

Hématologie

1 - Définitions, valeurs normales chez l'homme et chez la femme de : 1/ l'hématocrite, 2/ la numération sanguine, 3/ la formule leucocytaire ?

Hématocrite = éléments figurés du sang / volume de sang total (donc V des cellules / V sanguin).

- Les éléments figurés sont les GB, les GR, les PLQ, les Leuco, mais GR = 99% → l'Hte est une estimation du volume occupé par les GR donc on dit souvent que Hte = GR / sang total.
- Valeur moyenne est de **45%**.

L'hémogramme (ou numération et formule sanguine NFS) = Analyse du sang grâce à des automates qui dénombrent et classent les cellules selon leur volume. La NFS permet :

- Une analyse quantitative (numération) et qualitative (formule) de tous les éléments figurés du sang.
- La mesure de certains paramètres : taux d'Hb, VGM.
- Le calcul de certains paramètres : Hte, TCMH, CCMH.

Ht = 40 à 54 % chez l'homme 37 à 45% chez la femme

GR = 4,5 à 6 chez l'homme 4 à 5 chez la femme (T/l)

Hb = 130 à 180 chez l'homme, 120 à 160 chez la femme, 140 à 200 chez l'enfant (g/l)

Plq = 150 à 400 G/L, indépendant de l'âge et du sexe.

La formule leucocytaire : GB = 4 à 10 G/l

- PNN = 1,5 à 7 G/l
- PNE = 0,05 à 0,5 G/l
- PNB = 0,01 à 0,05 G/l
- Lymphocytes = 1,5 à 4 G/l
- Monocytes = 0,1 à 1 G/L

VGM : N entre 80 et 100 fl = Hte / Hématies

CCMH : N entre 32 et 36 g/dL = taux d'Hb / Hte

TCMH : N entre 27 et 32 pg/cellule

2 - Durée de développement, durées de vie, principales caractéristiques structurales et fonctionnelles des différents types de leucocytes.

	D de δ	Durée de vie	Structure	Fonctions
PNN	6 - 9 j	Courte : qq h/j	Ø : 10 à 14 µm Noyaux polylobé : 3 à 6 lobes. Cytoplasme coloré en lilas. 2 types de granulations : basique (bleues) et acides (rouges) qui contiennent : - Des Σ : peroxydases et lysosymes. - Des défenses qui donnent un cara. d'ATB aux granules.	Phagocytose des bactéries et de certains champignons. ⇒ Les PNN augmentent fortement en cas de méningite ou d'appendicite bactérienne.
PNE	6 - 9 j	6 - 12 j	- Ø = 10 à 14 µm - Noyaux Bilobé - Cytoplasme remplis de grosses granulations rugueuses colorées en rouge par coloration acide. - Granulations : éosine et lysosomes contenant des enzymes (protéine cationique spécialisée des éosinophiles, protéine basique majeure).	- Destructions helminthes - Atténuation allergie (phagocyte CI et allergènes)
PNB	3 - 7 j	Courte : qq h/j	- Ø : plus petit que PNN - Noyaux : plurilobé, en forme de u ou S. - Granulations : Histamine et Héparine. Forme particulière : les mastocytes dans les TC sont semblables aux PNB.	Rôle dans l'inflammation : Les IgE se lient aux PNB → Libération de l'histamine. → vasodilatation, ce qui augmente la perméabilité capillaire, facilitant ainsi la diapédèse des leucocytes vers le site inflammatoire.
Lymph	qq j/S	qq h/années	- Ø = 5 à 17 µm (petit / moyen / grand). - Noyaux : occupe l'essentiel du volume de la cellule, violet, sphérique, entouré d'un fin liseré cytoplasmique.	LT : réactions imm = I cellulaire. LB : Se différencient en plasmocytes et produisent des Ac = Immunité humorale.
Mono	2 - 3 j	Plusieurs mois	- Ø = 18 µm - Cytoplasme abondant Vont dans les tissus par diapédèse et s'y transforment en Macrophages.	Les monocytes se développent et s'activent au cours d'infections chroniques comme la tuberculose. Ils sont essentiels à la lutte contre les virus et certains parasites se trouvant au sein des cellules.

3 – Caractéristiques structurales et fonctionnelles des PNE. En déduire les principales pathologies dans lesquelles on peut observer une hyperéosinophilie sanguine.

Caractéristiques structurales :

- Nombre : 0,05 à 0,5 G/L (1 à 4% les des leucocytes)
- Taille : 10 à 14 microns
- Noyau bilobé.
- Cytoplasme : contient des granulations rouge = lysosomes riches en protéines cationique et en protéines basique majeure.

Caractéristiques fonctionnelles :

- PNE interviennent dans la RI lorsqu'il y a des vers parasites : Ils sont attirés par chimiotactisme au niveau des **helminthes** et les détruisent in situ en libérant leurs contenus enzymatiques.
- PNE interviennent aussi dans l'allergie : ils phagocytent les CI Ag/Ac et les protéines étrangères allergènes.

Une Hyperoéosinophilie peut donc se voir :

- En réponse à une infection parasitaire par un helminthe (helminthiase, ..),
- Dans les réaction allergiques.

L'interrogatoire permet d'orienter le diagnostic : *des allergies ? Avez vous voyagé récemment ?*

4 - Quand doit-on pratiquer un hémogramme ?

1. Devant des signes évoquant une diminution d'une ou de plusieurs lignées sanguines :

- ✓ GR : Syndrome anémique avec pâleur et signe d'anoxie.
- ✓ Plaquettes : Syndrome hémorragique aigu, purpura, hématomes anormaux.
- ✓ GB (PNN ++): Syndrome infectieux inexpliqué, persistant, récidivant, grave.

