Faculté de Médecine Ibn El Jazzar Sousse

HEMATOLOGIE

3ème Année

Professeur Abderrahim Khelif

Introduction aux anémies……	3	Insuffisances médullaires……	40
Anémies microcytaires……	7	Dysmyélopoïèses……	43
Anémies macrocyatires……	16	Transfusion sanguine……	46
Anémies hémolytiques……	25	Anomalies de l'hémostase……	57

Cours 2010©

AVERTISSEMENT

Ce document contient les bases minimales de l'enseignement de l'hématologie en 3ème année médecine. Il n'est qu'un support de travail.

Lors des cours seront détaillés:

- les points importants du diagnostic clinique et paraclinique de chaque pathologie

- les aspects cliniques pratiques avec un support de diapositives

- les aspects thérapeutiques

- des cas cliniques ou des conduites à tenir

C'est à partir des illustrations, commentaires et dossiers cliniques exposés en cours que seront élaborées les questions de l'examen du Certificat d'Hématologie de 3ème année.

Les paragraphes en italique représentent des informations complémentaires utiles mais dont l'apprentissage n'est pas indispensable.

Ce document a été revu en Janvier 2010.

INTRODUCTION AUX ANÉMIES

Objectifs

1- Définir une anémie
2- Identifier par l'interrogatoire et l'examen clinique les signes évoquant une anémie
3- Décrire les complications du syndrome anémique quelle que soit son étiologie
4- Décrire les classifications physiopathologiques et morphologiques des anémies.

DÉFINITION

La définition de l'anémie est biologique : c'est la **diminution du taux d'hémoglobine** au-dessous des valeurs de référence à l'hémogramme **avec ou sans** diminution du nombre de globules rouges.

Une réserve à faire est que le volume plasmatique total soit normal. En effet, il existe de fausses anémies par hémodilution, dans les circonstances suivantes :

- syndromes oedémateux qu'elle qu'en soit la cause (insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique, cirrhose, hypoprotidémie)
- splénomégalie volumineuse avec hypervolémie plasmatique
- grossesse surtout au 3ème trimestre
- hyperprotidémie importante, augmentant la pression oncotique du plasma (dysglobulinémies ex. maladie de Kahler)

Inversement en cas d'hémoconcentration (hémorragie aiguë, déshydratation) une anémie peut être masquée durant plusieurs jours jusqu'à retour à la normale du volume plasmatique.

Le taux d'hémoglobine normal varie en fonction du sexe (chez l'adulte) et de l'âge. Le diagnostic positif d'anémie dépend donc de ces critères.

Anémie = Hb < 140g/L chez le nouveau-né
<130g/L chez l'homme
<120g/L chez la femme

L'anémie est dite **modérée** quand le taux d'hémoglobine est >10 g/dL.
importante quand le taux d'hémoglobine est compris entre 8 et 10 g/dl.
sévère quand le taux d'hémoglobine est < 8g/dL.

Le nombre de globules rouges et le taux d'hématocrite n'entrent pas dans la définition d'une anémie.

L'anémie n'est pas un diagnostic mais un symptôme imposant l'identification de sa cause : ex. Anémie ferriprive par hémorragies occultes secondaires à un cancer colique.

PHYSIOPATHOLOGIE

On distingue 2 grands types d'anémies : les **anémies centrales** et les **anémies périphériques**.

• Les an**émies centrales** ou anémies de production ; peuvent être dues à :

- un manque de matière première : fer, vitamine B12, acide folique
- une stimulation hormonale diminuée (déficit en érythropoïétine dans l'insuffisance rénale)
- une anomalie de la structure de la moelle osseuse (myélofibrose par exemple)
- une disparition des cellules souches de la moelle osseuse (aplasie médullaire par ex.)
- un envahissement de la moelle osseuse (métastases d'un cancer)
- un dysfonctionnement des érythroblastes : anémies réfractaires (myélodysplasies)
- une production d'inhibiteurs de l'érythropoïèse (TNF par ex. dans les inflammations)

Toutes ces anémies ont un signe biologique en commun : un chiffre de réticulocytes bas, inférieur à 50 x 10^9/L. Elles sont dites **arégénératives**.

• Les **anémies périphériques**. Ici, la production médullaire est normale, voire augmentée. Il en existe 2 types :

- les **pertes sanguines** aiguës, par ex, les hémorragies digestives,
- les **hémolyses** pathologiques, destruction prématurée des globules rouges dans l'organisme.

Une hémolyse peut être due à :

- une **cause extra-corpusculaire**, c'est-à-dire extérieure à l'hématie, comme par ex. la présence d'anticorps anti-hématies
- une **cause corpusculaire**, la destruction de l'hématie provenant de sa fragilité :

  anomalies de la membrane de l'hématie
  anomalies du système enzymatique de l'hématie
  anomalies de l'hémoglobine.

  Ces causes corpusculaires sont quasi-exclusivement d'origine constitutionnelle (anémies hémolytiques constitutionnelles)

Ces anémies périphériques ont en commun un signe biologique : le nombre élevé de réticulocytes, supérieur à 120 x 10^9/l. Elles sont dites **régénératives**.

Il est important de noter que cette réticulocytose ne survient que quelques jours après le processus initial (par ex. une hémorragie aigue) du fait du délai nécessaire à la production de réticulocytes par la moelle osseuse.

SIGNES CLINIQUES DU SYNDROME ANEMIQUE

La conséquence physiopathologique essentielle de l'anémie est la diminution d'oxygène transporté dans le sang c'est-à-dire l'hypoxie tissulaire.
Deux types de signes cliniques :

La pâleur
La symptomatologie fonctionnelle hypoxique
La pâleur
Elle est généralisée, cutanée et muqueuse. Surtout nette au niveau des ongles, des conjonctives et des paumes. Très variable d'un malade à l'autre, elle est peu proportionnelle au taux d'hémoglobine.

