, Paris-Saclay

Vanessa Granger, Paris-Saclay

Jean Christophe Gris, Nîmes-Montpellier

Sarah Huet, Lyon

Yoann Jourdy, Lyon

Laetitia Largeaud, Toulouse

Aurélie Leroyer, Marseille

Damien Luque Paz, Angers

Julien Perrin, Nancy

Stéphanie Poulain, Lille

Mickael Rosa, Lille

Philippe Saas, Besançon

Florence Sabatier, Marseille

Anaïs Schavgoulidze, Toulouse

Géraldine Schlecht-Louf, Paris-Saclay

Anne Françoise Serre-Sapin, Clermont-Ferrand

Virgine Siguret, Paris

Pauline Soulas-Sprauel, Strasbourg

Alain Stépanian, Montpellier

Isabelle Turbica, Paris-Saclay

Marjolaine Vareille-Delarbre, Clermont-Ferrand

Marc Vasse, Paris-Saclay

Christine Vinciguerra, Lyon

Abréviations

2,3-DPG	2,3-diphosphoglycérate	CMV	cytomégalovirus
AAN	anticorps antinucléaires	COX	cyclo-oxygénase
AAP	antiagrégants plaquettaires	CP	concentrés plaquettaires
Ac	anticorps	CPA	cellule présentatrice d'antigène
ACC	anticoagulant circulant	CSH	cellule souche hématopoïétique
AcMo	anticorps monoclonaux	CUPT	contrôle ultime prétransfusionnel
ADA	adénosine désaminase-1	CVO	crise vaso-occlusive
ADCC	cytotoxicité dépendante des anticorps	DCI	dénomination commune internationale
ADCP	phagocytose dépendante des anticorps	DGV	diagnostic viral génomique
ADN	acide désoxyribonucléique	DIC	déficit immunitaire combiné
Ag	antigène	DICS	déficit immunitaire combiné sévère
AHAI	anémie hémolytique auto-immune	DICV	déficit immunitaire de type commun variable
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien	DIH	déficit immunitaire héréditaire
AIRE	<i>Auto-Immune Regulator</i>	DP	double positif
AMM	autorisation de mise sur le marché	DPP	dossier permanent du plasma
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	DRESS	<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
AOD	anticoagulant oral direct	EBNA	<i>Epstein-Barr Nuclear Antigen</i>
APECED	<i>Auto-Immune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy</i>	EBV	virus d'Epstein-Barr
AT	antithrombine	EDTA	éthylène-diamine-tétra-acétique
ATCD	antécédent	EFS	Établissement français du sang
ATRA	acide tout-transrétinoïque	EGFR	<i>Epithelial Growth Factor Receptor</i>
ATU	autorisation temporaire d'utilisation	EP	embolie pulmonaire
auto-Ag	auto-antigène	EPO	érythropoïétine
AVC	accident vasculaire cérébral	EPS	électrophorèse des protéines sériques
AVK	antivitamines K ou antagonistes de la vitamine K	EPU	électrophorèse des protéines urinaires
BCL2	<i>B-Cell Lymphoma 2</i>	Fab	<i>Fragment Antigen Binding</i>
BCR	récepteur des cellules B/ <i>B-Cell Receptor</i>	FAB	<i>French American British</i>
BFU-E	<i>Burst Forming Unit-Erythroid</i>	Fc	fragment cristallisable
BOM	biopsie ostéo-médullaire	FCH	facteurs de croissance hématopoïétiques
BTK	tyrosine kinase de Bruton	FcRn	récepteur néonatal
C4b-BP	<i>C4b-Binding Protein</i>	FcγR	récepteurs pour le fragment Fc pour les IgG
CAM	complexe d'attaque membranaire	FI	facteur intrinsèque
CCP	concentré de complexe prothrombinique	FISH	fluorescence par hybridation <i>in situ</i>
CD	cellule dendritique	fL	femtolitre
CDC	cytotoxicité dépendante du complément	FLT3L	<i>Fms Like Tyrosine kinase 3 Ligand</i>
CDR	<i>Complementarity Determining Region</i>	FP4	facteur plaquettaire 4
CEC	circulation extracorporelle	FR	facteur rhumatoïde
CFU	<i>Colony Forming Unit</i>	FRO	forme réactive de l'oxygène
CFU-E	<i>Colony Forming Unit-Erythroid</i>	FT	facteur tissulaire
CFU-G	<i>Colony Forming Unit – Granulocyte</i>	FVIII	facteur VIII
CFU-GEMM	<i>Colony Forming Unit – Granulocyte Erythrocyte Monocyte Megacaryocyte</i>	FVIII:c	activité coagulante du facteur VIII
CFU-GM	<i>Colony Forming Unit – Granulocyte Monocyte</i>	FVIIIa	facteur VIII activé
CGD	<i>Chronic Granulomatous Disease</i>	FX	facteur X
CGR	concentré de globules rouges	G6PD	glucose 6-phosphate déshydrogénase
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>	G-CSF	<i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>
CHO	lignée cellulaire issue d'ovaires de hamster	GLA	acide γ -carboxyglutamique
CIVD	coagulation intravasculaire disséminée	GLU	acide glutamique
CMF	cytométrie en flux	GM-CSF	<i>Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité	GMSI	gammopathie monoclonale de signification indéterminée
		GP	glycoprotéine

GR	globule rouge	LT	lymphocyte T
GvHD	<i>Graft versus Host Disease</i>	MAI	maladie auto-immune
H	héparine	MAIPA	<i>Monoclonal Antibody Immobilization of Platelet Antigens</i>
HA	hémophilie A	MAMP	<i>Microbe-Associated Molecular Patterns</i>
HAS	Haute Autorité de santé	MAT	microangiopathie thrombotique
Hb	hémoglobine	M-CSF	<i>Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
HB	hémophilie B	MDS	médicaments dérivés du sang
HBc	antigène core de l'hépatite B	MGG	May-Grünwald Giemsa
HBPM	héparine de bas poids moléculaire	MGUS	<i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i>
HBs	antigène de surface de l'hépatite B	MM	myélome multiple
HELLP	<i>Hemolyse Elevated Liver Enzymes Low Platelets</i>	MMR	réponse moléculaire majeure
HEV	<i>High Endothelial Venules</i>	MNI	mononucléose infectieuse
HGPRT	hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase	MPO	myéloperoxydase
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>	mTOR	<i>mamalian-Target Of Rapamycin</i>
HNF	héparine non fractionnée	NADP	nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
HPF	hémoglobinurie paroxystique <i>a frigore</i>	NETs	<i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
HPN	hémoglobinurie paroxystique nocturne	NGS	<i>Next Generation Sequencing</i> (séquençage de nouvelle génération)
HSR	réaction d'hypersensibilité	NK	<i>Natural Killer</i>
Ht	hématocrite	OMS	Organisation mondiale de la santé
HTA	hypertension artérielle	PAF	facteur d'activation plaquettaire
HTLV	<i>Human T-Lymphotropic Virus</i>	PAI-1	inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1
HTLV1	<i>Human T-Lymphotropic Virus-1</i>	PC	protéine C
HVE	herpèsvirus équins	PDF	produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène
IDR	intradermoréaction	PET	tomographie par émission de positons
IFN	interféron	PFA	<i>Platelet Function Analyser</i>
IFN-γ	interféron γ	PFC	plasma frais congelé
Ig	immunoglobuline	PFC-IA	plasma frais congelé traité par amotosalen
IgA	immunoglobuline A	PFC-SD	plasma frais congelé traité par solvant-détergent
IgG	immunoglobuline G	PFC-Se	plasma frais congelé d'aphérèse sécurisé déleucocyté
IGVH	partie variable des gènes des chaînes lourdes d'immunoglobulines	P-gp	glycoprotéine P
IH	immuno-hématologie	PK	pyruvate kinase
IL	interleukine	PL	phospholipides
IM	intramusculaire	PLYO	plasma lyophilisé
INR	<i>International Normalized Ratio</i>	PNB	polynucléaire basophile
ISI	index de sensibilité international	PNE	polynucléaire éosinophile
ITAM	<i>Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motif</i>	PNN	polynucléaire neutrophile
ITK	inhibiteur de tyrosine kinase	PPP	plasma pauvre en plaquettes
IV	intraveineuse	PPSB	pothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémothophilique B
IV Ig	immunoglobulines polyvalentes intraveineuses	PR	polyarthrite rhumatoïde
JCPA	jour cumulé de présence avec l'antigène kininogène de haut poids moléculaire	PRP	plasma riche en plaquettes
KHPM	leucémie aiguë	PRR	<i>Pattern Recognition Receptors</i>
LA	déficit d'adhérence leucocytaire	PS	protéine S
LAD	leucémie aiguë lymphoïde	PSL	produit sanguin labile
LAL	leucémie aiguë myéloïde	PTAI	purpura thrombocytopénique auto-immun
LAM	lymphocyte B	PTI	purpura thrombopénique immunologique
LB	lactate déshydrogénase	PTT	purpura thrombotique thrombocytopénique
LDH	laboratoire français du fractionnement et biotechnologie	PUI	pharmacies à usage intérieur
LFB	leucémie lymphoïde chronique	PV	polyglobulie de Vaquez
LLC	leucémie myéloïde chronique		
LMC	lymphome non hodgkinien		
LNH	liaison aux protéines plasmatiques		
Lpp			

ABRÉVIATIONS

RAI	recherche d'agglutinines (ou anticorps) irrégulier(ère)s	TPHA	test de dépistage de la syphilis
rG-CSF	<i>Granulocyte Colony Stimulating Factor Recombinant</i>	TIH	thrombopénie induite par l'héparine
Rh	Rhésus	TLR	récepteur de type Toll
R-ISS	<i>Revised International Staging System for Multiple Myeloma</i>	TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
ROR	rougeole-oreillons-rubéole	TP	taux de prothrombine (taux du complexe prothrombinique)
RSS	séquence signal de recombinaison	t-PA	activateur tissulaire du plasminogène
RST	récepteur soluble de la transferrine	TPO	thrombopoïétine
RTf	récepteur à la transferrine	TQ	temps de Quick
RTPO	récepteur de la thrombopoïétine	TVP	thrombose veineuse profonde
SAPL	syndrome des antiphospholipides	TXA2	thromboxane A2
SC	sous-cutané	UI	unité internationale
SCF	<i>Stem Cell Factor</i>	u-PA	urokinase
SD	solvant-détergent	VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
SHU	syndrome hémolytique et urémique	VGM	volume globulaire moyen
slg	immunoglobuline de surface	VGT	volume globulaire total
SMD	syndromes myélodysplasiques	VHB	virus de l'hépatite B
SP	simple positif	VHC	virus de l'hépatite C
SRA	test de libération de la sérotonine	VHE	virus de l'hépatite E
TAFI	inhibiteur de la fibrinolyse activée par la thrombine	VIH	virus de l'immunodéficience humaine
TCA	temps de céphaline avec activateur	VKOR	vitamines K oxydoréductases
TCR	<i>T Cell Receptor</i>	VPN	valeur prédictive négative
TDA	test direct à l'antiglobuline	VPP	valeur prédictive positive
tDT	terminal désoxynucléotidyl Transférase	VS	vitesse de sédimentation
Tfh	T folliculaire auxiliaire	VWF	facteur Willebrand
TFPI	<i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i>	VWF:Act	activité du facteur Willebrand
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>	VWF:Ag	antigène du facteur Willebrand
		VWF:RCo	activité cofacteur de la ristocétine du facteur Willebrand
		α2AP	α 2 antiplasmine

Programme de l'internat de pharmacie

« Les items du programme abordés dans cet ouvrage sont précédés du symbole ** »

SECTION I. Sciences mathématiques, physiques et chimiques (questions 1 à 18)

PRINCIPES ET APPLICATIONS DE :

1. Méthodes de séparation fondées sur l'extraction (solide-liquide et liquide-liquide).
2. Spectrophotométries d'émission et d'absorption atomiques.
3. Spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible.
4. Spectrofluorimétrie moléculaire.
5. Méthodes chromatographiques : chromatographie en phase gazeuse; chromatographie liquide (exclusion-diffusion, échange d'ions, partage).
6. Méthodes électrophorétiques y compris les principes des détections.
7. Méthodes redox électrochimiques d'analyse y compris les principes des détections : potentiométrie, ampérométrie.
8. Pression osmotique : osmolarité, osmolalité.
9. Analyse des composés chiraux.
10. Principales propriétés structurales et physico-chimiques des fonctions organiques : alcool, phénol, amine, thiol, aldéhyde, cétone et acide carboxylique. Applications à la dérivatisation. Stéréo-isoméries.
11. Rayons X et rayonnements émis par les principaux radio-isotopes utilisés in vivo et in vitro.
12. Les ions en solution :
 - équilibre acide-base en solution aqueuse, pH, pK, solutions tampons;
 - réactions et équilibres de complexation.
13. Protométrie en milieu non aqueux.
14. Critères de validité d'une méthode d'analyse : précision, exactitude, linéarité, spécificité, limites de détection et de quantification.
15. Méthodes utilisant la réaction antigène-anticorps.
16. Statistique descriptive : estimation des paramètres d'une population, intervalle de confiance d'une moyenne et d'une proportion.
17. Tests paramétriques de comparaison :
Comparaison unilatérale ou bilatérale :
 - de deux variances observées;
 - d'une moyenne observée à une valeur théorique;
 - de deux moyennes observées.
Comparaison unilatérale ou bilatérale dans le cas de grands échantillons :
 - d'une proportion observée à une proportion théorique;
 - de deux proportions observées.
18. Tests de liaison :
 - régression linéaire : estimation et intervalle de confiance de la pente et de l'ordonnée à l'origine.

Comparaison à une valeur théorique de la pente et de l'ordonnée à l'origine;
– corrélation linéaire : estimation et test du coefficient de corrélation (r);
– test du chi-deux d'indépendance.

SECTION II. – Sciences de la vie (questions 1 à 31)

CETTE SECTION EXCLUT L'ÉTUDE DE TOUTE PATHOLOGIE.

1. Structure, organisation, dynamique et polymorphisme du génome humain.
2. Régulation de l'expression des gènes codant les protéines chez les eucaryotes.
3. Les différents modes de transmission des maladies héréditaires mendéliennes monogéniques.
4. Méthodes d'identification des mutations délétères à l'origine des maladies héréditaires mendéliennes monogéniques.
5. Mécanismes et conséquences des mutations délétères à l'origine des maladies héréditaires mendéliennes monogéniques.
6. Le caryotype et les anomalies chromosomiques constitutionnelles.
7. Mesure d'une activité enzymatique, applications.
8. Ammoniogenèse et uréogenèse.
9. Structure, biosynthèse et catabolisme des hémoglobines.
10. Structure et propriétés des acides nucléiques, des lipoprotéines.
11. Régulation de la glycémie.
12. Métabolisme des acides gras, des triglycérides, du cholestérol, des lipoprotéines.
13. Cétogenèse.
14. Neurotransmetteurs : acétylcholine, acide gamma-aminobutyrique, adrénaline, dopamine, noradrénaline, sérotonine, glutamate.
15. Physiologie cardiovasculaire.
16. Physiologie de la respiration.
17. Physiologie digestive.
18. Physiologie rénale.
19. Physiologie des corticosurrénales.
20. Physiologie de la thyroïde.
21. Cycle menstruel et physiologie de la grossesse.
22. Physiologie de la douleur.
23. Physiologie osseuse, régulation de la calcémie et de la phosphatémie.
- ** 24. Physiologie des lignées myéloïdes.
- ** 25. Groupes sanguins A, B, O, systèmes Rhésus et Kell.
- ** 26. Physiologie de l'hémostase primaire, de la coagulation, de la fibrinolyse.

- ** 27. Structure et propriétés des immunoglobulines.**
- ** 28. Immunité innée et inflammation.**
- ** 29. Complexe majeur d'histocompatibilité et présentation de l'antigène.**
- ** 30. Organes et cellules de la réponse immunitaire.**
- ** 31. Réponses immunitaires humorales et cellulaires et leur régulation.**

SECTION III. – Sciences de la santé publique et de l'environnement (questions 1 à 16)

1. Surveillance sanitaire et vigilances : définition, objectifs et organisation.
2. Prévention et promotion de la santé.
3. Politique vaccinale : élaboration, recommandations et évaluation.
4. Conduites addictives : prévention et prise en charge.
5. Méthodologie épidémiologique :
 - épidémiologie descriptive : objectifs, enquêtes, indicateurs;
 - épidémiologie étiologique : objectifs, enquêtes, indicateurs;
 - épidémiologie évaluative et dépistage.
6. Médicaments et dispositifs médicaux : définitions, statuts et aspects socio-économiques à l'hôpital.
7. Établissements de santé, structures de tutelle, pharmacies à usage intérieur.
8. Droits des patients.
9. Risque iatrogène. Risque nosocomial.
10. Risques sanitaires liés aux caractéristiques physico-chimiques et microbiologiques des eaux.
11. Toxicologie de l'éthanol, du méthanol, de l'éthylène-glycol et des éthers de glycols.
12. Toxicologie des hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, hydrocarbures aromatiques polycycliques), des solvants chlorés aliphatiques et des dioxines.
13. Toxicologie des produits phytosanitaires : organophosphorés, carbamates.
14. Poisons hémolytiques. Poisons de l'hémoglobine : oxyde de carbone, plomb, méthémoglobinisants.
15. Toxicologie des radioéléments.
16. Toxicomanies : opiacés, LSD, cocaïne, amphétaminiques, cannabis.

SECTION IV. – Éléments de séméiologie et de pathologie. – Biologie appliquée à la clinique

INFECTIONS BACTÉRIENNES ET VIRALES (QUESTIONS 1 À 11)

– Bases physiopathologiques et principaux signes cliniques des infections les plus courantes; principes du diagnostic biologique, du traitement, de la prévention et du suivi des infections d'origine bactérienne et virale suivantes :

1. Infections du système nerveux central.
2. Bactériémies et endocardites.
3. Infections urinaires.
4. Infections du tube digestif.
5. Infections ORL et bronchopulmonaires.

6. Infections sexuellement transmissibles.
7. Infections et grossesse.
8. Infections virales hépatiques.
9. Infections de l'immunodéprimé.

Cela comprend une description sommaire des bactéries (morphologie, caractères culturels, caractères d'identification, à l'exclusion des caractères biochimiques d'espèce) et des virus (classification, structure, identification) suivants : Neisseria gonorrhoeae et Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Salmonella spp., Shigella spp., Campylobacter jejuni, Helicobacter pylori, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Clostridium difficile, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, virus de l'herpès simplex, cytomégalovirus, entérovirus, rotavirus, papillomavirus, virus de la grippe, virus de la rubéole, virus des hépatites A, B et C, virus de l'immunodéficience humaine.

10. Principe de la détermination de la sensibilité et de la résistance des bactéries et des virus aux agents anti-infectieux.
11. Mécanismes de résistance aux agents anti-infectieux. Parasitoses et mycoses (questions 12 à 21)
Étude de l'épidémiologie, des principaux signes cliniques, des bases du diagnostic biologique, du traitement, de la prophylaxie et du suivi des parasitoses et des mycoses suivantes :
12. Protozooses intestinales : amibiase (entamoebiose), giardiase.
13. Trichomonose urogénitale.
14. Paludisme.
15. Toxoplasmose.
16. Leishmaniose à Leishmania infantum.
17. Helminthoses intestinales et hépatiques : fasciolose à Fasciola hepatica, bilharziose à Schistosoma mansoni, téniasis à Taenia saginata, hydatidose à Echinococcus granulosus, oxyurose, anguillulose.
18. Infections à levures (Candida albicans, Cryptococcus neoformans).
19. Infections à Aspergillus fumigatus.
20. Infections à dermatophytes (Microsporium canis, Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes).
21. Pneumocystose à Pneumocystis jirovecii.