2. Devant des signes évoquant l'augmentation d'une ou plusieurs lignées sanguines :

- ✓ GR : Erythrose cutanée ou prurit à l'eau.
- ✓ Plaquettes : Thromboses artérielles ou veineuses.
- ✓ GB : Syndrome tumoral : gros ganglions, adénopathies, splénomégalie.

3. Atteinte, altération de l'état général avec AAA : Asthénie, Anorexie et amaigrissement :

- ✓ Fièvre au long court.
- ✓ Douleurs osseuse.

4. Pour un bilan systémique ou dans certaines situations non pathologiques :

- ✓ Femme enceinte
- ✓ Médecine du travail / de dépistage.
- ✓ Bilan pré thérapeutique (chimio ++).
- ✓ Bilan pré/post opératoire.
- ✓ Suivi thérapeutique.

5. En urgence devant :

- ✓ Etat de choc.
- ✓ Pâleur intense.
- ✓ Angine ulcéro-nécrotique ou résistante aux ATB.
- ✓ Fièvre élevée après prise de médicaments, surtout après chimio anti-mitotique.
- ✓ Fièvre résistante aux ATB.
- ✓ Purpura pétéchiial avec syndrome hémorragique.

6. Avant toute thérapeutique pouvant en modifier les données et l'interprétation.

5 - Donner les règles de base permettant d'interpréter les valeurs de l'hémogramme.

- 1/ Chaque lignée doit être interprétée individuellement, quantitativement et qualitativement.
- 2/ Les données de l'hémogramme sont des mesures de concentration. La numération cellulaire tient compte à la fois des cellules et du contenant (plasma).
- 3/ Une anémie est définie par la diminution de la valeur de l'hémoglobine (exprimée en concentration), au dessous de la normale en fonction de l'âge et du sexe.
- 4/ Les anémies sont classées en fonction du VGM (volume globulaire moyen).
- 5/ Une nouvelle anémie doit s'accompagner de la numération des réticulocytes (non incluse systématiquement dans l'hémogramme). Cela permet de savoir si l'anémie est régénérative ou arégénérative.
- 6/ Les résultats des différents leucocytes sont donnés en pourcentage et en valeur absolue.
- 7/ Toute thrombopénie doit être vérifiée sur l'examen du frottis sanguin.

6 - Dans quelles situations doit-on réaliser un Hémogramme en urgence ?

On doit réaliser un hémogramme en urgence devant :

- Un état de choc,
- Une pâleur intense,
- Une angine ulcéro-nécrotique ou résistante aux ATB,
- Une fièvre élevée après prise de médicaments, surtout après chimiothérapie anti-mitotique,
- Fièvre résistante aux ATB,
- Purpura pétéchial avec syndrome hémorragique.

7 - Sur quelle paramètre de l'hémogramme définit-on une anémie ? Citez et définissez les autres paramètres biologiques sanguins permettant de classer cette anémie.

On définit une anémie par une diminution du taux d'hémoglobine à l'hémogramme en dessous de la limite inférieure d'hémoglobine qui est de :

- NN : 140 g/L
- H : 130 g/L
- F : 120 g/L
- Personne âge : 110 g/L
- F enceinte : 105 g/L (en 2nd T, après avoir éliminer une fausse anémie par dilution)

On ne tient pas compte ni du nombre de GR, ni de l'hématocrite.

Les paramètres biologiques permettant de classer les anémies sont :

→ **Le Volume Globulaire Moyen** : VGM = hématocrite / nombre d'hématies.L⁻¹

- Anémie microcytaire : VGM < 80 fL
- Anémie normocytaire : VGM [80 – 100]
- Anémie macrocytaire : VGM > 100 fL

Pour une **anémie normocytaire** on va s'intéresser aux **taux de réticulocyte** afin de la classer en :

- Anémie régénérative : Tx > 150 G/L (régénération médullaire, après hémorragie aiguë, hémolyse, chimio ..)
- Anémie arégénérative : Tx < 150 G/L (La plupart du temps il s'agit d'une atteinte centrale)

→ **La Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine** :

CCMH = concentration moyenne en Hb par GR ([Hb]/nombre d'hématie)

- Anémie hypochromie : CCMH < 32 g/dL
- Anémie normochromie : 32 g/L < CCMH < 36 g/L
- CCMH > 36 g/L : artifice d'hémogramme.

8 - Quand peut-on parler de fausse anémie et quelles en sont les causes ?

Quand on évoque le diagnostic de l'anémie, il faut être certain d'avoir éliminé une fausse anémie qui peut survenir :

- Physiologiquement chez la **femme enceinte** par hémodilution, (augmentation du nombre de GR moins importante que l'augmentation du volume plasmatique)
- Lors d'**hyperprotidémies importantes** (ex : gammopathies monoclonales) : augmentation de la pression oncotique donc du VEC de la volémie → fausse anémie par hémodilution.
- Lors d'**insuffisance cardiaque** : hypovascularisation rénale qui entraîne une stimulation du SRAA → rétention hydrosodée.
- Lors d'**hypersplénisme**.

9 - Quand parle t'on : 1/ d'hyperleucocytose, 2/ de leucopénie, 3/ d'hyperplaquettose, 4/ de thrombopénie ?

