

PROGRAMME

1) Hématopoïèse

2) Hématométrie

3) Anémie

- Orientation diagnostique devant une anémie
- Anémie microcytaire : ferriprive (par carence martiale)
- Anémie macrocytaire : par carence en FAP
- Hémolyse physiologique et pathologique
- Anémies hémolytiques congénitales : Bétathal, Drépano, Microsphérocytose, G6PD

4) Anomalies de plaquettes :

- Thrombocytose
- Anomalies fonctionnelles plaquettes : thrombopathies
- Purpura thrombopénique, PTAI

5) Pancytopénie : Aplasie médullaire, HPN

6) Groupes sanguins et transfusion sanguine

7) Hémostase

- Hémostase normale
- CIVD
- Hémophilie et Maladie de Willbrand

8) Onco :

- Polyglobulie : sd Vaquez
- Leucémie aigue
- Leucémie myéloïde chronique
- Leucémie lymphoïde chronique
- Maladie de Hodgkin
- Dysglobulinémies : Myélome Multiple, Maladie de Waldenestrom

HEMATOPOIESE

Ensemble de phénomènes qui assure la production de cellules sanguines

- La myélopoïèse :
 - l'érythropoïèse : érythrocytes (globules rouges)
 - La granulopoïèse : granuleux (polynucléaires et monocytes)
 - la mégacaryopoïèse : plaquettes
- Lymphopoïèse : lymphocytes

1) Siège de l'hématopoïèse :

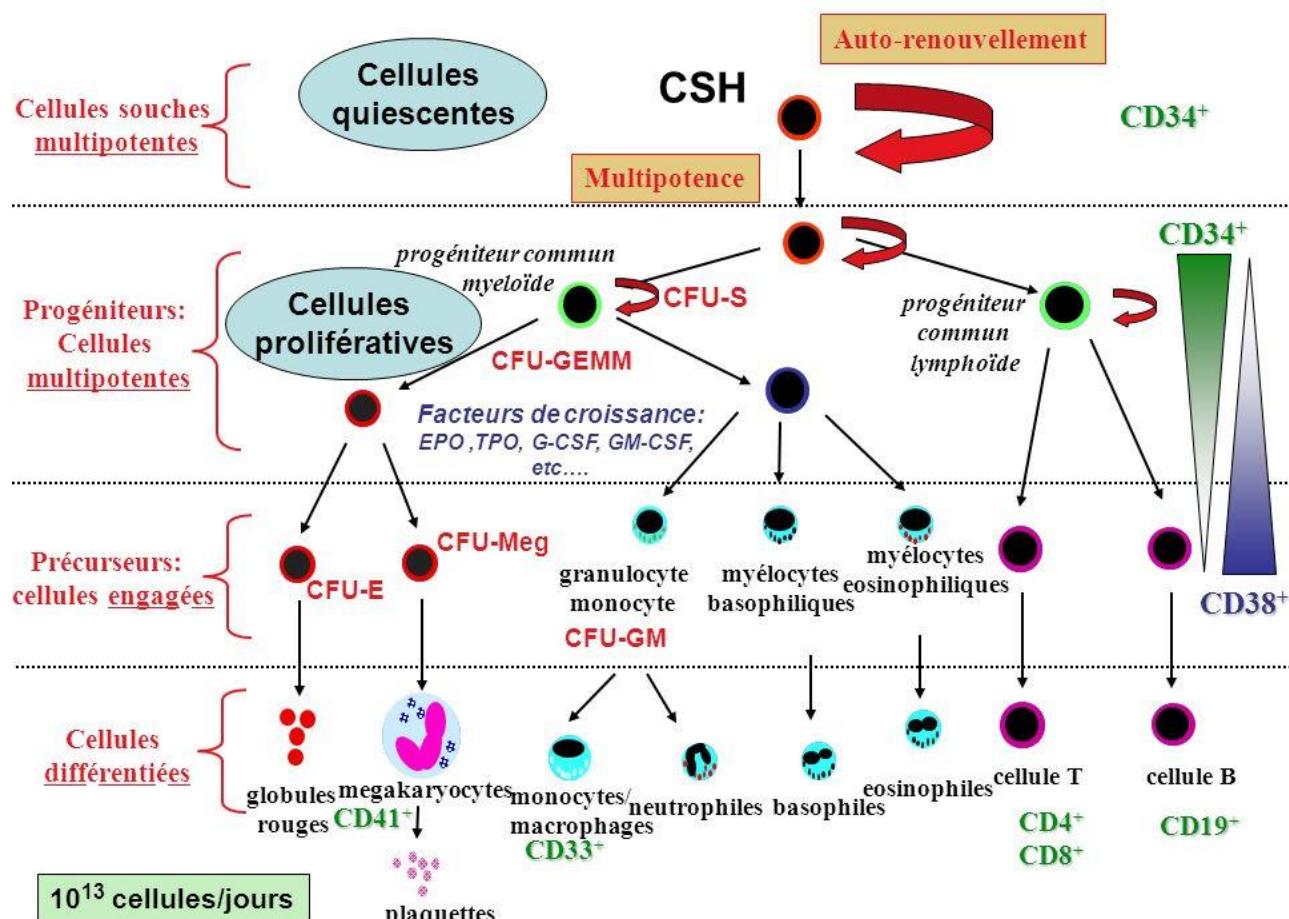
► Moelle osseuse :

- Deux formes :
 - Moelle jaune (tissu adipeux) = moelle grise en vieillissant.
 - Moelle rouge: assure **l'hématopoïèse et la lymphopoïèse** B, elle regroupe **deux** types de cellules spécifiques : cellules souches hématopoïétiques (CSH) et cellules du stroma médullaire
- Avant l'âge de 5 ans : TOUS les os ont une activité hématopoïétique
- A partir de 5 ans : os courts et plats : sternum, côtes, vertèbres, crâne et os coxaux (iliaques).

► Thymus : lymphopoïèse T (différenciation primaire)

► **Organes lymphoïdes secondaires**: ganglions, rate, intestin, bronches, glandes salivaires, amygdales, appendice, plaque de Peyers, derme

2) Cellules de l'hématopoïèse médullaire : réalisent une image pyramidale avec au sommet la population de cellules souches et à la base les cellules sanguines, au milieu : Progéniteurs + Précurseurs



- **CFU-S** : pools constant, pluripotente, auto-renouvellement, différenciation
- **CFU-L CFU-GEMM** : différenciation, multiplication
- **Différenciation**: capacité de se diviser en s'engageant de façon irréversible vers une lignée
- **Auto-renouvellement** : multiplication sans différenciation

HEMATOMETRIE

Valeurs normales			Valeurs pathologiques
GR	H : 4,5 à 6 million/ml	F : 4 à 5,5	GR, Hb, Ht diminués : anémie
Ht	H : 40 à 54 %	F : 35 à 47%	GR, Hb, Ht augmentés : polyglobulie vraie
Hb	H : 13 à 17 g/dl	F : 12 à 14 g/dl	VGM↓ GR, Hb, Ht nrml : Pseudo-polyglobulie : thalassémie hétéro
VGM = Ht/GR X 10 = 80 à 100 fl (femtolitre)			VGM < 80 : microcytose VGM > 100 : macrocytose
CCMH = Hb/ Ht X100 = 32 à 36%			CCMH < 32% hypochromie
TCMH = Hb/ GR X10 = 27 à 32 pg			
Réticulocyte : 25.000 à 100.000/ml			Rétic < 120.000 anémie arégénérative
Tx de réticulocytes : 0,5 – 2%			Rétic > 120.000 anémie régénérative
Globules blanc 4.000 à 10.000/ml	PNN : 40 à 70% (1600-7000)		GB < 4000 leucopénie
	PNE : 0 à 7%		GB > 10.000 hyperleucocytose
	PNB : 0 à 2%		PNN < 1,6 giga/l : neutropénie
	Lymph : 20 à 40% (800-4000)		< 0,3 giga/l : agranulocytose
	Monocyte : 3 à 7%		> 7,7 giga/l : polynucléose neutrophile.
Plaquettes : 150.000 à 400.000 /ml			Hyperplaquettose – thrombopénie, thrombocytose > 600.000

Variations physiologiques :

- **Chez le nouveau né** : les valeurs normales sont supérieures à celles de l'adulte
- **Chez le nourrisson et l'enfant** : les valeurs normales sont inférieures à celles de l'adulte
- **Enfant <5ans** : % lym > %PNN. **enfant 5ans** : % lym = %PNN. **enfant > 5ans** : % PNN > %lym
- **GB = leucocytes** : granuleux (PNN + PNB + PNE)+ agranuleux (lymphocytes + monocytes)
- ↑ **granulocytes** : T3 grossesse, exercice intense, période menstruelle, Tabac, CTC

Analyse de l'hématométrie :

- Méthodes quantitatives :
 - méthodes manuelles (cellules de Malassez)
 - numération automatique (GR, Hb, GB, Plqt)
 - frottis coloré au bleu de cresyl brillant (numération des réticulocytes)
- Méthodes qualitatives : frottis sanguin coloré au MGG

1) Etude qualitative (Frottis)

GR	<ul style="list-style-type: none"> • Variations de taille : microcytose < 6 u, macrocytose > 9u, anisocytose RDW >15% • Variations de forme : poïkylocytose • Variations de morphologie : sphérocytose, schizocytose (GR fragmenté exp dans les hémolyse), drépanocyte (fauches) • Variations de couleur : hypochromie • Le stock enzymatique du GR est épuisable et non renouvelable
PLAQUETTES	<ul style="list-style-type: none"> • 1 croix + : plaq < 50.000 • 2 croix ++ : plaq 50.000 – 100.000 • 3 croix +++ : plaq > 100.000 <div style="border: 1px dashed orange; padding: 5px; margin-left: 20px;"> Seuil hémorragique : 50.000 Tx plaq > 50.000 : pas d'hémorragie Tx plaq < 10.000 : risque d'hég graves </div>
PNN	<ul style="list-style-type: none"> • PNN hypersegmentés : carence en facteurs anti-pernicieux • PNN hyposegmentés : pseudo Pelger, sd myélodysplasiques (MDS) et infections sévères.

Etude cytologique de la moelle : Médullogramme = Myélogramme

- **Apprécie la richesse de la moelle en :**
 - Mégacaryocytes (en croix)
 - Erythroblastes 7-30%, Granuleux 30-80% **Rapport E/G = 1/3**
- **Indications :**
 - Anémie arégénérative sauf microcytaire
 - Neutropénie, Thrombopénie, Bicytopénie, Pancytopenie
 - Présence de cellules anormales
 - Présence d'Ig monoclonales

Etude histologique de la moelle : Ponction biopsie osseuse PBO :

- **Technique :**
 - Ponction à l'aide d'un trocart de Mallarmé au niveau du sternum ou de la crête iliaque
 - Eléments sur lame + coloration + lecture
- **Indications**
 - Leucémie aigue lymphoïde, Leucémie aigue myéloïde, bilan d'extension des lymphomes
 - Moelle pauvre à la PMO : suspicion Aplasie médullaire

QCM

- ♥ Thrombocytose > 600.000 : inflammation, infections, hémorragie aigue, splenectomie récente, anémie ferriprive, grossesse, LMC et autres cancers, stress, exercice
- ♥ Hyper PNN : tabac, effort, Trt CTC
- ♥ 1 giga = 10^9
- ♥ Myélémie : passage dans le sang d'éléments immatures de la lignée granuleuse (**myélocytes, myéloblastes..) pathologique si > 3-5%**.
- ♥ La myélémie n'est pas une indication de PMO
- ♥ Blastes : cellules immatures de la lignée granuleuse, se voient dans les leucémies aigues
- ♥ Fausse anémie par hémodilution : T3 grossesse, Waldenstrom, HTP
- ♥ Hématocrite % : c'est le % d'éléments figurés dans le sang (GR+GB)
- ♥ Plaquettes : sans noyau, ne se divise pas, demi-vie 4jr, pas activés par le fibrinogène, possède des mitochondries
- ♥ Hte et GR ↑ et VGM↓ : pseudo-polyglobulie (hémoglobinopathie : thalassémie hétéro)
- ♥ Macrocytose VGM > 100 : anémie mégaloblastique, ethylisme chronique
- ♥ Lymphocytes 20-40%, PNN 40-70%
- ♥ **Mononucléose infectieuse :**
 - Hyperleucocytose modérée
 - Inversion de la formule leucocytaire : lymphocytes > PNN
 - Prédominance des basophiles
 - Respect des autres lignées : GR et plaquettes
- ♥ Les oestrogènes n'ont pas de rôle dans l'érythropoïèse, les androgènes si
- ♥ Dans une FNS ne dis pas lymphocytose directe mel %, faut compter d'abord, ensuite décider 800-4000

Anémie

- . <13g/dl : Homme
- . <12g/dl : Femme
- . <11,5 : enfant de 02 à 12 ans
- . < 10,5/dl : Femme enceinte
- . <10g/dl : Nourrisson de 29 à 2 ans

	Rétic >120.000 Péphériques : hyper-hémolyse	Rétic < 120.000 Centrale : insuffisance de production médullaire
VGM < 80	1. Béthalassémie homo 2. Alphthalassémie : hémoglobinose H	Fer sérique ↓ <ul style="list-style-type: none"> - Carence martiale : ferritinémie basse, CS < 16%, CRP nrml - Anémie inflammatoire : ferritinémie nrml ou ↑, CS > 16%, CRP + - Déficit en Vit C (favorise l'absorption du fer) : Fragilité des vasculaire : Purpura, Hématome sous périosté - Rachitisme parentiel, malnutrition - RGO (spoliation sanguine à bas bruit) Fer sérique normal <ul style="list-style-type: none"> - Béthalassémie mineure - Carence en cuivre - Anémie sidéroblastique
VGM 80-100	<ul style="list-style-type: none"> - Anémie hémolytique (drépano, Sphérocytose, déficit G6PD) - Anémie post-hémorragie 	1. Anémie par carence mixte : fer + folate 2. Organisme en expansion : grossesse, ado 3. Aplasie médullaire 4. Envahissement médullaire 5. Causes non hémato : <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale chronique - Endocrinopathies : hypothyroïdie, hyperparathyroïdie, insuff surrénalienne, hypogonadisme - Sd infectieux et inflammatoire - SAM : sd d'activation macrophagique
VGM > 100		Faire médullogramme <p>Mégaloblastique</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Carence en FAP : Vit B9, B12 2. Sd myélodysplasique 3. Erythroporphyrine congénitale <p>Non mégaloblastique</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Aplasie médullaire 2. Envahissement médullaire 3. Myélofibrose 4. Hémopathies malignes 5. Causes non hématologiques

Anémie sidéroblastique :

- diminution de la synthèse d'hémoglobine due à un défaut d'utilisation du fer (**taux normal**)
- présence de sidéroblastes en couronne dans la moelle osseuse due à une accumulation pathologique de fer dans les mitochondries, visualisable avec la **coloration de Perls**
- Héréditaire ou acquise (saturnisme, alcoolisme, carence B6)

Req : Chaine B

- ☆ Drépano : 6^{ème} AA gulutamate remplacé par valine
- ☆ Hémoglobinose C : 6^{ème} AA gulutamate remplacé par lysine

ANEMIE FERRIPRIVE

- Anémie microcytaire hypochromique arégénérative, en rapport avec un épuisement des réserves en fer
- La plus fréquente des anémies nutritionnelles
- Fréquente dans les organismes en expansion (femme enceinte, allaitement, adolescent, nourrisson)