Les manifestations fonctionnelles hypoxiques
Ce sont des signes fonctionnels, non pathognomoniques, variables d'un patient à l'autre, mais souvent révélateurs : ils traduisent la souffrance des organes les plus sensibles à l'hypoxie :
- muscles → asthénie
- myocarde → tachycardie réactionnelle, précordialgies, palpitations, dyspnée d'effort puis de repos, souffle cardiaque systolique (anorganique) à l'apex et le long du bord gauche du sternum, élargissement de la différentielle (augmentation de la tension systolique et baisse de la diastolique)
- cerveau → vertiges, bourdonnements d'oreilles, flou visuel, céphalées, manque de concentration…
- décompensation ou aggravation d'une pathologie préexistante : angor, claudication intermittente, insuffisance cardiaque…

Devant toute anémie, doivent être recherchés :

• des signes de gravité avant la prise de décision thérapeutique, en particulier la décision de transfuser : plus que le taux d'hémoglobine, ce sont certains signes fonctionnels : dyspnée de repos ou au moindre effort, angor, altération de l'état de conscience. Ces signes dépendent de l'intensité de l'anémie mais aussi de l'âge, de la **rapidité d'installation de l'anémie**, de l'existence de pathologies antérieures, en particulier cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque, HTA)

• des signes d'atteinte d'une autre lignée hématologique :
- plaquettes : syndrome hémorragique
- leucocytes : syndrome infectieux
- signes tumoraux : splénomégalie, adénopathies, douleurs osseuses

• des signes associés: ictère, hypotension

En cas d'anémie peu importante ou du fait de la grande variabilité individuelle dans la symptomatologie le syndrome anémique clinique peut être latent et uniquement découvert à l'hémogramme. Il nécessitera la même démarche diagnostique : **l'anémie n'est en effet pas un diagnostic mais un symptôme imposant une recherche étiologique.**

La démarche diagnostique repose sur le volume globulaire moyen (VGM, en anglais MCV : Mean Cell Volume).

On distingue les **anémies microcytaires**,
les **anémies macrocytaires**
et les **anémies normocytaires**.

Cette **classification morphologique** oriente la recherche étiologique.

Classification morphologique des anémies

<table>
<tr><th>Microcytaires</th><th>Normocytaires</th><th>Macrocytaires</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Carence martiale
Anémies inflammatoires
Thalassémies
Anémies sidéroblastiques
Intoxication au plomb</td><td>Régénératives

Hémorragies aiguës
Anémies hémolytiques</td><td>Mégaloblastiques

Carences en vitamine B12, en acide folique</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Arégénératives

Insuffisance rénale
Insuffisance thyroïdienne
Cirrhose, hépatite chronique
Anémies inflammatoires</td><td>Non mégaloblastiques
(régénératives)
Hémolyses, Hémorragies</td></tr>
<tr><td>(non régénératives)
Insuffisance thyroïdienne
Alcoolisme
Maladies hépatiques
Myélodysplasies</td></tr>
</table>

Moyen mnémotechnique pour retenir les principales causes d'anémie

<table>
<tr><th>Anémies microcytaires</th><th>Anémies normocytaires</th><th>Anémies macrocytaires</th></tr>
<tr><td>Thalassemia</td><td>Normal pregnancy</td><td>B 12</td></tr>
<tr><td>Anemia of chronic disease</td><td>Overhydration</td><td>Imerslund</td></tr>
<tr><td>Iron deficiency</td><td>Renal failure</td><td>Gastrointestinal</td></tr>
<tr><td>Lead poisoning</td><td>Myeloma, Myelofibrosis</td><td></td></tr>
<tr><td>Sideroblastic</td><td>Acute blood loss</td><td>Folates</td></tr>
<tr><td rowspan="11"></td><td rowspan="2">Leukemia
Liver diseases</td><td>Alcohol</td></tr>
<tr><td>Thiamine</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td></td></tr>
<tr><td>Systemic
Inflammation</td><td>Reticulocytosis</td></tr>
<tr><td>Endocrinopathies</td></tr>
<tr><td>Zero production</td><td>Drugs</td></tr>
<tr><td>Endocrinopathies</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="6"></td><td>Chemotherapy</td></tr>
<tr><td>Erythroleukemia</td></tr>
<tr><td>Liverdisease</td></tr>
<tr><td>Lesch Nyhan Syndrome *</td></tr>
<tr><td>Splenectomy</td></tr>
<tr><td></td></tr>
<tr><td>TAILS</td><td>NORMAL SIZE</td><td>BIG FAT RED CELLS</td></tr>
</table>

** Syndrome de Lesch Nyhan : maladie génétique rare touchant les mâles (retard mental + néphropathie)*

LES ANÉMIES MICROCYTAIRES

IMPORTANCE MÉDICALE

C'est le type d'anémie le plus fréquent. Le diagnostic d'une anémie microcytaire impose la recherche de sa cause. Son traitement est celui de la cause. Celle-ci est le plus souvent une carence en fer.

Pré-requis

∗ Hématopoïèse humaine normale
∗ Métabolisme du fer

Pré-test

1. **Parmi les états suivants, lequel ou lesquels peut (peuvent) être responsable (s) d'une carence en fer ?**

a. régime lacté exclusif
b. gastrectomie
c. maladie coeliaque
d. hématurie microscopique
e. hémorroïdes

2. Quels tests permettent de différencier une anémie par carence en fer d'une anémie inflammatoire ?

a. Le taux de réticulocytes
b. L'électrophorèse de l'hémoglobine
c. Le dosage du fer sérique
d. Le coefficient de saturation de la transferrine
e. Le dosage de la ferritine

3. **Les causes physiologiques du déséquilibre du bilan du fer sont les suivantes, sauf une. Laquelle ?**

a. les pertes menstruelles
b. la croissance
c. la grossesse
d. l'allaitement
e. la sénescence الشيخوخة

4. Une femme de 40 ans présente des règles abondantes et prolongées liées à un fibrome utérin. L'hémogramme trouve une anémie à 90g/l microcytaire à 69fl. Le gynécologue consulté demande que l'on répare l'anémie avant l'intervention chirurgicale. Quel traitement conseiller ?