Cette étude comprend notamment une description sommaire des parasites et des champignons responsables, à l'exclusion des caractères biochimiques d'espèce.

Hématologie et immunologie (questions 22 à 38)

Étiologie, principaux signes cliniques, bases du diagnostic biologique, du traitement et de l'évolution des affections suivantes :

- ** 22. Anémies carenciales. Anémies hémolytiques.**
- ** 23. Polyglobulies.**
- ** 24. Leucémie myéloïde chronique.**
- ** 25. Hémophilies. Maladie de Willebrand.**
- ** 26. Hémoglobinopathies : drépanocytose, thalassémies.**
- ** 27. Myélome et dysglobulinémies monoclonales de signification indéterminée.**
- ** 28. Leucémies aiguës et syndromes myélodysplasiques (hors classifications).**

- ** 29. Hyperlymphocytoses : syndromes mononucléosiques, leucémie lymphoïde chronique, lymphomes (hors classifications).
- ** 30. Cytopénies médicamenteuses.
- ** 31. Thrombopénies.
- ** 32. Asthme et allergies.
- ** 33. Maladies auto-immunes : polyarthrite rhumatoïde et lupus systémique.
- ** 34. Déficiences immunitaires congénitales.
- 35. Exploration des réactions inflammatoires.
- ** 36. Diagnostic d'un allongement du temps de Quick et/ou du temps de céphaline avec activateur.
- ** 37. Surveillance biologique d'un traitement par les héparines et les antivitaminés K.
- ** 38. Les produits sanguins labiles : définition, indications, conduite prétransfusionnelle.

Autres affections (questions 39 à 53)

Bases physiopathologiques, principaux signes cliniques, bases du diagnostic biologique, du traitement et du suivi des affections suivantes :

- 39. Diabète de types 1 et 2.
- 40. Hyperlipoprotéïnémies.
- 41. Troubles de l'équilibre hydro-électrolytique.
- 42. Troubles de l'équilibre acidobasique.
- 43. Troubles du métabolisme osseux.
- 44. Cholestase, cytolysé hépatique, insuffisance hépatocellulaire.
- 45. Troubles du métabolisme du fer.
- 46. Insuffisances rénales, syndrome néphrotique.
- 47. Accidents coronariens aigus, insuffisance cardiaque.
- 48. Hyperuricémies.
- 49. Pancréatite aiguë.
- 50. Dysfonctionnements corticosurrénaux.
- 51. Dysfonctionnements thyroïdiens.
- 52. Dénutrition protéino-énergétique.
- 53. Affections neurologiques et neurodégénératives : épilepsie, migraines, algies faciales – maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose en plaques.

Génétique (questions 54 et 55)

- 54. Examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.
- 55. Diagnostic prénatal des maladies génétiques.

SECTION V. – Sciences du médicament (questions 1 à 59)

DEVENIR DU MÉDICAMENT DANS L'ORGANISME :

1. Principales étapes : résorption, distribution, biotransformation, excrétion.
2. Facteurs influençant le sort des principes actifs : facteurs physiologiques, états pathologiques, xénobiotiques associés.
3. Biodisponibilité : définition, principe des méthodes d'étude et facteurs de variation.
4. Principaux paramètres pharmacocinétiques : mécanismes et modalités d'action des médicaments.
5. Cibles des médicaments, caractéristiques des liaisons aux récepteurs, méthodes d'études.
6. Courbe effet-dose, dose efficace 50, notion de marge thérapeutique : structure générale, dénomination commune internationale, relations structure-activité, mécanisme d'action, propriétés pharmacologiques, pharmacocinétique, indications (limitées à celles de l'autorisation de mise sur le marché), formes galéniques, précautions d'emploi, contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses des médicaments appartenant aux classes suivantes.
7. Médicaments des affections neurologiques et neurodégénératives : épilepsie, migraines, algies faciales, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose en plaques.
8. Antalgiques.
9. Antipsychotiques.
10. Anxiolytiques et médicaments des troubles du sommeil.
11. Antidépresseurs. Normothymiques.
12. Médicaments de l'insuffisance cardiaque.
13. Anti-angoreux.
14. Antihypertenseurs.
15. Diurétiques.
- ** 16. Médicaments des troubles de l'hémostase : anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, thrombolytiques.
17. Solutés de remplissage vasculaire.
18. Médicaments des troubles du rythme cardiaque.
19. Antiasthmatiques et antiallergiques.
20. Anti-inflammatoires.
21. Médicaments de la goutte.
22. Antidiabétiques : antidiabétiques oraux et insulines.
23. Sulfamides antibactériens et associations.
24. Lactames.
25. Macrolides et apparentés.
26. Cyclines.
27. Aminosides.
28. Glycopeptides.
29. Quinolones.
30. Antituberculeux.
31. Antirétroviraux.
32. Antiviraux actifs contre les virus des hépatites, les virus grippaux et les virus du groupe herpès.
33. Antifongiques par voie générale.
34. Antiprotozoaires intestinaux et anthelminthiques intestinaux.
35. Antimalariques.
36. Médicaments de l'ulcère gastro-duodéal.
37. Antiémétiques.
- ** 38. Immunosuppresseurs.
39. Facteurs de croissance hématopoïétiques. Cytokines et antagonistes.
40. Médicaments des dysfonctionnements thyroïdiens.
41. Normolipémiants.
42. Anticancéreux : classification et mécanismes d'action, principes de leur utilisation thérapeutique et traitements associés.

À noter que les traitements associés (thérapeutiques adjuvantes) sont traités dans d'autres sous-sections de la Section V.

43. Médicaments de l'ostéoporose.

Effets toxiques des médicaments :

44. Méthodes d'évaluation de la toxicité d'un médicament.

45. Toxicologie systémique : mécanismes et manifestations d'une action toxique hématologique, hépatique, rénale, cardio-vasculaire ou pulmonaire.

46. Toxicologie des psychotropes : lithium, benzodiazépines, carbamates, neuroleptiques, antidépresseurs.

47. Toxicologie des antalgiques : salicylés, paracétamol et morphinomimétiques.

48. Médicaments cardiotoxiques : digoxine, chloroquine.

49. Principes généraux des méthodes de traitement des intoxications. Antidotes.

Mise en forme et valorisation du médicament :

50. Stérilisation et conditionnement aseptique des médicaments.

51. Formes à libération conventionnelle destinées aux voies orale et parentérale.

52. Formes à libération et/ou distribution modifiées destinées aux voies orale et parentérale.

53. Préparations de nutrition parentérale.

54. Formes destinées aux voies nasale et pulmonaire.

55. Formes destinées aux voies cutanée (y compris transdermique) et oculaire.

**** Principes de production et d'utilisation des :**

**** 56. Médicaments dérivés du plasma : albumine, facteurs de l'hémostase et immunoglobulines.**

**** 57. Vaccins : hépatite B, ROR (rubéole-oreillons-rougeole), tétanos, grippe.**

**** 58. Anticorps monoclonaux.**

**** 59. Cellules souches hématopoïétiques.**

Les épreuves de QCM et d'exercices d'application portent sur l'ensemble du programme défini dans les sections I à V.

Les dossiers thérapeutiques et biologiques pouvant inclure des questions rédactionnelles de connaissances générales (QRCG) portent sur les sections II, III, IV et V.

Les valeurs biologiques pouvant être demandées dans les dossiers thérapeutiques et biologiques ne concernent que les adultes. Ce sont celles éditées par le Conseil scientifique en pharmacie.

Valeurs biologiques usuelles humaines

UNITÉS DU SYSTÈME INTERNATIONAL (SI) ET CORRESPONDANCES

ABRÉVIATIONS DES MILIEUX DANS LESQUELS LES CONSTITUANTS ONT ÉTÉ DOSÉS

Se : Sérum; Pl : Plasma; LCR : Liquide céphalorachidien dU : Urines de 24 h; Sg : Sang veineux; SgA : Sang artériel

DES ABRÉVIATIONS PEUVENT ÊTRE PLACÉES ENTRE PARENTHÈSES

(H) : Homme; (F) : Femme

(8 h) : Prélèvement réalisé à 8 heures

SYMBOLES DES MULTIPLES ET SOUS-MULTIPLES UTILISÉS DANS LA LISTE DES VALEURS USUELLES

G : giga = 10^9 ; T : téra = 10^{12}

m : milli = 10^{-3} ; μ : micro = 10^{-6} ; n : nano = 10^{-9} ; p : pico = 10^{-12} ; f : femto = 10^{-15}

Nota bene : Les valeurs biologiques usuelles humaines doivent être connues dans les deux systèmes d'unités.

CONSTITUANTS AZOTÉS NON PROTÉIQUES

(H)	Se ou Pl Créatinine	60 – 115 $\mu\text{mol/L}$	7 – 13 mg/L
(F)	Se ou Pl Créatinine	45 – 105 $\mu\text{mol/L}$	5 – 12 mg/L
(H)	Se ou Pl Urate	180 – 420 $\mu\text{mol/L}$	30 – 70 mg/L
(F)	Se ou Pl Urate	150 – 360 $\mu\text{mol/L}$	25 – 60 mg/L
	Se ou Pl Urée	2,5 – 7,5 mmol/L	0,15 – 0,45 g/L
(H)	dU Créatinine	10 – 18 mmol	1100 – 2000 mg
(F)	dU Créatinine	9 – 12 mmol	1000 – 1350 mg
	dU Urate	2,4 – 4,8 mmol	400 – 800 mg
	dU Urée	300 – 500 mmol	18 – 30 g
Clairance rénale mesurée de la créatinine relative à la surface corporelle de référence (1,73 m ²)		1,50 – 2,30 mL/s	90 – 140 mL/min

ÉLECTROLYTES - ÉLÉMENTS MINÉRAUX

Pl Sodium	135 – 145 mmol/L	
Pl Potassium	3,5 – 4,5 mmol/L	
Pl Chlorure	95 – 105 mmol/L	
Pl Bicarbonate	23 – 27 mmol/L	
Pl Osmolalité	295 – 310 mmol/kg d'eau	295 – 310 mOsm/kg d'eau
Pl Ammonium	25 – 40 $\mu\text{mol/L}$	0,45 – 0,70 mg/L
Se ou Pl Calcium	2,20 – 2,60 mmol/L	88 – 104 mg/L
Se ou Pl Fer	10 – 30 $\mu\text{mol/L}$	0,55 – 1,65 mg/L
Se ou Pl Saturation de la transferrine	0,20 – 0,40	20 – 40 %
Se ou Pl Phosphate (inorganique)	0,80 – 1,40 mmol/L	25 – 45 mg/L (exprimé en P)
dU Calcium	2,5 – 8,0 mmol	100 – 320 mg

ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

SgA pH (à 37°C)	7,35 – 7,45	
SgA pCO ₂		35 – 45 mmHg
SgA pO ₂		80 – 100 mmHg
SgA Oxyhémoglobine/Hémoglobine totale (SaO ₂)	0,94 – 1,00	94 – 100 %
SgA Bicarbonate	23 – 27 mmol/L	
SgA CO ₂ total	25 – 30 mmol/L	

ENZYMES

Les valeurs usuelles des activités enzymatiques sont très variables selon les techniques utilisées et dépendent notamment de la température de détermination. Les valeurs retenues ici correspondent aux résultats obtenus par les méthodes de référence IFCC à 37°C.

Limites supérieures de référence	Hommes	Femmes
Se Alanine aminotransférase (ALAT, TGP)	< 45 UI/L	< 34 UI/L
Se Aspartate aminotransférase (ASAT, TGO)	< 35 UI/L	< 35 UI/L
Se Créatine kinase (CK)	<171 UI/L	< 145 UI/L
Se Gamma glutamyltransférase (GGT)	< 55 UI/L	< 38 UI/L
Se Lactate déshydrogénase (LDH)	< 248 UI/L	< 248 UI/L

GLUCOSE ET MÉTABOLITES DÉRIVÉS

Pl Glucose	3,90 – 5,50 mmol/L	0,70 – 1,00 g/L
Pl Lactate	0,50 – 2,0 mmol/L	45 – 180 mg/L
LCR Glucose	2,50 – 3,50 mmol/L	0,45 – 0,65 g/L

HÉMOGLOBINE ET DÉRIVÉS

(H)Sg Hémoglobine		130 – 170 g/L
(F)Sg Hémoglobine		120 – 160 g/L
Sg Hémoglobine A2 / Hémoglobine totale	< 0,035	< 3,5 %
Sg Hémoglobine A1c / Hémoglobine totale	< 0,06	< 6 %
Se ou Pl Bilirubine totale	< 17 µmol/L	< 10 mg/L
Se ou Pl Bilirubine conjuguée	0 µmol/L	0 mg/L
Se ou Pl Bilirubine non conjuguée	< 17 µmol/L	< 10 mg/L

HORMONES

Se ou PI Tétraiodothyronine libre (T4L)	10 – 23 pmol/L	8 – 18 ng/L
Se ou PI Hormone thyroïdienne (TSH)	1,8 – 36 pmol/L	0,3 – 6 mIU/L
PI (8 h) Cortisol total	275 – 555 nmol/L	100 – 200 µg/L
dU Cortisol libre	80 – 270 nmol	30 – 100 µg

LIPIDES ET LIPOPROTÉINES

Bilan lipidique normal chez un patient sans facteur de risque		
Se Cholestérol total	4,10 – 5,20 mmol/L	1,6 – 2,0 g/L
Se Triglycérides	0,40 – 1,70 mmol/L	0,35 – 1,50 g/L
Se Cholestérol HDL	> 1,0 mmol/L	> 0,40 g/L
Se Cholestérol LDL	< 4,1 mmol/L	< 1,60 g/L

Objectifs thérapeutiques :	Valeurs attendues du cholestérol LDL		
En présence d'un seul facteur de risque	< 4,9	mmol/L	< 1,90 g/L
En présence de 2 facteurs de risque	< 4,1	mmol/L	< 1,60 g/L
En présence de plus de 2 facteurs de risque	< 3,4	mmol/L	< 1,30 g/L
En cas d'antécédent cardiovasculaire	< 2,6	mmol/L	< 1,00 g/L

PROTÉINES

Se Protéines		65 – 80 g/L
LCR Protéines		0,15 – 0,30 g/L
Se Haptoglobine		1 – 3 g/L
Se orosomucoïde (α1 glycoprotéine acide)		0,4 – 1,3 g/L
Se Protéine C Réactive (CRP)		< 5 mg/L
Se Transferrine		2 – 4 g/L
(H) Se Ferritine		20 – 250 µg/L
(F) Se Ferritine		15 – 150 µg/L
Se Immunoglobulines A (IgA)		0,80 – 3,60 g/L
Se Immunoglobulines G (IgG)		7 – 15 g/L
Se Immunoglobulines M (IgM)		0,5 – 2,3 g/L

PROTÉINOGRAMME

Se Albumine		38 – 48 g/L
Se α 1 globulines		1 – 3 g/L
Se α 2 globulines		4 – 9 g/L
Se β globulines		5 – 10 g/L
Se γ globulines		7 – 15 g/L

HÉMOSTASE

Sg Temps de saignement		
- technique d'Ivy trois points		2 – 4 min
- technique d'Ivy incision		4 – 8 min
PI Temps de céphaline avec activateur (rapport malade/témoin)		0,80 – 1,20
PI Activité du complexe prothrombinique (taux de prothrombine)		70 – 130 %
PI Fibrinogène		2 – 4 g/L
Sg Plaquettes	150 – 450 G/L	

HÉMATOLOGIE CELLULAIRE

(H) Sg Vitesse de sédimentation érythrocytaire (1 h)		2 – 5 mm
(F) Sg Vitesse de sédimentation érythrocytaire (1 h)		3 – 7 mm
(H) Volume globulaire par kg de masse corporelle		30 mL
(F) Volume globulaire par kg de masse corporelle		26 mL

HÉMOGRAMME**NUMÉRATION GLOBULAIRE (ADULTE)**

(H) Sg Erythrocytes	4,5 – 5,7 T/L	
(F) Sg Erythrocytes	4,2 – 5,2 T/L	
(H) Sg Hématocrite	0,42 – 0,54	42 – 54 %
(F) Sg Hématocrite	0,37 – 0,47	37 – 47 %
(H) Sg Hémoglobine		130 – 170 g/L
(F) Sg Hémoglobine		120 – 160 g/L
Sg CCMH		32 – 35 %
Sg TCMH		27 – 32 pg
Sg VGM	80 – 100 fL	
Sg Réticulocytes	20 – 80 G/L	
Sg Leucocytes	4,0 – 10,0 G/L	

FORMULE LEUCOCYTAIRE ET POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES (ADULTE)

	Concentration absolue	
Polynucléaires neutrophiles	2 – 7,5 G/L	
Polynucléaires éosinophiles	0,04 – 0,5 G/L	
Polynucléaires basophiles	< 0,10 G/L	
Lymphocytes	1 – 4 G/L	
Monocytes	0,2 – 1 G/L	
Lymphocytes T CD4	0,5 – 1,6 G /L	
Lymphocytes T CD8	0,4 – 0,8 G/L	

Avant-propos

La collection d'ouvrages pédagogiques **Objectif Internat Pharmacie** a pour but de proposer à l'étudiant des fiches apportant **de façon condensée tous les éléments nécessaires pour une préparation optimale** au concours de l'internat de Pharmacie en s'appuyant sur les connaissances habituellement demandées dans les différentes épreuves de l'examen : QCM, exercices, dossiers biologiques et thérapeutiques.

Pour préparer efficacement ces épreuves, chaque ouvrage de la collection propose des **fiches de synthèse en conformité stricte avec les items du programme du concours**.

Les fiches sont intégralement rédigées par les enseignants des facultés de Pharmacie pour le domaine du programme considéré. Le contenu pédagogique de chaque ouvrage est validé par l'Association nationale des enseignants ou par le Groupe pédagogique national représentant la discipline. Cette particularité rédactionnelle lui confère un caractère d'unicité pédagogique.

Pour chaque *item* du programme, l'étudiant pourra trouver les éléments indispensables à mémoriser grâce à des notes, des encadrés, des algorithmes et des tableaux de synthèse permettant l'assurance de posséder les meilleures connaissances actualisées et suffisantes pour une préparation réussie au concours dans les meilleures conditions pédagogiques avec la certitude d'aucune impasse.

Autant que possible, dans cette première édition, des liens transversaux avec les *items* des autres disciplines ont été référencés afin de faciliter l'articulation des fiches intra- et *inter-items*; ces liens seront donc très sensiblement augmentés lors de la publication de la totalité des ouvrages.

Cette collection d'ouvrages offre à l'étudiant – candidat (ou non) au concours – un moyen efficace de réviser de manière synthétique l'enseignement dispensé dans l'ensemble des facultés de Pharmacie.