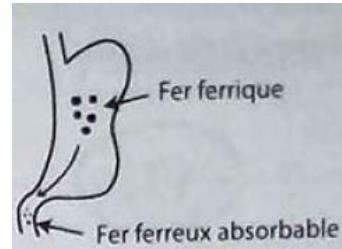
Physiologie:

- Apports :

	Besoins quotidien	Apports
Homme et femme ménopausée	1 mg	10 mg
Ados, femme en activité génitale	2 mg	20 mg
Femme enceinte et allaitement	3 mg	30 mg
Nourrisson	1,5 mg	15 mg

- Absorption :

- Duodénum + iléon proximal
- A l'état normal : 10% des apports, en cas de carence : 80% des apports
- Inhibée par : Sels minéraux, phytate, oxalate, phosphate, argile, thé, café, céréales, PH alcalin
- Favorisée par : Vitamine C, acides aminés, sucres, fructose, PH acide
- Le fer d'origine végétale est moins absorbé que le fer d'origine animale



- Aliments riches en fer : cacao, viandes, abats +++ épinards, fèves, lentilles

- Distribution : fer total = 4 à 5 gr

Fer fonctionnel : 75%	Fer de réserve : 25%	Fer de transport : 0.1%
<ul style="list-style-type: none"> • 70% Hb • 5% myoglobine • 0,5% enzymes 	<ul style="list-style-type: none"> • 15% ferritine (réserve mobilisable) • 10% hémosidérine (réserve fixe) <p>*foie, rate, moelle osseuse, muscles</p>	<p>fer lié à la transferrine = sidérophilie</p> <p>*à l'état normal jamais saturée : CSS 30%</p>

- Elimination : le fer est réutilisé → pertes très faibles < 0,1 mg/jr à l'état normal
- Le lait maternel : contient plus de fer que le lait de vache + une lactoglobuline qui favorise son absorption (absorbé à 50%, le lait de vache à 20%). Les réserves + lait de la mère → suffisants jusqu'à l'âge de 6 mois

Physiopathologie de l'anémie ferriprive : 3 étapes

- 1- Pré-latente : diminution des réserves ↓ ferritine
- 2- Latente (infra-clinique) : ↓ fer sérique, ↓ saturation de la transferrine en fer, ↑ transferrine
- 3- Patente : après plusieurs mois de déséquilibre, microcytose puis hypochromie

** la correction se fait dans le sens inverse : hypochromie → microcytose → fer → sidérophilie → férritinémie

Clinique :

- Sd anémique : pâleur CM, TRC allongé, asthénie, dyspnée d'effort, palpitations, souffle systo fonctionnel
- Sd sidéropénique :
 - Ongles striés, cassants, aplatis, concaves (**koïlonychie**), cheveux sec cassants, alopecie carentielle
 - Fissuration des lèvres aux commissures
 - Atrophie des muqueuses dig : langue dépapillée, œsophagite, douleurs épigastriques, troubles digestifs
 - Anomalies du comportement alimentaire PICA : trichophagie, géophagie...
 - Hépatomégalie et splénomégalie : inconstantes, modérées
- Chez l'enfant : cassure de la courbe staturo-pondérale, infections à répétition, fièvre prolongée

Paraclinique :

1) Examens de première intention : FNS, FS, taux de réticulocytes

1. **FNS** : anémie microcytaire hypochrome, arogénérative

- Parfois leucopénie, thrombopénie ou ↑ plaquettes modérée

2. **Frottis sanguin** : Microcytose, hypochromie, GR déformés

2) Examens permettant de confirmer la carence en fer : bilan martial

Ferritinémie

< 10 µg/l

Fer sérique

< 70 µ/dl

Nle : 70 à 120 µg/dl

TIBC (capacité totale de fixation de la transferrine)

↑

Nle : 250 à 330 mg/dl

CSS (fer sérique/TIBC)

< 16%

Nle 30%)

3) Test thérapeutique : fer par voie orale dose thérapeutique

- Réticulocytes : crise réticulocytaire entre le 5^{ème} et 10^{ème} jour
- Hb : correction de la moitié de l'Hb en 3 semaines

Etiologies

- **Pertes excessives** : hémorragies chroniques (homme : CCR++ femme : **génitales**, enf : **RGO**) : cause la plus frq
- **Malabsorption** : maladie cœliaque, gastrectomie
- **Carence d'apport** : rare, mauvaise condition socio-économiques, organisme en expansion, vieux

Prise en charge thérapeutique : 20 gr de fer pdt 6 mois

- Traitement de l'anémie (2mois) et restauration des réserves (4mois) : durée totale 6 mois
- Poso : Adulte : 100 à 200 mg /jr, Nourrisson 5 à 10mg (Ad 2-3 mg/kg , NRS : 5-10 mg/kg)
 - Fumafer (Fumarate ferreux) 1 cp = 66mg de fer métal (2cp 2xjr)
 - Ferrostrane sirop, 1 cuillère à café 33mg
 - Trifer amp buvable 100 mg
 - Effets secondaires : douleurs épigastriques, constipation, vomissement, coloration des selles, **Pas d'hémochromatose ++++++**
 - Normalisation Hb : 2 mois, réserves (ferritine) : 6 mois

► **Ordre de normalisation** : Réticulocytes → Hémoglobine → Fer sérique → Ferritinémie

Transfusion :

- **Indications** : **Hb < 4 g/dl**, défaillance cardiovasculaire, infection sévère, diarrhée chronique grave
- **Quantité** : augmenter l'Hb de 1g/dl : Culot globulaire : 3 cc/kg ou Sang total : 6cc/kg

Trt préventif :

- ✓ Femme enceinte dès le 4^{ème} mois : 1mg/kg/Jr + Flodine
- ✓ Donneur de sang régulier : 1mg/kg/jr pdt 1 mois
- ✓ Cause du saignement indéterminé : trt martial cyclique

QCM :

- ♥ Absorption digestive de fer : **10%** dans l'état normal
- ♥ Anémie sévère : paludisme
- ♥ Pas d'hémoglobulinémie
- ♥ Le trt se poursuit jusqu'à la normalisation du taux de la ferritinémie (coeff de saturation)
- ♥ Hypersidérémie : Hémolyse, cytolysé (et non pas cholestase), transfusion
- ♥ GEU : ne donne pas une anémie ferriprive (Hg aigue et non pas chronique)
- ♥ L'hyposidérémie est l'étiologie classique des thrombocytope
- ♥ **Ankylostomiase : anémie ferriprive (consom de fer), Bothrio : anémie par carence B12**
- ♥ La **synthèse des GR nécessite** : Fer, Vit B,C, D, Hormones, Acides aminés, Zinc, cuivre mais **pas de calcium**
- ♥ Anémie de l'insuffisance rénale chronique : **normo, normo arogénérative, n'est pas corrigée par la dialyse**
- ♥ Férritinémie ↑ : Sd inflammatoire++, hémochromatose, hépatopathie, alcoolisme, SAM
- ♥ Ig antiD : non labile
- ♥ Faire la différence entre anémie ferriprive et inflammatoire : préférer la CRP et le fibrinogène (élevés dans l'inflammation). La VS peut augmenter f les deux
- ♥ Trt de l'anémie jusqu'à normalisation de la ferritinémie, et non pas Hb.

ANÉMIE MEGALOBLASTIQUE : CARENCE EN FACTEUR ANTIERNICIEUX

- Anémie macrocytaire mégaloblastique arégénérative (absence de différenciation)
- Carence en **folate fréquente chez la femme enceinte**, le NRS > 6 mois et l'adolescent
- La carence en FAP représente 25% des anémies carencielles.

	Vitamine B12	Vitamine B9 (acide folique)
Apports	Protéines animales, œuf, poissons	Légumes verts + fruits + crudités
Besoins journaliers	Minimes 1-3 µg/j	50 µg/j 5x : grossesse, 4x : allaitement, 3x : ado
Réserves	5 mg foie et rein, couvrent les besoins de l'organisme pdt 4ans	10 mg foie et rein, couvrent les besoins de l'organisme pdt 4mois
Absorption	Iléon terminal, nécessite FI	Tout l'intestin, jéjunum proximal +++
Transport	Transcobalamine 2	Libre dans le plasma+++ α2macroglobuline, albumine
Elimination	Voie biliaire → réabsorbée	Selles
Rôles	<ul style="list-style-type: none"> - Synthèse de l'ADN et division cellulaire : érythropoïèse - Synthèse de myéline (B12 seulement) 	

Clinique

- **Signes communs** : Sd anémique et digestif
 - **Sd anémique** :
 - Anémie intense mais bien tolérée, pâleur, vertiges, céphalées, dyspnée d'effort, palpitation, teint cireux, parfois sub-ictère (lyse des GR et libération de la bilirubine)
 - Hypotrophie (enfant)
 - **Syndrome digestif** :
 - Troubles dyspeptiques : crampes, éruption, dégoût à la viande
 - Glossite : langue dépapillée lisse, sensible aux chauds et froids
 - Diarrhée : pâteuse, indolore et post-prandiale
- **Carence en B9** : **Purpura ecchymotique**
- **Carence en B12** : **Sd neurologique**
 - **Sclérose combinée de la moelle** : Sd cordonal postérieur + Sd pyramidal
 - **Sd pyramidal** : Babinski+, ROT vifs, fatigue à la marche, paraplégie spasmodique
 - **Sd cordonal post** : fourmillements
- **Autres** : SPM absente ou modérée, stérilité féminine, azoospermie, troubles psychiques

Biologie :

- **NFS** : **Pancytopénie** : Anémie macrocytaire, thrombopénie, leucopénie
- **Frotis sanguin** :
 - Mégaloblastes : érythroblaste avec asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique = grand noyau immature avec cytoplasme abondant
 - Mégacaryocytes : plaquettes de grande taille
 - Granuleux de grande taille : PNN hyperségmentés
- **Médullogramme** : **indispensable +++**
 - **Moelle bleue mégaloblastique** : excès d'érythroblastes immatures, **très basophiles**
 - Hémolyse intra-médullaire
 - Cellules granuleuses et megacaryocytaires de grande taille
- **Dosage des vitamines** : Vitamine B12 sérique < 200pg/ml, folates sériques < 4µg/dl
- **Tests thérapeutiques** : (fait en pratique courante)
 - **Toujours commencer par le test à la vit B12** (en dehors du NRS et femme enceinte) pour éviter **le piège des folates** (déficit secondaire en vit B12 en cas de supplémentation en acide folique)

anémie FAP + fer : anémie normocytaire

- Vit B12 : 1-3 µg/j **IM** pendant 3j puis rechercher la crise réticulocytaire entre J4 et J10
- Vit B9 : 5 à 15 µg/j **per os** pendant 3 jrs crise réticulocytaire entre J4 et J10

Etiologies :

Carence vitamine B12

➤ **Malabsorption** : **Cause la plus fréq**, faire test de Schilling (précise le siège de la malabsorption)

- **Origine gastrique**

- **Anémie de Biermer** : maladie auto-immune : AC dirigés contre les cellules pariétales du fundus, gastrite atrophique : absence de sécrétion de FI. **TRT = vit B12 en IM à vie**
- Gastrectomie totale/partielle
- Déficit congénital en FI
- Maladie d'**IMERSLUND** : absence des récepteurs iléaux du complexe FI-Vit B12

- **Origine intestinale**

- Pullulation microbienne intestinale : **Bothriocéphalose**
- Lésions anatomiques de l'iléon distal, Mdie Crohn, lymphomes intestinaux

➤ **Carence d'apport** : exceptionnel (régime végétarien stricte)

➤ **Antagonistes médicamenteux** : néomycine, colchicine, metformine : inhibent l'absorption vit B12

➤ **Déficits en Transcobalamine II** : congénitaux, hépatite, hémopathie

La grossesse donne une carence de Vit B9, PAS DE B12

Carence vitamine B9

➤ **Carence d'apport** : malnutrition, nourrisson si régime lacté exclusif

➤ **Augmentation des besoins** : grossesse, allaitement, excès d'utilisation : hémolyse chronique

➤ **Malabsorption** : Maladie coeliaque, résection étendue du jéjunum

➤ **Antagonistes médicamenteux** : méthotrexate, anti-tuberculeux, bactrim, anti-comitiaux

Diagnostics différentiels

- **Anémies macrocytaires non-mégaloblastiques** : anémies hémolytiques, hypothyroïdie
- **Ethylisme** : la macrocytose de l'éthylisme chronique ne nécessite aucune exploration, régresse avec le sevrage.
- **Aplasies médullaires**

Traitements

B9 : Acide folique (Foldine*) en Cp à 5mg. Acide folinique (Lederfoline*) Amp 50 mg IM ou IV si malabsorption

B12 : (Hydroxocobalamine* ou Cyanocobalamine*) en Amp de 100 ou 1000γ par voie parentérale

Vitamine B12

- 1 amp 100ug/j en IM jusqu'à correction de l'anémie (durée moy 2mois) ou jusqu'à disparition des s. neurologiques (si présents)
- **TRT à vie** : 1000 gamma IM/3mois si **Biermer ou gastrectomie** + contrôle endoscopique tout les 2 ans

Vitamine B9

- **TRT pendant 2 mois** jusqu'à correction de l'anémie et reconstitution des réserves
 - Adulte cp 20mg/j Enfant cp 10mg/j Nourrisson : 5 mg/j
- **Si malabsorption** : inj 5mg/j (adulte)

***TRT préventif** : femme enceinte et l'allaitement, cirrhose, anémie hémolytique chronique, hémodialysé

QCM

- ♥ Femme enceinte : déficit en folate pas en B12
- ♥ Normocytose f la maladie coeliaque++++ (fer +B12)
- ♥ PN hypersegmenté dans l'anémie FAP
- ♥ Anémie biermer : trbl neuro (sd pyramidal + sd cordonal post) machi sd extra-pyramidal

HEMOLYSE PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE

Rappel physio

Structure du GR : Cellule anucléée en forme de disque biconcave de 7-8 μ

- Membrane souple
- Hémoglobine : hème (porphyrine + fer) + globine (4 polypeptides)
 - Embryon : Hb Gowers disparait au 3^{ème} mois de la vie fœtale
 - Nné : Hb F représente 75% et disparait au cours de la 1^{ère} année
 - Adulte : HbA1 = $\alpha_2\beta_2$ 98% HbA2 = $\alpha_2\delta_2$ (delta) <2% HbF = $\alpha_2\gamma_2$ (gamma) traces
- Enzymes : Pyruvate kinase, G6PD (rôle glycolyse)

	Hémolyse physiologique	Hémolyse pathologique	
		Hémolyse chronique	Hémolyse aigue
Durée de vie GR	120 jours	< 120 jr	
Lieu de destruction	SRE : MO 50%, foie 25%, rate 25%	SRE : rate+++	intra-vasculaire
Mécanisme	épuisement du capital enzymatique	Causes corpusculaires (anomalies constitutionnelles) <ul style="list-style-type: none"> - Anomalies de l'Hb : <ul style="list-style-type: none"> → qualitative (Drépano, hémoglobinose H) → quantitative (βthal, αthal) - Déficit enzym (PK+++G6PD) - Atteinte de mb (sphérocytose) 	Extra-corpusculaires (anomalies de l'environnement) : <ul style="list-style-type: none"> Immunologiques ou non immunologiques : <ul style="list-style-type: none"> - choc transfusionnel - septicémie,,paludisme, - AHA (Coombs direct +)
Clinique		Tableau d'hémolyse chronique : Triade pâleur + subictère + SPM	Tableau d'hémolyse aigue : choc + oligurie + urines selecto + dlr abdo et/ou lombaires
Bio		Anémie régénérative + BID >10mg/l, fer sérique augmenté	hémoglobinémie (plasma rosé), hémoglobinurie, haptoglobine basse