a. transfusion d'une unité de sang total
b. transfusion de 2 unités de globules rouges
c. fer élément per os, 200 mg/j
d. fer oral + acide folique
e. fer injectable : 1 ampoule par semaine

Réponses au pré-test : 1. abe 2. de 3. e 4. c

Objectifs

1- Définir une anémie microcytaire
2- Expliquer les mécanismes physiopathologiques des anémies microcytaires
3- Planifier les explorations complémentaires indispensables au bilan étiologique d'une anémie hypochrome
4 – Interpréter un taux de fer sérique (sidérémie), un coefficient de saturation, un taux de ferritinémie
5- Citer au moins quatre causes d'anémies hypochromes hyposidérémiques
6- Citer les examens complémentaires à demander pour affirmer une anémie par carence en fer
7- Planifier les explorations complémentaires permettant de rechercher la cause d'une hémorragie
8- Planifier le traitement d'une anémie par carence en fer

DÉFINITION

Les anémies microcytaires sont définies par un VGM<80 fl (VGM = en anglais MCV= Mean Cell Volume). Une hypochromie est presque toujours associée à une microcytose.

Ces anémies sont divisées en 2 groupes :
- les anémies microcytaires **hyposidérémiques** par carence en fer
- les anémies hypochromes **hypersidérémiques** par détournement du fer.

ANÉMIES MICROCYTAIRES PAR CARENCE EN FER (ANÉMIES FERRIPRIVES)

Ce sont les **anémies les plus fréquentes**.
Les carences en fer (ou carences martiales) résultent le plus souvent de pertes excessives (en pratique, saignement minime et prolongé), plus rarement d'une insuffisance d'apport alimentaire ou d'une malabsorption.

PHYSIOPATHOLOGIE

La carence en fer a des répercussions sur le plan hématologique et sur le plan général :
- sur le **plan hématologique** : l'anémie n'est que la dernière conséquence de la carence. Celle-ci progresse en plusieurs étapes successives :

1. diminution des réserves hépatiques en fer avec diminution de la ferritinémie, sans anémie
2. augmentation de la transferrine, sans anémie
3. baisse du fer sérique, sans anémie
4. développement d'une anémie normochrome normocytaire
5. développement d'une anémie hypochrome microcytaire

- Sur le **plan général** : la participation du fer à de nombreux enzymes rend compte des modifications des muqueuses, notamment digestives, de la peau et des phanères.

CLINIQUE

Le début est habituellement insidieux, marqué par une asthénie, à laquelle vient s'ajouter un syndrome anémique :
L'examen clinique trouve une pâleur cutanéo-muqueuse. On doit rechercher les **signes spécifiques de la carence martiale** :

- peau sèche
- ongles plats; ayant perdu leur convexité naturelle, voire koïlonychie تقعر الأظافر (ongles concaves en cuillère, avec aspect strié)
- cheveux secs et cassants
- glossite atrophique
- perlèche commissurale
- dysphagie haute (très rare, dite de Plummer-Vinson)
- une géophagie.

BIOLOGIE

L'anémie est microcytaire : VGM <80fl et hypochrome : TCMH <27 pg/l (TCMH= en anglais MCH= Mean Cell Hemoglobin). **La CCMH peut rester longtemps normale et a peu d'intérêt.**
Le taux de GR est normal ou diminué.
Les réticulocytes sont diminués.
L'IDE (Indice de Distribution des Rouges = en anglais RDW : Red Distribution Width) est élevé (>15%).
Les leucocytes sont normaux. Les plaquettes sont normales ou augmentées.

	Fer sérique	Transferrine	Saturation	Ferritine
Carence en fer	↓	↑	↓↓	↓
Inflammation chronique	↓	↓	↓	↑
Mixte (carence + inflam)	↓	↓	↓	**↓ ou N**
Thalassémie	Nl ou ↑	↓	↓	**N**

Le seul test pour évaluer les réserves en fer de l'organisme est la **ferritinémie**. En l'absence d'inflammation concomitante, la ferritinémie est directement proportionnelle aux réserves en fer de l'organisme. Il est donc **difficile d'interpréter la ferritinémie en présence d'une inflammation** aiguë ou chronique.

- Une ferritinémie basse (< 15ng/mL ou 15 µg/L) est en faveur d'une carence en fer, avec ou sans inflammation.
- Une ferritinémie élevée dans l'intervalle normal (>150-200 ng/mL ou 150 -200 µg/L) est contre une carence en fer qu'il y ait ou non inflammation.
- Une ferritinémie entre ces 2 niveaux, en présence d'une inflammation requiert un dosage du fer sérique et de la capacité de fixation de la transferrine (CFT) :

  En cas decarence : le fer sérique est diminué. La CFT est augmentée. Le coefficient de saturation de la transferrine est donc diminué.

En pratique : l'association microcytose, ferritinémie basse (ou fer sérique bas et augmentation de la capacité de fixation de la transferrine) suffit à affirmer le diagnostic.

Le myélogramme est inutile malgré que l'anémie soit arégénérative (l'origine de la perte en fer est périphérique mais le mécanisme de l'anémie est central : absence de fer dans la moelle et donc érythropoïèse insuffisante).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Microcytose et hypochromie n'indiquent pas nécessairement une carence en fer. D'autres cause sont possibles : thalassémies, anémies inflammatoires, intoxication au plomb et anémies sidéroblastiques (voir cours sur les myélodysplasies)

ÉTIOLOGIE

En dehors de certaines circonstances étiologiques spéciales et faciles à identifier (prématurité, gémellité, nourrisson, régime lacté exclusif, grossesse, allaitement prolongé, multiparité, gastrectomie, scarifications, saignées) la carence martiale est pratiquement toujours due à des pertes hémorragiques distillantes.