Note aux lecteurs

Cet ouvrage s'adresse aux étudiants de Pharmacie qui préparent le concours national de l'internat mais également à tous les étudiants en santé désireux d'approfondir leurs connaissances en hématologie, en immunologie et en biothérapie. Chaque question du concours a été rédigée et relue par des enseignants d'hématologie, d'immunologie et de biothérapie des UFR de pharmacie. Nous avons cherché à vous apporter des connaissances à la fois synthétiques mais complètes. Certaines notions sont plus approfondies et sont hors champ de connaissances pour le concours de l'internat. Dans un souci de clarté, ces notions portent la mention «**Pour information**». À l'inverse, certaines notions sont indispensables à connaître et sont précédées de la mention «**À noter**». De plus, nous avons identifié des mots ou des notions importantes qui apparaissent en italique dans le texte.

Certaines questions portant sur les médicaments peuvent être également traitées dans l'ouvrage de pharmacologie. Afin de tester l'acquisition de vos connaissances, une banque de QCM en lien avec chaque question est à votre disposition. Dans cette nouvelle édition, des chapitres d'immunologie ont été rajoutés ainsi que quelques dossiers clinico-biologiques représentatifs des dossiers du concours avec leur correction pour vous permettre de mieux appréhender les attendues de cette épreuve.

L'hématologie, l'immunologie et les biothérapies sont des disciplines passionnantes et nous espérons au travers de ces différents sujets vous faire partager le plaisir que nous avons à vous enseigner ces disciplines.

Recommandations pour les réponses aux cas cliniques

Afin d'optimiser vos réponses aux cas cliniques avec vos connaissances et ainsi obtenir le maximum de points au concours de l'internat de pharmacie, nous vous proposons quelques conseils :

- 1 :** Lire le sujet en intégralité avant de commencer à rédiger vos réponses.
- 2 :** Lorsque des valeurs biologiques sont présentes dans le dossier, indiquer systématiquement les valeurs normales avec les unités et interpréter le résultat.
- 3 :** Lorsque vous commentez des résultats d'examen biologique, utiliser le vocabulaire spécifique (exemple : indiquer « thrombopénie » et non « plaquettes diminuées », « hypogammaglobulinémie » et non « diminution des anticorps »).
- 4 :** Si vous devez réaliser des calculs, écrire les formules (exemples : VGM (Ht/GR), CCMH (Hb/Ht...)).
- 5 :** En cas d'anémie, si vous le pouvez, calculer les constantes érythrocytaires, indiquer les valeurs normales et interpréter le résultat.
- 6 :** Pour la formule leucocytaire, interpréter systématiquement les résultats en valeurs absolues après les avoir calculés si la formule est indiquée en pourcentage.
- 7 :** Lorsque vous discutez la réalisation d'examens biologiques, il est important de mentionner :
 - _ la nature du prélèvement biologique : plasma, sérum, sang total, moelle osseuse...;
 - _ sur quel type de tube le prélèvement doit être effectué : EDTA, citrate, tube sec...;
 - que les examens de biologie moléculaire somatiques nécessitent d'avoir le consentement éclairé et écrit du patient;
 - si le prélèvement doit être réalisé dans des conditions particulières : avant une transfusion, le matin, à jeun...
- 8 :** Si cela est pertinent, ne pas oublier d'évoquer les diagnostics différentiels en donnant les arguments d'exclusion.
- 9 :** Lors de l'évocation d'un diagnostic, justifier votre réponse en vous basant sur les données épidémiologiques, les antécédents personnels ou familiaux du patient et les données cliniques, biologiques et paracliniques présents dans l'énoncé.
- 10 :** Ne pas utiliser d'abréviation pour le diagnostic mais indiquer le nom de la pathologie en entier.
- 11 :** Si certaines erreurs dans vos réponses sont susceptibles d'entraîner le décès du patient ou un retard de prise en charge, des points négatifs pourraient être attribués.
- 12 :** Un cas clinique comporte toujours plusieurs questions. Il est donc important de répondre en utilisant les mots-clés et les notions importantes qui figurent très certainement dans les grilles de correction.
- 13 :** Soyez précis dans vos réponses en veillant à répondre à la question posée et soignez votre écriture pour faciliter la correction.

Dernier conseil : il est important de connaître les notions de physiopathologie, cela vous permettra de comprendre, et donc de mieux retenir, les signes cliniques et biologiques des pathologies, les examens (biologiques ou autres) à réaliser pour les diagnostiquer et les thérapeutiques à mettre en œuvre.

I

Sciences de la vie

SOMMAIRE

SCIENCES DE LA VIE

ITEM 24.1	Physiologie des lignées myéloïdes : hématopoïèse	4
ITEM 24.2	Physiologie des lignées myéloïdes : la lignée érythroïde	7
ITEM 24.3	Physiologie des lignées myéloïdes : les lignées granulocytaire et monocyttaire	11
ITEM 24.4	Physiologie des lignées myéloïdes : la lignée mégacaryocytaire	14
ITEM 25	Groupes ABO, système Rhésus et Kell	16
ITEM 26.1	Physiologie et exploration de l'hémostase primaire	21
ITEM 26.2	Physiologie de la coagulation	25
ITEM 26.3	Physiologie de la fibrinolyse	29
ITEM 27	Structure et propriétés des immunoglobulines	32
ITEM 28	Immunité innée et inflammation	36
ITEM 29	Complexe majeur d'histocompatibilité et présentation de l'antigène	40
ITEM 30.1	Organes du système immunitaire	44
ITEM 30.2	Cellules de la réponse immunitaire innée	49
ITEM 30.3	Cellules de la réponse immunitaire adaptative	53
ITEM 31.1	Réponse immunitaire humorale	55
ITEM 31.2	Réponse immunitaire cellulaire	58

Section II

Sciences de la vie

Physiologie des lignées myéloïdes : hématopoïèse

GÉNÉRALITÉS

Les cellules sanguines représentent des éléments terminaux différenciés (sauf lymphocytes et monocytes) et fonctionnels, à durée de vie limitée (polynucléaires neutrophiles 24 heures, plaquettes 7 jours, hématies 120 jours). Physiologiquement, leur nombre est constant dans le sang, ce qui implique leur renouvellement perpétuel. L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes qui assurent le remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines pour maintenir constante la numération sanguine.

LOCALISATION

Le sang est produit dès le 21^e jour de l'embryogenèse dans la région para-aortique puis entre le 2^e et le 7^e mois dans le foie et la rate, puis dans la moelle osseuse. Après la naissance, la moelle osseuse est le site exclusif de la production sanguine. Chez l'enfant, le tissu hématopoïétique est localisé dans tous les os puis il est remplacé progressivement par le tissu adipeux dans les os longs. Ainsi, chez l'adulte, les trois quarts de la moelle osseuse hématopoïétique sont localisés dans les os plats (bassin, sternum, crâne), les extrémités proximales des os longs (fémur, humérus) et les vertèbres (figure II-24.1.1, zones foncées).

La myélopoïèse (production des hématies, plaquettes, leucocytes à l'exception des lymphocytes) et la lymphopoïèse B se

déroulent dans la moelle osseuse, la lymphopoïèse T dans le thymus qui involue progressivement après la naissance.

DIFFÉRENTS COMPARTIMENTS

L'hématopoïèse comprend plusieurs compartiments organisés de façon pyramidale qui présentent différentes caractéristiques (figure II-24.1.2) :

► les cellules souches hématopoïétiques (CSH) :

- population minoritaire,
- capacité d'autorenouveaulement,
- multipotentes (capables de reconstituer à long terme toutes les cellules de l'hématopoïèse),
- majoritairement quiescentes,
- capacité de différenciation en progéniteurs immatures,
- non identifiables morphologiquement (en cytologie optique),
- identifiables par des cultures à long terme,
- non engagées dans une lignée,
- expression de l'antigène de membrane *CD34* qui disparaît dans les cellules différenciées,
- capables de migrer dans la circulation sanguine ;

► les progéniteurs :

- population restreinte (mais en quantité plus importante que les CSH),
- non identifiables morphologiquement (en cytologie optique),

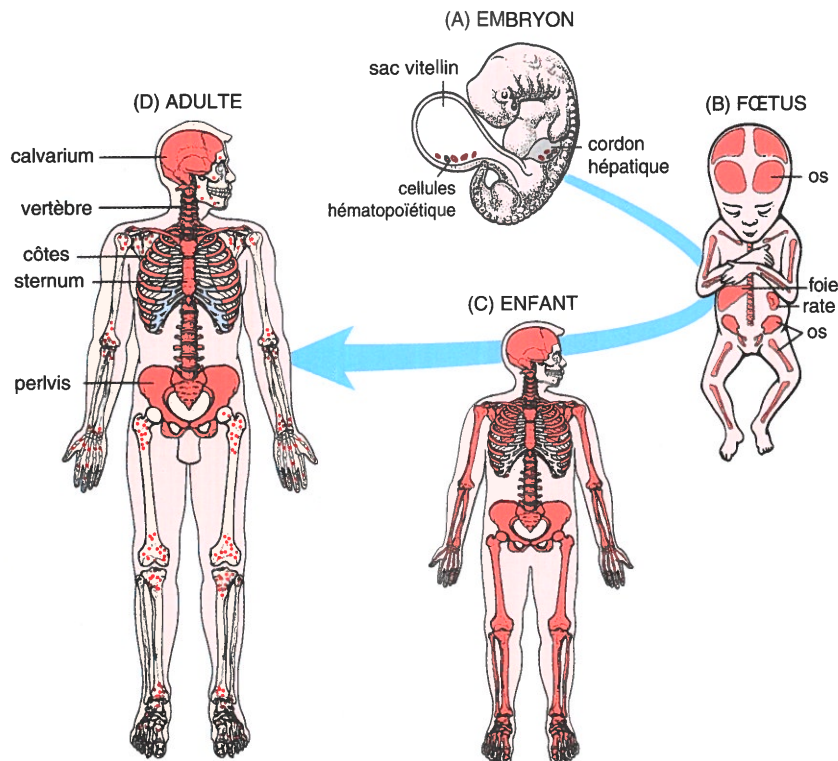
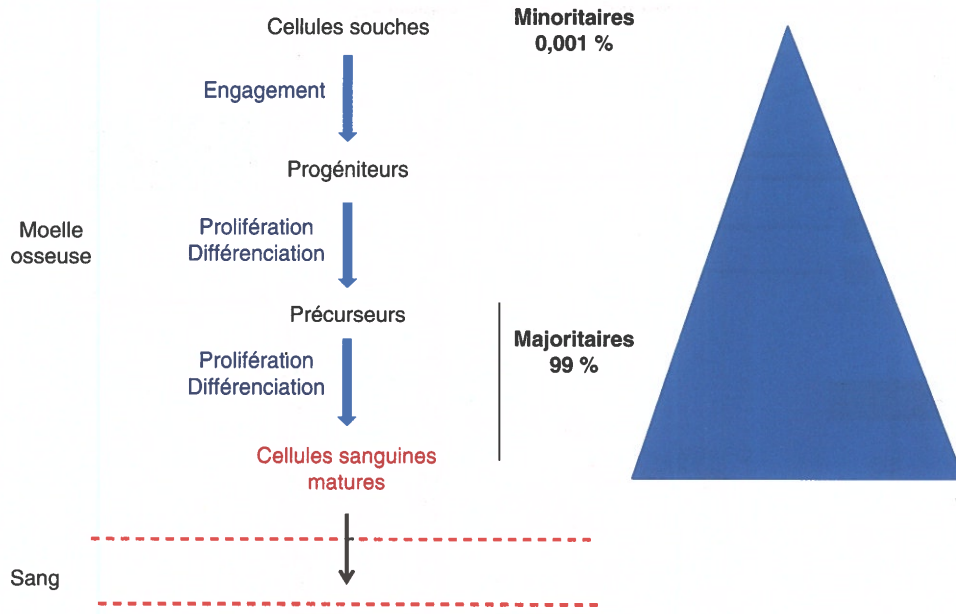


Figure II-24.1.1 Localisation de l'hématopoïèse en fonction de l'âge.

Source : D'après Damjanov I, et al. *Pathology for the Health Professions*. 6^e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2022.



Lignée cellulaire : ensemble de cellules à des stades de maturation différents, qui aboutissent à une même cellule terminale

Figure II-24.1.2 Différents compartiments de l'hématopoïèse et pyramide de maturation.

- cellules souches engagées dans une ou plusieurs voies de différenciation,
- identifiables par des tests de clonogénicité (capacité à former des colonies en milieu semi-solide);
- **les précurseurs et cellules matures :**
- population majoritaire,
- reconnaissables en cytologie optique,
- cellules différenciées engagées dans une seule lignée.

Au terme de leur différenciation, les précurseurs deviennent des cellules spécialisées qui quittent le compartiment médullaire et rejoignent la circulation sanguine par migration transendothéliale.

L'hématopoïèse peut être représentée sous forme pyramidale étant donné la présence d'étapes de prolifération et de différenciation entre chaque compartiment.

Le terme « lignée cellulaire » correspond à l'ensemble des cellules à des stades de maturation différents qui aboutissent à une même cellule terminale.

RÉGULATION

La production médullaire quotidienne est très importante (pour information : environ 200×10^9 hématies, 100×10^9 plaquettes et 50×10^9 polynucléaires neutrophiles). Sa régulation très complexe fait intervenir principalement des facteurs cellulaires (interactions avec les cellules stromales du microenvironnement, niche hématopoïétique pour les CSH) et moléculaires (facteurs de croissance hématopoïétiques [FCH]).

Les FCH agissent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. On distingue les *facteurs de régulation de l'hématopoïèse précoce*, peu spécifiques de lignées (SCF, IL3, FLT3L...) et les *facteurs de différenciation terminale*, à action plus restreinte et plus tardive (EPO, TPO, G-CSF, GM-CSF, IL5...) (figure II-24.1.3).

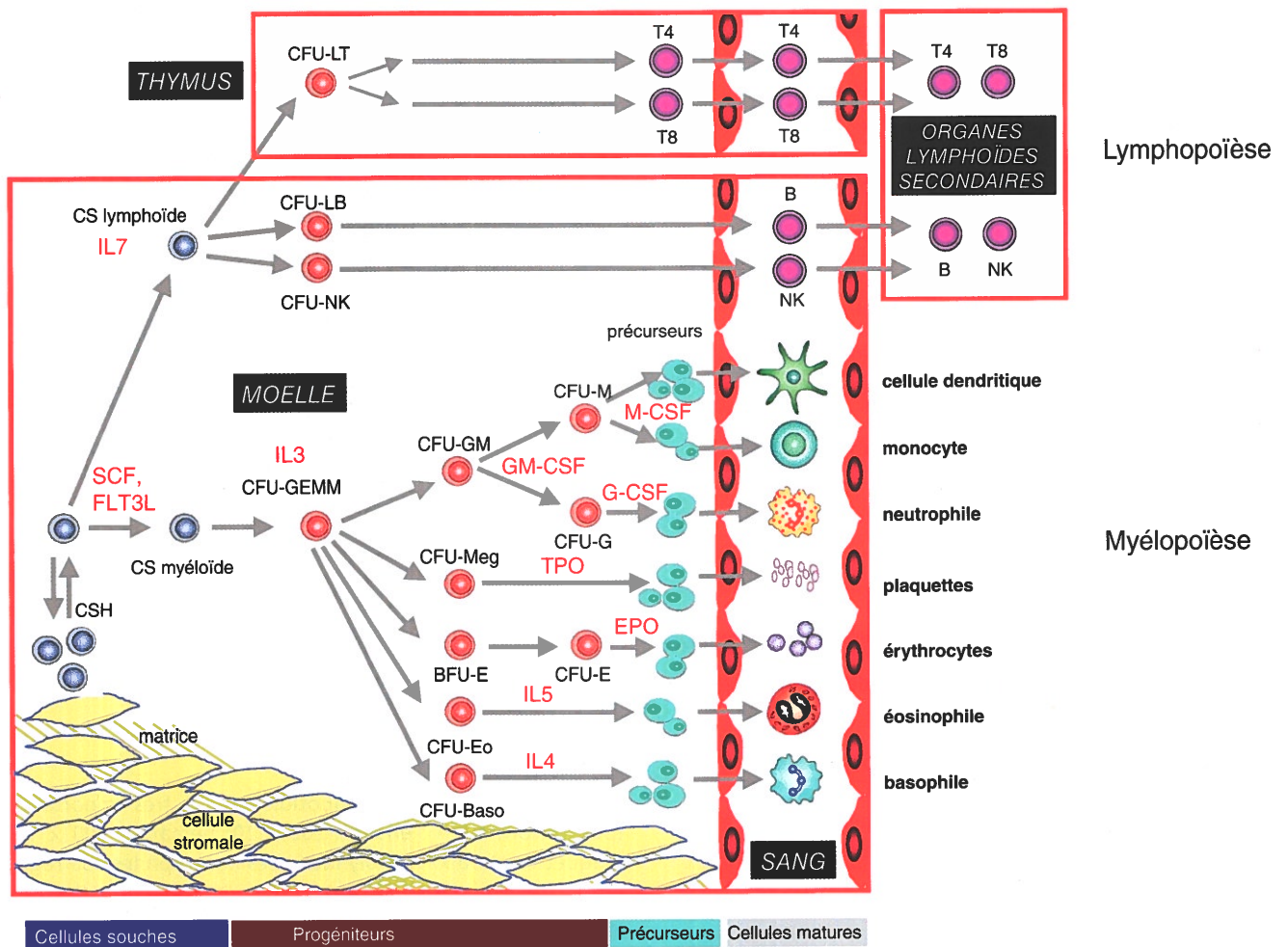


Figure II-24.1.3 Schéma récapitulatif de l'hématopoïèse.

Source : D'après Société française d'hématologie. *Hématologie*. 4^e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2021.

QCM

QCM 1

À propos des cellules souches hématopoïétiques, donner la (les) réponse(s) exacte(s) :

- A. Elles sont majoritaires dans la moelle osseuse
- B. Elles sont multipotentes
- C. Elles sont capables d'autorenouvellement et de différenciation
- D. Elles sont engagées dans une lignée cellulaire
- E. Elles sont identifiables morphologiquement

QCM 2

À propos des méthodes d'études des différents compartiments de l'hématopoïèse, donner la (les) réponse(s) exacte(s) :

- A. Les tests clonogéniques permettent l'identification des précurseurs
- B. L'analyse microscopique permet d'identifier les progéniteurs

C. L'analyse microscopique permet d'identifier les précurseurs

D. Les cultures à long terme permettent l'identification des cellules souches

E. Les tests permettent l'identification des progéniteurs

QCM 3

À propos de l'hématopoïèse physiologique chez l'adulte, donner la (les) réponse(s) exacte(s) :

- A. Toutes les cellules sanguines sont produites dans la moelle osseuse
- B. Les cellules souches hématopoïétiques ne migrent jamais dans le sang circulant
- C. Les progéniteurs hématopoïétiques sont toujours engagés dans une seule lignée cellulaire
- D. Les tests clonogéniques permettent l'identification des précurseurs
- E. Les précurseurs hématopoïétiques sont majoritaires dans la moelle osseuse

Physiologie des lignées myéloïdes : la lignée érythroïde

Les globules rouges (encore appelés érythrocytes ou hématies) sont les cellules *les plus abondantes* de la circulation sanguine.