Ligné leucocytaire : N = 4 à 10 G/l

- Hyperleucocytose : L > 10 G/L
- Leucopénie : L < 4 G/L

Lignée plaquettaire : N = 150 à 400 G/L

- Hyperplaquettose : P > 400 G/L
- Thrombopénie : P < 150 G/L

10 - Quelles sont les anomalies de l'hémogramme qui demandent une prise en charge urgente par un spécialiste ?

- 1) Une Hb < à 60 g/L ou une Hb basse mal tolérée.
- 2) Un Hte > 60% (risque d'hyperviscosité).
- 3) Une Neutropénie < 0,2 G/L (agranulocytose).
- 4) Une Thrombopénie < 10 G/L même s'il n'y a aucun signes hémorragiques.
- 5) Une hyperleucocytose > 20 G/L avec des GB immatures (hémopathie ?).

11- Anémie microcytaire : définition ; causes les plus fréquentes ; quelle voie métabolique doit-on explorer en priorité?

Le VGM permet de classer deux groupes pathologiques : l'anémie macrocytaire et microcytaire.

L'anémie microcytaire est définie par :

- Une ↓ de l'Hb
- Un VGM < 80 fL (VGM : N entre 80 et 100 fl)

Les causes les plus fréquentes sont :

- Une **carence martiale** : anémie hyposidéremique,
- Une **réaction inflammatoire**.

On dit immédiatement face à ce type d'anémie explorer le métabolisme du fer.

12 - Anémie macrocytaire : définition, principales étiologies ?

Le VGM permet de classer deux groupes pathologiques : l'anémie macrocytaire et microcytaire.

L'anémie macrocytaire est définie par :

- Une ↓ de l'Hb
- Un VGM > 100 fL (VGM : N entre 80 et 100 fl)

On la trouve dans trois grandes étiologies :

- Chez les alcooliques,
- Dans les déficit en vitamine B12 (acide folique),
- Dans les syndromes myélodysplasiques.

On recherche systématiquement d'autres étiologies faciles à éliminer :

- Une régénération médullaire (les réticulocytes sont ↑),
- Une hypothyroïdie,
- Une maladie du foie autre que l'éthylisme ayant des conséquences sur la production d'EPO.
- Une maladie centrale de la moelle osseuse (K du sang, lymphome, ..).

13 - Anémie normocytaire : définition ; intérêt du taux des réticulocytes pour avancer dans la démarche diagnostique ; principales étiologies.

Dans une anémie normocytaire, comme pour les anémies micro et macrocytaires, le taux d'Hb est < N. Cependant le VGM est normal : $80 < N < 100$ fL.

Pour une **anémie normocytaire**, on va donc s'intéresser aux **taux de réticulocyte** afin de la classer en :

- Anémie régénérative : Tx > 150 G/L. Elle est d'origine périphérique, et traduit une régénération médullaire : après une hémorragie aiguë, une hémolyse, une chimiothérapie.

- Anémie arégénérative : Tx < 100 G/L. Elles traduisent une atteinte centrale.

→ On élimine systématiquement : IR (manque d'EPO), pathologie thyroïdienne, inflammation (trop de TNF = inhibiteurs de l'érythropoïèse).

→ On recherche l'étiologie au myélogramme : I médullaire qualitative, I médullaire quantitative, envahissement, anomalie = myélofibrose, manque de matière première, déficit EPO ou trop de TNF.

14 - Polynucléose neutrophile : définition, principales étiologies ?

Il s'agit d'une augmentation des PNN : > 7 G/L (rappel : chez l'adulte, PNN = 1,5 à 7 G/l).

Les polynucléoses neutrophiles isolées (sans anémie, thrombopénie ou myélémie) sont exceptionnellement liées à une hémopathie.

Causes physiologiques : Elles doivent être éliminées :

- Effort physique,
- Postprandial,
- Grossesse, suite de couche,
- Suites opératoires,
- NN

Les polynucléose neutrophile « d'entraînement » sont définis par une hyperstimulation de la production médullaire. Elles sont facilement reconnues : hémolyse, ttt par facteurs de croissance, ..

Autres causes pathologiques :

- Infection bactérienne : septicémie ou localisée. Certaines infections ne s'accompagnent pas de polynucléose neutrophile, comme la fièvre typhoïde, la brucellose, .. de même pour les infections virales (sauf si surinfection).
- Le tabagisme,
- Les maladies inflammatoires,
- Nécroses tissulaires,
- Cancers,
- Lymphomes,
- Médicaments : corticoïdes, lithium, ..
- Syndrome myéloprolifératifs.

15 - Myélémie : définition, principales étiologies ?

La myélémie est le passage dans le sang de forme immatures de la lignée granuleuse de la moelle : métamyélocytes, myélocytes et moins souvent promyélocytes.

Une myélémie significative, > à 2% est pathologique.

Les principales étiologies sont les suivantes :

- Transitoire :
 - Infections graves (septicémie),
 - Régénération médullaire,
 - Réparations d'hémorragies,
 - Anémies hémolytiques,
 - Réparation d'insuffisance médullaire.
- Chroniques :
 - Syndromes myéloprolifératifs,
 - Métastases ostéomédullaire

16 - Hyperlymphocytoses : définition ; démarche diagnostique ; principales étiologies ?