Le diagnostic étiologique est envisagé différemment selon le terrain :

- S'il s'agit d'une femme en période d'activité génitale, on précisera la fréquence, la durée et l'abondance des règles, et on procèdera à un examen gynécologique complet.
- Dans les autres cas, en l'absence de saignements extériorisés, on tâchera de trouver avant tout une hémorragie digestive : (recherche d'hémorroïdes, fibroscopie gastrique, rectoscopie, colonoscopie…)

Causes des carences en fer

Carences d'apport	Régime lacté exclusif Dégoût pour la viande Pauvreté
Augmentation des besoins	Grossesse Allaitement Adolescence
Diminution de l'absorption de fer	Gastrectomie totale ou partielle Résection du grêle Maladie coeliaque Géophagie
Augmentation des pertes de fer	**Hémorragies génitales chez la femme** (facilitées par un stérilet, fibrome utérin) **Hémorragies digestives** : Ulcères gastro-duodénaux, hémorroïdes, cancers gastriques ou coliques, hernie hiatale, varices oesophagiennes, rectocolite ulcéro-hémorragique… D'autres causes sont plus rares ; scarifications, épistaxis, maladie de Rendu-Osler, hémodialyses répétées…

TRAITEMENT
Il repose sur 2 principes : réparer la carence et supprimer la cause.

• **Réparer la carence** par un traitement martial (au fer). Le fer est prescrit par la bouche sous forme de sel ferreux, mieux absorbé que le sel ferrique.
Diverses formes de sels ferreux sont utilisables (Tab.I). Les plus couramment utilisés sont le sulfate (Tardyféron 80) et le fumarate (Fumafer). Certaines préparations contiennent de la vitamine C qui faciliterait l'absorption du fer.

Spécialités à usage oral

Nom commercial	Forme	Présentation	Dose	Fabricant	Prix
Fer					
Tardyféron 80	comprimé	Boîte 30	1-2 comp/j	Pierre Fabre	3.244
Fumafer	comprimé	Boîte 100	1-3 comp/j	Adwya	2.950
Fer UCB	ampoule	Boîte 14	2-4 amp/j	UCB Pharma	9.206
Fumafer	poudre	Flacon 50 gr	1-2 comp/j	Adwya	1.785
Ferrostrane	sirop	Flacon 125ml	1-2 comp/j	Parke Davis	3.000
Fer Plus	sirop	Flacon 60 ml		Opalia	4.500
Hymofer	sirop	Flacon 125ml		West Pharma	3.760
Fer + acide folique					
Tardyféron B9	comprimé	Boîte 30	1-2 comp/j	Pierre Fabre	2.757
Féfol	gélule	Boîte 30	1-2 gél/j	Adwya	3.175

Autres associations : non recommandées

Tothéma (B12 + Fer)	Ampoule buvable	Coffret 20	Siphat	6.500
Hémactérol (B12 + Fer)	Ampoule buvable	Coffret 20	Siphat	4.500

Attention certains médicaments contiennent du fer en petites quantités : Alvityl (multivitamines)

• **Conduite du traitement :**
La dose quotidienne est de 100 à 200 mg de fer élément (Fe++), ce qui correspond à 1 à 2 comp de Tardyféron et 2 à 3 comp de Fumafer.

Chez le nourrisson, la dose est de 5 à 10 mg/kg de Fumafer poudre (33mg/mesure).

Le médicament sera administré en 2 à 3 prises
- en dehors des repas si l'alimentation est lactée, afin d'éviter l'effet inhibiteur des phosphates sur l'absorption,
- au début ou à la fin d'eux en dehors de ce cas.

L'absorption du fer est :

Favorisée par	Inhibée par
Jus d'orange, Jus de citron, vitamine C	Thé
Vinaigre	Café
	Lait, calcium
	Antiacides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, tétracyclines,

Le thé et le café contiennent des tannins qui gênent l'absorption du fer. Il est donc recommandé de prendre ces boissons 30 minutes avant le traitement (et les repas) ou deux heures après. De même, le calcium ne doit pas être pris au même moment que le fer.

Les sels de fer interagissent avec de nombreux médicaments, dont plusieurs antibiotiques (tétracyclines), les bisphosphonates (traitement de l'ostéoporose), les anticacides, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les médicaments pour réduire les taux de lipides sanguins, les bloqueurs H2, les inhibiteurs de la pompe à proton, etc. Prévoir un intervalle de deux heures entre la prise de ces médicaments et celle de suppléments de fer.

Il faut prévenir le malade que le traitement martial colore **les selles en noir** (à ne pas confondre avec des mélénas : sang digéré noir, nauséabond) et entraîne facilement une constipation ou une diarrhée, des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements. Les solutions de fer noircissent les dents.

Dans les cas où les troubles digestifs sont gênants, on changera de forme pharmaceutique ou on réduira la dose.

Le traitement martial **doit être poursuivi 3 mois après la guérison de l'anémie pour recharger les réserves en fer**. Ce traitement pourra alors être arrêté si la cause a été traitée. Sinon, il devra être poursuivi par cures intermittentes (1 mois sur 2 jusqu'à cessation spontanée : ménopause en cas de ménorragies fonctionnelles) voire indéfiniment (hernie hiatale d'une femme âgée, cancer digestif inopérable).

La surveillance de l'efficacité du traitement pourra être faite par un dosage de l'Hb 1 à 2 semaines après son début et par une numération des réticulocytes (crise réticulocytaire vers le $7^{ème}$ – $10^{ème}$ jour).

• **L'échec du traitement** peut être du (+++) :
- à une mauvaise indication (thalassémie, anémies inflammatoire)
- à la non observance du traitement buccal (négligence, intolérance)
- à une dose insuffisante
- à une carence mixte (+ B12 ? + Folates ?)
- à la persistance d'une hémorragie qui entraîne un échec du traitement ou une récidive dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement. Il faut alors rechercher un saignement occulte et penser à la possibilité d'associations (hernie hiatale et cancer colique par ex.)
- ou à une malbsorption.

• **Le Régime**
Il doit comporter des aliments riches en fer : foie, viande d'agneau, bœuf, volailles (les poissons ne sont pas assez riches en fer)

• **Le fer injectable**

Le fer injectable par voie IM (Maltofer* non disponible en Tunisie) ou IV (Venofer en perfusion lente dans du sérum salé) a des indications exceptionnelles: malabsorption, intolérance gastrique absolue, pertes sanguines (et donc de fer) plus rapides que l'effet du fer oral.