MORPHOLOGIE-STRUCTURE

L'hématie est une cellule qui a perdu son noyau, de forme *biconcave* d'environ 7 μm de diamètre permettant la *déformabilité* cellulaire. Elle comprend 3 constituants principaux : la membrane plasmique et, dans le cytoplasme, l'hémoglobine et les enzymes nécessaires à la glycolyse intraérythrocytaire.

MEMBRANE PLASMIQUE

Elle est composée de protéines insérées dans une bicouche phospholipidique (phospholipides et cholestérol) et stabilisées par le cytosquelette, support de la flexibilité et de la solidité de l'hématie. Le cytosquelette comprend la spectrine organisée en tétramères liés entre eux par l'actine et la protéine 4.1. Il est fixé par l'ankyrine à l'extrémité cytoplasmique de la protéine transmembranaire « bande 3 » (figure II-24.2.1). Des anomalies des protéines membranaires et des lipides peuvent déstabiliser la bicouche lipidique, modifier la forme et la déformabilité de l'hématie, induisant leur destruction prématurée (hémolyse) (sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard, voir Section IV, Item 22).

HÉMOGLOBINE

L'hémoglobine est constituée de 4 chaînes polypeptidiques et de 4 molécules d'hème. Chaque molécule d'hème est constituée d'une molécule de protoporphyrine avec, au centre, un ion ferreux (Fe^{2+}). L'oxygène se fixe au fer de manière réversible. À l'état saturé, une molécule d'hémoglobine peut donc fixer 4 molécules d'oxygène. La poche centrale entre les 4 sous-unités permet la fixation du 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) à l'état désoxygéné (figure II-24.2.2). Le 2,3-DPG est issu de la glycolyse.

L'expression des chaînes de globine est fonction de l'âge, ce qui a pour conséquence une constitution de l'hémoglobine

variable au cours de la vie. Ainsi, l'embryon, le nouveau-né et l'adulte n'ont pas les mêmes types et proportions d'hémoglobine (figure II-24.2.3).

ENZYMES

Les hématies ont besoin, d'une part, de fabriquer l'énergie nécessaire pour *maintenir leur forme biconcave en évitant l'hyperhydratation* (résultant de la pression oncotique exercée par l'hémoglobine) et, d'autre part, de *lutter contre l'oxydation notamment du fer et de la globine*. Cette énergie est exclusivement fournie par la *glycolyse intraérythrocytaire*.

Le glucose est transformé en glucose-6-phosphate qui est catabolisé par deux voies métaboliques : la voie principale anaérobie et la voie accessoire. La voie principale permet la production d'ATP et de NADH réduit et la voie accessoire de NADPH réduit par des cascades enzymatiques

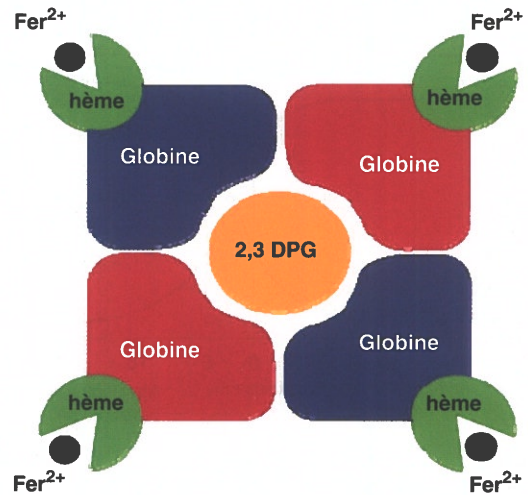


Figure II-24.2.2 Structure de l'hémoglobine.

Source : D'après *Hématologie*, 4^e édition, Société française d'Hématologie, © Elsevier Masson SAS, 2021.

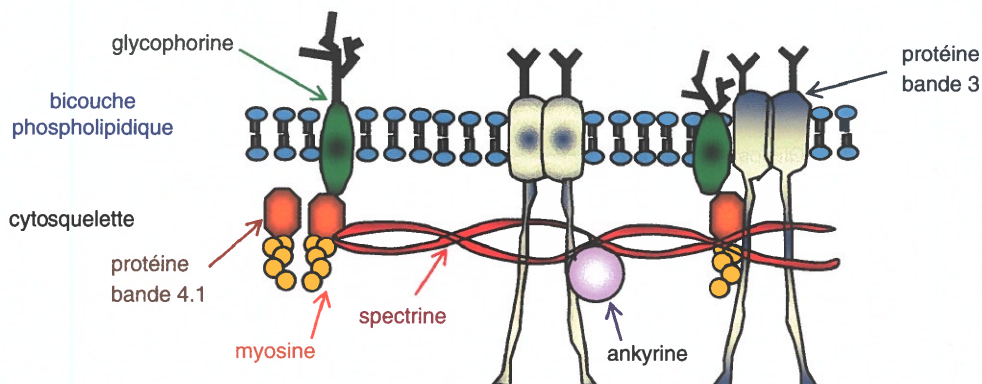


Figure II-24.2.1 Structure de la membrane érythrocytaire.

Source : D'après *Hématologie*, 4^e édition, Société française d'Hématologie, © Elsevier Masson SAS, 2021.

faisant intervenir, respectivement, la *pyruvate kinase* (PK) et la *glucose-6-phosphate déshydrogénase* (G6PD) (figure II-24.2.4). L'ATP produit maintient la pression osmotique de la cellule en fournissant l'énergie aux pompes à sodium de l'hématie nécessaire au maintien du cytosquelette et au renouvellement des lipides membranaires. Le NADH et le NADPH réduits, coenzymes de méthémoglobines réductases qui réduisent la méthémoglobine inactive (fer ferrique Fe^{3+}) en hémoglobine, permettent le maintien de l'hème à l'état fonctionnel (fer ferreux Fe^{2+}). De plus, le NADPH réduit, coenzyme de la glutathion réductase, a pour rôle d'éviter l'oxydation de la globine et des protéines structurales.

Tout déficit en G6PD ou PK pourra entraîner un déficit dans la glycolyse intraérythrocytaire à l'origine d'une hémolyse (voir Section IV, Item 22).

FONCTION DES HÉMATIES

L'hémoglobine permet le *transport de l'oxygène* (fixé sur le fer) des poumons vers les tissus et d'une partie du gaz carbonique (CO_2) (fixé sur les groupements latéraux) des tissus vers

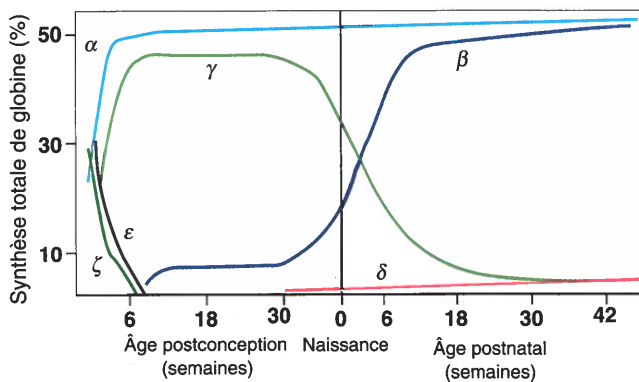
les poumons. Le 2,3-DPG régule l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène qui augmente dans les poumons et diminue dans les tissus (compétition entre l'oxygène et le 2,3-DPG). La courbe de dissociation de l'oxygène (saturation de l'oxygène en fonction de la pression partielle en oxygène) se déplace vers la droite lorsque l'affinité pour l'oxygène diminue et vers la gauche lorsqu'elle augmente.

CYCLE DE VIE DES HÉMATIES

ÉRYTHROPOÏÈSE

L'érythropoïèse comprend plusieurs compartiments organisés de façon pyramidale : les **progéniteurs érythroïdes**, **BFU-E** (Burst-Forming Unit Erythroid) et **CFU-E** (Colony Forming-Unit Erythroid) et les **précurseurs** qui sont, successivement, le proérythroblaste, les érythroblastes basophiles, polychromatophiles et acidophiles. Après énucléation, les érythroblastes acidophiles deviennent des **réticulocytes** (hématies « jeunes » avec restes d'ARN), puis des hématies au bout de 2 jours. Un proérythroblaste donne 16 réticulocytes. La présence d'ARN résiduel permet d'identifier et de compter spécifiquement les réticulocytes (coloration au bleu de crésyl ou fluorescence détectée par cytométrie en flux). Le taux de réticulocytes circulant permet d'apprécier la production médullaire en globules rouges et traduit le **caractère régénératif ou non d'une anémie**. En effet, dans le cas d'une anémie régénérative, le taux de réticulocytes est augmenté, ce qui traduit une érythropoïèse médullaire efficace. L'érythropoïèse physiologique dure 7 jours.

L'**érythropoïétine** (EPO) est le principal facteur de croissance hématopoïétique de l'érythropoïèse. Elle est principalement synthétisée par les **cellules endothéliales péri-tubulaires du rein en réponse à une hypoxie cellulaire**. L'EPO agit essentiellement sur les proérythroblastes et les érythroblastes basophiles qui expriment le récepteur de l'EPO mais également sur les CFU-E. L'érythropoïèse, comme la production des autres lignées (méga-caryocytaire et granulocytaire), nécessite des **vitamines B9 (acide folique) et B12** indispensables à la synthèse d'ADN. Le fer est nécessaire exclusivement à l'érythropoïèse car il permet la **synthèse de l'hème**.



Embryon

Hb Gowers ($\zeta 2\epsilon 2$ et $\alpha 2\epsilon 2$)
Hb Portland ($\zeta 2\gamma 2$)

Nouveau né

HbA1 20 %
HbA2 0,5 %
HbF 80 %

Adulte

HbA1 97 %
HbA2 2,5 %
HbF < 1 %

Figure II-24.2.3 Cinétique d'expression des chaînes de globine et types d'hémoglobines en fonction de l'âge.

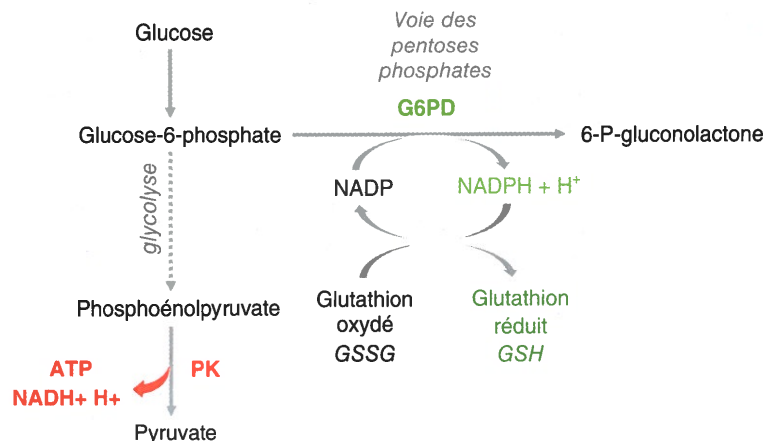


Figure II-24.2.4 Glycolyse intra-érythrocytaire

Le nombre de mitoses est régulé par le taux d'hémoglobine présent dans le cytoplasme des proérythroblastes. Ainsi, les mitoses s'arrêtent lorsque le taux d'hémoglobine est atteint. Il existe donc un équilibre entre la synthèse d'ADN (qui implique les vitamines B9 et B12) et la synthèse de l'hémoglobine (qui implique le fer).

Ainsi, une carence en vitamines B9 ou B12 entraîne une anémie macrocytaire (synthèse d'ADN perturbée mais synthèse de l'hémoglobine normale, donc arrêt des mitoses), une carence en fer une anémie microcytaire (synthèse d'ADN normale mais synthèse de l'hémoglobine perturbée, donc les mitoses continuent) (figure II-24.2.5).

HÉMOLYSE

La durée de vie des hématies est en moyenne de 120 jours au bout desquels le stock d'enzymes de la glycolyse s'épuise avec, pour conséquence, une hyperhydratation de l'hématie, qui perd sa forme biconcave et une altération de la membrane.

Les hématies devenues sphériques sont piégées dans les capillaires de la **moelle osseuse** et du **foie** puis phagocytées par les macrophages (la rate n'est pas un organe prépondérant de l'hémolyse physiologique). Physiologiquement, les hématies sont donc détruites par les macrophages (hémolyse tissulaire). Les **chaînes de globine** sont dégradées en **acides aminés**; le **fer** de l'hème est **recyclé**, c'est-à-dire capté par les macrophages et remis à disposition des érythroblastes lors de l'érythropoïèse; le noyau tétrapyrrolique de l'**hème** est transformé en biliverdine puis en **bilirubine** après transport plasmatique par l'albumine (« bilirubine libre »). La bilirubine est glycuconjuguée dans le foie (« bilirubine conjuguée ») et passe dans la bile. Elle est éliminée majoritairement par les fèces sous forme de stercobiline et de stercobilinogène et très partiellement par les urines après réabsorption, sous forme d'urobiline et d'urobilinogène. Ainsi, le taux de bilirubine libre plasmatique est proportionnel à la quantité d'hémoglobine libérée par hémolyse.

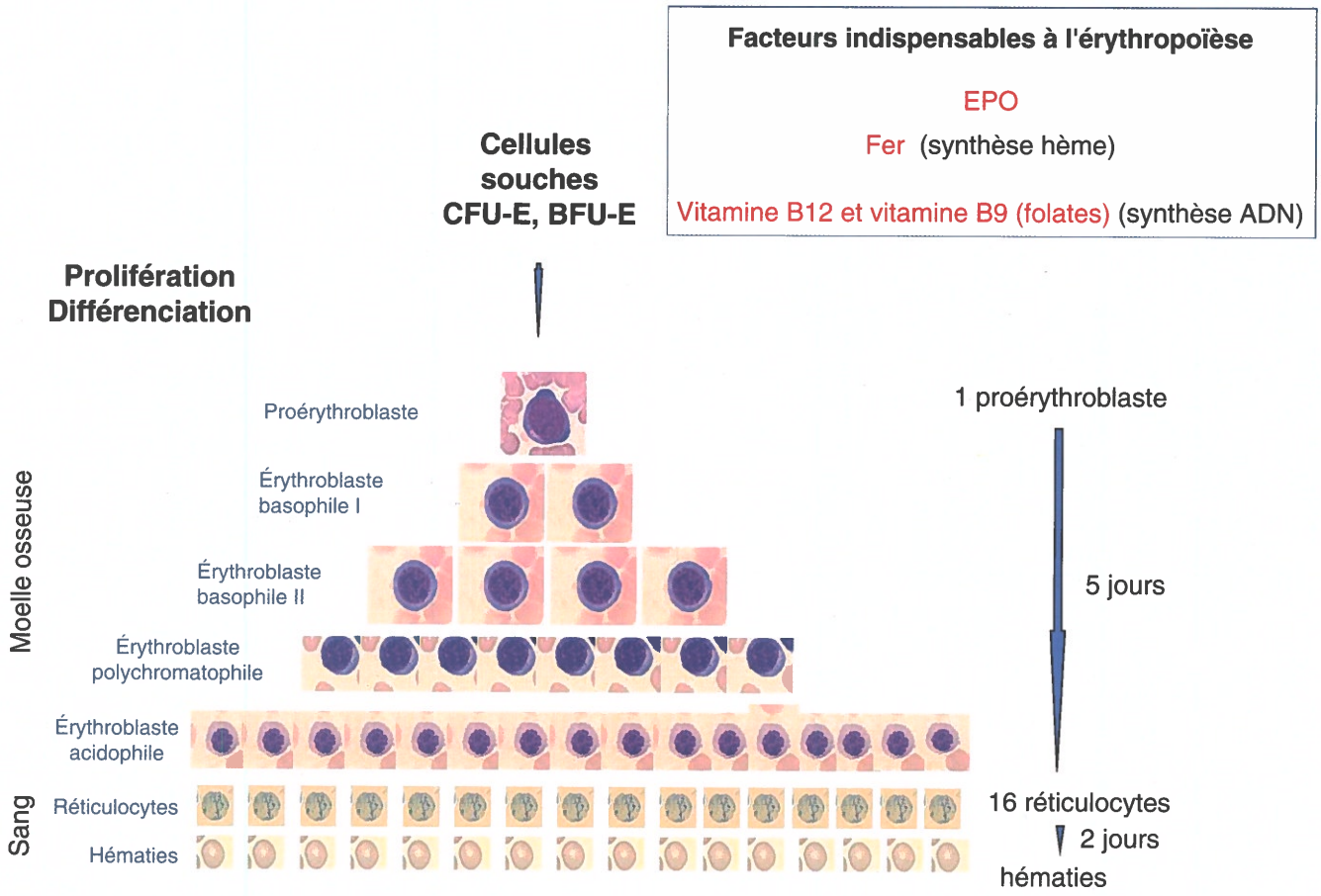


Figure II-24.2.5 Représentation schématique de l'érythropoïèse.

QCM

QCM 1

À propos de l'hémoglobine, donner la (les) réponse(s) exactes :

- A. Elle est formée de 2 chaînes polypeptidiques et de 2 groupements hème
- B. Chaque molécule d'hème contient un atome de fer sous forme Fe^{2+}
- C. L'hémoglobine A1 contient 2 chaînes α et 2 chaînes γ
- D. Chez l'adulte, l'hémoglobine A1 est majoritaire
- E. Chez le nouveau-né, l'hémoglobine F est majoritaire

QCM 2

À propos de l'érythropoïèse, donner la (les) réponse(s) exactes :

- A. Physiologiquement, chez l'adulte, l'érythropoïèse se déroule exclusivement dans la moelle osseuse
- B. La principale hormone régulant l'érythropoïèse est l'érythropoïétine
- C. Le taux sanguin d'érythropoïétine diminue en réponse à l'hypoxie
- D. En cas d'anémie, l'augmentation des réticulocytes dans le sang est un indicateur d'une érythropoïèse efficace
- E. Le récepteur à l'érythropoïétine est exprimé à la membrane des cellules rénales

QCM 3

À propos des hématies, donner la (les) réponse(s) exactes :

- A. Les hématies ont une durée de vie moyenne de 7 jours
- B. Leur vieillissement est dû à la dégradation de l'hémoglobine
- C. Leur vieillissement est dû à l'épuisement du stock d'enzymes de la glycolyse
- D. Leur vieillissement s'accompagne d'une altération de la membrane
- E. Une hématie sénescence devient biconcave et déformable

Physiologie des lignées myéloïdes : les lignées granulocytaire et monocytaire

LIGNÉE GRANULOCYTAIRE

Les granulocytes ou polynucléaires comprennent les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles. Les polynucléaires neutrophiles sont les plus abondants parmi les leucocytes sanguins avec des *valeurs normales chez l'adulte comprises entre 2 et 7,5 G/L*.

MORPHOLOGIE-STRUCTURE

Les polynucléaires ont un noyau bi- ou plurilobé et contiennent deux types de granulations cytoplasmiques : des granulations primaires et secondaires. Les granulations secondaires sont propres à chaque type de polynucléaires et définies par leur affinité pour divers colorants (neutrophiles, basophiles ou éosinophiles) (figure II-24.3.1).

Les polynucléaires neutrophiles possèdent des granulations riches notamment en myéloperoxydases, hydrolases et phosphatases alcalines, les polynucléaires éosinophiles en histaminase et les polynucléaires basophiles en histamine (liste non exhaustive).

FONCTIONS

POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES

Leur fonction essentielle est la défense antibactérienne non spécifique (immunité innée).