Une hyperlymphocytose se définit par une augmentation du nombre absolu de lymphocytes sanguins

On a une hyperlymphocytose quand les lymphocytes sont :

- > 4 G/L chez l'adulte
- > 7 G/L chez l'enfant
- > 9 G/L chez le nourrisson

Les causes sont très différentes en fonction de l'âge et de la morphologie des lymphocytes :

- Les hyperlymphocytoses constituées de cellules morphologiquement normales :
 - Chez l'enfant : dues à des infections de type coqueluche, viroses.
 - Chez l'adulte après 40 ans : syndrome lymphoprolifératif (prolifération clonale de LB).
- Les hyperlymphocytoses constituées de cellules morphologiquement anormales :
 - Grandes cellules mononucléaires hyperbasophiles → syndrome mononucléosique.
 - « blastes » de leucémie aiguë.

Toute hyperlymphocytose chronique de l'adulte nécessite la réalisation d'un immunophénotypage des lymphocytes sanguins, pour affirmer une leucémie lymphoïde chronique ou pour orienter vers un autre syndrome myéloprolifératif.

17 - Monocytose : définition, principales étiologies ?

Une monocytose se définit par une augmentation des monocytes : > 1 G/L (Monocytes = 0,1 à 1 G/L)

On distingue :

- Les monocytose transitoires, généralement réactionnelles à des pathologies inflammatoires ou infectieuses. Les principales étiologies sont :
 - Les infections parasitaires (palu, leishmanioses) et bactériennes (tuberculose, brucellose, ..).
 - Cancers
 - Inflammation
 - Nécrose tissulaire,
 - Phase de réparation d'une agranulocytose.
- Les monocytose chroniques, de cause centrale, généralement liées à une hémopathie maligne. Les principales étiologies sont :
 - Syndrome myélomonocytaire chronique,
 - Leucémie aiguë monoblastique.

18 - Neutropénie : définition ; risque majeur lié à une neutropénie ; principales étiologies ?

Dans les neutropénie, les PNN sont < 1,5 G/L (rappel : PNN = 1,5 à 7 G/L chez l'adulte). Le risque, quelle qu'elle soit l'étiologie, est l'infection (bactérienne et mycosique). Les sujets d'origine africaine ont de façon physiologique une valeur normale de PNN basse, pouvant aller jusqu'à 1 G/L.

Le risque est majeur en dessous de 0,5 G/L, et il y a une hospitalisation d'office sous 0,2 G/L.

- ✓ Neutropénie modérée (≈ 1,4 G/L) : la notion d'évolution quantitative à plusieurs hémogrammes successifs sera importante dans la décision d'explorations complémentaires. En premier lieu on évoque une étiologie médicamenteuse ou virale face à une neutropénie isolée et transitoire. Les neutropénies asymptomatiques et fluctuantes évoquent prioritairement un trouble de la margination des PNN.
- ✓ Neutropénie d'aggravation progressive ou associées à d'autres anomalies (anémie, macrocytose, ..) doivent évoquer une hémopathie.

Les principales étiologies de neutropénie sont les suivantes :

- Médicament,
- Hémopathies malignes,
- Infections : typhoïde, septicémie, hépatite virale,
- Hypersplénisme,
- Trouble de la margination,
- Neutropénie congénitale, radiations ionisantes, ..

19 - Quels sont les gestes à éviter en cas de thrombopénie ?

Une thrombopénie est une diminution des plaquettes < 150 G/L (rappel : N = 150 à 400 G/L).

- Tant que les plaquettes sont supérieures à 50 G/L, il n'y a en principe pas de risque hémorragiques (sauf si thrombopathies associées).
- Le risque existe si le taux est < à 50 G/L ((hémorragie spontanée, ..).

Les gestes à éviter ou à encadrer de précautions (transfusion de plaquette par ex), en cas de thrombopénie sont :

- Injection intramusculaire,
- Biopsies percutanées,
- Toute interventions chirurgicales,
- Ponction lombaire
- Ponction pleurale ou péricardique
- Sports traumatisants.

20 - Intérêts respectifs du myélogramme et de la biopsie ostéoméduillaire. (à revoir page 24-25 masson)

MYELOGRAMME	BIOPSIE OSTÉO-MEDULLAIRE
<ul style="list-style-type: none">- Prélèvement sternal de 1mm³ de MO avec un trocart par ponction / aspiration sous AL.- Mise sur lame, coloré et observé (Frottis de moelle) :<ul style="list-style-type: none">→ coloration de Perls : présence de Fer ?→ coloration enzymatique : classement des leucémies- Idée qualitative et quantitative des cellules de la MO : répartition des lignées / cellules étrangères ?- I : caryotypage ou d'immunophénotypage.- Résultats en quelques heures.	<ul style="list-style-type: none">- Prélèvement d'une carotte de moelle rouge de façon à étudier la structure de la moelle hématopoïétique et le stroma médullaire = analyse anatomopathologique.- Au niveau de la crête iliaque postéro sup.- AG- On observe la trame de l'os- Recherche de fibrose, mais aussi analyse des lignées, et recherche de cellules étrangères.- Réalisée après le myélogramme, si il y a une suspicion de fibrose structurelle.- Examen plus invasif que le myélogramme.- résultats en 2-3 jours. <p>On ne fait la biopsie qu'après un myélogramme.</p>

21 - Hémostase primaire : citez les principaux acteurs et décrivez la séquence des événements aboutissant à la formation du thrombus plaquettaire.

L'hémostase est le processus qui permet à l'organisme d'arrêter de saigner. On distingue l'hémostase primaires, la coagulation et la fibrinolyse.

Les principaux acteurs de l'hémostase primaire sont :

- Les plaquettes (éléments figurés du sang),
- Des protéines d'origine plasmatiques : facteur de Willebrand, fibrinogène.