Deux exceptions : agression externe sur anomalie congénitale :hémolyse aigue

- Déficit en G6PD
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne

BETA THALASSEMIE

- Hémoglobinopathie quantitative **AR** : ↓ synthèse de la chaîne bêta
- **Epidémi** : pourtour méditerranéen, moyen et extrême orient, **Algérie 2%**

Physiopathologie :

- hyper hémolyse avec hyperactivité médullaire → hyperplasie des os plats : **faciès mongoloïde**
- érythropoïèse inefficace → relais extra-médullaire → **HPM, SPM**
- hyper hémolyse libération de fer + fer transfusionnel → **hémostochromatose**
- hyper hémolyse → consommation d'acide folique par l'érythropoïèse → **pancytopénie**

Clinique : Forme majeur de Cooley (homozygote)

N'apparaît pas à la naissance car l'HbF est majoritaire, diagnostic vers 6-18 mois

- Triade hémolytique (pâleur, ictere, SPM)
- Retard staturo-pondéral et pubertaire mais **pas de retard psychomoteur +++**
- Faciès mongoloïde + teint bronzé
- HPM-SPM, cardiomégalie

Biologie :

- Anémie sévère <7, microcytaire hypochrome, modérément régénérative. **Parfois hyperleucocytose**
- FS : dystrophies des GR : anisocytose + poikilocytose (anomalie de la forme), cellules cibles
- **Signes de régénération : Polychromatophilie, érythroblastémie et myélémie**
- **Bilan d'hémolyse** : Bilirubine ind > 10 mg/l, Fer sérique > 70 µg/l, LDH ↑
- **Electrophorèse de l'Hb à PH alcalin :**
 - HbA = 0 (B°) ou HbA présente avec taux faible (B+ ≤10%)
 - HbA2 : normale ou légèrement augmentée
 - HbF : majoritaire 50-95%

► **Confirmation diagnostic** : 02 parents betathal hétérozygotes : pseudo-polyglobulie microcytaire + A2 ≥ 3,3%

Signes radiologique :

- Ostéoporose généralisée
- Crâne : épaissement de la voûte, disposition radiaire des travées osseuses « **poil de brosse** »
- Segment postérieur des côtes : Déformations en « **bulbe d'oignon** » : **pathognomonique**
- Fractures pathologiques (rares)

Complications :

- Lithiase vésiculaire pigmentaire
- Hémostochromatose avec défaillance polyviscérale (gonades : hypogonadisme)
- Hypersplénisme, infections, Crise aplasique, crise de déglobulisation, Diabète
- **Décès généralement avant l'âge de 20 ans**

Traitements :

- **Transfusion sanguine** : toute les 3-4 semaines à vie
 - But : Hb pré transfusionnelle **9g/dl**, et post transfusionnelle **de 12g/dl**
- **Chélation de fer** :
 - **Desférail** : en IM, en IV ou par pompe en **sous-cutané +++**
 - **Débuter** : Ferritine ≥ 1000 ng/ml ou après 10 à 15 transfusions ou 2-3 ans après le début des transf
 - But : **Ferritine ≤ à 500 ng/ml**
- **Splénectomie** : indiquée après 5 ans + recherche d'une **rate surnuméraire** (Contre indiquée avant 5 ans)
- **Avant splénectomie** : vaccin antipneumocoque, anti-Hib, anti-méningo, anti hépatitique
- **Après splénectomie** : **ATB (ospen) per os pdt 2 ans, acide folique** (2cp/jr)
- **Inducteur de l'HbF (Hydroxyurée : Hydrea)** : permet un espace des transfusions
- **Trt curatif** : greffe de moelle allogénétique dans les 2 ans suivants le Dc

DREPANOCYTOSE

- Transmission AR
- Epidémio : race noire+++ Amérique, Afrique noire, bassin méditerranéen, Alg 1% dont 3% Annaba

Physiopathologie :

- Mutation ponctuelle du 6^{ème} Aa de la chaine B (**glutamique remplacé par valine**) → GR en faucille
- Micro-thrombus → micro infarcissement au niveau des petits vaisseaux et de la rate (auto-splénectomie)
- l'HbF inhibe la polymérisation de l'HbS (lorsque le tx HbF > 20% : GR garde son intégrité)

Clinique : Forme homozygote (SS)

- Vers 6- 12 mois (disparition de l'HbF)
- Triade hémolytique (la SMG disparaît vers **l'âge de 6 ans** à cause des infarctus : auto-splénectomie)
- Atteinte osseuse (tuméfactions douloureuses au niveau des poignets) +++++++
- Retard staturo-pondéral et pubertaire. **Pas de faciès particulier**
- Crise drépanocytaire :
 - Déclenchée par le stress, effort, état fébrile, froid, déshydratation, hypoxie, acidose
 - Douleur osseuse et abdominale (tableau pseudo-occlusif)
- Risque d'infarcissement ubiquitaire : sd **douloureux thoracique** fatal dans 20% (infarcissement pulmonaire)
- Survie au-delà de 45 ans habituelle

Complications en fonction de l'âge :

6 à 18 mois	▪ Infections, séquestration splénique (hypersplénisme) ▪ Crises vaso-occlusives (mains, pieds, douleurs abdominales)
3 à 15 ans	▪ Dlr osseuses et abdo, priapisme, hématurie, Sd néphro, Crise hémolytique, crise anaplasique ▪ Infections : urinaire, ostéomyélite (salmonelle)++++ , méningite
> 15 ans	▪ Lithiase biliaire, infections, atteinte rénale, ulcère de jambe ▪ Dégénératives : nécrose aseptique des têtes fémorales, rétinopathie « couche de soleil »

Signes biologiques:

- Anémie normocytaire normochrome, bien tolérée, **très régénérative**, au frottis : **HBS (Aspect en faucille)**
- Erythroblastose
- Test de falcification (test de EMMEL) : positif, Test de solubilisation : Hb S peu soluble
- Eléctrrophorèse Hb : absence d'HbA, HbS 75-95%, HbA2 2-4%, HbF 1-15%
- Bilirubine libre augmenté, fer sérique augmenté
- **VS basse +++**

Signes radiologiques : identiques à la bêta-thalassémie

- Autres signes : Ostéite, Périostite, Images lacunaires → Ostéonécrose aseptique
- **Atteinte vertébrale : aspect « en marche d'escalier » pathognomonique**

Enquête familiale : S hétérozygote chez les 02 parents (Hb S = 40%, A = 60%), **Test de falcification positif**

Traitements :

- **Prévention des crises** : boissons abondantes, éviter : écart de T°, alcool tabac, séjour en altitude >1500 m, vêtements serrés. Acide folique 1-2cp/jr, Extencilline
 - **Transfusion ponctuelle** : Anémie non tolérée, Hb < 6g/dl
 - **CG est à éviter** (augmente la viscosité sanguine), use : sang phénotypé filtré (déleucocyté, déplaquetté)
 - **Crises douloureuses** : repos au chaud et au calme + antalgiques mineurs, majeurs
 - si échec après 12-24h : saignée, exsanguino-transfusion, transfusion d'échange partiel si Hb > 6g/dl
 - **Traitements de fond** : **Hydrea** à pour but d'augmenter l'HbF
 - indiqué si d'ulcère de jambes ou fréquence des CVO ≥ 3/an (03 hospitalisations)
 - **Traitements curatifs** : greffe de moelle osseuse allo génique (GMO) et la thérapie génique
- ☆ femme enceinte : échange transfusionnel après 4-6mois de gestation
- ☆ contraception par œstro-progestatifs, risque infectieux pour le DIU

Autosomique dominante

Anomalies de la membrane : Perte de la forme discoïde → perte de la souplesse et déformabilité

Clinique : peut se manifester en période néonatale : ictere néonat+++

- Triade hémolytique (Pâleur, ictere, SPM +++)

Biologie :

- Anémie normochrome normocytaire, taux de réticulocyte élevé
- Hémolyse : ↑ Bilirubine libre, fer sérique, LDH
- Frottis : Microcytose diamétrique
- Résistance aux solutions salées (NaCl) hypotoniques → Diminuée

Enquête familiale : Confirme le diagnostic

Complications :

- **Crise de déglobulisation+++** (plus fréquente par rapport aux autres maladies hémolytiques)
- Crise aplasique : survient après une infection
- Retard staturo-pondéral
- Carence en B9, ulcère de jambe, infections ...

Traitements :

1. **Formes néonatales :** Photothérapie, Exsanguino-transfusion

2. **Formes anémiques :** Transfusions

Splénectomie : Seul traitement efficace +++++

Disparition de l'hémolyse et des complications mais la déformation sphérocytaire ne disparait pas

Si échec (reprise de l'hémolyse) → erreur diagnostic ou existence de rates surnuméraires

DEFICIT EN G6PD

- Transmission liée à X (**touche le garçon**, exceptionnellement la fille)
- Facteur protecteur contre la forme sévère de **Plasmodium falciparum**
- Algérie : 3%

Clinique : Peut se révéler en **période néonatale +++++**

Crise hémolytique intra-vasculaire : déclenchée par la prise de **fève** ou certains **médicaments (Aspirine...)**

24-48h après : - Malaise, fièvre, céphalées, courbatures, douleurs abdo et lombaires

- Ictère, hémoglobinurie : urines rouge porto +++++

- Splénomégalie modérée, transitoire

Biologie :

- Anémie normocytaire normochrome sévère, Taux de réticulocytes très élevé
- Frottis sanguin : **corps de Heinz dans les hématies**
- Erythroblastose
- Dosage enzymatique → Confirme le diagnostic +++

Complications : **Pas de lithiase biliaire +++++**

Traitements :

- **Crises :** Transfusion
- **En dehors des crises :** Prévention +++++

I- Système ABO-Hh : Chr 9

➤ AG

- S'exprime sur les GR, leucocytes, plaquettes, plasma, sécrétion, cellules endothéliales, cellules rénales
- se développe tôt chez le fœtus, se transmet selon la loi de Mendel
- Le groupe A comprend deux type d'Ag, A1 (80%), A2 (20%)

➤ AC : AG régulier = naturel dans le plasma correspondant à l'AG manquant sur le GR

➤ Méthodes de détermination ABO

- Groupage définitif : **3^{ème} mois de la naissance**
- Méthode de **Beth-Vincent** : sérum anti A, B, AB : recherche Ag
- Méthode **Simomow sérique** : recherche d'AC

Par Ordre de Frq : O>A>B>AB

100 cc de sang total : ↑ Hte 1%
1 CG augmente ↑ Hb de 1 g/dl
1 CG augmente ↑ Hte de 2 %
8 CPS= 1 CUP

II- Système rhésus : Chr 1

- 5 Ag : D, E, e, C, c
- Exclusivement retrouvés sur le GR
- **Ag D** : 85% des sujets sont Rh+ (portent l'Ag D), 15% (Ag d)
- **AC anti-D** : **ACQUIS par Allo-immunisation** : transfusion d'un Rh+ chez Rh- ou immunisation fœto-maternelle

III- Autres systèmes

- **système Kell, Duffy, Kid**, seul le système Kell est pris en compte, **80% des sujets Kell négatif**
- dans l'ordre d'immunogénicité **RhD> Kell > C > c > E > e**
- **système Lewis** : présent sur le GR, sécrété par la salive, jamais impliqué dans la maladie hémolytique

Transfusion sanguine et accident de transfusion

- O: donneur universel / A→(A,AB) / B→(B,AB) / AB→AB
- RHZ+ → RHZ + / RHZ (-) →(RHZ +, RHZ -)
- **Transfusion de plaquettes et plasma dépendant du système ABO**
- les plaquettes sont conservées à T° ambiante et agitées pour éviter l'agglutination

➤ Règles transfusionnelles

- ✓ contrôle du produit sanguin
- ✓ contrôle ultime au lit du malade
- ✓ transfuser le sang dans les 6h de sa réception
- ✓ transfusion lente (5 à 10 min) avec surveillance de la TA, pouls, T°, diurèse
- ✓ calculer le rendement transfusionnel 24h après

Conditions de prélèvement :

- Poches stériles simples ou multiples avec anticoagulant et conservateur
- Prélèvement : asepsie, 400 ml par don.

Préparation :

Produits sanguins labiles (PSL)	Produits stables (industriels)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Obtenu à partir d'un seul donneur : ■ à partir du sang total : centrifugeuse CG, PFC (plasma frais congelé), CPS (concentré de plaq standards), cryoprécipité et PDC (plasma depourvu de cryoprécipité) ■ Par aphérèse : CUP (concentré unitaire de plaquettes), cellules souches périphériques ■ durée d'utilisation limitée 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Obtenu à partir de plz donneurs > 1000 ■ A partir du plasma uniquement : par fractionnement du plasma ■ Albumine, facteurs de la coagulation (PPSB), fibrinogène, facteur willebrandk, Ig ■ Conservation longue durée

	Sang total	Concentré Globules (CG)	CPS	PFC
Conservation	2- 8°C 7 jours	- 4-8°C - 21 jr sur ACD ou CPD - 35 jr sur SAG - 42 jr sur SAGM (mannitol)	- 20-24°C - sous agitation lente - 5 jours	- Décongélation à 37°C - 6 heures.
Dose	adulte : 400-500 ml enfant : 150 ml	Volume minimum = 175 ml pour adulte	Une unité pour 10 kg.	celle qui permet d'arrêter le saignement.
Indication	situation d'urgence : hémorragie aigue Exsanguino-transfusion	anémie sévère mal tolérée anémies hémolytiques congénitales leucémies, néoplasies...	thrombopénies d'origine centrale (leucémie, aplasie médullaire), thrombopathies, CIVD	Hypovolémie , déficit en facteurs de coagulation hémophilie non typée, CIVD, Mdie de Willebrand
CI		anémie hémolytique autoimmune (AHAI) Drépanocytose	purpura thrombopénique idopathique (AI)	

- **Cryoprécipité** : hémophilie A, maladie de willebrand
- **PDC** : hémophilie B
- **PPSB** : insuffisance hépatique, surdosage AVK. CI : CIVD

Il existe deux groupes pour les plaquettes : PLA1 et PLA2, avec immunisation maternofoetale.

Accidents de Transfusion :

► Accidents immédiats :

1) Accident hémolytique aigu (**incompatibilité ABO**)

- Souvent mortel, faute professionnelle, intérêt du contrôle ultime au lit du malade
- Dlrs lombaires, signes de choc, **hyperT°**, urines rouges sélecto, oligoanurie
- CAT : arrêt immédiat, trt de l'état de choc, surveiller la diurèse, garder la poche pour enquête (groupage)

2) Choc endotoxique (sang contaminé)

- souvent mortel, **intérêt de respecter les règles d'asepsie**
- **Sensation de froid**, frissons, dlr abdo, nausées, vomissements, diarrhées, **fièvre** et EDC
- CAT : idem + **antibiotique**, garder la poche de sang pour **enquête bactériologique**

3) Syndrome frissons-hyperthermie (Sans EDC) :

évacuateur **d'immunisation anti -HLA**, prévenu par CG filtré (déleucocyté)

4) Autres : réaction allergique, surcharge circulatoire (OAP), **Hypo ou hyperthermie**, $\uparrow K^+ \uparrow Na^+ \downarrow Ca^{2+}$

Accidents tardifs :

- Maladies infectieuses : Hépatite B ou C, VIH, paludisme, **CMV, syphilis**
- Hémolytiques : ictere du lendemain, ictere retardé (allo-immunisation), inefficacité transfusionnelle.
- Non hémolytiques : purpura thrombopénique, rejet, **hémochromatose (polytransfusés)**.