Des **facteurs chimiotactiques** (toxines, fragments bactériens, fractions du complément...) sont sécrétés par les bactéries et les leucocytes déjà présents sur le site infectieux. Les polynucléaires neutrophiles circulants s'insinuent entre les cellules endothéliales et vasculaires pour passer dans les tissus et rejoindre le site de l'infection par un processus appelé **diapédèse selon le gradient de chimioattractants**. Les bactéries recouvertes d'anticorps (opsonisées) sont alors **phagocytées**. La vacuole de phagocytose fusionne avec les granulations présentes dans le cytoplasme des polynucléaires et les bactéries sont détruites par accumulation de dérivés actifs oxygés.

nés. Ceux-ci sont issus de l'explosion oxydative dépendante de la NADPH oxydase et de la myéloperoxydase. Les bactéries sont ensuite digérées par des hydrolases (**digestion**). Cette explosion oxydative associée à la digestion conduit à la **bactéricidie**. Les polynucléaires meurent, libérant des facteurs chimiotactiques qui attirent d'autres neutrophiles. Ces cellules mortes participent à la formation du « pus ».

POLYNUCLÉAIRES ÉOSINOPHILES

Ils jouent un rôle dans la **défense antiparasitaire** (phagocytose des œufs de parasites [helminthes]) et la **neutralisation des réactions d'hypersensibilité immédiate** (allergie) par la libération d'histaminase. Ils ont également un rôle délétère dans de nombreux états pathologiques. En effet, ils peuvent provoquer des lésions tissulaires (cutanées, pulmonaires, neurologiques, cardiaques...) par libération des enzymes protéolytiques et des protéines contenues dans leurs granulations.

POLYNUCLÉAIRES BASOPHILES

Ils ont un rôle important dans les **réactions inflammatoires locales** et dans l'**hypersensibilité immédiate**. Le contact avec l'allergène par l'intermédiaire d'IgE présentes sur la membrane des polynucléaires basophiles/mastocytes provoque leur dégranulation avec libération d'histamine, de 5-hydroxytryptamine et d'IL-5 qui attire localement les polynucléaires éosinophiles.

GRANULOPOÏÈSE

PRODUCTION DES POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES

La granulopoïèse comprend plusieurs compartiments organisés de façon pyramidale : les progéniteurs, **CFU-GEMM** (Colony Forming Unit – Granulocyte Erythrocyte Monocyte Megacaryocyte) puis **CFU-GM** (Colony Forming Unit – Granulocyte Monocyte) et **CFU-G** (Colony Forming Unit –


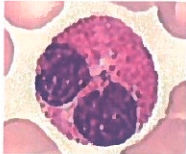
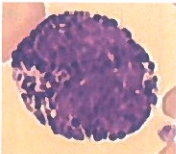
	Polynucléaire neutrophile	Polynucléaire éosinophile	Polynucléaire basophile
			
Taux	2–7,5 G/L (60 % des leucocytes de l'adulte)	0,04–0,5 G/L (1–3 % des leucocytes de l'adulte)	<0,1 G/L (0–1 % des leucocytes de l'adulte)
Taille	12–15 µm	12–17 µm	10–15 µm
Noyau	2 à 5 lobes	bilobé en bissac	2 à 3 lobes
Granulations	neutrophiles beige rosées	grande taille orangées	volumineuses bleu-noir

Figure II-24.3.1 Caractéristiques morphologiques des différents types de polynucléaires.

Granulocyte) et les précurseurs qui sont successivement le myéloblaste, le promyélocyte, le myélocyte et le métamyélocyte qui par maturation donnera le polynucléaire neutrophile (figure II-24.3.2).

La granulopoïèse dure environ 10 jours et comprend :

- **une phase de multiplication/différenciation** (myéloblastes, promyélocytes, myélocytes) ;
- **une phase de maturation sans division** (métamyélocytes et polynucléaires neutrophiles).

Le **GM-CSF** (*Granulocyte Macrophage Stimulating Factor*) et le **G-CSF** (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*) sont les principaux facteurs de croissance hématopoïétique de la granulopoïèse. Le **G-CSF**, produit par génie génétique, est utilisé en thérapeutique, principalement dans le traitement des neutropénies postchimiothérapie.

Une part importante des PNN formés restent en réserve quelques jours (3 à 5 jours) dans le compartiment médullaire et seront mobilisables rapidement en cas de besoin aigu.

Les polynucléaires neutrophiles ont une durée de vie de 24 heures dans le sang. Ils sont répartis en **pool circulant (quantifié par la numération leucocytaire)** et en **pool marginé** adhérent à la paroi des vaisseaux. Les polynucléaires du pool marginé redeviennent transitoirement circulants dans diverses circonstances (stress, exercice physique...). Lors d'une infection, ils passent dans les tissus pour exercer leur fonction antibactérienne.

PRODUCTION DES POLYNUCLÉAIRES ÉOSINOPHILES ET BASOPHILES

Au cours de l'éosinopoïèse après le stade CFU-GEMM, les progéniteurs sont les CFU-Eo. Les précurseurs, très faiblement représentés dans la moelle en physiologie, sont le promyélocyte éosinophile, le myélocyte éosinophile et le métamyélocyte éosinophile. L'**IL-5** est le principal facteur de croissance hématopoïétique de l'éosinopoïèse.

Les progéniteurs des polynucléaires basophiles sont les CFU-baso. Seuls les polynucléaires basophiles sont reconnaissables dans la moelle. Une fois produits, ils passent dans le sang et rapidement dans les tissus (mastocytes), en particulier dans les muqueuses.

LIGNÉE MONOCYTAIRE

MORPHOLOGIE

Les monocytes sont des cellules de grande taille à cytoplasme gris « ciel d'orage » contenant de fines granulations azurophiles riches en enzymes protéolytiques, peroxydase et estérase. Ils font partie du système des phagocytes mononucléés. Le taux circulant chez l'adulte est compris entre 0,2 et 1 G/L.

FONCTIONS

Les monocytes/macrophages sont caractérisés par de nombreuses fonctions :

- Défense antibactérienne non spécifique (immunité innée) : les monocytes sont capables de migrer sous l'action de facteurs chimiotactiques et d'éliminer les bactéries par phagocytose puis fusion avec les granulations lysosomales (bactéricidie). Infiltrés dans les tissus, les monocytes se différencient en macrophages qui gardent cette fonction de phagocytose.
- Épuration (exemple : hémolyse).
- Immunité adaptative : les monocytes macrophages et les cellules dendritiques (issues des monocytes) sont des cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, elles interviennent à la phase initiale de la réponse immune spécifique.
- Sécrétion de cytokines de l'inflammation (IL-1 β , IL-6, TNF- α , interférons...).
- Rôles dans la coagulation à travers l'expression de facteur tissulaire.

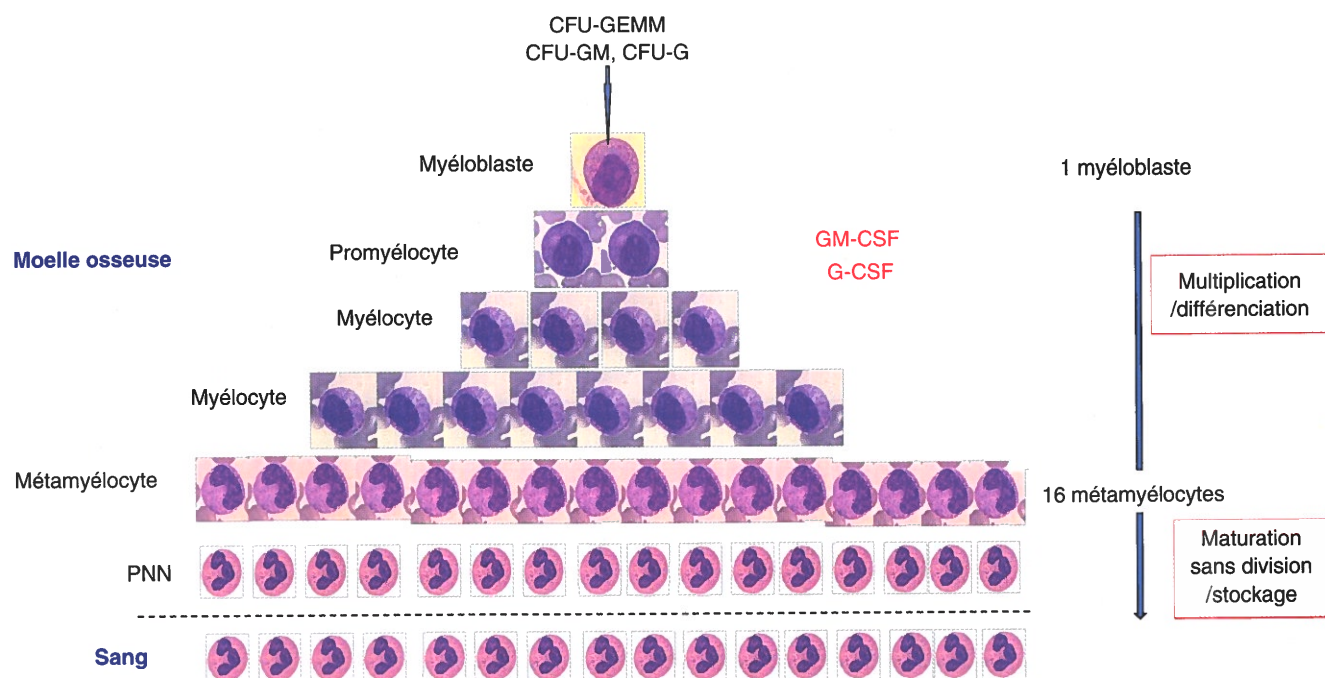


Figure II-24.3.2 Représentation schématique de la granulopoïèse.

MONOCYTOPOÏÈSE

Les progéniteurs médullaires des monocytes incluent un progéniteur commun à la lignée granuleuse (CFU-GM) puis un progéniteur spécifique (CFU-M : Colony Forming Unit-Monocyte). Le compartiment des précurseurs inclut les monoblastes et les promonocytes. La monocytopoïèse est plus rapide que la granulopoïèse et dure environ 5 à 7 jours, soit 2 à 3 jours de moins que la granulopoïèse.

Le **GM-CSF** et le **M-CSF** sont les principaux facteurs de croissance hématopoïétique de la monocytopoïèse.

Les monocytes passent ensuite dans le sang où ils circulent 2 à 3 jours avant de pénétrer dans les tissus (par diapédèse) où ils deviennent des macrophages spécialisés (ostéoclastes, cellules de Kupffer...) ou des cellules dendritiques.

QCM

QCM 1

À propos des polynucléaires, donner la (les) réponse(s) exacte(s) :

- A. Dans le sang, les polynucléaires les plus représentés sont les polynucléaires éosinophiles
- B. La fonction essentielle des polynucléaires neutrophiles est la défense antibactérienne
- C. Les polynucléaires basophiles sécrètent des immunoglobulines
- D. L'IL-5 est la principale cytokine impliquée dans la production des polynucléaires éosinophiles
- E. Les polynucléaires éosinophiles et les polynucléaires basophiles ont un rôle dans les réactions d'hypersensibilité immédiate

QCM 2

À propos des propriétés communes aux polynucléaires neutrophiles, et aux monocytes/macrophages, donner la (les) réponse(s) exacte(s) :

- A. Tous deux assurent des fonctions de défense par phagocytose
- B. Ils ont une activité bactéricide
- C. Ils ont une propriété de diapédèse
- D. Ils présentent l'antigène aux lymphocytes T
- E. Ils sont issus d'un progéniteur myéloïde commun

QCM 3

Laquelle ou lesquelles de ces cellules sont des précurseurs de la lignée granuleuse ?

- A. Promyélocyte
- B. CFU-GM
- C. Mégacaryocyte
- D. Myéloblaste
- E. Métamyélocyte

SECTION II

ITEM 24.4

Physiologie des lignées myéloïdes : la lignée mégacaryocytaire

MORPHOLOGIE-STRUCTURE

Les plaquettes ou thrombocytes sont les plus petits éléments figurés du sang (2–4 µm). Elles proviennent de la fragmentation du cytoplasme du mégacaryocyte, sont anucléées et riches en organelles cytoplasmiques. La membrane plaquettaire est composée de phospholipides et d'un certain nombre de glycoprotéines qui jouent un rôle fondamental dans l'hémostase primaire. Les plaquettes présentent un cytosquelette, des granules (alpha, denses et lysosomes) et un système de communication avec l'extérieur (système canaliculaire ouvert) qui permet la libération du contenu des granules lors de l'activation plaquettaire.

FONCTION

Les plaquettes ont un rôle fondamental et d'exploration dans l'hémostase primaire (voir Section II, Item 26). La numération plaquettaire doit être comprise entre 150 et 450 G/L quels que soient l'âge et le sexe.

MÉGACARYOCYTOPOÏÈSE OU MÉGACARYOPOÏÈSE

Les plaquettes sont produites à partir d'un progéniteur médullaire commun érythroblastique-mégacaryocytaire puis de progéniteurs mégacaryocytaires qui se différencient en précurseurs, les **mégacaryocytes** dont on distingue plusieurs

stades (figure II-24.4.1). Le mode de division et de maturation se fait par **endomitose**, qui est un processus particulier à la **mégacaryocytopoïèse**. L'endomitose correspond à une réplication de l'ADN sans division du noyau et de la cellule. Les mégacaryocytes ont ainsi une ploïdie qui augmente au cours de leur différenciation (4N, 8N, 16N, 32N, 64N...). En même temps, le cytoplasme s'agrandit et apparaissent de petits territoires du cytoplasme délimités par des membranes de démarcation qui constitueront les futures plaquettes. Les mégacaryocytes matures se collent à la paroi interne des sinusoides médullaires et émettent des prolongements cytoplasmiques (pro-plaquettes) qui se fragmentent en plaquettes dans la lumière des sinusoides. Les plaquettes circulent dans le système vasculaire pendant 7 à 10 jours.

La durée de la mégacaryocytopoïèse est d'environ 8 jours. Les mégacaryocytes sont les plus grandes cellules médullaires. Leur nombre est faible, ils représentent entre 0,02 et 0,05 % des cellules médullaires. Chaque mégacaryocyte produit environ 2000 à 4000 plaquettes.

La **thrombopoïétine** (TPO) est le facteur de croissance principal de la lignée mégacaryocytaire. C'est le ligand du récepteur c-MPL (RTPO). Elle est essentiellement produite par le foie. Son expression est constitutive, c'est-à-dire non influencée par une thrombopénie ou une thrombocytose.

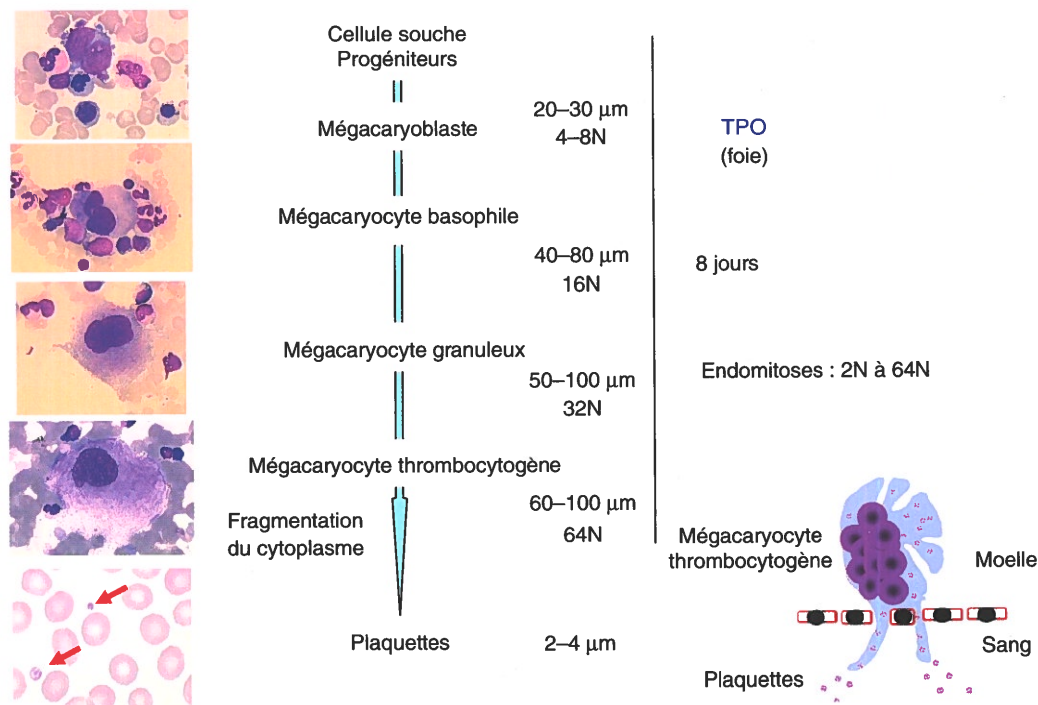


Figure II-24.4.1 Mégacaryopoïèse et libération des plaquettes dans la circulation sanguine (la taille des mégacaryocytes est donnée à titre indicatif).

QCM

QCM 1

Concernant les plaquettes sanguines, quelles sont les propositions exactes ?

- A. Chez l'adulte, la thrombopoïétine et l'érythropoïétine jouent un rôle clé dans la production des plaquettes.
- B. Les plaquettes sont les plus petits éléments figurés du sang
- C. Les mégacaryocytes mûrissent par endomitoses successives
- D. Chaque mégacaryocyte produit environ 10 plaquettes
- E. La durée de vie d'une plaquette est de 24 heures

Groupes ABO, système Rhésus et Kell

DÉFINITIONS

ANTIGÈNES

- ▶ Les groupes sanguins érythrocytaires représentent l'ensemble des antigènes exprimés à la surface des globules rouges (GR), codés par des gènes de transmission allélique et présentant des polymorphismes.
- ▶ Les groupes sanguins sont classés en 43 systèmes et représentent environ 350 antigènes (Ag). Un système de groupe sanguin regroupe un ou plusieurs gènes. Parmi les 43 systèmes de groupes sanguins, 3 sont étudiés de façon systématique avant une transfusion (ABO, RH, KEL) et 3 autres sont fréquemment étudiés (FY, JK, MNS) (tableau II-25.1).
- ▶ Les antigènes des groupes sanguins sont des épitopes situés sur des protéines ou glycoprotéines à la surface des globules rouges, dont le rôle physiologique n'est pas toujours connu (protéine de structure de la membrane, transporteur, etc.).
- ▶ En pratique, en dehors des antigènes du système ABO, seuls certains antigènes sont très immunogènes ($D \gg K > E > c \gg \gg Fy^a > Jk^a > S$). Une phrase mnémotechnique permet de retenir les 4 antigènes les plus immunogènes (« dès qu'elle le sait ») : ils appartiennent aux systèmes Rhésus et Kell.

ANTICORPS

Les anticorps impliqués en transfusion peuvent être classés en fonction de leur origine et de leur présence (tableau II-25.2).

Le système ABO est le seul système dont les anticorps sont naturels et réguliers.

En d'autres termes : tous les sujets A ou O ont systématiquement des anti-B; tous les sujets B ou O ont systématiquement des anti-A; seuls des individus AB n'ont ni anti-A ni anti-B.

Les anticorps immuns sont toujours irréguliers : une transfusion non isogroupe peut aboutir à l'apparition d'un anticorps immun, selon l'immunogénicité de l'antigène.