L'hémostase ne s'active que lorsque le sang rentre en contact avec le tissu sous endothélial, consécutif à une altération de la paroi des vaisseaux sanguins. L'hémostase primaire contient trois phases :

- 1) L'adhésion des plaquettes au sous endothélium (sur les fibres de collagène) par l'intermédiaire du facteur de Willebrand (R Gp1b sur les plaquettes). Ce phénomène est rapide.
- 2) L'activation des plaquettes, avec changement de forme et libération de leur contenu qui va aller activer d'autres plaquettes : phénomène d'autoaccélération.
- 3) L'agrégation des plaquettes entre elles, qui se lie au fibrinogène par le biais des récepteurs GpIIb/IIIa. Il y a formation d'un réseau tridimensionnel qui va stabiliser le caillot.

22 - Rôle physiologique des plaquettes dans l'hémostase.

✓ Les PQ sont les **acteurs principaux** de l'hémostase primaire :

Ce sont des éléments figurés du sang, sans noyaux, avec un stock de protéines défini (elles ne peuvent plus en fabriquer) et contenant deux types de granulations :

- Denses : remplies de médiateurs (ADP, sérotonine ..)
- Alpha : avec des protéines plasmatiques de l'hémostase.

Elles ont deux récepteurs importants, qui sont des glycoprotéines :

- Gp1b = récepteur au FW.
- Gp2b/Gp3a = récepteur au fibrinogène et qui permet la transduction des signaux plaquettaires.

Lors de la phase d'adhésion : les PQ fixées au FW via Gp1b, s'activent et libèrent le contenu de leur granulations : protéines et les médiateurs vont activer d'autres PQ qui vont alors adhérer et ainsi de suite : Chaque PQ en recrute d'autres → rôle **d'auto amplification** du processus.

Les PQ activées et fixées au niveau de la brèche vasculaire se lient entre elles via le fibrinogène R Gp2b/Gp3a et **forment le clou plaquettaire**.

✓ Les PQ jouent aussi un rôle fondamental dans la coagulation :

- Permettent le déroulement de la voie endogène : via les PL de leur mb
- Permettent le déroulement de la voie exogène : via activation des monocytes qui expriment alors le III

23 - Facteur Willebrand : structure, éléments de son métabolisme et rôle dans l'hémostase.

Le FW est un facteur plasmatique :

- Synthétisé par les mégacaryocytes, stocké dans les granules des plaquettes, ou par les cellules endothéliales et stocké dans les *corps de Weibel et Palad*. Cette synthèse est hormono-dépendante : stimulée par les œstrogènes (donc augmentation de FW sous contraceptif et pendant la grossesse).
- C'est un multimère constitué de deux SU identiques.
- Le FW = protéine de l'inflammation et ↑ donc après un stress ou en cas de syndrome inflammatoire.
- Le FW transporte le facteur VIII (anti-hémophilique A), donc déficit en FW → déficit en facteur VIII.
- Le FW circulant se fixe aux Ag du groupe A et B donc sujet O → circule libre et a une ½ vie réduite.

Le FW est indispensable à l'hémostase primaire :

- Lors de rupture de l'endothélium vasculaire, il vient se fixer sur les fibres de collagène mises à nues.
- Les PQ viennent ensuite adhérer au FW via le R Gp1b et l'hémostase primaire se poursuit.
- Le FW est donc le trait d'union indispensable entre brèche vasculaire et PQ afin de poursuivre l'hémostase primaire.

Le FW est aussi indispensable à la coagulation car il transporte le f VIII (si ↓ FW → troubles de la coagulation : maladie de Willebrand +++)

24 - Citez les principales causes d'un allongement du temps de saignement en précisant les mécanismes en cause.

L'exploration de l'hémostase primaire se fait par le temps de saignement. La normale est de 1-2 minutes avec la technique de Duke (oreille) et 2-6 minutes avec la technique de Ivy (avant bras).

Les allongements de temps de saignement sont dues à :

- **Une thrombopénie** = déficit en plaquettes (<150 G/L).
 - ⇒ D'origine centrales : baisse de production des plaquettes (au myélogramme : pas de précurseurs mégacaryocytaires ; étiologie : toxique ou hémopathie maligne).
 - ⇒ D'origine périphérique : précurseurs présents au myélogramme mais dégradation périphérique : Ig contre les plaquettes, CIVD (activation + de l'hémostase primaire), hypersplénisme (séquestration plaquettaire au niveau de la rate).
- **Une thrombopathie** : nombre de plaquettes normal mais fonction altérée.
 - ⇒ Constitutionnelles : héréditaire, le plus souvent transmission autosomique récessive avec déficit :
 - En GpIb : ∅ fixation au FW.
 - En Gp2b3a : ∅ fixation au fibrinogène.
 - En granulation ou granulation vide = maladie du pool vide.
 - ⇒ D'origine médicamenteuse, ou acquise :
 - Aspirine : agent antiagrégants irréversible, qui agit au niveau de la COX.
 - AINS : ils peuvent allonger le temps de saignement de manière réversible, c'est-à-dire tant qu'ils circulent dans le sang.
- **Un déficit en fibrinogène = Afibrinogénémie** : très rare, transmission autosomique récessive.
- **Un déficit en facteur de Willebrand = Maladie de Willebrand.**
 - ⇒ **Type 1** : forme modérée, un seul allèle muté, transmission autosomique dominante, 50 % de FW normaux :
 - Troubles de l'hémostase primaire : manifestations hémorragiques cutanéo-muqueuses (épistaxis, gingivorragies, ecchymoses, méno-métrorragies..)
 - Troubles de la coagulation car FW transporte le facteur VIII.
 - ⇒ **Type 2** : variants de FW :
 - 2A : affinité pour les plaquettes est augmentée (risque de thrombose)
 - 2B : affinité diminuée (trouble de l'hémostase primaire)
 - 2N : transporte plus de facteur VIII (trouble de la coagulation)
 - ⇒ **Type 3** : forme sévère, 2 allèles mutés, transmission autosomique récessive, pas de FW fonctionnel dans le plasma, ni de facteur VIII => troubles massifs hémostase : hémorragies musculaires (comme les hémophiles)
- **Une insuffisance rénale chronique** : les métabolites du sang qui s'accumulent bloquent le fonctionnement des PQ en se collant sur Gp1b et Gp2b/Gp3a.
- **Un myélome** : une prolifération plasmocytaire monoclonale peut entraîner la présence d'Ac circulants se fixant sur les PQ et altérant leur bon fonctionnement.
- **Anémie** : lorsqu'il y a une chute des GR, les PQ circulant normalement à la périphérie des vaisseaux, se retrouvent en position plus centrale. La probabilité qu'elles rencontrent le tissu sous endothélial est diminuée.