Fich flach :

- ♥ AC ABO naturels : naturels, thermolabile, pas hémolysants, ni opsonisants
- ♥ AC antiID : toujours acquis
- ♥ Cpc la plus grave de l'accident transfusionnel : insuffisance rénale aigue
- ♥ Poche doit être conservée : sang total : 2- 8°C CG : 4-8° Plaquettes : T° ambiante (25°)
- ♥ Pas d'Ac antiplaquettaire naturel
- ♥ Système rhésus : exclusivement sur GR (mais ABO lala)
- ♥ PFC : hypovolémie
- ♥ Cpc de la transfusion : $\uparrow K^+ \uparrow Na^+ \downarrow Ca^{2+}$ hypocoocalcémie
- ♥ Soluté de remplissage de choix : **plasmagel** (à différencier du soluté d'hydratation de choix : Ringer lactate)
- ♥ SD frissons-hyperthermie : **immunisation anti -HLA**, prévenu par CG filtré (déleucocyté)
- ♥ Capable d'agglutiner le A et le B = O

Trois étapes de l'hémostase :

1. HEMOSTASE PRIMAIRE : formation d'un agrégat plaquettaire
2. HEMOSTASE II^{aire} : COAGULATION : consolide l'agrégat plaquettaire par un réseau de fibrine.
3. FIBRINOLYSE: résorption de la masse fibrino-plaquettaire

1. HEMOSTASE PRIMAIRE

- ✿ **Def :** temps vasculo-plaquettaire aboutissant à l'occlusion de la brèche par la formation d'un **agrégat plaquettaire = thrombus blanc =clou plaquettaire.**

- ✿ **Eléments intervenant dans l'hémostase primaire :**

		Rôle
Intima de la paroi vasculaire	Endothélium: couche monocellulaire non thrombogène. Synthétise :	→ Prostaglandine PGI2 : protection contre l'activation des plaquettes + vasoC → Facteur Willebrand
	Sous-endothélium : collagènes, thrombogène	Rôle dans le 1 ^{er} temps de l'hémostase primaire
Plaquettes	<ul style="list-style-type: none"> Membrane : glycoprotéines de surface = le facteur plaquettaire 4 (PF4) : pro-coagulant Contenu : 2 types de granules <ul style="list-style-type: none"> → Granules denses: ADP, ATP, Calcium (agrégation plaq), Sérotonine (vasoC) → Granules α : Facteur Willebrand, Fibrinogène, V, fact de croissance (PDGF) 	formation du thrombus plaquettaire et exposition des phospholipides pro-coagulants.
Facteur Willebrand	Synthétisé par : mégacaryocytes et endothélium Stockage : granules α(plaquettes)et endothélium	Adhésion des plaquettes aux fibres collagènes Transport du facteur VIII (anti-hémophilique A)
Fibrinogène	Synthétisé par le foie. Taux plasmatique : 2-4g/L	Agrégation des plaquettes entre elles

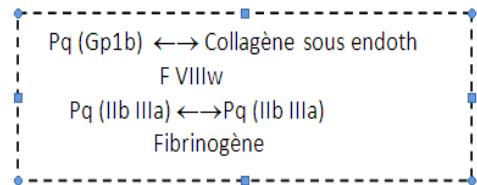
- ✿ **Les deux temps de l'hémostase primaire :**

a-Temps vasculaire:

Brèche vasculaire → vasoconstriction réflexe (Sérotonine) → rapprochement des berges + ralentissement du flux sanguin → marginalisation des plaquettes.

b- Phase plaquettaire:

1. Les plaquettes adhèrent au collagène sous-endothelial grâce au Facteur de Willebrand et GPIb à sa surface
2. L'adhésion plaq déclenche la synthèse de Thromboxane A2(TxA2) plaquettaire → vasoC + agrégation
3. Les plaquettes libèrent : ADP, ATP et Sérotonine (**énergie et vasoconstriction**)
4. Agrégation des plaquettes entre elles par le biais de GPIIb-IIIa et le **fibrinogène de façon irréversible**, pour former le thrombus blanc.
5. L'agrégation des plaquettes nécessite la présence **du calcium**.



- ✿ **Exploration de l'hémostase primaire**

A/ Exploration de l'hémostase dans sa globalité :

- **Temps de saignement (TS) :**
 - **Méthode de Duke (abandonnée):** inciser la partie centrale du lobule de l'oreille. Normal < **5 mn.**
 - **Méthode d'Ivy :** inciser l'avant-bras sur 4mm de long et 2mm de profondeur, pression 40mmHg.
Ivy incision : **4-8 mn**, Ivy 3 points : **2-4 mn**
- **Signe du lacet ou de la ventouse (15mmhg) :** apprécie la fragilité des vaisseaux. Normal < 5 pétéchies
- **Appréciation de la rétraction du caillot :** Normal 50-90%.

B/Exploration des facteurs de l'hémostase I^{aire}

- **Plaquettes :** quantitative et qualitative (étude de l'agrégation plaquettaire)
- **FVIIIw :** quantitative et qualitative : taux d'antigène de FVIIIw (vWF:Ag) **Normes : 50-150%**
- **Taux du fibrinogène :** **2-4 g/l**

2. COAGULATION

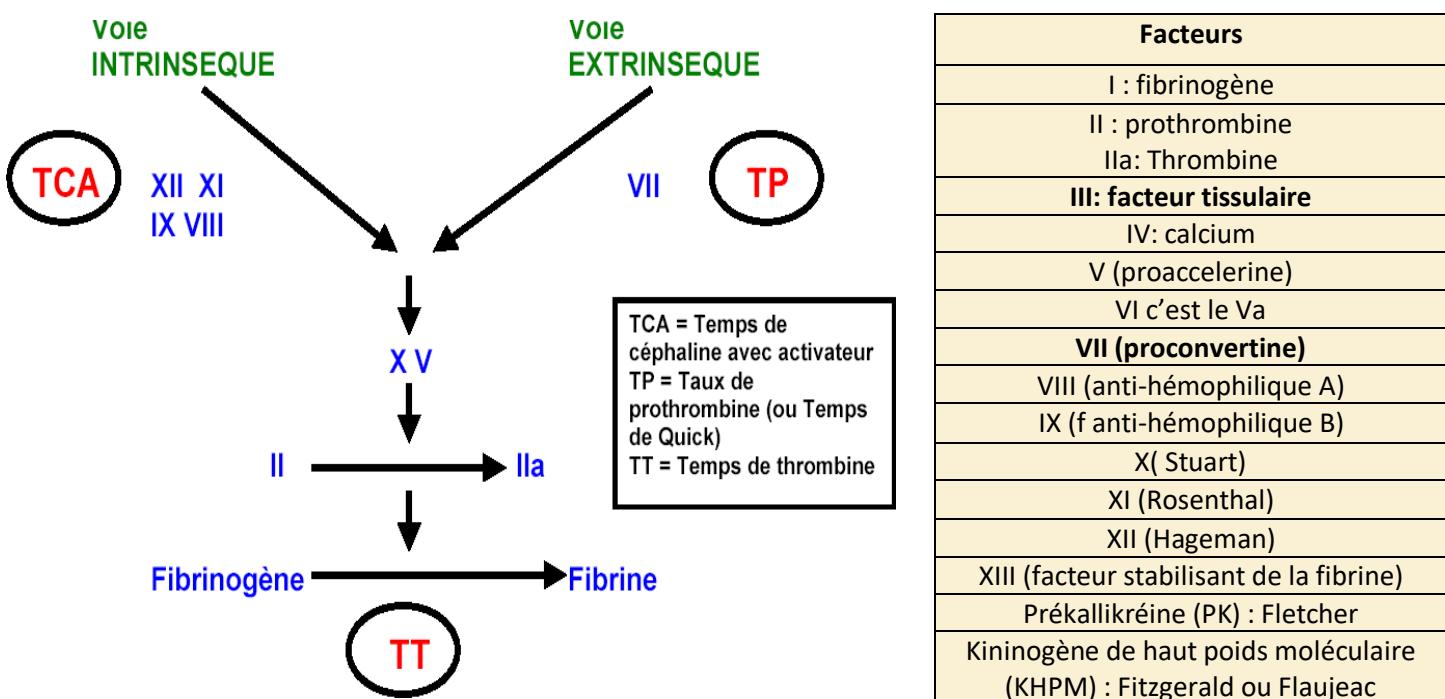
Déf : solidifier le clou plaquettaire en créant un caillot de **fibrine insoluble** qui obture définitivement la brèche

Facteurs intervenants :

- Thrombus blanc et facteur 3P des plaquettes activées
- Facteurs plasmatiques de la coagulation
- Thromboplastine tissulaire

Facteurs de la coagulation

- Lieu de synthèse : le foie
- Les facteurs II VII IX et X **1972** sont vitamino K dépendants



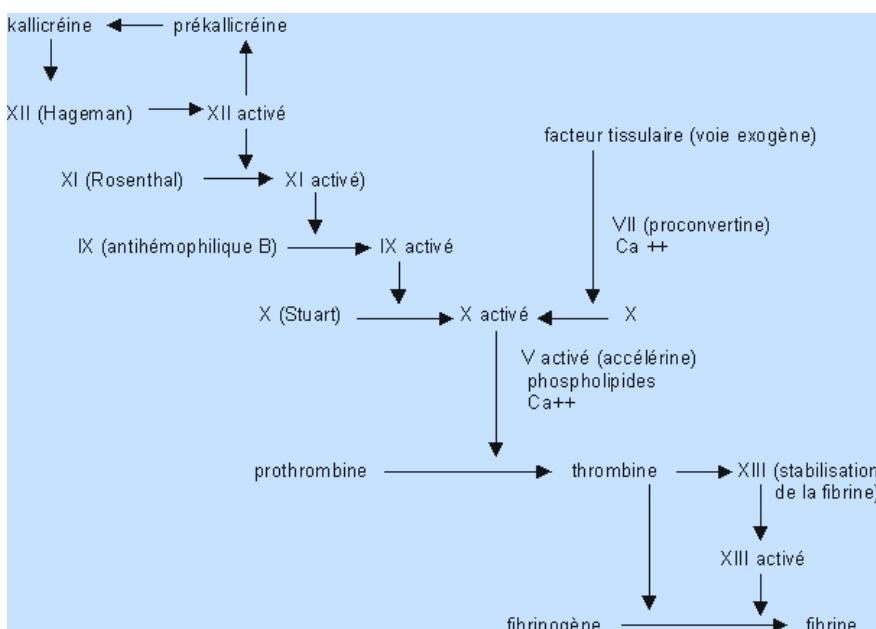
2,7,9,10, 11,12, PK : zymogènes d'une sérine protéase

5,8,KHPM : cofacteurs

Facteur tissulaire(III) : le complexe facteur tissulaire-phospholipides active le facteur VII, ce qui déclenche la coagulation.

les 3 phases de la coagulation : Initialisation – Amplification- Propagation

- ✓ Voie extrinsèque : voie principale, la + courte et la plus rapide 7+ 3
- ✓ Voie intrinsèque : 8, 9, 11, 12
- ✓ Voie commune : 10, 5, 2 ,1 (2X5=10)



Système anticoagulant

1. **Antithrombine III (AT III)** : synthétisée par le foie, **neutralise toutes les séries protéases** : IIa, VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, PK. **Son action est accélérée par l'héparine**
2. **Système de la protéine C** : protéine C, protéine S, thrombomoduline (TM)
3. **Alpha 2 macroglobuline (α 2M)**
4. **2^{ème} cofacteur de l'héparine (HCII)**
5. Inhibiteur plasmatique de la voie du facteur tissulaire (**TFPI**)

Exploration de la coagulation :

Prélèvement : Ponction veineuse, Tube + chélateur du calcium (EDTA) qui empêche la coagulation, délai < 3 heures.

	Valeur normale	Voie explorée
Temps de Quick : TQ	12 à 14 secondes pathologique si > 2 secondes	voie exogène (7), pas le 3 psk il est tissulaire voie commune
	INR : TQ patient/TQ témoin	réservé à la surveillance du Trt anti-vitK (Sitrom) curatif : [3 et 4,5], préventif : [2 et 3]
TP	Taux de prothrombine : 70-100%	
Temps de Céphaline + activateur (TCA)	35 à 45 secondes Pathologique : TCA > 10 secondes patient/témoin	voie endogène : déclenchée par le contact voie commune **n'explor pas les plaquettes
Temps de Thrombine (TT)	sensible à l'Héparine	voie commune
Temps de Réptilase (TR)	Pas sensible à l'héparine	

Surveillance du traitement anticoagulant

- 1) Traitement par héparine : FNS + TCA + Héparinémie (Activité anti-Xa)
- 2) Traitement par anti vitamines K : TQ (TP) et/ou INR.

Bilan standard d'hémostase : TCA, TQ (TP), Fibrinogénémie, FNS (Taux de plaquettes)

	Trouble de l'hémostase primaire	Trouble de la coagulation		
Facteurs	Vaisseaux, plaquettes, FW, fibrinogène	facteurs de la coagulation		
HG	Hémorragie spontanée : peau et muqueuses	Hémorragie provoquée : articulations hémarthroses		
Examens	- Temps de saignement (TS) - Plq : FNS + frottis doigt - Dosage du facteur (FVW), Fibrinogène	- TCA : voie endogène - TP ou TQ : voie exogène - TT (Temps de thrombine) : voie commune		
Etio	<p>Taux de Plq bas : Méduillogramme</p> <p>Cause centrale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amégacaryocytose - Aplasie Médullaire - Leucémie aigüe - Métastase <p>Causes périphériques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infectieuses (Hépatite, HIV), Médicamenteuse (Aspirine), Maladie de système (LED), Hypersplénisme, Hyperconsommation (CIVD) - Idiopathique : PTI <p>Taux de Plq normal: TS</p> <p>TS allongé:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thrombopathie médic (Aspirine) ▪ Maladie de Von Willebrand <p>TS normale: purpura vasculaire</p>	<p>- TCA allongé et TQ normale:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Déficit en facteurs VIII, IX, XII, XI, PK, KHPM ▪ AVK ▪ Anticorps circulants (ACC) 	<p>- TQ allongé et TCA normale:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Déficit en facteur VII ▪ AVK 	<p>- TQ et TCA allongés:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypovitamnose K ▪ AVK (V normal) ▪ Insuffisance Hépatique (V bas) ▪ CIVD (PDF élevé, test éthanol+) ▪ Fibrinolyse primaire (PDF élevé, test éthanol-) ▪ Présence d'une antithrombine ▪ Hypofibrinogénémie, Dysfibrinogénémie

3. FIBRINOLYSE

Processus de dissolution des caillots de fibrine sous l'action de la **plasmine** → protège contre les thromboses

La plasmine :

Produite par le foie, sous forme inactive le **plasminogène**. L'activation se fait au niveau du caillot.

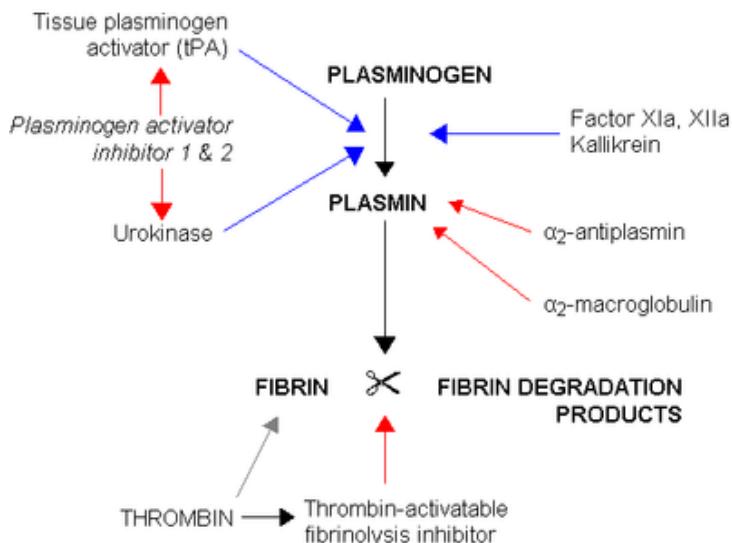
C'est une protéase de spécificité large : fibrine, fibrinogène et les protéines de la coagulation (V et VIII)

Activée par :

→ Urokinase : activée grâce à la kallicreïne

→ Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) sécrété par la paroi vasculaire après un traumatisme.