Il ne corrige pas l'anémie plus rapidement que le fer oral, mais recharge les réserves plus rapidement. Son usage hospitalier est obligatoire et ne doit pas être pris par voie orale. Le Venofer peut entrainer une hypotension et comporte un risque faible de choc anaphylactique. Il ne doit pas être administré en même temps qu'un traitement par fer oral, car la forme IV diminue l'absorption de fer oral. Il faut attendre 5 jours avant de commencer un traitement par fer oral.

Spécialités à usage parentéral

Venofer	Solution injectable IV	Boîte de 5	Vifor	30.000
Maltofer	Solution IM	Non disponible en Tunisie		

• **Traitement de la cause** :
Chaque fois qu'il est possible. Les causes gynécologique chez la femme et digestives chez l'homme sont à rechercher en premier; ablation d'un stérilet, d'un fibrome, colectomie d'un cancer du côlon, cure chirurgicale d'hémorroïdes…

• **Traitement adjuvant**
- rééquilibration du régime : alimentation lactée exclusive trop prolongée
- régime riche en viandes, foie, légumes secs…

• **Transfusion sanguine**
Elle sera réservée aux seuls cas où existe une anémie sévère avec :
- des signes de défaillance cardio-vasculaire
- ou avec une lésion risquant de saigner de façon imprévisible
- ou chez un patient requérant une intervention chirurgicale rapide.

Donc, ne transfuser que les malades qui en ont besoin réellement, ce qui évitera surcharges volémiques, hépatites virales et gaspillage de sang.

• **Traitement préventif**
- Une supplémentation martiale systématique, en association avec l'acide folique est justifiée chez la femme enceinte au cours de la **2ème partie de la grossesse et durant la lactation**.
- Elle est également recommandée chez le nourrisson surtout prématuré ou jumeau (dans tous les cas : encourager allaitement maternel ou par un lait enrichi en fer. Le lait de vache est pauvre en fer).

ANÉMIES MICROCYTAIRES INFLAMMATOIRES

Voir infra.

LES ANEMIES INFLAMMATOIRES

Objectifs
1- Définir une anémie inflammatoire
2- Décrire le mécanisme physiopathologique d'une anémie inflammatoire
3- Citer les causes des anémies inflammatoires

Pré-test
1. L'anémie de type inflammatoire tend à être :
a. macrocytaire
b. microcytaire
c. régénérative
d. hypochrome
e. hyposidérémique

2. Les maladies suivantes, sauf une, sont à l'origine d'une anémie inflammatoire:
a. maladie de Horton
b. maladie de Hodgkin
c. mononucléose infectieuse
d. polyarthrite rhumatoïde
e. lupus érythémateux

3. Une des anomalies suivantes n'est pas retrouvée dans une anémie inflammatoire :
a. hyposidérémie
b. hypoferritinémie
c. capacité de fixation de la transferrine basse
d. normocytose
e. fer dans les macrophages

DÉFINITION
Ce sont des anémies qui surviennent au cours des maladies ayant en commun la persistance d'un syndrome inflammatoire chronique (d'une durée supérieure à un mois en général).
Elles sont les plus fréquentes parmi les malades hospitalisés.

PHYSIOPATHOLOGIE
• L'hyposidérémie, constante dans ces états, n'est pas due à une carence en fer : le stock en fer est normal, voire augmenté. Mais **les macrophages retiennent anormalement le fer** délivré par l'hémolyse. L'indisponibilité du fer entraîne une diminution de synthèse de l'hémoglobine.
• Des cytokines impliquées dans l'inflammation inhibent aussi l'érythropoïèse et **diminuent la production d'érythropoïétine**.

ÉTIOLOGIE

Toutes les maladies pouvant comporter un syndrome inflammatoire peuvent s'accompagner d'anémie :

Principales maladies associées à un syndrome inflammatoire

Infections chroniques	Endocardite, brucellose, infection urinaire chronique, ostéomyélite, infections pulmonaires (tuberculose, abcès pulmonaire…), leishmaniose
Maladies inflammatoires	Polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, rhumatisme articulaire aigu, sarcoïdose, maladie de Horton, Behçet, Crohn…
Maladies cancéreuses	Hodgkin, lymphomes, myélome, carcinomes

SIGNES CLINIQUES

L'anémie est souvent bien tolérée, car d'installation progressive.
En plus des signes propres à la maladie causale, il peut exister des signes cliniques d'inflammation : fièvre, sueurs, arthralgies…

SIGNES BIOLOGIQUES

- L'anémie est modérée, **rarement < 80g/l d'hémoglobine, et non progressive** (stable dans le temps).

L'anémie est initialement normochrome normocytaire. Lorsque l'évolution se prolonge, elle devient hypochrome microcytaire.

- Le taux de réticulocytes est normal ou diminué.
- Les leucocytes peuvent être augmentés ou diminués.
- Les plaquettes peuvent être augmentées.
- Le **fer sérique** est **diminué**, mais la **capacité de fixation de la transferrine** est **basse** (alors que dans les carences martiales vraies, elle est augmentée).

La ferritine est normale ou augmentée.

La ponction de moelle n'est pas nécessaire au diagnostic. Colorée au Perls, elle objective le détournement martial en montrant un enrichissement en fer des macrophages.

D'autres anomalies liées à l'inflammation peuvent être associées : VS accélérée, ↑CRP, ↑fibrinémie, ↑ α2-globulines,↑ hyper γ–globulines…

TRAITEMENT

Les anémies inflammatoires ne répondent qu'au traitement étiologique :

- antibiothérapie s'il s'agit d'infection,
- anti-inflammatoires si connectivite,
- chimiothérapie ou chirurgie si affection cancéreuse…

Le **traitement martial est inefficace et inutile**.
Les transfusions sont indiquées en cas d'antécédent coronarien ou si l'hémoglobine tombe au-dessous de 80g/L. Mais généralement l'anémie est modérée.