Exemple : la transfusion d'un CGR donneur Rhésus + (D +) à un receveur Rhésus - (D-) a une forte probabilité d'induire l'apparition d'un anti-D (caractère immun), mais pas dans 100 % des cas (caractère irrégulier).

Il existe également des anticorps naturels irréguliers. En effet, certains sujets (caractère irrégulier) peuvent présenter de façon naturelle (caractère naturel) un anticorps autre que ceux du système ABO. Exemple : anticorps anti-A1 des sujets A2 (patients A avec une densité d'antigène A diminuée comparée aux patients A1)

La recherche d'anticorps – ou d'agglutinines – irrégulier(ère)s (RAI) est un examen qui permet d'évaluer la présence d'un anticorps immun ou naturel irrégulier, avant toute transfusion de CGR.

Tableau II-25.1 À titre indicatif : principaux systèmes de groupes sanguins impliqués en transfusion, d'après la classification de l'ISBT (International Society of Blood Transfusion).

Número	Nom	Symbole international	Gènes	Nombre d'antigènes
001	ABO	ABO	ABO	4
004	Rhésus ou RH	RH	RHD, RHCE	56
006	Kell	KEL	KEL	36
008	Duffy	FY	(ACKR1)	5
009	Kidd	JK	(SLC14A1)	3
002	MNS	MNS	(GYPA, GYPB, GYPE)	50

Tableau II-25.2 Définition et caractérisation des anticorps naturels, immuns, réguliers et irréguliers.

Anticorps	Naturel	Immun	Régulier	Irrégulier
Définition	Présent en dehors de tout épisode immunisant	Anticorps apparu après un épisode immunisant (transfusion non isogroupe ou grossesse)	Toujours présent si l'antigène correspondant est absent	Présent ou non si l'antigène correspondant est absent
Exemple	Système ABO : les anti-A et anti-B sont présents de façon naturelle (selon le groupe ABO)	Apparition d'un anti-D chez une femme Rhésus négatif après l'accouchement d'un enfant D +	Système ABO : tous les sujets dépourvus de l'antigène B (sujets A et O) ont toujours des anti-B	Dans tous les systèmes autres que ABO : les anticorps sont irréguliers
Nature	IgM	IgG		
Caractéristiques	Optimum thermique ≤ 22 °C	Optimum thermique 37 °C		

À noter

Avant de transfuser un CGR, il faut s'assurer que le patient (receveur) ne possède pas un ou plusieurs anticorps qui risquent d'hémolyser les globules rouges transfusés du donneur. Il faut donc connaître :

- ▶ le phénotype *ABO* (seul système avec des anticorps toujours présents de façon naturelle) : la compatibilité *ABO* est impérative +++;
- ▶ le phénotype du patient pour les antigènes les plus immunogènes pour éviter une immunisation : systèmes *RH* (antigènes D, C, c, E, e) et *KEL* (antigène K);
- ▶ l'existence éventuelle d'un autre anticorps irrégulier (naturel ou immun) en effectuant une *RAI*.

CARACTERISTIQUES GENETIQUES ET BIOCHIMIQUES DES SYSTEMES ABO, RH ET KEL

Ces caractéristiques sont précisées pour information dans le tableau II-25.3.

SYSTÈME ABO

Les gènes *ABO* (2 isoformes A et B) codent pour des glycosyltransférases qui permettent de synthétiser les antigènes A et B (de nature glucidique) à la surface des GR. Les gènes *ABO*

peuvent être absents, dans ce cas l'allèle sera appelé O (*Ohne* = absence en allemand). Les allèles A et B sont codominants, ainsi les 6 génotypes possibles sont : AA, AO, BB, BO, AB, OO codant pour 4 phénotypes : A, B, AB et O.

SYSTÈME RH

Les antigènes du système Rhésus sont codés par 2 gènes :

- ▶ un gène *RHD* qui code pour une protéine RHD qui exprime l'Ag D (= Rhésus = RH1). Ce gène (et donc cet antigène) est soit présent (phénotype D+), soit absent (phénotype D-);
- ▶ un autre gène *RHCE* (présent chez tous les individus) code pour une protéine RHCE qui exprime deux couples d'antigènes : C (RH2) et c (RH4), d'une part, et E (RH3) et e (RH5), d'autre part. Ces couples d'antigènes sont antithétiques, ce qui signifie que pour un chromosome soit l'un ou l'autre des antigènes est exprimé (C ou c/E ou e). La transmission est haplotypique (*RHD/RHCE*) (= les gènes sont liés et donc transmis ensemble) avec un déséquilibre de liaison. Donc les différents phénotypes RH sont plus ou moins fréquents.

SYSTÈME KEL

Un gène *KEL* code pour une protéine qui exprime un couple d'antigène antithétique : Kell (K, KEL1) et Cellano (k, KEL2). La fréquence des différents phénotypes en France est la suivante :

Tableau II-25.3 Gènes et principaux antigènes des systèmes ABO, RH et KEL (pour information, sauf fréquence des phénotypes).

Système	Gènes impliqués	Protéine	Structure	Antigènes (principaux)	Phénotypes	Fréquence (France)
ABO	<i>H</i> (= <i>FUT1</i>) (Chr 19)*	fucosyltransférase*	Antigène H de nature glucidique ... - NAGlcN - Gal - Fuc	H* h = absence de H (h n'est pas un antigène)	O (ABO :-1,-2) Bombay (ABO :-1,-2) mais sujet hh (pas de substance)	43 % exceptionnel +++ (exemple de groupe rare)
	<i>ABO</i> (Chr 9) 2 isoformes A et B	transférase A	... - NAGlcN - Gal - Fuc NAGaln	A (ABO1)	A (ABO : 1,-2)	45 %
		transférase B	... - NAGlcN - Gal - Fuc Gal	B (ABO2)	B (ABO :-1,2) AB (ABO : 1,2,4) si codominance	9 % 3 %
RH	<i>RHD</i> (Chr 1)	RHD	Très forte homologie de structure entre RHD et RHCE : protéines transmembranaires (12 passages membranaires)	D (= Rhésus = RH1) d = absence de D (d n'est pas un antigène)	D + (RH : 1) D- (RH :-1)	85 % 15 %
	<i>RHCE</i> (Chr 1)	RHCE		Chaque protéine porte 2 antigènes antithétiques : — C ou c (= RH2 ou RH4) — E ou e (= RH3 ou RH5)	Exemples : D-C-E-c + e + (= RH :-1,-2,-3,4,5) D + C + E-c + c + (= RH : 1,2,-3,4,5) D + C + E-c-e + (RH : 1,2,-3,-4,5)...	15 % 35 %
KEL	<i>KEL</i> (Chr 7)	Kell	Glycoprotéine transmembranaire monocaténaire avec une longue partie extracellulaire (enzyme)	K (= Kell = KEL1) k (= Cellano = KEL2) non exploré en routine	K + (KEL : 1) K- (KEL :-1)	9 % 91 %

Gal : galactose ; Fuc : fucose ; NAGlcN : N-acétyl-glucosamine ; NAGaln : N-acétyl-galactosamine.

* Appartient à proprement parler au système Hh ; cependant la substance H sert de précurseur indispensable pour former les antigènes A et B.

- ▶ pour les groupes ABO : groupe A = 45 %, groupe O = 43 %, groupe B = 9 %, groupe AB = 3 %;
- ▶ pour le système Rhésus : Rhésus + (RH1) = 85 % et Rhésus – (RH–1) = 15 %;
- ▶ pour le système Kell : Kell + (KEL1) = 9 %, Kell – (KEL–1) = 91 %.

PHÉNOTYPAGE ABO

Au vu de l'importance du phénotype ABO (présence d'anticorps naturels réguliers), le phénotypage nécessite obligatoirement à la fois la recherche des antigènes A et B sur les GR (= épreuve de Beth-Vincent; les réactifs sont des solutions d'anticorps monoclonaux) et la recherche des anticorps naturels anti-A et anti-B dans le sérum ou le plasma du patient (= épreuve sérique de Simonin; les réactifs sont des GR de groupe A1 et B) (tableau II-25.4).

À noter

Avant toute transfusion, il est impératif de réaliser 2 phénotypages ABO-RH-KEL :

- ▶ sur 2 prélèvements différents, pour éviter toute erreur de patient (tube EDTA);
- ▶ dont les résultats sont concordants.

Sinon, il s'agit d'une procédure dégradée (urgence vitale ou vitale immédiate) = utilisation de CGR de groupe O et de plasma frais congelé (PFC) de groupe AB.

Avant une transfusion de CGR, il faut également réaliser une RAI (voir *infra*).

La validation biologique d'un phénotype ABO nécessite la concordance entre les 2 épreuves (Beth-Vincent et Simonin), un témoin négatif et une concordance avec un autre phénotypage ABO du patient en cas d'antériorité.

Certaines difficultés de phénotypage peuvent mettre en évidence des groupes « faibles » (polymorphismes des glycosyltransférases A et B : groupes A₂, A₃, B₃, B₄, A₂O, AB₃, etc.).

Les réactions d'agglutination sont mises en évidence de façon différente (macroscopique, gel-filtration...) selon les méthodes utilisées.

En raison de la variabilité de l'expression et des taux des anticorps anti-A/anti-B chez le nouveau-né et jusqu'à 6 mois d'âge, le phénotypage ABO ne comprend que l'épreuve de Beth-Vincent. Le résultat est donc provisoire (valable jusqu'à 6 mois d'âge).

PHÉNOTYPAGE RH-KEL

Les antigènes RH et KEL étudiés de façon usuelle sont : D (RH1), C (RH2), E (RH3), c (RH4), e (RH5) et Kell (KEL1). Le phénotypage est effectué à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques.

Il existe des variants RH (antigènes dits « faibles » ou « partiels ») :

- ▶ un antigène D faible correspond à une diminution du nombre de site Ag D à la surface du globule rouge;
- ▶ *un antigène D partiel correspond à un Ag amputé d'une sous-unité protéique.*

Ces variants RH ont des conséquences transfusionnelles variables. De principe général, les patients D faible ou D partiel peuvent s'immuniser si on les transfuse avec des CGR D+, il faut donc les transfuser avec des CGR D–. Ces variants RH sont difficiles à mettre en évidence. Un génotypage peut parfois être nécessaire pour faire un diagnostic de variant.

RECHERCHE D'ANTICORPS IRRÉGULIERS

PRINCIPE ET INDICATIONS

La RAI consiste à rechercher les anticorps d'intérêt transfusionnel en dehors des anti-A et anti-B (donc tous les anticorps irréguliers, immuns ou naturels) chez un patient. Cet examen est réalisé :

- ▶ avant toute transfusion de CGR;
- ▶ pour vérifier l'absence d'immunisation, 1 mois après une transfusion de CGR;
- ▶ pour vérifier l'absence d'immunisation chez la femme au cours d'une grossesse.

Les agglutinines irrégulières sont recherchées à l'aide de plusieurs populations de GR qui comportent à leur surface les antigènes correspondants (GR de phénotype connus = réactifs). Ces GR sont systématiquement de groupe O pour éviter une interférence éventuelle avec des anti-A et/ou des anti-B. La RAI est réalisée sur du plasma ou du sérum (tube EDTA ou tube sec).

Tableau II-25.4 Phénotypage ABO : résultats et interprétation des épreuves globulaire de Beth-Vincent et sérique de Simonin, en fonction du phénotype ABO.

Épreuve	Épreuve de Beth-Vincent			Épreuve de Simonin		Témoin (**)
	anti-A	anti-B	anti-A et anti-B (*)	GR-A1	GR-B	
Groupe O	–	–	–	+	+	–
Groupe A	+	–	+	–	+	–
Groupe B	–	+	+	+	–	–
Groupe AB	+	+	+	–	–	–

GR : globule rouge.

(*) Dans le mélange anti-A + anti-B, les clones sont différents par rapport aux réactifs anti-A et anti-B seuls.

(**) Témoin autologue = GR du patient + plasma du patient ; doit être négatif, sinon les résultats ne peuvent pas être interprétés.

RAI COMPORTE 2 ÉTAPES

1. Une étape de dépistage réalisée avec 3 populations différentes de GR. Si aucune agglutination n'est observée, la RAI est négative.

2. Une étape d'identification en cas de dépistage positif (= RAI positive). Une nouvelle recherche d'agglutination est réalisée avec au moins 15 populations différentes de GR afin de déterminer la spécificité du ou des anticorps présents dans le sérum du patient (exemple : anti-C + anti-Kell).

Une RAI négative est valable 3 jours. En cas de transfusion différée de plus de 3 jours, une nouvelle RAI est obligatoire. Dans certains cas, la RAI peut être valable 21 jours (absence de transfusion ou de grossesse durant les 6 derniers mois). Les conséquences d'une RAI positive sont lourdes dans la mesure où cela induit un délai transfusionnel. En effet, le patient doit recevoir des CGR :

- ▶ dépourvus de l'antigène cible;
- ▶ phénocompatibles RH-KEL pour éviter une immunisation avec les antigènes les plus immunogènes (un patient immunisé a plus de probabilités de développer plusieurs anticorps par rapport à un patient non immunisé);
- ▶ compatibles : les CGR destinés à la transfusion subissent une épreuve directe de compatibilité (vérification de l'absence d'agglutination entre les GR du CGR et le sérum/plasma du patient). Ce protocole transfusionnel est valable à vie pour le patient (« un anticorps un jour, un anticorps toujours ») pour éviter toute réactivation secondaire de l'immunisation.

IMPLICATION DES SYSTÈMES EN TRANSFUSION**RÈGLES DE COMPATIBILITÉ ABO**

Lorsque des CGR sont transfusés, il faut tenir compte des anticorps présents chez le receveur (figure II-25.1). Lorsque du PFC est transfusé, il faut tenir compte des antigènes présents chez le receveur, car le PFC contient des anti-A et/ou des anti-B selon le phénotype.

RÈGLES DE COMPATIBILITÉ RH-KEL

- ▶ Les patients Rhésus négatifs (D- = RH-1) sont par défaut transfusés avec des CGR RH-1.
- ▶ Dans certains cas, la compatibilité RH-KEL (RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1) doit être respectée :
 - toutes les femmes en âge de procréer (< 50 ans);
 - patients avec une RAI positive (présente ou passée);
 - situation avec risque d'immunisation : transfusions itératives.

QCM**QCM 1**

Parmi les propositions suivantes, quelle est (quelles sont) la (les) affirmation(s) vraie(s) ?

- A. Il y a de nombreux systèmes de groupes sanguins, mais seuls les systèmes ABO, Rhésus et Kell sont étudiés de façon obligatoire et systématique avant une transfusion
- B. Les systèmes Rhésus et Kell sont systématiquement étudiés car ils comprennent les antigènes les plus immunogènes
- C. Les allèles A, B et O du système ABO sont codominants
- D. Kell est l'antigène le plus immunogène
- E. Tous les sujets de groupe AB possèdent des hématies portant les antigènes A et B, mais ne possèdent ni des anti-A ni des anti-B

QCM 2

Parmi les propositions suivantes, quelle est (quelles sont) l'(les) affirmation(s) vraie(s) ?

- A. En France, la fréquence du phénotype RH-1 (Rhésus négatif) est de 30 %
- B. En France, la fréquence du phénotype KEL1 (Kell positif) est de 9 %
- C. En France, la fréquence du phénotype AB est de 9 %

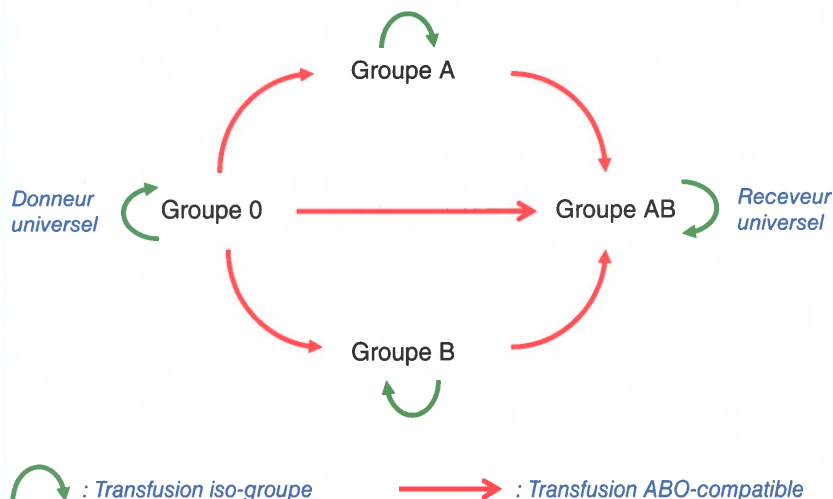


Figure II-25.1 Règles de compatibilité transfusionnelle dans le système ABO.

Règles de compatibilité transfusionnelle de culot érythrocytaire dans le système ABO.

D. Un seul gène est impliqué dans le système Rhésus : le gène *RHDC*

E. Les antigènes A et B sont de nature peptidique

QCM 3

Parmi les propositions suivantes, quelle est (quelles sont) la (les) affirmation(s) vraie(s)?

A. Il est possible de transfuser des CGR de groupe A à un sujet AB

B. Il est possible de transfuser des PFC de groupe A à un sujet AB

C. Il est possible de transfuser des CGR Rhésus négatif (RH-1) à une patiente Rhésus positif (RH1) de 35 ans

D. Il est recommandé de transfuser des CGR Kell positif (KEL1) à une patiente Kell négatif (KEL-1) de 35 ans

E. Dans une situation d'urgence vitale chez un patient dont le groupe ABO n'est pas connu, il est préférable de transfuser des CGR de groupe AB

QCM 4

Parmi les propositions suivantes, quelle est (quelles sont) la (les) affirmation(s) vraie(s)?

A. Les anticorps naturels sont de type IgG avec un optimum thermique à 37 °C

B. Les anticorps immuns sont toujours irréguliers

C. Il existe des anticorps naturels irréguliers

D. Les anticorps immuns sont acquis après une immunisation : une transfusion non isogroupe ou une grossesse, par exemple

E. La RAI est obligatoire avant une transfusion de CGR et a une validité de 3 jours sauf dans certains cas particuliers

Physiologie et exploration de l'hémostase primaire

INTRODUCTION

L'hémostase est un processus permettant de conserver le sang à l'état liquide dans les vaisseaux, d'arrêter le saignement en cas de brèche (lésion) vasculaire, mais aussi de limiter la survenue de thromboses. Elle se décompose en trois processus : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

L'hémostase primaire débute par la vasoconstriction du vaisseau lésé, ce qui permet de diminuer le débit sanguin au niveau de la brèche et de limiter les pertes sanguines. Cette vasoconstriction est suivie par l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium (qui a été mis à nu lors de la brèche vasculaire), puis par l'activation et enfin l'agrégation plaquettaire. Elle aboutit à la formation du thrombus « blanc », à prédominance plaquettaire, grâce à quatre acteurs principaux : les plaquettes, les cellules endothéliales, et deux protéines plasmatiques : le facteur Willebrand (VWF) et le fibrinogène.

4 ACTEURS DE L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

CELLULES ENDOTHÉLIALES

Les cellules endothéliales constituent une monocouche tapisant la paroi vasculaire. À l'état basal, l'endothélium est caractérisé par une *non-thrombogénicité* : il limite l'adhésion et l'activation des plaquettes et exprime des molécules ayant des activités anticoagulantes et profibrinolytiques. Cette propriété antithrombotique peut être perdue dans certaines circonstances (inflammation, grossesse, infection, cancer...).