Inactivée par : l'antiplasmine α_2 , α_2 macroglobuline



Méthodes d'exploration de la fibrinolyse

Test global : Temps de lyse des euglobulines. **normal > 3H.** En cas de temps inférieur : hyperfibrinolyse

Tests indirects

- Dosage du fibrinogène : fibrinogène bas : hyperfibrinolyse
- Temps de reptilase et/ou temps de thrombine : allongés en présence de PDF.
- Dosage des PDF (produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène) ↑ : activation de la fibrinolyse.
- Dosage des D-dimères : fragments de PDF et sont élevés en cas de fibrinolyse.
- Complexes solubles : Leur mesure permet le diagnostic différentiel entre CIVD et fibrinolyse.

→ **Test analytique :** Plasminogène, tPA ...

Situations pathologiques

- CIVD
- **Fibrinolyse primitive** : plus rare, activation pathologique de la fibrinolysé sans CIVD.

QCM :

- ♥ Antithrombine III neutralise les séries protéases : **1972, 11, 12, PK.** (pas le 5), Son action est accélérée par l'héparine
- ♥ TCA A comme Akham, endogène
- ♥ Surdosage AVK : donner : VITK, **PPSB (=facteurs 1972)**, PFC
- ♥ VITK : exclusivement d'origine alimentaire, absorption dans l'intestin grêle en présence des sels biliaires (liposoluble)
- ♥ La prot C n'est pas une série protéase
- ♥ L'AVK bloque les prot C et S (ils sont VitK dépendant aussi)

COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINÉE CIVD

Activation anormale de la coagulation :

- génération excessive de thrombine
- diminution de la concentration du fibrinogène
- dépôt de fibrine dans la microcirculation
- activation du système fibrinolytique

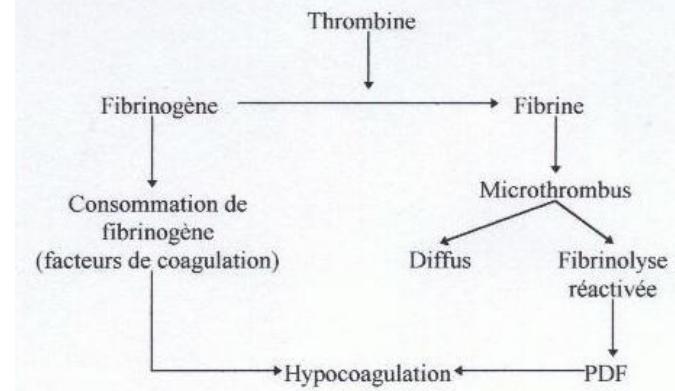
Clinique

1) Thromboses

- neurologiques : **coma**
- cutanées : **purpura nécrotique**.
- rénales : **oligoanurie**.
- pulmonaires : **détresse respiratoire aiguë**.

2) Sd hémorragique :

- H. au point de ponction (carte de géographie).
- H. cutanéo-muqueux.
- Saignements en nappe (plaie opératoire).



Définition CIVD biologique :

D-Dimère > 500 ug/L + 1 critère majeur ou 2 mineurs

Majeurs : Pq <50.000, TP<50%

Mineurs : Pq (50.000-100.000), TP 50-65%, Fibrinog <1g/l

Biologie

- 1) **Consommation** : Thrombopénie, TP < 50% ↓ fibrinogène ↓ II, VII, X et **PLUS SÉVÈRE SUR LE V** ↑ TCA, TQ, TT
- 2) **Présence de complexes solubles** : Monomères de fibrine non constituée
- 3) **Augmentation d'enzymes fibrinolytiques** : ↑ D-DIMÈRES, l'absence de D-dimères exclut la CIVD ++++

Diagnostic différentiel : devant TCA, TT , TQ↑ (TQ↑ = TP↓)

	CIVD	Fibrinolyse primitive	IHC : Insuff hépatocell	AVK
V	↓	↓	↓	Normal
II, VII, X	↓	↓	↓	↓
ATIII	↓	Normal	nrml	nrml
Fibrinogène	↓	↓	↓	Normal
Temps de Lyse	↑	↓	nrml	nrml
Composés solubles	+	-	-	-

Traitements spécifiques de la CIVD :

- AT Aclotine® (sepsis), PCa Xigra®
- CPA si : Thrombopénie < 50.000 et acte invasif ou hémorragie grave
- PFC si : TP < 40% Et acte invasif ou hémorragie grave
- **Attention : CI PPSB car augmente le risque thrombogène**

- Transmission gonosomique récessive (chr X) touchant le garçon, femme vectrice
- Mutations spontanées possibles → hémophiles sans antécédents familiaux.
- La plus fréquente des coagulopathies : 1 cas sur 10.000 naissances.
- **Hémophilie A (85%), hémophilie B (15%)**

Clinique : ATCD familiaux du côté maternel, Garçon avec saignements prolongés/récidivants articulaires et musculaires

► **Hémorragies de l'appareil locomoteur**

- hémarthroses des grosses articulations
- hématomes musculaires :
 - Pronostic fonctionnel : muscle psoas-iliaque, loges jambes, muscles fléchisseurs de l'avant-bras
 - Pronostic vital : crane, cou, plancher de la langue, orbitaire

► **Autres hémorragies** : épistaxis, **hématurie**, digestives

Paraclinique :

- Hémostase primaire et Voie extrinsèque nrml : TS, TQ, TP normaux
- Anomalie de la **voie intrinsèque** : TCA allongé++++ Temps de thromboplastine partielle Activée (APTT) allongé
- Dosage du facteur IX, VIII :
 - **sévère** : Tx < 1% : Sd hémorragique spontané précoce (cordon, cérébro-méningées)
 - **modéré** : 1 à 5 % : Saignements provoqué lors d'un trauma mineur
 - **frustre ou mineur** : 5 à 25% : traumatisme majeur, diag foruit
- **Test de correction** : corrigé par le mélange plasma normal+plasma patient : élimine les anticoagulants circulants

Complications :

- **Arthropathie hémophilique chronique** : 4 stades radiologiques
 - **stade I** : élargissement des espaces articulaires
 - **stade II** : micro-géodes avec pincement articulaire < 50%
 - **stade III** : pincement articulaire > 50%
 - **stade VI** : destructions articulaires majeurs
- **Apparition des anti-facteurs de la coagulation (Inhibiteurs)** : **La + grave cpc (rend le trt inefficace)**
 - inhibiteurs : anticorps IgG qui neutralisent les facteurs de coag (anti VIII, plus rarement anti IX)
 - Suspectée devant :
 - ✓ patient qui ne répond pas aux facteurs de coag, alors qu'il y répondait auparavant
 - ✓ la demi-vie du facteur de coagulation injecté diminue considérablement
 - confirmée par la **méthode Bethesda** :
 - ✓ inhibiteur de type faible répondeur : **taux < 5 UB/ml**
 - ✓ inhibiteur de type fort répondeur : **taux ≥ 5 UB/ml**
- **Autres**: Anémie microcytaire hypochrome (saignements chroniques), apparition d'agglutinines irrégulières.

Diagnostic différentiel :

Syndrome hémorragique avec allongement du TCA

- maladie de Willebrand : transmission AD, touchant les 2 sexes, **TS et TCA allongés**
- déficit en facteur XI : transmission autosomale
- anticorps anti VIII (hémophilie acquise) : post partum, sujet âgé, auto-immunité, néoplasie, lymphomes

TCA allongé sans syndrome hémorragique :

- déficit en facteur XII
- anticoagulant circulant antiprothrombinase : maladie auto-immune, néoplasies, infections.

Traitements :

Proscrire :

- injections intramusculaires, aspirine, AINS, AVK, prise de la T° rectale
- voies d'abord centrales, plâtre circulaire, anesthésie tronculaire en chirurgie dentaire
- immobilisation prolongée > 3jrs, gestes invasifs sans couverture substitutive et sans compression locale

Autoriser

- vaccination ou injections en S/C suivie d'une compression locale d'au moins 10min, paracétamol
- Activités sportives mais non violentes : natation, vélo

Etablir une carte d'hémophile

Consultations + bilans (dentiste, sérologie...) semestrielles

Traitements substitutifs :

- perfusion de concentré F VIII, F IX (en IV)
 - HA : (3inj/jr), 1U/kg remonte le Tx de 2% demi-vie : 8 à 12 heures
 - HB : (2inj/jr) 1U/kg remonte le Tx de 1% demi-vie : 18 à 24 heures
- utiliser du sang total ou PFC si indisponibilité des facteurs ou si on ignore le type de l'hémophilie

Traitements de l'hémophile avec inhibiteurs :

- **inhibiteur faible répondeur** : augmenter la dose du facteur
- **inhibiteur fort répondeur** : by-passants : facteur recombinant VIIa (r FVIIa) et les concentrés de complexe prothrombinique activé (PCCA)

Prise en charge d'une hématurie chez un hémophile :

- Ne pas commencer le traitement substitutif (risque de provoquer une crise de colique néphrétique)
- Débuter par une hyperhydratation avec ATB
- Si persistance après 48 à 72 hr : échographie à la recherche d'une cause locale (lithiase)
- Maintenir un taux 50 % HA et 40% HB pdt 3 à 5 jr

QCM :

- ♥ No purpura pétichial dans l'hémophilie
- ♥ Hémarthrose : hémophilie, surdosage AVK, Chondrocalcinose CCA

MALADIE DE WILLBRAND

- Anomalie quantitative ou qualitative du facteur de Willebrand
- Transmission **autosomique dominante**. Certaines formes rares et sévères sont autosomique récessive.
- La synthèse de facteur de Willebrand se fait par la **cellule endothéliale et le mégacaryocyte**
- **in vitro**, il est nécessaire à l'agrégation plaquettaire en **présence de ristocétine** : mesure de son activité biologique.
- **in vivo**, il intervient dans l'adhésion entre les plaquettes et les fibres collagéniques sous-endothéliales.
- Type 1 : anomalie quantitative (Willebrand typique) : ↓ FW et VIII
- Type 2 : anomalie qualitative par défaut de polymérisation
- Clinique : manifestations hémorragiques.
- BIO : TCA ET TS allongés (hémophilie A only TCA allongé), ↓ FW et VIII
- Test au DD-AVP positif : ↑ FW
- Le test qui permet de différencier Mdie de Willbrand d'une hémophilie A: **dosage du cofacteur de la ristocétine**

THROMBOCYTOSE OU HYPERTHROMBOCYTOSE :PLT > 450.000 /mm³

Réactionnelles dans > 90 %

- ❖ Thrombocytoses d'entraînement : **500.000-800.000**
 - De stress : actes chirurgicaux importants, exercice physique intense, traumatismes
 - De rebond: hémorragie abondante ou anémie hémolytique aiguë, médicaments (vincristine,adrénaline, facteurs de croissance)
- ❖ Pathologies inflammatoires et infectieuses : **500.000 - 1000.000 /mm³**
- ❖ Thrombocytose de la carence en fer : **400.000 - 700.000 /mm³**
- ❖ Suites immédiates d'une splénectomie
- ❖ Syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques
- ❖ Thrombocytoses familiales exceptionnelle
- ❖ **Thrombocytose essentielle (Vaquez) : mutation JACK2, plaquettes géantes, dysfonction : TS allongé**

THROMBOPATHIES

Définition : altération de la fonction des thrombocytes : TS allongé + syndrome hémorragique

- Congénitales (constitutionnelles) : rares
- Acquises++++ : aspirine, AINS, hémopathies malignes

- ❖ **Thrombopathies constitutionnelles** : toutes autosomiques récessives

	Cause	Tableau	Trt
Thrombasthénie de Glanzmann	Déficit ou dysfonctionnement du complexe glycoprotéique de la membrane plaquettaire	Absence ou nette diminution de l'agrégation plaquettaire Hémorragies : purpura, épistaxis, gingivorragies, ménorragies précoces	Pas de trt au long cours Prévention si hémorragie : anti-fibrinolytiques (exacyl), facteur VII
Sd de Bernard et Soulier : dystrophie hémorragipare	Plaquettes géantes	Epistaxis, gingivorragies, hémorragie gastro - intestinale Numération plaquettaire diminuée	Transfusion de plaquettes *Pronostic bon
Sd de Gray : plaquettes grises	Absence de granule alpha FS : plaquettes grises +++	Macro thrombocytopénie, myélofibrose, splénomégalie, ecchymoses, pétéchies, épistaxis	Pas de trt spécifique; desmopressine; transfusion de plaquettes, splénectomie

- ❖ **Thrombopathies acquises**

- Insuffisance Rénale
- Hémopathies
- Syndrome myéloprolifératifs
- Hépatopathies
- Médicaments: aspirine, AINS +++
- Maladie de Willbrand+++

QCM :

- ♥ Diag de **Thrombasthénie de Glanzmann** : étude fonctionnelle des plaquettes

ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DEVANT PURPURA

- ☆ Purpura : extravasation de sang dans le derme, ne s'effaçant pas à la vitropression
- ☆ 3 entités : fébrile, hémato et vasculaire

Purpura fébrile	Purpura apyrétique			
	Avec thrombopénie		Sans thrombopénie	
	MO riche : cause périphérique	MO pauvre : cause centrale	TS allongé	TS normal
Urgence diagnostic : méninrite à méningp :	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PTI+++ ▪ Immunoallergique : héparine ▪ CIVD ▪ Hypersplénisme 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aplasie ▪ Envaissement (leucémie) ▪ Dysmyéloïpèse 	Thrombopathie (altération fonctionnelle des plaquettes)	Purpura vasculaire : Purpura rhumatoïde+++ Vascularites : LED..
C3G IM en urgence	Transfusion plq only si CIVD, dangereuse dans les autres	Transfusion plq		

PURPURAS THROMBOPENIQUES

1) Définition :

- ✓ Hémorragies cutanées : pétéchies, ecchymoses et vibices, associées le plus souvent à des hémorragies muqueuses, rarement des hémorragies viscérales
- ✓ Plaquettes < 150.000 elt/mm³ doit toujours être confirmée par un frottis sanguin au doigt.