LES ANEMIES MACROCYTAIRES

Pré-requis

∗ Métabolisme de la vitamine B12 et des folates, et synthèse de l'ADN
∗ Absorption intestinale de ces 2 vitamines
∗ Syndromes de malabsorption
∗ Clinique, le syndrome anémique

Objectifs

1- Définir une anémie macrocytaire
2- Définir une anémie mégaloblastique
3- Définir une anémie de Biermer en précisant son mécanisme physiopathologique
4- Identifier par l'interrogatoire et l'examen clinique les éléments du syndrome digestif et du syndrome neurologique faisant évoquer le diagnostic d'anémie de Biermer
5- Citer au moins 4 causes non biermériennes de déficit en vitamine B12
6- Citer au moins 4 causes d'anémies macrocytaires par déficit en folates
7 - Citer les causes des anémies macrocytaires non mégaloblastiques
8- Décrire le traitement d'une anémie mégaloblastique par carence en B12
9- Justifier la nécessité de la poursuite à vie de la vitaminothérapie au cours d'une anémie de Biermer
10- Décrire l'évolution des signes cliniques et paracliniques d'une maladie de Biermer sous traitement
11- Décrire le traitement d'une anémie mégaloblastique par carence en folates

Pré-test

1. Une anémie macrocytaire peut être en rapport avec :

a. une anémie hémolytique auto-immune
b. une hypothyroïdie
c. une anémie de Biermer
d. une β-thalassémie
e. une maladie de Crohn

2. Dans l'anémie de Biermer, le myélogramme montre :

a. une diminution des érythroblastes
b. des mégaloblastes
c. un excès de blastes
d. une richesse cellulaire augmentée
e. des métamyélocytes géants

3. Une carence en acide folique peut s'observer dans:

a. la maladie coeliaque
b. la maladie de Crohn
c. la grossesse
d. un traitement par phénobarbital
e. un traitement par α méthyl-dopa

4. L'un de ces médicaments utilisé seul au début du traitement est susceptible d'aggraver le syndrome neuro-anémique de l'anémie de Biermer :

a. vitamine B12
b. fer
c. vitamine B6
d. acide folique
e. vitamine C

5. Dans l'anémie de Biermer un arrêt intempestif du traitement sera suivi d'une rechute dans un délai de :

a. 1 à 2 semaines
b. 1 à 2 mois
c. 3 à 4 ans
d. 5 à 7 ans
e. 8 à 10 ans

Réponses au pré-test
1. abce 2. bde 3. acd 4. d 5. c

DEFINITION

Elles sont définies par une macrocytose (VGM > 100 fl).
Selon l'aspect de la lignée érythroblastique au niveau de la moelle osseuse, elles sont divisées en :

- **anémies mégaloblastiques** (mégaloblastose=gigantisme cellulaire)
  Ces anémies sont très souvent dues à une carence vitaminique (vitamine B12 ou acide folique) ; mais il existe également des anémies mégaloblastiques non carentielles : congénitales, toxiques ou néoplasiques.

- **anémies non mégaloblastiques**.

RAPPEL SUR LE METABOLISME DE LA VITAMINE B12 ET DES FOLATES

- La **vitamine B12** est une cobalamine apportée par les protéines animales : foie, viandes, poisson, jaune d'œuf. Les besoins quotidienne sont de 2 à 5 µg. les réserves hépatiques sont de 2 à 5 mg et sont suffisantes pour assurer les besoins pendant 2 à 5 ans.

La vitamine B 12 alimentaire est libérée de son support protidique par la pepsine et l'HCI gastriques. Son absorption a lieu dans l'iléon et n'est possible qu'après liaison avec le facteur intrinsèque secrété par les glandes du fundus gastrique (qui la protège également de l'action des enzymes intestinales) elle est véhiculée ensuite par des protéines de transport : les transcobalamines.
La vitamine B12 est indispensable à la synthèse de l'ADN.

- Les **folates** : ce terme désigne l'acide folique et ses dérivés. Ils sont présents dans les légumes verts, salades, épinards et sont détruits par la cuisson prolongée (plus de 20 minutes). Les besoins quotidiens sont de l'ordre de 100 µg. Les réserves hépatiques sont de 10 mg et ne couvèrent les besoins que pour environ 5 mois.

L'absorption se fait au niveau du jéjunum proximal.
L'acide folique est indispensable à la synthèse de l'ADN. Sa concentration intra-cellulaire est assurée par la vitamine B12. Il existe donc des interrelations entre B12 et folates.

PHYSIOPATHOLOGIE DES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES

Les déficits en vitamine B12 et en folates retentissent sur l'hématopoïèse, les muqueuses et les neurones.

1- Troubles de l'hématopoïèse :

Les déficits en vitamine B12 et folates ont des conséquences voisines sur l'érythropoïèse. Ils entraienent un ralentissement de la synthèse de l'ADN nucléaires alors que la synthèse de l'ARN cytoplasmique continue à se faire normalement.
Il s'en suit un gigantisme cellulaire ou mégaloblastose au niveau de la moelle osseuse. Les cellules sont de grande taille et comportent un asynchronisme entre la maturation du cytoplasme, qui se fait normalement, et celle du noyau qui est très ralentie en raison de l'allongement de la synthèse de l'ADN.
Les mégaloblastes sont en partie détruits dans la moelle. Cette érythropoïèse inefficace avec hémolyse précoce explique l'hyperbilirubinémie observée dans les déficits en B12 – folates.
Ces anomalies ne sont pas limitées à la lignée rouge et intéressent également les cellules granuleuses et mégacaryocytaires.

2- Ralentissement muqueux :

Les troubles de synthèse de l'ADN intéressent tous les épithéliums à renouvellement rapide : muqueuse digestive, vaginale … Ainsi s'explique la glossite et la diarrhée.

3- Troubles neurologiques :

Ils sont spécifiques des déficits en B12. Leur mécanisme est différent des troubles de synthèse de l'ADN, les neurones étant des cellules qui ne se divisent pas. Ils semblent dus à l'accumulation d'un acide toxique pour la myélemie.