PLAQUETTES

Les plaquettes sont les plus petits éléments figurés du sang ; elles sont anucléées et issues de la lignée mégacaryocytaire (voir Section II, Item 24.4). Elles circulent à l'état non activé et expriment à leur surface de nombreux récepteurs impliqués dans l'adhésion, l'activation ou l'agrégation plaquettaire (figure II-26.1.1).

Les deux types principaux de récepteurs sont :

- des intégrines, dont les plus importantes sont la glycoprotéine GPIb, qui lie le VWF, et le complexe glycoprotéique GPIIb/IIIa (ou $\alpha IIb\beta_3$), qui lie principalement le fibrinogène ;
- des récepteurs à 7 domaines transmembranaires, couplés à des protéines G, comme le récepteur à la thrombine ou à l'ADP.

Les plaquettes, lorsqu'elles sont activées en réponse à différents stimuli, sont capables de changer de forme et de libérer le contenu de leurs granules alpha et denses.

FACTEUR WILLEBRAND

Le VWF est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes et il est stocké dans les *granules alpha des plaquettes* et dans les *corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales*.

Il s'agit d'une protéine multimérique dont la taille est régulée par une métalloprotéinase, l'ADAMTS13, qui clive les

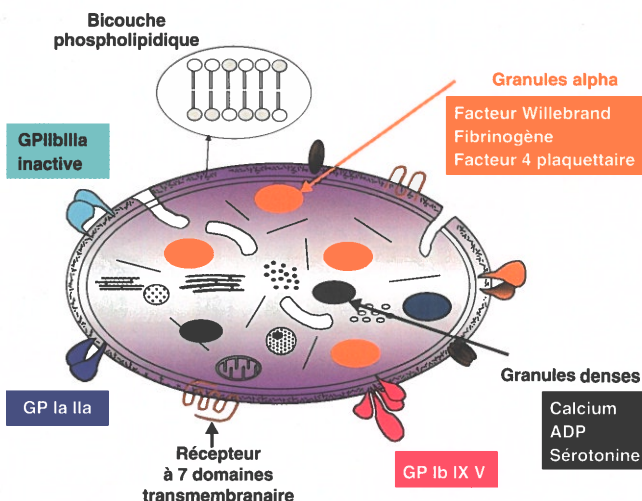


Figure II-26.1.1 Structure plaquettaire.

multimères de très haut poids moléculaire. Le VWF circule sous forme d'un complexe avec le facteur VIII (facteur anti-hémophilique A) (FVIII) afin de protéger ce dernier de la protéolyse.

Lors d'une brèche vasculaire, le VWF, notamment présent au niveau du sous-endothélium, induit l'adhésion des plaquettes par l'intermédiaire de la GPIb. Pour exercer ce rôle, le VWF qui circule sous une forme globulaire change de forme et s'étire, ce qui lui permet d'exposer ses sites de fixation pour la GPIb plaquettaire. Le VWF se fixe également à la GPIIb/IIIa.

FIBRINOGENÈ

Le fibrinogène est synthétisé par le foie et a un rôle clé dans l'étape d'agrégation plaquettaire, en formant des ponts entre les GPIIb/IIIa de différentes plaquettes (le VWF jouant également ce rôle dans la microcirculation).

DÉROULEMENT DU PROCESSUS EN 4 TEMPS

Le déroulement de l'hémostase primaire comprend, schématiquement, 4 temps : un temps vasculaire, un temps d'adhésion plaquettaire, un temps d'activation plaquettaire et un temps d'agrégation plaquettaire (figure II-26.1.2).

► *Le temps vasculaire* : il comporte une vasoconstriction quasi immédiate (réflexe) favorisée par des médiateurs d'origine plaquettaire ou endothéliale. Cette vasoconstriction a pour effet de réduire, voire d'arrêter, le flux sanguin et donc d'assurer une hémostase initiale.

► *L'adhésion plaquettaire* : l'adhésion résulte d'une interaction entre les plaquettes et le sous-endothélium. La fixation se fait essentiellement par l'intermédiaire du VWF qui établit un pont entre les GPIb plaquettaires et le sous-endothélium.

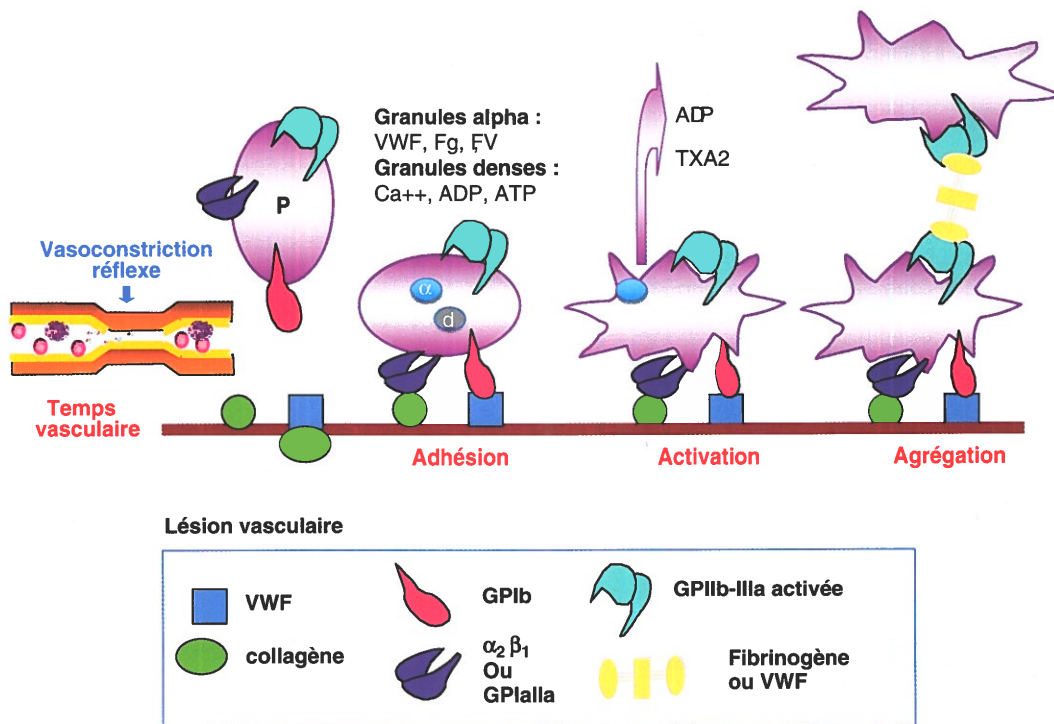


Figure II-26.1.2 Les 4 temps de l'hémostase primaire.

Le collagène du sous-endothélium joue également un rôle important dans l'adhésion plaquettaire en se fixant à des glycoprotéines plaquettaires (GPIIb/IIIa) et au VWF.

► **L'activation des plaquettes** : les plaquettes changent de forme, émettent de pseudopodes et libèrent le contenu de leurs granules. Les agonistes libérés (ADP) permettent l'activation de nouvelles plaquettes, amplifiant le phénomène. Lors de l'activation des plaquettes, la bicouche phospholipidique subit un réarrangement (flip-flop ou inside-out), avec exposition de phospholipides anioniques procoagulants. Ce réarrangement est associé à la synthèse de thromboxane A2 (TXA2) à partir des phospholipides membranaires (figure II-26.1.3). L'activation plaquettaire induit un changement de conformation de la GPIIb/IIIa, qui pourra fixer le fibrinogène.

► **L'agrégation plaquettaire** : la GPIIb-IIIa activée durant l'étape d'activation fixe le fibrinogène en présence de calcium, entraînant ainsi l'agrégation plaquettaire.

EXPLORATION DE L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

NUMÉRATION PLAQUETTAIRE

Cet examen fait partie de tout bilan d'hémostase et doit être réalisé en première intention sur tube EDTA. La numération plaquettaire normale est de 150 à 450 G/L. Chez certains individus, il peut exister une fausse thrombopénie (pseudo-thrombopénie) sur tube EDTA, qui n'est responsable d'aucune pathologie mais induit des résultats erronés. Ainsi, devant toute thrombopénie sur EDTA, l'absence d'amas doit être vérifiée sur frottis sanguin après coloration au May-Grünwald Giemsa (MGG). En cas d'agrégats, un contrôle

sur tube citraté est nécessaire. L'analyse morphologique des plaquettes sur frottis sanguin à la recherche d'amas plaquettaires, d'une anomalie de taille ou de structure est indispensable en cas de thrombopénie ou lorsque l'on suspecte une thrombopathie.

TEMPS D'OCCCLUSION PLAQUETTAIRE

Le temps d'occlusion plaquettaire, réalisé sur sang total avec un appareil spécifique (le PFA® [Platelet Function Analyser]), est un test évaluant de façon globale l'hémostase primaire. Il est très sensible aux déficits en VWF et peut donc être utilisé pour le dépistage de cette maladie, mais il est peu sensible pour la détection de certaines thrombopathies.

TEMPS DE SAIGNEMENT PAR MÉTHODE IVY

Il ne fait plus partie des techniques recommandées pour l'exploration de l'hémostase primaire. Ce test consistait à réaliser une incision standardisée (1 cm de long sur 1 mm de profondeur) et à mesurer le temps au bout duquel le sang arrêterait de couler. Ce test était extrêmement dépendant de l'opérateur et de variables indépendantes de l'hémostase primaire (épaisseur de la peau, âge, état vasculaire). Il s'agissait ainsi d'une technique à la fois invasive, peu sensible et peu reproductible.

TEMPS DE CÉPHALINE AVEC ACTIVATEUR (TCA)

Le TCA est un test chronométrique de première intention qui consiste à mesurer le temps nécessaire à la formation d'un caillot de fibrine à partir d'un échantillon de plasma citraté déplaquetté en présence de céphaline et d'un activateur. Le résultat est exprimé sous forme de rapport entre le temps du malade

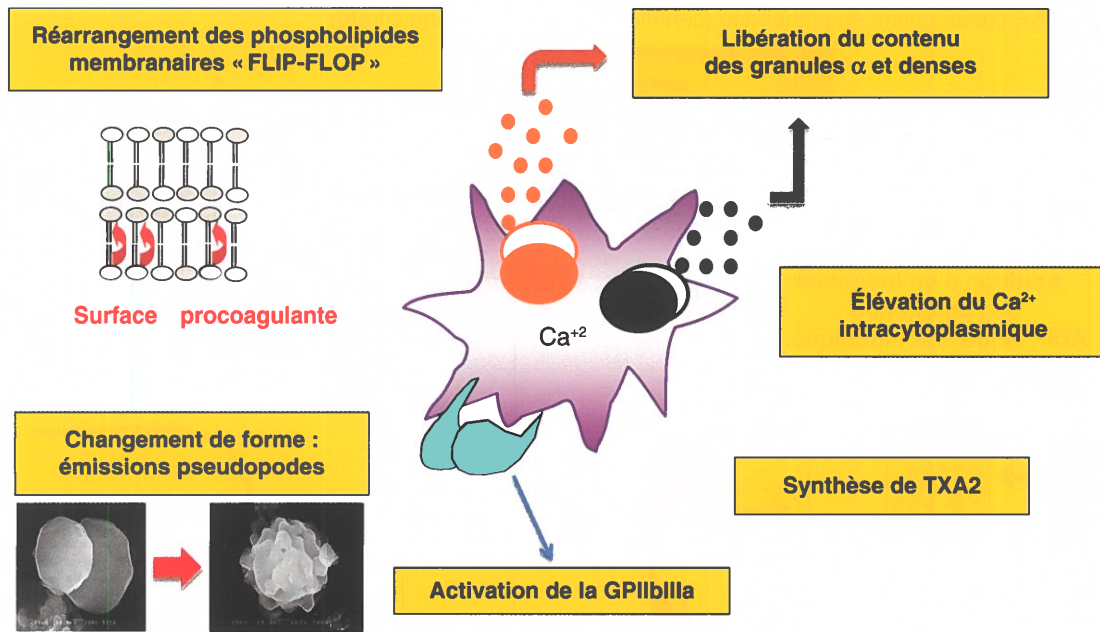


Figure II-26.1.3 Étapes de l'activation plaquettaire.

sur un temps témoin. Sa valeur est normale si ce rapport est $< 1,2$. Le TCA permet une *évaluation indirecte de l'hémostase primaire* car il explore les facteurs de la voie endogène de la coagulation dont le FVIII. Il est systématiquement réalisé lors d'une suspicion d'une anomalie de l'hémostase primaire. Une diminution du taux de VWF peut entraîner un allongement du TCA par diminution du taux de facteur VIII associé.

DOSAGE PLASMATIQUE DU FACTEUR WILLEBRAND

Il doit associer une *méthode immunologique* à l'aide d'anticorps spécifiques permettant de mesurer le VWF antigénique (VWF:Ag), et une *méthode fonctionnelle* permettant de mesurer l'activité du VWF. Les valeurs normales du VWF sont comprises entre 50 et 150 %. Chez les sujets de groupe sanguin O, les taux sont dans la zone basse de ces valeurs de référence comparés aux sujets de groupe sanguin non O. À l'inverse, les taux plasmatiques de VWF augmentent lors d'un état inflammatoire, de la grossesse ou d'un traitement œstroprogestatif.

DOSAGE PLASMATIQUE DU FVIII

Le facteur VIII n'est pas impliqué dans l'hémostase primaire, mais son dosage plasmatique devra être réalisé en parallèle du dosage plasmatique du VWF.

DOSAGE DU FIBRINOGENÈNE

Ce dosage est effectué par une *mesure chronométrique*. Sa valeur normale est comprise entre 2 et 4 g/L. Un déficit profond en fibrinogène (afibrinogénémie) ou une anomalie de

sa fonction (dysfibrinogénémie) peut être à l'origine d'un défaut de l'hémostase primaire et sera également associé à une anomalie de la coagulation plasmatique.

AUTRES TESTS

ÉTUDE DES FONCTIONS PLAQUETTAIRES PAR AGRÉGOMÉTRIE PHOTOMÉTRIQUE

En cas de *suspicion de thrombopathie* (anomalie fonctionnelle des plaquettes), il est nécessaire d'étudier les fonctions plaquettaires. Ces tests *ex vivo* sont réalisés exclusivement dans les laboratoires d'hématologie spécialisés. Le test de référence est l'agrégométrie, qui consiste à étudier l'agrégation plaquettaire en présence d'agonistes spécifiques (figure II-26.1.4). Cette technique a pour but de reproduire *in vitro* les différentes étapes de l'hémostase primaire. Elle nécessite du plasma riche en plaquettes (PRP) ou des plaquettes lavées et enregistre la transmission d'un faisceau lumineux à travers la suspension de plaquettes mise en présence de différents agonistes (ADP, collagène, ristocétine, thrombine, acide arachidonique).

ÉTUDE DES RÉCEPTEURS MEMBRANAIRES PLAQUETTAIRES PAR CYTOMÉTRIE EN FLUX

La cytométrie en flux est une technique permettant de quantifier les récepteurs membranaires essentiels que sont la GPIIb/IIIa ou la GPIb à la surface des plaquettes et de mesurer l'état d'activation des plaquettes à l'aide d'un marquage par des anticorps spécifiques couplés à des fluorochromes.

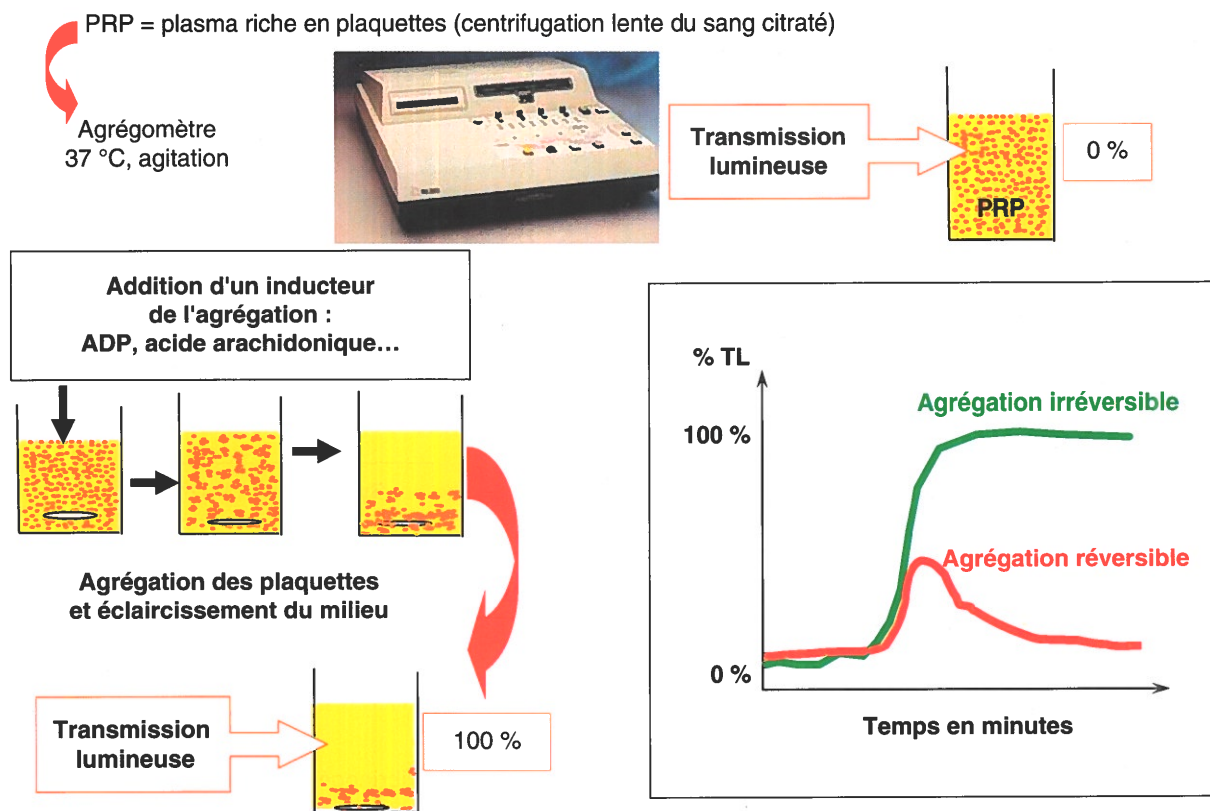


Figure II-26.1.4 Principe d'un test d'agrégation plaquettaire.

QCM

QCM 1

Les acteurs de l'hémostase primaire sont :

- A. Le facteur tissulaire
- B. Le vaisseau sanguin
- C. Le facteur Willebrand
- D. Le facteur VIII
- E. Le fibrinogène

QCM 2

L'exploration de l'hémostase primaire repose sur la réalisation :

- A. D'une numération plaquettaire
- B. D'un temps d'occlusion plaquettaire
- C. De tests d'agrégation plaquettaire
- D. Du dosage plasmatique du facteur Willebrand
- E. Du dosage plasmatique du facteur VIII

QCM 3

Au cours de l'hémostase primaire :

- A. La GPIIb/IIIa activée se lie au fibrinogène
- B. La GPIb se lie au collagène
- C. Les plaquettes libèrent le contenu de leurs granules alpha et granules denses
- D. Il existe une vasoconstriction réflexe
- E. Le réarrangement de la bicouche phospholipidique permet la synthèse et la libération d'ADP

QCM 4

Les items suivants sont associés à une anomalie de l'hémostase primaire :

- A. Une numération plaquettaire < 20 G/L
- B. Une maladie de Biermer
- C. Une maladie de Willebrand
- D. Une prise d'acide acétyl-salicylique dans les cinq jours précédant l'exploration de l'hémostase primaire
- E. Une hypofibrinogénémie sévère (< 0,5 g/L)

Physiologie de la coagulation

INTRODUCTION

L'hémostase comprend 3 phases interdépendantes : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse. La coagulation est un processus complexe permettant la *consolidation du thrombus plaquettaire formé lors de l'étape de l'hémostase primaire*. Elle consiste en l'*activation en cascade de facteurs plasmatiques de la coagulation aboutissant à la génération d'une grande quantité de thrombine (enzyme clé) conduisant à la formation d'un réseau de fibrine insoluble, au niveau de la lésion vasculaire*.