2) Sémo :

- **Pétéchies** : ponctuations pourpres en têtes d'épingles, planes (maculaires), **zones déclives+++**
- **Ecchymoses** : suffusions hémorragiques ou placards bleu-violacés.
- **Vibices** : stries ecchymotiques allongées (linéaires), **plis de flexion+++**

- <50.000 : seuil d'hémorragie
- ≤ 20.000 : seuil de gravité : **FAIRE FO**

3) Mécanismes de la thrombopénie :

→ Interêt du médullogramme (Ponction de moelle osseuse)

- ✓ Thrombopénie d'origine centrale : Mégacaryocytes (MGK) rares
- ✓ Thrombopénie d'origine périphérique : Mégacaryocytes nombreux

Thrombopénies centrales	Thrombopénies périphériques
<p>1) Atteinte isolée de la lignée Mégacaryocytaire Congénitales : Amégacaryocytose Acquises:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Iatrogènes : Thiazidiques, Oestrogènes - Intoxication éthylique aigue - Carence aigue en folates (sepsis) <p>2) Atteinte de 2 ou 3 lignées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carence en Facteurs antipernicieux (FAP) - Aplasie Médullaire - Métastase médullaire d'un cancer - Syndrome myélodysplasique (SMD) - Leucémie Aigüe - Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) 	<p>1) Anomalie de la répartition : Hémodilution, hypersplénisme</p> <p>2) Consommation excessive : CIVD</p> <p>3) Immunologique : Auto-Ac Anti-plaquette :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Virales+++ <ul style="list-style-type: none"> * Enf : Rubéole, Varicelle, Rougeole (Vaccination +++) * Adulte : MNI, CMV, HBV, HCV, VIH ▪ Médicamenteuses : Héparine +++, Aspirine, Carbamazépine, Cimétidine, Quinine, Sulfamides, Pénicillines, Svt réversibles (Sels d'Or : Irréversible) ▪ Allo-immunisation : Post Transfusionnelle, Néonatales. ▪ MAI : LED, PR, Sarcoïdose, Basedow, Hashimoto, Sd d'EVANS (Thrombopénie immunologique + Anémie hémolytique auto-immune). ▪ Hémopathies : LLC, Lymphomes, Waldenström, Histiocytoses. ▪ Cancers solides. ▪ Purpura thrombopénique immunologique « primaire » ▪ PTI : Le plus fréquent : Dc d'exclusion+++

PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE IDIOPATHIQUE

Clinique :

- **Sd hémorragique spontané** cutané (pétéchies, ecchymoses, vibices) muqueux (bulles endobuccales, épistaxis) et viscéral (oculaires, digestives, cérébro-méningé)
- **Examen clinique normal** : absence de Sd infectieux, SPM, HPM

Biologie :

- **NFS :**
 - Thrombopénie <50.000 Thrombopénie grave <10.000
 - Anémie normocytaire normochrome régénérative : macrocytaire si Hg aigue, microcytaire si Hg chronique
 - Hyperleucocytose d'entraînement
- **Frottis** : élimine une fausse thrombopénie à l'EDTA
 - Plaquettes de grande taille.
 - Légère myélémie <10%
- **Médullogramme** : moelle normale, richesse importante en mégacaryocytes de grande taille
- **Bilan d'hémostase** : TS augmenté (inutile au diag), TP et TCA normaux
- **Test de Dixon** : présence quasi constante d'**IgG fixés sur la surface des plaquettes**

Les AC sont fixés sur les plaquettes, ensuite phagocytés par les macrophages = pas retrouvés dans le sérum

Caractères	Aigüe	Progressif
Age	2-6 ans	Adulte jeune
Sexe	H=F	3F = 1H
ATCD infectieux	Notion d'infection 1-3 sem avant l'apparition du purpura	Aucune notion d'infection
Début	Brutal	Insidieux
Bulles endo buccales	Signe de gravité	Absentes
Plaquettes	< 20.000	30.000-80.000
Durée	2-6 semaines (< 3mois)	> 6 mois
Evolution	spontanément favorable 80%	1/3 rémission complète 1/3 rémission partielle 1/3 échec → splénectomie

Diagnostic positif :

1. Syndrome hémorragique cutané et/ou muqueux évocateur
2. Absence d'étiologie
3. Absence de SPM, HMG, Sd infectieux
4. Thrombopénie svt < 50.000
5. Richesse de la MO en mégacaryocytes
6. Test Dixon positif IgG

Médullogramme dans le PTI

- Non systématique si tableau clinico-bio typique
- Indispensable si :
 - Age > 60 ans
 - Anomalie des autres lignées
 - Anomalie sur le FS
 - Organomégalie (SPM, ADP)
 - Absence de réponse aux CTC ou Ig en IV
 - Avant la splénectomie.

Modalités évolutives :

PTI nouvellement diagnostiqué	< 03 Mois	enfant ¾ des cas	guérison spontanée 80%
PTI persistant	03 à 12 Mois		guérison spontanée 30%
PTI chronique	> 12 Mois,	adultes (2/3), femme++	guérison spontanée < 5%

Traitements :

➤ **TRT symptomatique :**

- Proscrire l'activité physique, **AINS**, Inject IM, PL
- Transfusion sanguine si anémie sévère
- Progestatifs pour bloquer le cycle féminin

Hémorragie grave :

- Ig en IV : 1g/kg/jr pdt 1 à 2jr
- Solumédrol Bolus 1g IV pdt 1 à 3jr
- Pas de transfusion de plaquettes sauf urgence vitale.

Ig polyvalente en IV :

Hg grave, enfant et femme enceinte

➤ TRT spécifique

Trt	Indications	Résultats
Abtention	plq > 30.000 sans signe de gravité	
1^{ère} ligne Prédnisone : en urgence 1mg/kg/j pdt 3 à 4 semaines	→ Plq ≤ 30.000/mm3 → Sd hémorragique → Plq à 50.000elt/mm3 + traitement par Anticoagulants ou antiagrégants	<ul style="list-style-type: none"> • Rémission complète ou réponse : dégression lente après 3 semaines • Echec : <ul style="list-style-type: none"> - dégression rapide jusqu'à l'arrêt - maintenir dose hémostatique 0.15mg/kg/j - Trt de 2^{ème} ligne
2^{ème} ligne - Rituximab : 01 perf/sem pdt 01 Mois. - Danazol : 400mg/j - Immunosuppresseurs : Imurel, Endoxan, Vinblastine, Ciclosporine... - Splénectomie	Echec de la CTC Splénectomie : après 12 Mois PTI	
3^{ème} ligne : - CTC 1mg/kg/j 3 à 4 sema - Danazol : 400mg/j - Agonistes des récepteurs de la TPO <ul style="list-style-type: none"> ▪ Romiplostim (s/c) ▪ Eltrombopag (cp) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PTI réfractaire : échec de la splénectomie ou rechute après splénectomie ▪ CI à la splénectomie 	

-Rémission complète: Plaquettes > 100.000/mm3
-Réponse : Plaquettes > 30.000/mm3, sans Sd hg.
-Echec : Pq <30.000

Fich Flach

- ♥ Toujours confirmer une thrombopénie par frottis sanguin
- ♥ Ensuite faire PMO : apprécier les mégacryocytes
- ♥ La PBO n'est pas nécessaire, la Ponction de moelle suffit
- ♥ CTC 1mg/kg en urgence
- ♥ Sinon Ig polyvalente
- ♥ L'IgG anti plaquettes n'est pas retrouvée dans le sérum
- ♥ TPO=Thrombopoéïne : principal stimulant de la mégacryopise
- ♥ **Danazole** : antigonadotrope : inhibe FSH + LH → hypoestrogénie
- ♥ **Rituximab** : Ac monoclonal anti CD20
- ♥ **Effets Ilaire Splénectomie** : Corps de Jolly intra-érythrocytaire, Thrombocytose, infections++
- ♥ La fonction rénale n'est pas élément pronostique (pas atteinte)

Mécanismes :➤ **Centrale ++++: insuffisance médullaire**- **Qualitative :**

- Carence en facteur anti-pernicieux
- Myélodysplasie
- **Quantitative :**
- Envahissement médullaire (leucémie aigue, métastases)
- Troubles de la production (aplasie médullaire acquise ou congénitale)

➤ **Péphérique : destruction et séquestration**

- Hypersplénisme
- Immunologique : Immuno-allergique (médicamenteuse), Auto-immune (AHAI, PTI), Allo-immunisation

APLASIE MEDULLAIRE ACQUISE IDIOPATHIQUE**Définition :** Insuffisance médullaire quantitative **sans infiltration tumorale ni myéofibrose****Clinique**

- **Signes d'insuffisance sanguine** : pâleur cutanéo-muqueuse, sd hémorragique, sd infectieux
- **Signes négatifs** : ADP, SPM, douleurs osseuses

Biologie :

- **examens de 1^{ère} intention** : NFS, frottis, réticulocytes, myélogramme : **pancytopénie arégénérative**
- **médullogramme** : PMO
 - moelle pauvre en cellules myéloïdes et mégacaryocytes
 - absence de cellules malignes
- **ponction biopsie osseuse PBO** : diagnostic de certitude
 - raréfaction du tissu myéloïde, les **cellules graisseuses occupent la MO**
 - absence de myélo-fibrose
 - s. péjoratifs : œdème et suffusions hémorragiques

Diagnostic différentiel :

- **Aplasie médullaire congénitale : Anémie de Fanconi**
 - Transmission AR, touche surtout le **garçon de 5 à 10 ans**
 - Evolution vers une aplasie médullaire sévère constante, en moyenne vers l'âge de 08 ans.
 - Dysmorphie faciale : **visage triangulaire** (microcéphalie), dysgénésie du pouce, **retard staturo-pondéral**
 - Rein en fer à cheval, malformations cardiaque et osseuse
 - Diagnostic + : **caryotype → cassures chromosomiques multiples**
 - TRT : androgènes (efficace au début puis aggravation) + greffe de MO
- **Aplasies médullaires acquises :**
 - Toxiques : radiations ionisantes, benzène, insecticides
 - Médicamenteuses : anti-mitotiques, **sulfamides**, chloramphénicol, sels d'or, colchicine
 - Infectieuses : hépatites virales, TBK médullaires
 - HPN

Classification de CAMITA : intérêt pronostic et thérapeutique

MODEREE	SÉVÈRE
Richesse médullaire < 35 % et au moins 2 critères : <ul style="list-style-type: none"> ▪ PN ≤ 1200 ▪ PLq < 70.000 ▪ Hb < 8,5 g/dl 	Richesse médullaire <25% et au moins 2 : <ul style="list-style-type: none"> ▪ PN < 500 ▪ Plaquettes <20.000 ▪ Réticulocytes <60.000

Classification de EBMT : TRES SEVERE: PN < 200 /mm3

Traitements :

- **TRT symptomatique**
 - Anémie : transfusion de CG phénotypé et filtré (maintenir Hb entre 8-10g/dl)
 - Hémorragie : transfusion de culot plaquettaire + CTC à doses hémostatiques (0.25mg/kg/j)
 - Infection : ATB
- **TRT spécifique :**
 - Aplasie médullaire modérée : androgénothérapie (Nilvar®) pdt 1 an
 - Aplasie médullaire sévère :
 - Sujet < 40 ans :**
 - Allogreffe de moelle osseuse si **donneur HLA compatible**
 - No donneur compatible : Ciclosporine + Sérum anti lymphocytaire (SAL)
 - **Sujet > 40 ans :** Ciclosporine + SAL

Pronostic :

- Guérison après greffe de moelle osseuse : 60% mais risque de GVH et de rechute
- CsA+SAL : réponse complète dans 2/3 des cas mais risque de rechute et d'évolution clonale (SMD et LA)

HPN : HEMOGLOBINURIE PAROXYSMIQUE NOCTURNE :

- **Anémie hémolytique acquise**
- Atteinte de la **cellule souche hématopoïétique** : mutation sdg du gène **PIG-A** situé sur le **chromosome X** codant pour la protéine **GPI** servant d'ancre à certaines protéines de surface **CD55 et CD59** ayant pour fonction de protéger les cellules sanguines du complément
- Tous les âges mais **adulte jeune +++**
- Hétérogénéité du tableau clinique :
 - forme hémolytique avec thrombose : fatigue, urine foncée durant la nuit avec parfois un ictere
 - forme aplasique : signe d'insuffisance médullaire sans hémolyse (30% des cas) ou anémie réfractaire.
- **Diagnostic + : cytométrie en flux (CMF)** : déficit en protéine GPI-dépendantes dans les GR et les granulocytes
- **Trt** : Eculizumab (Soliris) à vie

Hémopathie maligne	Cellule souche hémato CSH			
	Cell souche myéloïde			Cell souche lymphoïde
Leucémie aigue	Blastes : Myéloblastes BM			Lymphoblastes : BL
Leucémie chronique	Précuresurs Pré-matures			Précuresurs Pré-matures
	Plaquettes	Granulocytes	GR	LT LB
	Thrombocytémie essentielle	Leucémie Myéloïde Chronique : LMC	Polyglobulie essentielle	Lymphomes : organes lymphoides
				Plasmocytes
				Myélome multiple

Sd myéloprolifératifs	Sd lymphoprolifératifs
<ul style="list-style-type: none"> - LMC - SPM myéloïde - Thrombocythémie essentielle - Polyglobulie de Vaquez 	<ul style="list-style-type: none"> - LLC - LNH lymphocytique - Lymphome à cellules du manteau. - Leucémie à prolymphocytes. - Leucémie à tricholeucocytes - Lymphome splénique de la zone marginale - MM et Maladie de Waldenström

POLYGLOBULIE

Polyglobulie vraie : Masse globulaire totale MGT > 125%

- Clinique : hyperviscosité + hypervolémie
 - Erythrose faciale, prurit à l'eau (Vaquez)
 - Signes neuro : céphalées, acouphènes
 - Thromboses parfois révélatrices
- Bio : Hb ↑ Hte ↑
- Confirmer diag : mesure isotopique de la MGT (VGT)
- Fausses polyglobulies : hémocencentration, bétathal mineure,
- Etiologies :

Polyglobulie	Primaire (essentielle)	Secondaire
Causes	Vaquez (sd myéloprolifératif) : Mutation JACK2, ↓ EPO	↑ EPO : par <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypoxie tissulaire chronique : insuff resp chronique, tabac ▪ Sécrétion inappropriée EPO : Tumeur rénale, CHC, tum cérébelleuse ▪ Sténose artère rénale
Clinique	Homme 60 ans, grosse rate	Selon étiologie
FNS	Hyperleucocytose, thrombocytose	Normal
EPO	↓	↑
Cpc	Thromboses, hémorragie, hyperuricémie	rare
Trt	Aspirine++, Saignée, hydroxurée (anti-mitotique), anti-JACK2	Etiologiques

Fich Flach QCM :

- ♥ Polyglobulie : augmentation du volume (masse) globulaire totale
- ♥ Vaquez : thrombocytose not pénie
- ♥ Trt en urgence : saignée +++

LEUCEMIE AIGUE

	LAM	LAL
Def	Prolifération dans la MO de leucocytes immatures (blastes)	
Epidémio	80% Adulte, pic 60-65 ans	80% Enfant (pic 2-5ans) pré masculin. de meilleur pronostic
FDR	Anémie de Fanconi, ataxie télangiectasie, Benzen, RI, Chimiothérapie (alkylants, Hodgkin traité par MOPP+++), RT, T21++ Acutisation d'un sd myéloprolifératif : LMC, Vaquez, SMG myéloïde, myélodysplasie	Chimiothérapie : Alkylans, inhibiteurs de la topo-isomérase II Trisomie 21+++ HTLV1 Acutisation de LMC (la LLC ne donne jamais LAL)
FNS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pancytopenie : Anémie normo normo arég, thrombopénie + neutropénie <1500 ▪ Hyperleucocytose 	
FS	Présence de blastes (leur absence n'élimine pas le diag)	
PMO	Blastose médullaire > 20% (> 30% anciennement)	
	envahissement partiel : 30-50%	envahissement massif 70-100%
Clinique	Rarement sd tumoral LAM3 : hématomes en carte de géographie LAM5 : Chlorome = tumeur orbitaire	Loc extra-hématologiques + fréq : <ul style="list-style-type: none"> - Méningite blastique - Paralysie des n. craniens - Hypertrophie testiculaire++
Blastes Classification FAB	Granulations bâtonnet d'Auer : LAM 1, 2, 3 (LAM promyélocytaires)	Sans granulations
Colorations cytochimiques	MyéloPeroxydase et noir Soudan + PAS - Estérases positive dans LAM4 et LAM5.	MyéloPeroxydase et noir Soudan négatifs PAS positif
Etude cytologique	LAM0 à LAM7	3 types : LAL 1 : 84% LAL 2 15% LAL3 (Pseudo-Burkitt) 1% = de bon pronostic
Immunophénotypage par cytométrie en flux	CD13, CD33, myeloperoxydase	<ul style="list-style-type: none"> - LT : CD 5-7-3 - LB : CD19-20-22
Evolution	30% guéries sans allogreffe. 75% de rémission complètes	Pronostic diminué avec l'âge : Guérison 75% chez l'enfant et 30% chez l'adulte

- Leucémie aigue : définition = blastose médullaire > 20% (anciennement 30%)
- Neutropénie constante
- Atteinte neuro-méningée : LAL++
- Syndrome de leucostase : détresse respiratoire et trouble de la conscience
- **Syndrome de lyse tumorale** : IR, Hyperuricémie, ↑ créat, hyperkaliémie, hyperphosphorémie, **hypocalcémie**
⇒ Secondaire à la chimiothérapie, prévenue par une bonne hydratation

Facteurs de mauvais pronostic :

- Hyperleucocytose >50.000
- Age > 60 ans.
- Type cytologique : LAM0, LAM6, LAM7
- Anomalies chromosomiques.
- Biphenotypie : Coexpression de marqueurs de 2 lignées différentes : LB/LT et myéloïdes
- Sd tumoral
- Résistance primaire au traitement

PL+++

- Recherche localisation blastique méningée
- Après transfusion de pq si < 50.000
- Si forme hyperleucocyttaire : PL différée pour ne pas favoriser le passage intra-thécal de lymphoblastes
- LAL++, LAM4-5, LA hyper leucocyttaire

Blastes : cellules jeunes, chromatine fine, **cytoplasmate réduit basophile**, noyau nucléolé, rapport nucléo-cytoplasmique élevé

Anthracycline : tox cardiaque
Vincristine : tox neuro, rénale, iléus paralytique, constipation, Alopécie
Asparaginase : toxi digestive, diabète
Prédnisone
Aracytine : toxicité médullaire

Trt :

Proscire : CTC (rémission de blastes => retard diagnostic), AINS : risque de thrombopénie

Traitement spécifique : chimiothérapie en 3 phases.