25 - Définition du Temps de Quick (TP) et exploration d'une diminution du TP en citant les causes les plus fréquentes. A revoir +++

Les temps de Quick ou TP, taux de prothrombine, explorent la voie exogène d'activation de la coagulation (facteur tissulaire → VII → IX → X → II (→ V et VIII qui vont → IX et X) → fibrinogène → fibrine). Il est rendu en pourcentage :

- Normal > 75 %
- En cas de traitement par les AVK, il est rendu en INR (TQ malade / TQ témoin)

Le temps de Quick explore les facteurs VII, X, V, II et le fibrinogène, et un déficit en VII ne se voit que sur le TQ.

Diminution de TP : atteinte du II / V / VII / X :

- TP bas et TCA normal : atteinte du VII qui est = constitutionnel (auto dominant), lié à une carence en VitK.
- TP bas (<20%) et TCA long (50/31 sec) : atteinte de plusieurs facteurs :
 - ⇒ Carence en vitamine K : diminution II / VII / IX / X. (vit K dépendant).
 - ⇒ Insuffisance hépatique.

26 - Définition du Temps de Céphaline + Activateur (TCA) et exploration d'un allongement isolé du TCA en citant les anomalies responsables ainsi que leurs conséquences physiopathologiques.

Le TCA ou temps de céphaline et activateurs (Ca²⁺) permet l'exploration des facteurs endogènes de la coagulation (sensible aux facteurs XII, XI, IX, VIII, X, V, II et fibrinogène). La céphaline est un phospholipide et les activateurs sont les starters de la voie endogène de coagulation.

On exprime le TCA en secondes, selon un rapport avec le temps d'un témoin (30s) dont la norme se situe à ± 6s.

L'allongement isolé du TCA, donc sans diminution du TP, indique une anomalie de la voie endogène de coagulation. Il nécessite la vérification de l'existence d'un risque hémorragique. Il faut préalablement vérifier la nature du prélèvement et s'il n'est pas responsable de l'allongement (contamination à l'héparine, ..), puis réaliser une épreuve de correction par mélange du sérum du patient avec celui du témoin.

- ✓ Si le TCA est corrigé, l'épreuve indique un déficit du patient dans l'un ou plusieurs des facteurs. Il faut donc ensuite réaliser des dosages afin de déterminer quels facteurs sont atteints.
 - La majorité des facteurs sont à transmission autosomique récessive (comme le XI) est lors de leurs atteintes donnent des syndromes hémorragiques dont l'importance n'est pas à corrélérer avec le taux du facteur en question.
 - Les facteurs du système contact comme le XII, également à transmission autosomique récessive, n'entraîne pas de retentissement clinique dans leurs atteintes.
 - Enfin, dans le cas d'hémophilies (atteinte du VIII ou IX), à transmission récessive liée à l'X, on observe un allongement du temps de saignement.
- ✓ Une épreuve non corrigée indique la présence d'un anti coagulant circulant ou ACC (auto AC, antiphospholipide, antifacteur).

27 - Anticoagulants circulants : définition, classification et importance physio-pathologique.

Un anticoagulant est une molécule soluble dans le plasma qui perturbe la coagulation normale du patient.

ACC	<i>ACC type Lupique</i>	<i>ACC type anti facteur</i>
Définition	- Découvert chez les patients atteint de Lupus érythémateux disséminé. - Dirigés glycoprotéines associées aux phospholipides. - On le retrouve dans : maladies auto-immunes Patho infectieuses (VIH ++) TTT : βb, pénicilline, psychotropes. K : hémopathies malignes	- Dirigés contre le facteur VIII majoritairement = hémophilie acquise. - Retrouvé dans : les maladies auto-immunes, post-partum tardifs (personnes âgées ++), TTT = corticoïdes, immunosuppresseurs.
ψsio-path	- ∅ risque hémorragique : on peut opérer, biopsier les patients. - Peut provoquer (paradoxalement) des thromboses dans les cas de LED ou de syndrome anti-phospholipide.	Risque hémorragique CI : opération, biopsie.

28 - Les D-dimères : définition, mécanisme d'apparition et intérêt de leur dosage.

1) **Définition :**

- Font partis des produits de dégradation de la fibrine (PDF) par la plasmine.
- Les D-dimères sont le reflet de l'activation de la coagulation PUIS de la fibrinolyse (lyse du caillot de F)
- Il y a un taux N de PDF = 500 ng.mL⁻¹.