SIGNES CLINIQUES DES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES

1- Par carence en B12 :

Le début est progressif, par des signes anémiques (asthénie, dyspnée…), digestifs (diarrhée, épigastralgies, troubles dyspeptiques…), ou par des signes neurologiques (paresthésies)
L'examen clinique trouve :

- une pâleur cireuse, associée à un subictère ;
- une glossite réalisant à l'extrême la glossite de Hunter : langue lisse, dépapillée, luisante, source de douleurs lors de l'alimentation
- des troubles neurologiques : ils sont propres au déficit en B12 et sont inconstants. Ils peuvent apparaître après un traitement inadéquat de l'anémie (par ex. par acide folique) : paresthésies, aréflexie tendineuse, troubles de la sensibilité profonde avec signe de Romberg et perte de la sensibilité osseuse osseuse au diapason ; réalisant au maximum un tableau de sclérose combinée de la moelle (atteinte pyramidale associée à celle des fibres longues, foie, rate et ganglions sont normaux)

2- Par carence en folates :

Le syndrôme anémique et les troubles digestifs sont identiques à ceux de la carence en B12. Mais les signes neurologiques sont discrets, limités à des neuropathies périphériques et/ou des signes psychiatriques.

SIGNES BIOLOGIQUES DES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES

1- **Hémogramme :**

- **Anémie macrocytaire** (VGM > 100fl) normochrome, non régénérative. Le taux d'hémoglobine peut atteindre des taux très bas contrastant avec une bonne tolérance de l'anémie.
- Une **leucopénie** et une **thrombopénie** modérées sont habituelles
- Au frottis sanguin, il existe des macrocytes avec des ponctuations basophiles, des corps de Jolly (débris nucléaires), des anneaux de Cabot (vestiges du fuseau).

Les **granulocytes** ont des **noyaux hypersegmentés**.

2- Myélogramme :

Il est indispensable au diagnostic et doit être pratiqué avant tout traitement. La moelle est riche.

La lignée érythroblasique est hyperplasiée, faite des cellules géantes ou mégaloblastes. Ce sont des cellules de grande taille avec un noyau dont la maturation est en retard sur celle du cytoplasme, ce qui se traduit par une chromatine fine. Cet **asynchronisme nucléo-cytoplasmique** s'accompagne d'un blocage partiel de maturation avec prédominance des éléments jeunes.

Les granuleux sont dystrophiques, les métamyélocytes sont géants.

Les mégacaryocytes peuvent être hypersegmentés.

La coloration de Perls montre une augmentation du nombre de sidéroblastes (érythroblastes porteurs de grains de fer dans leu cytoplasme).

3- Autres examens : le fer sérique est augmenté. La bilirubine libre est modérément augmentée. Les LDH sont élevées.

EVOLUTION DES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES

- Non traitées, ces anémies évoluent vers la mort (anémies pernicieuses)
- Sous traitement adéquat, le taux de réticulocytes s'élève pour atteindre un maximum vers le 7ème jour (10 à 20 %). L'anémie se corrige plus progressivement. La réparation est totale après 1 à 2 mois. Une hyposidérémie est fréquente dans les 1ères semaines témoignant de la reprise d'une érythropoïèse intense et efficace.

La **mégaloblastose disparaît 2 à 3 jours après le début du traitement**. Leucopénie et thrombopénie se corrigent assez rapidement. Mais **l'hypersegmentation des noyaux des polynucléaires neutrophiles persiste longtemps**, constituant un des derniers signes de la carence. Glossite, stérilité, troubles digestifs régressent mais il y a des risques de séquelles neurologiques.

FORMES CLINIQUES

1- Formes décapitées ou traitées :

Les transfusions peuvent masquer la macrocytose. Le malade peut être vu en pleine crise réticulocytaire à la suite d'une vitaminothérapie intempestive, ou avec une anémie + réparée si la prescription est plus ancienne. Il faut donc toujours préciser les traitements antérieurement reçus.

2- Carences mixtes :

- Carences associées en B12 et folates, dues à une affection intestinales ou à une malnutrition.

- Carences en fer et vitamine B12 ou folates, de diagnostic difficile. L'anémie peut être normocytaire. Les dosages de fer peuvent être trompeurs. Souvent, c'est sous le traitement d'une carence que l'autre se révèle.

En pratique, les carences mixtes sont reconnues en fonction du contexte étiologique (gastrectomie, grossesse, maladie coeliaque).

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

1- Carences en vitamine B12 :

a) **Anémie de Biermer** :

Définition : c'est une carence élective en B12 par défaut d'absorption, secondaire à l'absence + complète de facteur intrinsèque. Elle survient en général chez des sujets âgés avec prédominance féminine, et peut s'associer à un certain nombre d'anomalies : canitie précoce, diabète, hypothyroïdie et à des manifestations auto-immunes : thyroïdie, insuffisance surrénalienne, vitiligo, hypogammaglobulinémie.

Physiopathologie : le tarissement de la sécrétion gastrique résulte de 2 anomalies : atrophie gastrique précédant l'anémie et persistant indéfiniment.

Elle entraîne une réduction de la sécrétion gastrique d'HCI et de facteur intrinsèque.

- des auto-anticorps anti-facteur intrinsèque

Ces malades peuvent avoir des anticorps anti-muqueuse gastrique et anti ADN plaidant en faveur de l'origine auto-immune de la maladie.

Diagnostic : il est basé sur :

- La **fibroscopie gastrique** : elle a pour but de confirmer la **gastrite atrophique** et de s'assurer de l'absence de cancer associé. La biopsie révèle l'atrophie muqueuse et une infiltration lympho-plasmocytaire.