	But	Durée	Drogues
Induction	obtenir une rémission complète : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clinique normale ▪ Abs de blastes au FS ▪ Blastose médullaire < 5% ▪ PNN > 10⁹/L Pq > 10⁵ 	1 mois	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vincristine IV ▪ Prednisone (Solupred®) ▪ Endoxan ▪ Anthracycline
Consolidation (après obtention RC)	éradiquer la maladie résiduelle quantifiée par cytométrie en flux .	QIq semaines	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX + Aracytin ▪ Prophylaxie méningée systématique : MTX + CTC intra-thécales et/ou RadioT
Entretien	maintien de la rémission complète dans les LAL n'a aucun intérêt dans les LAM.	1 à 3 ans > 3ans pour loc méningées	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX + mercaptopurine purinéthol® ▪ prednisone et endoxan

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : Seul traitement curateur si donneur HLA compatible.

Indications :

- Age < 50ans
- Toutes les LAM dès la 1^{ère} RC
- LAL après 2^{ème} RC ou 1^{ère} RC + éléments de mauvais pronostic

LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE

1/ Définition :

Hémopathie maligne acquise : **chromosome Philadelphie (Ph+)**

2/ Physiopathologie :

Translocation entre les chromosomes **9 et 22** (fusion entre le **proto-oncogène c-abl** en **9q** et le **bcr** en **22q**) aboutissant à un **chr 22 raccourci = chr Philadelphie Ph+** → gène **BCR/ABL** → protéine **BCR/ABL** à forte **activité tyrosine kinase (TK)**

3/ Épidémiologie:

- Adulte jeune++ 20 - 50 ans, discrète prédominance masculine.
- Exposition au **benzène et aux RI** > 05 ans. **la LMC = maladie professionnelle (peintre+++)**

4/ Diagnostic +:

Cliniques :

- Adulte jeune avec Splénomégalie (pesanteur hypocondre gauche)
- **ADP absentes**

Le DS se mesure sur la ligne médioclaviculaire en centimètre de débord sous costal.

FNS + frottis sanguin :

- Hyperleucocytose le plus souvent > 50.000/mm³ avec polynucléose neutrophile.
- Myélémie harmonieuse > 20% avec taux de **PM < 10%** et taux de **Blastes < 5%**.
- Eosinophilie et basophilie fréquentes.
- Légère hyperPlq : 500.000 et 800.000/mm³

Confirmation:

- **Caryotype ou FISH** : sur Médulogramme : chromosome Ph+
- **Biologie moléculaire (PCR)** : sur prlvmt sanguin : BCR/ABL

Autres :

- Médulogramme : précise la phase de la maladie (taux de blastes), **hyperplasie granuleuse 80 à 90%**.
- PBO : inutile, absence de fibrose.
- Taux élevés acide urique, LDH, B12.
- Anomalies fonctionnelles plaquettaires (thrombopathie), anomalie de la coagulation : ↓ facteur V.

	Chronique	Accélération	Acutisation transformation blastique
SG	absents	Modérés, dlr osseuses	AEG
SMG	SMG	Majoration de la SMG	SMG+++ HMG dlr osseuse, ADP+++
FNS		GB : ↑↑ ne répondant pas au trt Basophilie ≥ 20%	
Blastes (sang ou moelle)	<5%	5 -19%	≥ 20%
Plaquettes		< 100.000/mm³ ou > 1 million ne répond pas au TRT	
Caryotype	Chr Ph+	Chr Ph+ + anomalies additionnelles	Chr Ph+ + anomalies additionnelles
Autres			<ul style="list-style-type: none"> - Prolifération blastique extra-médullaire : méningée ou chlorome des tissus mous. - Foyers de clusters blastiques à la PBO.

6- Complications :

- **Thromboses** : Infarctus splénique, priapisme (thrombose corps caverneux), phlébite, AVC, thromboses AV rétine
- **Hémorragie par thrombopathie** : cutanéo-muqueuses voire viscérales si thrombopénie associée

- Crise de goutte et lithiasis urinaire.
- PAS DE COMPLICATIONS INFECTIEUSES

8/ TRT :

Traitement symptomatique :

- Hospitalisation inutile sauf si hyperleucocytose symptomatique.
- Boissons alcalines abondantes
- Allopurinol (Zyloric) 10mg/kg/jour.
- Proscrire les AINS et les injections IM.
- Contraception chez une femme en âge de procréer.

Traitement spécifique :

Hydroxy-urée (Hydrea) :

- Effets secondaires : toxicité médullaire faible, toxicité cutanée et muqueuse (aphes) et macrocytose.
- Il permet l'obtention de RHC mais les réponses cytogénétiques sont rares.
- Indication : hyperleucocytose importante > 200.000/mm³ ou thrombocytose > 1 million.

Interféron alpha

- seul ou en association avec l'aracytine.

Inhibiteur de la Tyrosine Kinase : Imatinib ou glivec

- Effets secondaires : Toxicité hémato, prise de poids, oedèmes périphériques, toxicités hépatique et cutanée et douleurs osseuses avec myalgies et crampes musculaires.
- **C'est le TRT de choix car permet l'obtention de :**
 - **RHC** : absence de SPM, GB et plq normaux et absence de myélémie.
 - **Réponses cytogénétiques complètes (RCgC)** : absence du chromosome Ph⁺
 - **Réponse moléculaire majeure (RMM)** : ratio BCR/ABL< 0,1% voire complète (**RMC**) : BCR/ABL indétectable

Allogreffe de moelle :

- si sujet **jeune < 65 ans** ayant un donneur **HLA compatible**.
- Réservée si résistance aux ITK, phase accélérée ou blastique après TRT spécifique.

Indications :

- **Phase chronique** : imatinib 400 mg après Hydrea si GB >200.000 + TRT symptomatique
- **Phase accélérée** : imatinib 600 mg.
- **Phase blastique** : imatinib 800 mg + TRT spécifique selon le type de leucémie aiguë.

Surveillance du trt : Clinique + Biologique + Cytogénétique (caryotype) + Moléculaire : RT-PCR (ratio BCR/ABL).

Evolution phase chronique :

- Sans TRT : aucune rémission spontanée.
- Sous TRT classique (Hydroxyurée) : Réponse hémato complète (RHC) mais de courte durée (4-5ans) avec rechute
- Sous ITK : RHC + réponse cytogénétique et moléculaires avec allongement de la durée de la phase chronique

QCM :

- ♥ Benzène (dosage du phénol urinaire), et RI. **Maladie professionnelle.** **Benzène : peintre++++**
- ♥ Sujet jeune 30 ans avec SMG sans ADP w parfois hyperplaquettose = LMC
- ♥ Examen simple pour confirmer : frottis sanguin
- ♥ Trt curatif : allogreffe (pas auto) de cellules souches, conditionné par l'âge + HLA identique
- ♥ Le trt actuel permet d'espérer une guérison
- ♥ **Pas d'infections ni anémie hémolytique+++**
- ♥ Diag de certitude entre médurogramme et caryotype daro Médullo -_-
- ♥ Cpc la plus grave : acutisation (transformation en leucémie aiguë)
- ♥ Trt en premier lieu : monochimiothérapie, but : rémission hémato
- ♥ Trt toujours applicable : hydréa
- ♥ Cpc fréquentes : thromboses et hémorragies
- ♥ Mode évolutif terminal : transformation en leucémie aiguë

- ✓ Typage HLA ++++ pour la greffe de moelle
- ✓ Surveillance trt : hémogramme

LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Prolifération monoclonale de LB mature immunologiquement incompétent

Physiopathologie :

- LB incompétent : **susceptibilité aux infections**
- LB sécrètent des auto AC dirigés contre les GR : **AHAI**

DC positif : **PolyADP chez un sujet âgé > 60 ans avec hyperlymphocytose**

➤ Tableau clinique :

- ADP superficielle : bilatérale, symétriques, indolores, mobiles, de volume modéré
- ADP médiastinales profondes : rares n'entraîne jamais de compression
- ADP rétro-péritonéales : fréquentes, géantes, peuvent être compressifs
- SPM : 70%
- HPM : rare de mauvais pronostic, indolore, accompagnée de signes de choléstase
- Hypertrophie amygdalienne : symétrique polylobée

➤ Examens complémentaires :

- FNS :

- Hyperleucocytose constante $> 30.000/\text{mm}^3$ avec **hyperlymphocytose > 15.000**
- Hb normale ou anémie
 - normocytaire normochrome arégénérative (atteinte médullaire)
 - macrocytaire normochrome régénérative (auto AC)
- Plaquettes normales ou diminuées

- Frottis sanguin : petits LB mature avec **ombres de Gumprecht (cell lymphoides cassées)**

- Médullogramme : hyperlymphocytose médullaire $> 30\%$ +++ et diminution des autres lignées

- Immuno-marquage :

- Positivité marqueurs LB : CD20, CD23, CD19 + CD5
- Faible positivité caractéristique : CD22 et CD79b, **(CD38 : valeur pronostic)**
- Négativité du CD10 et FMC7
- **Diag + SCORE DE MATUTES = 4 à 5**

biopsie ganglionnaire : non indispensable

- Electrophorèse des protéines sériques :

- absence de pic monoclonal
- hypogamma-globulinémie

- Test de coombs : recherche d'auto AC anti érythrocytaire

Pronostic : classification de Binet (**un seul critère suffit**)

Stade A	< 3 aires gg	Hb $> 10\text{g/dl}$	Plqt $> 10^5 \text{ mm}^3$	Médiane de survie 10 ans
Stade B	≥ 3 aires gg	Hb $> 10\text{g/dl}$	Plqt $> 10^5 / \text{mm}^3$	Médiane de survie 7 ans
Stade C	Indifférente	Hb $< 10 \text{ g/dl}$	Plqt $< 10^5 \text{ mm}^3$	Médiane de survie 1,5 ans

Remarque importante : la notion de territoire ganglionnaire est bilatérale : par exemple des adénopathies axillaires droite et gauche constituent un territoire ganglionnaire atteint

Complications :

- **Infections** : cause habituelle de mortalité
- **Complications auto-immunes** : **AHAI (10 à 25%)**, thrombopénie auto-immune, érythroblastopénie auto-immune
- **Syndrome de Richter** : transformation en **LMNH agressif de phénotype B.**

- **Transformation prolymphocytaire** : rare, peut être suspectée devant : ↑ masse tumorale, hyperlymphocytose, résistance au trt. Affirmée par la cytologie + cytométrie en flux. Le Score de Matutes < 4
- **Insuffisance médullaire** : pancytopénie.

Traitements :

1- Traitement symptomatique :

- AHA1 : Prédnisone 1mg/kg/jr 3/4 semaines
- Splénectomie en cas d'hypersplénisme

2- Traitement spécifique :

➤ **Stade A** : abstention thérapeutique, surveillance clinique et hématologique tous les 3 mois.

➤ **Stade B et C** :

- **Sujet < 65 ans** : RFC : Rituximab- Fludarabine- Endoxan (Cyclophosphamide)
- **Sujet > 65 ans** : RF, R-chloraminophène, R-Bendamustine, R-Mini-CHOP

*CHOP : Endoxan (Cyclophosphamide), Adriamycine, Oncocin, Prednisone

Greffes de cellules souches hématopoïétiques : proposées chez les patients jeunes à pronostic péjoratif

QCM :

- ♥ Mortalité le plus souvent par infections +++ (cpc la plus fréquente)
- ♥ Péjoratif : anémie < 10 **pronostic réservé en raison de l'anémie**
- ♥ Trt : chloraminophène
- ♥ PolyADP bilatérales et symétriques + hyperlymphocytose
- ♥ Diag de certitude : myélogramme **(pas de ponction ni biopsie gonglionnaire)**
- ♥ Anémie normo normo areg : infiltration de moelle, macrocytaire régénérative : AHA1
- ♥ Pas de transformation en LAL ou LMNH, but LMNH yes
- ♥ **Classification Binet +++**

	LMC	LLC
DEF	Prolifération maligne de la lignée granulocytaire sans blocage de maturation.	Prolifération monoclonaire de LB matures
Caryotype	Chr Philadelphie (Ph1), BCR-ABL1	
FF	Benzène, radiations ionisantes.	
TERRAIN	Adulte jeune 30-50 ans avec une grosse rate, sans ADP++++	Sujet âgé > 60 ans avec polyADP superficielles symétriques +++ et SMG
FNS	Hyperleucocytose sans hyperlymphocytose Anémie normo normo, non régénérative. Légère hyperplaquettose	Hyperleucocytose avec hyperlymphocytose > 5000 Les autres lignées normales ou anémie
FS	Blastose sanguine < 2% Myélémie > 20% : essentiellement des métamyélocytes et myélocytes Myéloblastes < 3 % (si élevé : phase accélérée)	Petits LB d'aspect normal, monomorphe, avec ombre de Gumbrecht évocateurs
PMO	Moelle riche, hyperplasie granuleuse, sans blocage de la différenciation : myéloblaste < 5%	hyperlymphocytose médullaire > 30% +++ diminution des autres lignées
EPP	normal	hypogammaglobulinémie
CPC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de susceptibilité aux infections ▪ No AHA1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infections++++ ▪ AHA1 fréquente (IgG anti Rhésus)
Péjoratif	Age, sexe..	Anémie++++
TRT	Monochimio	Polychimio
Rémission	Peut être espérée	Jamais de rémission complète
Evolution	Possible transformation en LAM70%, LAL20%	Jamais transformation en LAL. Transformation en LMNH

Définition :

- cellules de **Reed-Sternberg** (LB)
- Prédominance masculine (1/ 4)
- 3 pics: entre 14 et 27ans, > 50 ans, enfant (Afrique) (mondialement 2 pics)
- En Algérie, l'âge moyen au diagnostic : 31ans / 7 ans pas de pic chez le sujet âgé
- Curable dans 90% des formes localisées et 75% des formes étendues

Physiopathologie▪ **Modes d'extension :**

A- Voie lymphatique: l'extension se fait de proche en proche par voie lymphatique à travers le canal thoracique, creux sus claviculaires+++++ et les aisselles

B. Voie hémato: second mode d'extension expliquant l'atteinte: splénique et viscérale (osseuse, médullaire, pulmonaire et hépatique)

C. Contiguïté : explique l'atteinte péricardique, la paroi thoracique, une vertèbre isolée.

▪ **Troubles immunitaires :**

- Atteinte de **l'immunité cellulaire quasi constante** : anergie tuberculinique (IDR négative, si + n'élimine pas le diag)
- Conservation de l'immunité humorale.