2) **Mécanisme d'apparition :** Les D-dimères apparaissent après la FIBRINOLYSE = mécanisme régulateur de la coagulation qui aboutit à la lyse du caillot de fibrine :

- le **t-PA** (activateur tissulaire du Plasminogène), l'UK ou l'SK transforment le plasminogène (qui circule dans le plasma) en plasmine.
- La **plasmine** clive la fibrine en **PDF** = Produit de Dégradation de la Fibrine dont les D-dimères

3) **Intérêt de leur dosage :** En clinique leur dosage est utile dans deux situations :

- ✓ Pour **affirmer** un diagnostic de CIVD (coagulation intra vasculaire disséminée), ou il y a une activation systémique de la coagulation avec microthrombi et manifestations hémorragiques (déplétion en F/PQ)
= D-dimères = 100 x N :

⇒ ↓ des substrats nécessaires à la coagulation : PQ / facteur V / du fibrinogène

⇒ ↑ des D-dimères (hausse des produits de dégradation des caillots).

- ✓ Pour **exclure** un diagnostic d'EP ou de phlébite (D-dimères = 10 x N) :

Si Thrombose Veineuse Profonde (TVP) ⇒ ↑ de la coagulation ⇒ ↑ de la fibrinolyse donc des D-dimères.

Un taux normal de D-dimère permet d'exclure à + de 95% une maladie thrombo-embolique.

29 - Citez les principales anomalies de la coagulation considérées comme facteurs de risque de thrombose veineuse et décrivez en le rôle physiopathologique.

4 anomalies de la coagulation = FDR de thrombose :

1) **Déficit en inhibiteurs physiologiques de la coagulation** = transmission autosomique dominante :

- ✓ **Antithrombine** (AT III) : glycoprotéine, S par le foie, non vit K dépendante. Inhibe physiologiquement tous les facteurs (II / VII / X / XI / XII) de la coagulation. Son action est potentialisée par l'héparine.
- ✓ **Protéine C** : glycoprotéine, S hépatique et vitamine K dépendante. nécessite la thrombine (IIa) pour être active. elle clive le Va et le VIIIa (elle les inactive).
- ✓ **Protéine S** = S par foie et vitamine K dépendante - cofacteur de la protéine C activée.

2) **ACC de type lupique** : **LED** / syndrome des **APL** (Anti PhosphoLipides) / K (+/-) (tous les autres cas où il y a un ACC ne sont pas un FDR de thrombose +++).

3) **Mutation ponctuelle facteur V** : très fréquent mais R de thrombose +

- Mutation ô du site de clivage de la protéine C, elle ne peut plus inactiver le Va.
- Transmission autosomique dominante, spé de la pop caucasienne

4) **Mutation ponctuelle du facteur II** : moins fréquent mais R de thrombose +++

- Stabilise l'ARN du facteur II et donc II présent en plus grande quantité.
- Transmission autosomique dominante, spé de la pop caucasienne

FDR autres que anomalie de la coagulation : **Grossesses, ttt hormonaux, pilule, âge ..**

30 - Système ABO : bases génétiques, les antigènes, les anticorps, conséquences dans le choix des produits sanguins labiles transfusés aux patients (concentré de globules rouges et plasma frais congelé).

C'est un système tissulaire, l'antigène est glucidique. Le système est directement dépendant du système Hh.

	A	B	AB	O
BG	<ul style="list-style-type: none"> - Gènes sur le K 9 - 3 allèles : A, B et O, qui codent pour les AG glucidiques A, B, O et A1. - Transmission mendélienne. - A et B sont codominants et A et B sont dominants par rapport à O. - Lié aux systèmes Ii => Hh (car c'est une même construction moléculaire avec un ordre de fonctionnement des gènes). 			
AG	Ag A	Ag B	Ag A & B	∅ Ag
AC	<p>AC naturels, dès la naissance, constants et réguliers :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IgM, qui s'agglutinent → agglutines. - Dirigés contre les AG absents à la surface des GR. - Optimum thermique à 4°C. 			
	AC anti-B	AC anti A	∅ AC	AC anti A, B & AB
	<p>AC Immuns (inconstants) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apparaissent après une stimulation : grossesse, vaccination, infection. - IgG anti A ou B. - On les appelle hémolyse car ils peuvent activer le complément jusqu'à C9 → lyse de GR. - Optimum thermique à 37°C. 			
CSQ	<p>Règles de compatibilité absolue à respecter :</p> <p>1) Transfusion de CGR (concentré de GR) : Il faut faire attention à ce que les GR du donneur ne soient pas détruits par les AC circulants du receveur !</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p><i>O → A, B, AB et O : c'est les GR d'urgence car pas d'Ag à la surface donc pas attaqué par les Ac du receveur.</i></p> <p>2) Transfusion de PFC (plasma frais congelé) : Il faut faire attention à ce que les AC circulants du donneur ne détruisent pas les GR du receveur !</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p><i>AB → A, B, AB et O : c'est le plasma d'urgence car AB n'a pas d'AC.</i></p>			

31 - Système Rhésus : bases génétiques, principaux antigènes, production des anticorps spécifiques et conséquences cliniques en transfusion sanguine et en obstétrique.