La coagulation met en jeu des *éléments cellulaires* (cellules endothéliales, plaquettes activées) et des *éléments plasmatiques* (facteurs de la coagulation, inhibiteurs physiologiques).

ACTEURS CELLULAIRES

CELLULES EXPRIMANT LE FACTEUR TISSULAIRE

Les cellules de la *paroi vasculaire* (cellules musculaires lisses, fibroblastes), séparées du sang par l'endothélium, *expriment à leur surface, de manière constitutive, le facteur tissulaire (FT)*, protéine transmembranaire capable de se lier au facteur VII activé (FVIIa) présent dans la circulation (figure II-26.2.1). Le *FT est exprimé de manière constitutive par des cellules qui ne sont pas en contact direct avec le sang*. À l'occasion d'une brèche vasculaire, c'est la mise en contact du FT avec le sang circulant qui déclenchera la coagulation.

Dans certaines conditions pathologiques (syndrome inflammatoire important, plaques d'athérosclérose), les *cellules endothéliales et les monocytes/macrophages peuvent aussi exprimer le FT* (expression inductible), tout comme certaines cellules tumorales.

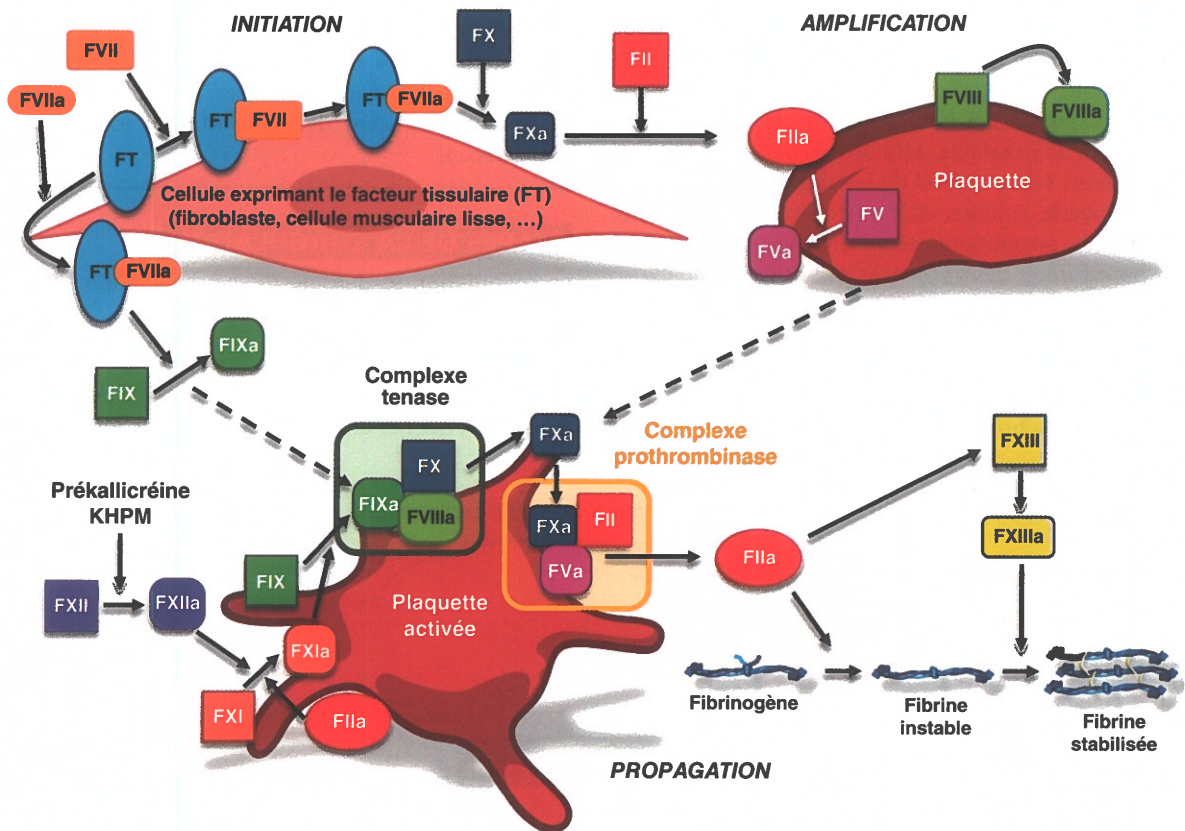


Figure II-26.2.1 Schéma de l'activation in vivo de la coagulation.

FT : facteur tissulaire.

Created with BioRender.com.

PLAQUETTES ACTIVÉES

Suite au flip-flop membranaire, les plaquettes activées exposent à leur surface des phospholipides anioniques. Ces surfaces chargées négativement servent de support à la formation des complexes enzymatiques de la coagulation.

FACTEURS DE LA COAGULATION

Les *facteurs de la coagulation* sont des glycoprotéines majoritairement synthétisées et *sécrétées par les hépatocytes* sous forme, en général, de *zymogène, précurseur d'enzyme inactif*. Il existe également une synthèse extrahépatique du facteur VIII.

Ces facteurs circulent dans le plasma et acquièrent leur activité procoagulante après activation par clivage protéolytique. Ils sont, pour la majorité, désignés par des chiffres romains avec un «a» minuscule pour distinguer la *forme active* de la *forme inactive* (exemple : FII = prothrombine, FIIa = thrombine).

Ces facteurs sont classés en différents groupes :

- *les sérines protéases* (facteurs II, VII, IX, X, XI, XII et kallikréine) : synthétisées sous forme de zymogènes, il s'agit de protéases présentant un résidu sérine au niveau de leur site actif.
- *les cofacteurs* (facteurs V [FV], VIII [FVIII] et kininogène de haut poids moléculaire [KHMP]) : protéines n'ayant pas d'activité enzymatique propre mais *potentialisant l'action d'une enzyme (rôle de cofacteur)*. Pour acquérir cette fonction, ces facteurs doivent, au préalable, être activés par protéolyse.
- *le fibrinogène* : substrat final de la cascade de la coagulation. Le fibrinogène, soluble, est transformé, suite à l'action de la thrombine, en monomères de fibrine qui s'associent entre eux pour former des polymères de fibrine instables.
- *le zymogène d'une transglutaminase* (facteur XIII) : le FXIIIa stabilise la fibrine en catalysant la formation de liaisons covalentes entre les domaines D des monomères de fibrine. Le réseau de fibrine ainsi formé consolide l'amas de plaquettes fixé sur la brèche vasculaire.

Les *facteurs II, VII, X, IX* (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B ou PPSB du nom de leurs initiales), *la protéine C et la protéine S* sont dits « *de synthèse vitamine K dépendante* ». En effet au cours de leur synthèse hépatique, ces *protéines doivent être γ -carboxylées, au niveau de leurs résidus acide glutamique (GLU) en acide γ -carboxyglutamique (GLA), pour être fonctionnelles* (modification post-traductionnelle) (figure II-26.2.2). Cette réaction est catalysée par une enzyme, la *γ -carboxylase vitamine K dépendante qui a pour cofacteur la vitamine K réduite*. Elle permet aux *facteurs vitamine K dépendants de se lier aux phospholipides anioniques par leur domaine GLA, en présence de calcium*. Cette γ -carboxylation engendre la transformation de la vitamine K réduite en vitamine K époxyde, forme inactive de la vitamine K. *La vitamine K époxyde réductase (VKORC1) permet la régénération de la vitamine K époxyde en vitamine K réduite, forme active*. En l'absence de vitamine K réduite, le foie synthétise des facteurs de la coagulation non fonctionnels dénommés PIVKA (*Protein Induced by Vitamine K Absence*).

À noter

- La vitamine K est une vitamine liposoluble, absorbée au niveau de l'intestin grêle en présence de *sels biliaires*.
- Environ 80 % de la vitamine K présente dans l'organisme est synthétisée par le microbiote digestif, le reste provient de l'alimentation (choux, légumes verts...).

ÉTAPES DE LA COAGULATION

La coagulation se déroule *in vivo* en 3 phases : l'initiation, l'amplification et la propagation.

PHASE D'INITIATION

La phase d'initiation, localisée à la surface des cellules exprimant le FT, débute dès que le FT entre en contact avec le sang.

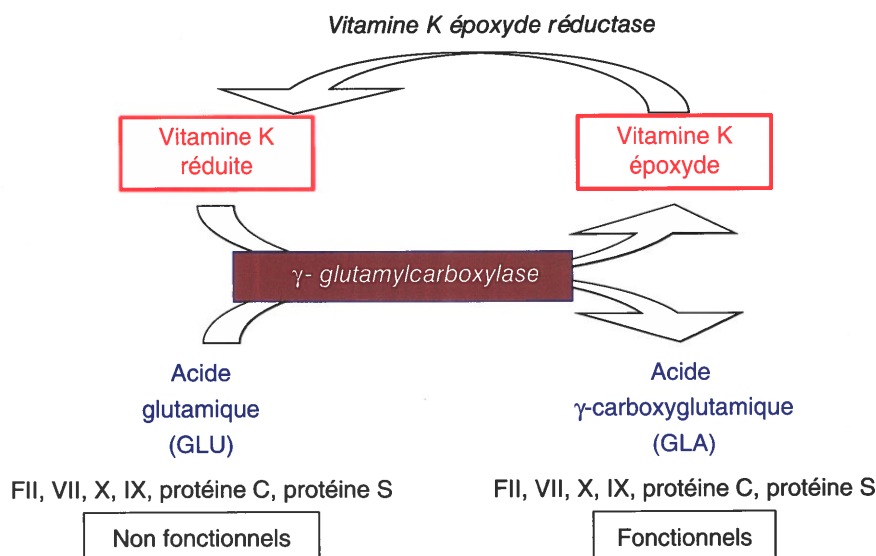


Figure II-26.2.2 Cycle de la vitamine K.

Le FT se lie au FVIIa présent dans la circulation. Le complexe FT/FVIIa active de nouvelles molécules de FVII mais également de FIX et de FX. Puis, le FXa s'associe à son substrat, le FII, pour former les premières traces de thrombine.

PHASE D'AMPLIFICATION

Les premières traces de thrombine générées lors de la phase d'initiation sont responsables de la phase d'amplification. En effet, elles jouent de multiples rôles :

- ▶ activation du FXI en FXIa, qui active le FIX en FIXa;
- ▶ activation du cofacteur FVIII en FVIIIa qui s'associe au FIXa pour former le complexe ténase (FIXa-FVIIIa-PL-Calcium) qui protéolyse le FX en FXa;
- ▶ activation du cofacteur FV en FVa qui s'associe au FXa pour former le complexe prothrombinase (FXa-FVa-PL-Calcium), qui protéolyse le FII en FIIa;
- ▶ recrutement et activation de nouvelles plaquettes.

PHASE DE PROPAGATION

Les complexes ténase et prothrombinase formés lors de la phase d'amplification génèrent des quantités importantes de FXa et de thrombine. La thrombine convertit alors le fibrinogène en monomères de fibrine en libérant 2 petits peptides, les fibrinopeptides A et B, puis les monomères de fibrine se polymérisent en un réseau de fibrine instable. Le FXIII activé par la thrombine consolide ce réseau en formant des liaisons covalentes entre les domaines D des monomères de fibrine. Ces polymères de fibrine stabilisés renforcent l'agrégat de plaquettes.

À noter

La formation du complexe ténase est la conséquence de 2 voies d'activation :

- ▶ la voie dite « exogène », rapide, impliquant le complexe FT/FVIIa qui active directement le FX et qui est explorée *in vitro* par le temps de Quick (voir Section IV, Item 36.1);
- ▶ la voie dite « endogène », voie longue, qui nécessite la mise en jeu du système contact et l'activation des FXI et FIX et qui est explorée *in vitro* par le temps de céphaline avec activateur (voir Section IV, Item 36.1).

SYSTÈME CONTACT

Le système contact, composé du FXII, de la prékallïcérine et du KHPM, permet également l'activation du FIX en FIXa.

À noter

Un déficit en FXII, prékallïcérine et KHPM n'augmente pas le risque de saignement.

INHIBITEURS DE LA COAGULATION

La cascade de coagulation, autoamplifiée par la thrombine, doit être efficacement régulée pour restreindre son activation au niveau de la brèche vasculaire (figure II-26.2.3).

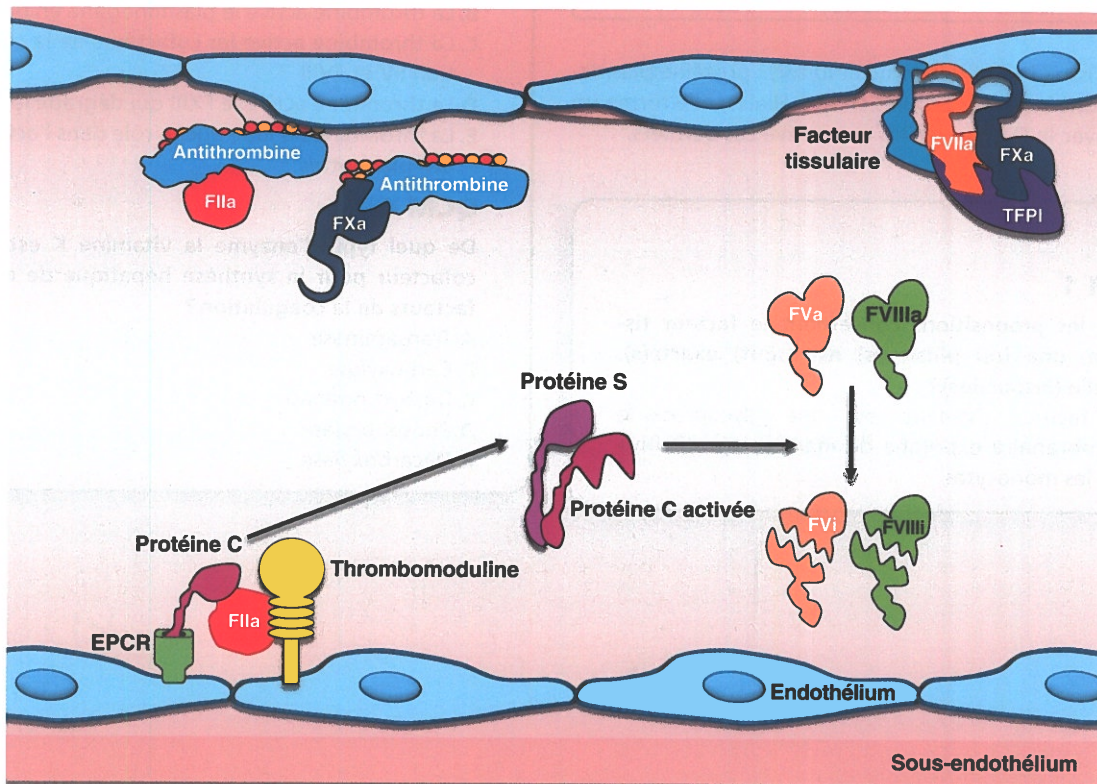


Figure II-26.2.3 Mécanisme d'action des principaux inhibiteurs de la coagulation.

EPCR : Endothelial Protein C Receptor.

Created with BioRender.com.

Trois systèmes inhibiteurs jouent ce rôle :

► **l'antithrombine** : protéine plasmatique synthétisée par le foie appartenant à la famille des *serpines* (inhibiteurs des sérines protéases). Elle forme un complexe avec les sérines protéases activées présentes dans la circulation (inhibition irréversible). Elle *inhibe préférentiellement les FIIa et FXa mais également les FXIa et FIXa*. L'action de l'antithrombine est *potentialisée par les héparanes sulfates présents à la surface des cellules endothéliales*. Les héparines, utilisées comme traitement anticoagulant, potentialisent l'antithrombine de la même manière que les héparanes sulfates.

► **le système protéine C/protéine S** : la thrombine se lie à la *thrombomoduline*, récepteur membranaire des cellules endothéliales et *active la protéine C fixée sur son récepteur endothélial, l'EPCR*. La protéine C activée (PCa), en présence de son cofacteur, la protéine S (PS), *dégrade, par clivage protéolytique, les cofacteurs FVa et FVIIIa*.

À noter

La protéine C et la protéine S sont des *protéines plasmatiques de synthèse hépatique vitamine K dépendante*.

Pour information :

La PS circule dans le sang liée en partie à une protéine du complément, la *C4b-Binding Protein (C4b-BP)*. Seule la fraction libre de la PS (environ 40 % de la protéine S totale) a une activité de cofacteur de la PC activée.

► **le TFPI** (Tissue Factor Pathway Inhibitor) : protéine plasmatique synthétisée par les cellules endothéliales, elle forme un complexe avec le FVIIa et le FXa et inactive ces derniers.

QCM

QCM 1

Parmi les propositions concernant le facteur tissulaire, une (ou plusieurs) est (sont) exacte(s). Laquelle (lesquelles) ?

A. Le facteur tissulaire est une glycoprotéine membranaire exprimée de manière constitutive par les monocytes

- B. La phase d'initiation de la coagulation a lieu à la surface des cellules exprimant le facteur tissulaire
- C. Le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa active directement la prothrombine en thrombine
- D. Le TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) inhibe la voie exogène de la coagulation
- E. Le facteur tissulaire assure le transport et la protection du facteur VIII

QCM 2

Parmi ces propositions concernant le système protéine C-protéine S, une (ou plusieurs) est (sont) exacte(s), laquelle (lesquelles) ?

- A. La protéine S est synthétisée par les hépatocytes
- B. La protéine S et la protéine C ont une synthèse vitamine K dépendante
- C. La thrombine participe à l'activation de la protéine C et cette activation est potentialisée par l'héparine
- D. La protéine C est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation
- E. La protéine C activée inhibe les facteurs Va et IIa

QCM 3

Parmi les propositions suivantes concernant la thrombine (FIIa), une (ou plusieurs) est (sont) exacte(s). Laquelle (lesquelles) ?

- A. Le complexe prothrombinase active la prothrombine en thrombine
- B. La thrombine active le plasminogène en plasmine
- C. La thrombine active les cofacteurs de la coagulation FV et FVIII
- D. La thrombine active le FXIII qui dégrade la fibrine
- E. La thrombine ne joue aucun rôle dans l'activation des plaquettes

QCM 4

De quel type d'enzyme la vitamine K est-elle le cofacteur pour la synthèse hépatique de certains facteurs de la coagulation ?

- A. Transaminase
- B. Carboxylase
- C. Déshydrogénase
- D. Phosphorylase
- E. Décarboxylase