Clinique : Plz tableaux

LLC : ADP superf bilat symétriques
 LH : ADP superf sus-claviculaire

A-Tableau d'adénopathies superficielles : le plus fréquent (70%)

- **sus claviculaire, cervicales moyennes et hautes (80%), rarement axillaires isolée (5%)**
- asymétriques, indolores, non inflammatoires, longtemps mobiles et non compressives
- parfois douloureuses après ingestion d'alcool

B- Tableau d'adénopathies profondes :

- ADP intra thoraciques (médiastinales) 20 % : opacité médiastinale, compression (toux, gène respiratoire, dyspnée ou Sd cave supérieure)
- ADP sous diaphrag : dtrs abdo

C- Signes généraux : 10 à 20%, signes d'évolutivité

- **Amaigrissement > 10%**
- **Fièvre vespérale** au long cours
- **Sueurs** : hypersudation nocturne mouillant le linge obligeant le patient à se changer.
- **Prurit chronique généralisé isolé** : très évocateur, mauvais pronostic
- **Compression radiculaire** voire médullaire

Examens complémentaires

- **NFS, frottis** : normaux ou ou **hyperleucocytose neutrophile**, anémie (inflammatoire, AHAI, infiltration médullaire), thrombocytose.
- **IDR à la tuberculine** : Négative 75%
- **Téléthorax** : normal ou masse médiastinale
- **Ponction ganglionnaire** : Granulome inflammatoire + Cellules Stenberg
- **Biopsie-exérèse ganglionnaire** : **diagnostic de certitude**
 - ⇒ **Bouleversement de l'architecture ganglionnaire**
 - ⇒ **Cellules de Reed Stenberg** : grandes cellules, noyau volumineux polylobé ou aspect en **miroir (en œil de chouette)** contenant de volumineux nucléoles, cytoplasme abondant et pâle
 - ⇒ **Cellules de Hodgkin** : grandes cell mononucléées, noyau unilobé, cytoplasme **basophile**

⇒ **granulome inflammatoire**

- Immunohistochimie : **CD15+ (Ki 1) , CD30+ (Leu M1), EMA-**

Classification histologique :

- Type 1 : prédominance lymphocytaire
- **Type 2 : scléro-nodulaire (le plus fréq et le plus bénin)**
- Type 3 : cellularité mixte
- Type 4 : déplétion lymphocytaire

Stades de Ann Arbor+++		Trt	Rémission complète	Survie à 10 ans
1	1 aire ggl	3 à 4 cycles d'ABVD → RT de 30 à 36 Gy	95%	90%
2	Plz aires gg même côté du diaphragme			
3	plz aires ggl de part et d'autre du diaphragme	seule la chimiothérapie est préconisée 6 à 8 cycles d'ABVD ou protocole renforcé BAECOPP	70-80%	50-70%
4	viscérale (MO, poumon, foie)			

Req : Une atteinte viscérale contiguë d'un territoire ganglionnaire ne fait pas classer en stade IV, mais il faut ajouter la lettre E ou S si atteinte splénique

***Place de l'autogreffe** : réservée aux formes réfractaires au traitement initial, et les rechutes chimio-sensibles.

Bilan d'extension :

- **Examen clinique** : aires ganglionnaires, ORL++, rate, foie, thyroïde, os, moelle
- **Recherche d'ADP profondes** : TLT, Echo-abdo, TDM abdomino-pélvien, lymphographie+++
- **Examen histo** : PBO
- **Examen Bio** : bilan hépatique (\uparrow GGT, PA), Coombs direct si anémie <10

Clinique : A ou B	<ul style="list-style-type: none"> - A : pas de SG - B : SG (fièvre, amaigrissement, sueur) le prurit n'est pas un critère
Biologique : a ou b	<ul style="list-style-type: none"> - a : 1 signe ou aucun - b : ≥ 2 signes <ul style="list-style-type: none"> - VS > 40 1hr +++ - Fibrinogène $> 5\text{g/dl}$, $\alpha_2\text{mg} > 10\text{g/l}$, hyposiderémie < 70 - Hyperleucocytose > 12.000, PNN $> 70\%$

Traitement :Pré-thérapeutique : cryoconservation du sperme+++

1) Chimiothérapie : cytoréductrice

- **ABVD : protocole de référence** (Adriamycine, Bléomycine, Velbé, Déticène) : 1 cycle = 2 inj à 15jrs d'intervalle
- **BEACOPP** : réservé aux formes graves.

*Effets secondaires : azoospermie : 50%, réversible le plus souvent, ménorrhée, ménopause précoce

Après la chimiothérapie :

- Rémission complète : disparition totale des s. tumoraux
- Rémission incomplète : > 75% : très bonne, > 50% : bonne RC
- Echec thérapeutique < 50%

2) Radiothérapie : curative

- Irradiation des territoires initialement atteints « Involved Field : IF »
- 1 à 2 mois après chimio, 30 grays si RC et 36 grays si RIC ou forme massive
- **Effets secondaires :**

- Immédiats : réactions cutanées, mucite, hyposialie (sécheresse buccale), chute des dents, Nausées, vomissements, crampes, diarrhées, dépilation, aplasie
- Tardifs :
 - Hypothyroïdie biologique+++ aménorrhée, stérilité définitive, pleurésie pulmonaire, péricardite
 - Enfant : séquelles morpho post radique, \downarrow croissance si RT sous diaphragmatique.

- Néoplasies secondaires : > 10 ans après guérison
 - Leucémie aigue et syndrome myélodysplasique (MDS), LNH
 - Tumeurs solides: poumon, sein, estomac, thyroïde, os, mélanome, plèvre.

QCM :

- ♥ Extension : biopsie médullaire + lymphographie (pas besoin de PL)
- ♥ Bilan préthérapeutique : PBO+ TDM abdo
- ♥ MH : lymphome associé à un contingent inflammatoire
- ♥ Immunohistochimie nécessaire : confirmer diag + pronostic : **CD15 + CD30**
- ♥ Diag de certitudes des lymphome (LH et LNH) : biopsie gonglionnaire, contrairement aux leucémies ou la biopsie gg n'a pas de place (diag par Hémogramme+FS+ PMO)
- ♥ Biopsie transbronchique et non pas bronchique (c'est pas la bronche qui nous intéresse)
- ♥ FNS normal ou **hyperPNN**
- ♥ **Trt : chimi + RT adjuvante. Pas de radiothérapie si atteinte viscérale**
- ♥ LH : ADP superficielles asymétriques, sus-claviculaire ou cervicale + hyperleuco modérée à PNN
- ♥ LLC : POLYADP superficielle bilat et symétrique + hyperleuco majeure à lymphocytes

LMNH :

- Hémopathie maligne la plus fréquente, incidence en augmentation
- Rôle EBV+++ Hélicobacter pylori (Lyphome de Malt)
- **Lymphome le plus fréq c LNH a grande cell LB et nn pas Hodgkin**
- Lymphome de burkitt : LNH douloureux
- Classification LMNH : anatomo-clinique

	<i>Lymphome indolent</i>	<i>Lymphome agressif</i>
<i>Evolution</i>	<i>Lente</i>	<i>Rapide</i>
<i>LDH</i>	<i><2N</i>	<i>>2N</i>
<i>Rémission</i>	<i>Rare</i>	<i>Possible</i>
<i>Transformation</i>	<i>Se fait du lymphome indolent vers le lymphome agressif</i>	
<i>EXP :</i>	<i>Lymphome de la zone marginale</i> <i>Lymphome de Malt</i> <i>Lymphome folliculaire</i>	<i>BURKITT</i> <i>Lymphome a grandes cellules</i> <i>Lymphome lymphoblastique</i> <i>Lymphome angioimmunoblastique</i>

DYSGLOBULINEMIES

Classification des gammopathies :

- **Polyclonales** : taux sup à 35g/l en **dôme à base large** : états inflammatoires.
- **Monoclonales** : taux sup à 35g/l en **pic à base étroite** repartie en 2 groupes : bénins et malins (myélome multiple et la maladie de waldenstrom).

MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM (MW)

1) Définition:

Gammopathie monoclonale maligne (dysglobulinémie), caractérisée par une infiltration de la MO par des cellules **LB matures** à prédominance **lymphoplasmocytaires** avec sécrétion d'une Ig **monoclone type IgM**

2) Physiopathologie :

- Envasissement lymphoïde de la MO + myélofibrose → **insuffisance médullaire**
- Infiltration d'autres organes lymphoïdes → **adénomégalie, HPM, SPM**
- Secrétions d'IgM → hyperviscosité avec signes neurosensoriels (**IgM > 30 g/dl +++**)
- Activité auto Ac des IgM : **manifestations immunologiques (hémolyse, agglutinines froides)**
- Dépôts dans les tissus (rein, cœur, foie, poumon) → **Amylose**

3) Critères diagnostiques

Cliniques : 80% des cas symptomatique

- Sujet > 60 ans
- Signes généraux : amaigrissement, +/- fièvre, AEG
- Sd anémique
- Sd tumoral : SPM 40% + HPM, ADP périphériques dans 30% cas
- Signes d'hyperviscosité.

biologiques :

- Anémie NN peu régénérative, GB normaux parfois hyperleucocytose mais < 15000 /mm³ sans hyper lymphocytose, PLQ souvent normal, thrombopénie modérée 10%
- FS : globules rouges **en rouleaux** non spécifique.
- VS : accélérée
- EDP : hyper protidémie > 80g/l, pic à base étroite en δ ou β globuline de 10-30g/l
- Immunoélectrophorèse : **IgM élevée souvent > 5g/l**
- MO : prolifération lymphoïde polymorphe 20-40% (lymphocyte, lymphoplasmocyte, plasmocyte).
- PBO et Bx ganglionnaire : inutiles

4) Complications :

- signes d' hyperviscosité neurosensoriels + neuropathie périphérique
- complications rénales (néphropathie, glomerulopathie, Amylose)
- complications pleuro-pulmonaires (infiltration parenchymateuse, pleurésie)

5) Pronostic : médiane de survie sans traitement : 1 an (10% peuvent atteindre 15 ans)

6) Trt:

TRT SYMPTOMATIQUE : plasmaphérèse (hyperviscosité), Corticoïdes (AHAI), **Transfusion à éviter**

TRT SPECIFIQUE : PolyCT: RCHOP (assoc avec Rituximab), FC (Fludarabine endoxan), R-Chloraminophène, R-Bendamustine

Sujet < 65 ans : intensification thérapeutique **puis autogreffe** si rémission complète post chimiothérapie

Maladie des chaînes lourdes alpha :

- Syndrome lymphoprolifératif atteignant les pop défavorisées du pourtour méditerranéen.
- Fragment de chaîne lourde alpha (Fc++)

- Infiltration plasmocytaire massive de la muqueuse digestive → Sd de malabsorption, diarrhées, douleurs abdo
- Evolution variable avec possibilité de transformation en un lymphome de grande malignité immunoblastique+++

Autres Gammapathies monoclonales

Gammapathie monoclonale bénigne :

Incidence beaucoup plus grande que celle du MM, fréquence ↑ avec l'âge.

Critères :

- Clinique et RX normaux, absence de protéinurie de Bence-Jones, absence d'insuffisance médullaire (anémie)
- normalité de la fonction rénale et de la calcémie, du taux de β2m et des Ig polyclonales
- IgG <20 g/l ou IgA < à 10 g/l
- Plasmocytose médullaire < 10% avec Biopsie Osseuse nrl
- VS peu élevée < 60mm 1H

Un pourcentage non négligeable de ces gammapathies monoclonales bénignes va évoluer vers un authentique myélome, d'où la dénomination de gammapathie monoclonale bénigne de signification indéterminée (**MGUS**)

Gammapathie monoclonale associée ou secondaire :

Une gammapathie monoclonale peut être associée à : un lymphome, leucémie lymphoïde chronique, connectivites, hépatopathies, maladies infectieuses.

FICH FLACH

Lié à X	Hémophilie, DEFICIT EN G6PD
AD	Maladie de Willbrand : rarement AR Minkowsky chauffard = microsphérocytose
AR	Béthathal, Drépano, déficit PK (même tableau G6PD)

- ☆ Différence anémie inflamm et anémie ferriprive : ferritinémie, CRP, CS
- ☆ Différence fibrinolyse et CIVD : complexes solubles dans CIVD
- ☆ Différence entre IHC et trt AVK : facteur 5 et fibrinogènes normaux dans AVK et diminué dans IHC
- ☆ Differencier Maladie de Willbrand d'une hémophilie A: dosage du cofacteur de la ristocétine
- ☆ CI PPSB dans CIVD car augmente le risque thrombogène
- ☆ Béta thal : Retard staturo-pondéral et pubertaire mais pas de retard psychomoteur +++
- ☆ Algérie : déficit G6PD 3%, Batathal 2%, drépano 1%
- ☆ Microsphérocytose : trt curatif = splénectomie
- ☆ Hémoglobinose qui se manifeste dès la naissance : sphérocytose, déficit G6PD
- ☆ Béthathal hétéro : pseudo-polyglobulie microcytaire + A2 > 3,3%
- ☆ Test de résistance globulaire : ↑ thalassémie et ↓ sphérocytose
- ☆ Maladie de Willbrand donne une thrombopathie (fonctionnelle) non pas thrombopénie
- ☆ Leucémie et aplasie : allogreffe Waldenstrom : autogreffe
- ☆ Schizocytes c'est une anomalie de forme (GR fragmenté retrouvé dans l'hémolyse)
- ☆ Pas de PMO pour une myélémie
- ☆ Pas de myélémie dans les leucémies lymphocytaires (à tricho..)
- ☆ PTI : le TCA n'est pas allongé
- ☆ PL indiqué dans leucémie aigue (Recherche localisation blastique méningée) mais pas dans la chroniques
- ☆ Pas de radiothérapie LLC et LMC

Drépano

- Eviter CG dans transfusion au risque d'augmenter la viscosité
- Pas de faciès particulier (Faciès mongoloïde bétathal)
- Toute les anémies s'accompagne d'une élévation de VS, sauf drépano VS diminuée (hyperviscosité)
- Drépano et déficit G6PD protège contre le paludisme
- Hb A = 0
- contraception par céstros-progestatifs, risque infectieux pour le DIU
- nécrose de la tête fémorale et rétinopathie en couche de soleil > 15 ans
- Drépano : Chaîne B : 6ème AA gulut remplacé par valine
- Hémoglobinose C : chaîne B : 6ème AA gulut remplacé par lysine