Bases Génétiques :

- 2 gènes tête bêche sur le K1, avec 93% d'homologie et 10 exons chacun :
 - ✓ **Gène RHD** code pour l'Ag D → sujet Rh+.
 - ✓ Si **RHD est absent ou muté** : pas d'Ag D → phénotype d → sujet Rh-.
 - ✓ **Gène RHCE** code pour les protéines C/c et E/e ce sont des protéines liées, et on a donc 4 allèles possibles : CE (rare), Ce, cE ou ce.
- 8 haplotypes possibles DCE, DCe, DcE, Dce, dCE, dCe, dcE, dce.

Principaux AG :

- S dans l'érythroblaste, protéines transmembranaires (12 boucles), d'emplées matures à la naissance.
- Propre à l'Homme et aux GR.
- 5 principaux : D, C, c, E, e (en tout il y en a 50).

Les spécificités Ag sont portées sur les protéines RHCE et RHD par les boucles extracellulaires au nombre de 6. Les Ag C/c et E/e ont un site précis sur un AA de la chaîne tandis que la Ag D possède jusqu'à 10 000 sites par GR. Ils existent un très grand nombre d'Ag du système rhésus (50).

Anticorps Spécifiques :

- Ce sont des AC immuns d'allo-immunisation par transfusion, grossesse.
- IgG1 ou IgG3 n'activant pas le complément.
- Incidents transfusionnel hémolytique immédiats ou retardés.
- 90 % des MHNN
- Auto-AC des Anémies Hémolytique Auto Immune, AlloAC post greffe de CSH.

Conséquences cliniques de transfusion sanguine en obstétrique :

- 1^{er} G, au cours du T3 : échanges sanguins fœto-maternel : GR de BB passe la barrière placentaire.
 - Si mère Rh+ : aucun problème
 - Si mère Rh- et BB Rh- : aucun problème
 - Si mère Rh- et BB Rh+ : immunisation possible de la mère contre le Rh+.
- 2^{ème} G : si BB aussi Rh+ → IgG passent la BP et lysent les GR de BB → MHNN.
- Prophylaxie : injection à la maman d'Ac anti-D dans les 72h : on détruit les quelques hématies fœtales qui ont passés la BP et on empêche l'allo-immunisation de la mère.

32 - Citez cinq différences entre le système ABO et le système Rhésus.

ABO et associés ont des Ag sous forme de sucre (sur glycoprotéine ancrée dans la membrane du GR) ->ordre de fonctionnement des gènes et ABO est en fin avec Lewis	Rhésus et ses collègues : chaque système est indépendant et produit sa propre protéine ancrée sur la mb du GR ->pas d'ordre défini
Ag sont ubiquitaires (beaucoup d'organisme vivants, ne sont pas que sur GR)	Ag st strictement humain et que sur GR
Ag vont maturer après la naissance (jusqu'à 6 mois)	Ag sont mûrs très tôt dans la vie fœtale (12 ^{ème} semaine)
Ac sont naturels, surviennent par hétéroimmunisation (contact avec des Ag similaires portés par bactéries du TD)	Ac sont immuns, surviennent par allo immunisation (contact avec un Ag étranger lors de greffe, grossesse, transfusion)
Ac sont constants (réguliers) ex : Gr A va toujours fabriquer Ac anti B	Ac sont inconstants (irréguliers)

33 – Système Kell : bases génétiques, principaux antigènes, production des anticorps spécifiques et conséquences cliniques pour le choix des produits sanguins et le suivi des grossesses.

Bases Génétiques :

- Gène KEL sur le K7, code pour 27 AG,
- 5 groupes d'AG antithétiques : K/k (cellano), K11/K17, Kpa/Kpb/Kpc, Jsa/Jsb, K14/K24.
- 3 AG privés, 5 AG publics.

Les principaux antigènes :

- les phénotypes courants sont :
 - o Kell - (k/k) = 91%
 - o Kell + (K/k) = 9%
 - o Cellano - (K/K ou k-) = 0,2%
- Le phénotype silencieux Kell null (K0) : gène amorphe, Ø\$ de la glycoprotéine, ..
- Le phénotype McLeod : Ø molécule de soutien Kx, ↓ quantitative de la glycoprotéine Kell.

AC spécifiques :

- Le plus courant = Anti-K ou anti-Kell = IgG d'alloimmunisation par transfusion ou grossesse.
→ MHNN à anti-K = graves car AG K est bien dev dès la 10^{ième} S chez le fœtus.
- Anti-k = plus rare et pose des problème de disponibilité de CGR chez personne immunisée → sang = rare.

Conséquences cliniques pour le choix des produits sanguins et le suivi des grossesses :

- 1) Dans le choix des PSL :
 - ⇒ Personnes immunisés avec un anti-k (personne Kell+) : les CGR sont rare car 90% de la pop est cellano (kk).
 - ⇒ Personne cellano- (KK) on les transfuse avec des Kell+ (Kk) comme ça ils reconnaissent 1 Ag sur 2.
- 2) Dans le suivi de la grossesse : IgG traversent la BP.
 - ⇒ Mère cellano (Kell - , kk) et BB est Kell + (Kk) : possibilité d'immunisation de la mère car les Ag K de BB bien développé dès la 10^{ième} S. Mère va produire des IgG anti-K → MHNN grave car les Ac anti-K attaquent les progéniteurs érythroblastiques.
 - ⇒ Mère Kell nul (K0) : le gène est amorphe, elle ne synthétise pas la gp → donc pas d'Ag public donc risque de MHNN car maman s'immunise car l'Ag public transmis par le père.

34 - Quand et comment réaliser un prélèvement pour groupage sanguin ? Quels antigènes seront recherchés ? Qu'est-ce que la recherche d'agglutinines irrégulières ?