(Le TOGD donne peu d'informations)

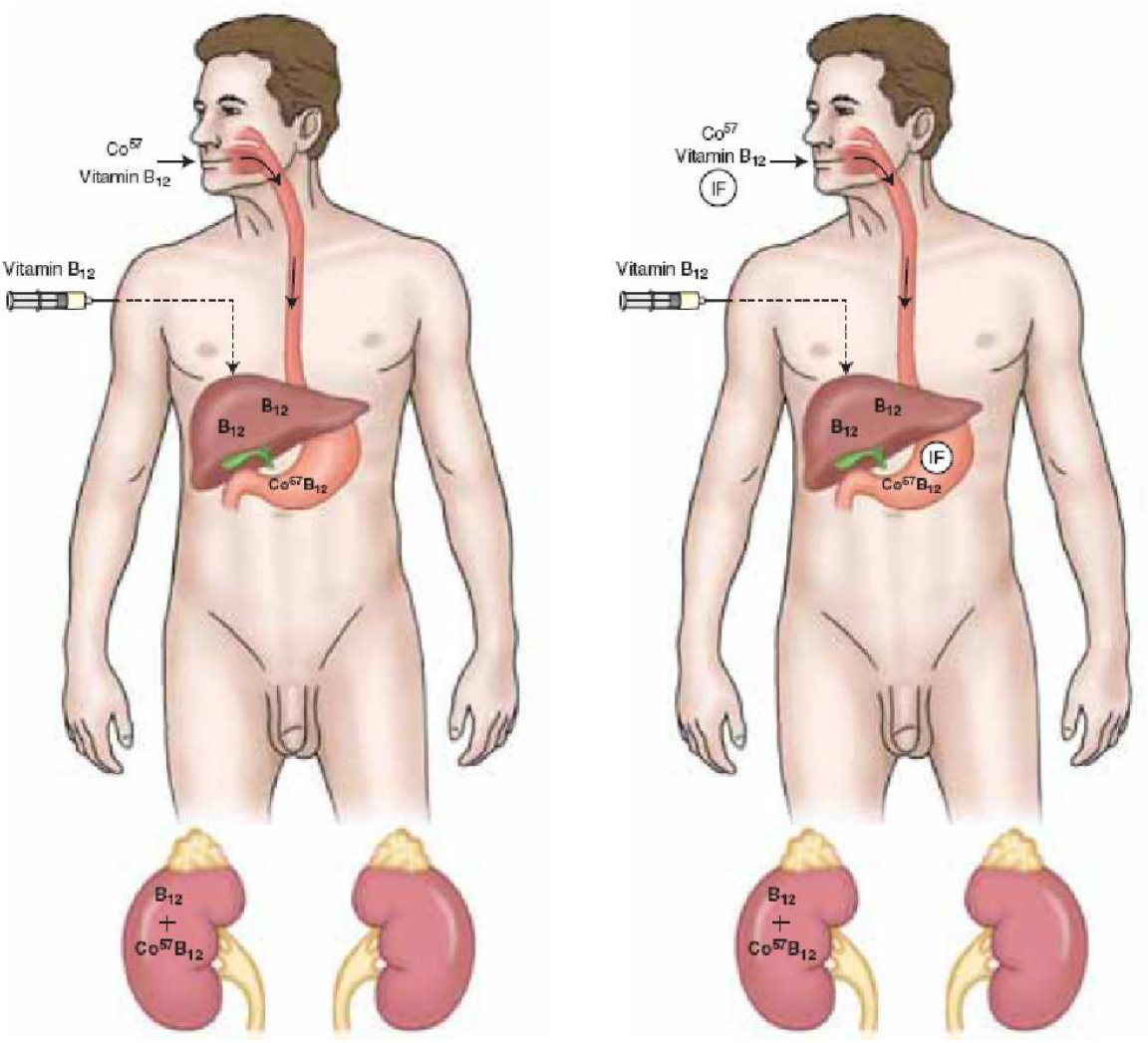
- Le **dosage de la vitamine B12** : de pratique devenue courante, montre des taux sériques abaissés < 100 ng/l.

- l'achylie gastrique, montrée par le tubage gastrique.

Non pratiquée en Tunisie : Le suc gastrique est recueilli pendant 2 heures toutes les 15 minutes après stimulation à l'histamine. Le volume sécrété est diminué et le taux d'HCI est nul (le dosage du facteur intrinsèque n'est pas à la portée).

- Le test de Schilling (non pratiqué en Tunisie) confirme l'origine biermérienne de la carence en mettant en évidence la malabsorption de la vitamine B12 (voir schéma)

Test de Schilling



Normal (Excrétion de B12) | Syndrome de malabsorption ou déficit en FI (Non excrétion de B12) | Déficit en FI (Excrétion de B12 après addition de FI) | Syndrome de malabsorption (Non excrétion de B12 après addition de FI)

Administration per os d'une dose de B12 marquée, puis 1 à 2 heures après 1000 µg de B12 en IM qui chasse dans les urines une grande partie de la fraction absorbée. A l'état normal, plus de 10 % de la radioactivité ingérée est retrouvée dans les urines ; Dans l'anémie de Biermer, l'élimination de la radioactivité est fécale > 95 %. L'anomalie peut être corrigée en couplant la vitamine B12 per os avec du facteur intrinsèque exogène.

Traitement : Vitamine B12 par voie intra-musculaire. On préfère l'hydroxocobalamine à la cyanocobalamine car mieux retenue.
Traitement d'attaque : une injection de 1000 µg/j pendant 7 jours puis toutes les semaines jusqu'à correction du taux d'hémoglobine.
Le traitement doit être poursuivi **indéfiniment** à raison d'une injection tous les 2 à 3 mois.
Les transfusions de GR sont rarement indiquées, l'anémie est souvent bien supportée.

Les symptômes qui vont disparaître sont les signes digestifs, (glossite), les troubles hématologiques, plus lentement les troubles neurologiques. **Persisteront définitivement l'atrophie gastrique avec absence de sécrétion de facteur intrinsèque**.
Le malade doit être informé des **risques** que lui fait courir une **interruption thérapeutique**. La surveillance à long terme est importante pour éviter l'abandon de la thérapeutique et donc le risque de rechute (survenant 3 à 4 ans après arrêt du traitement) avec souvent des manifestations neurologiques, et surtout pour surveiller l'état gastrique. L'apparition secondaire d'un cancer gastrique est classique mais en fait rare.

b) Carences en vitamine B12 non biermériennes :

- Carences d'apport : exceptionnelles, observées seulement chez les végétariens stricts.
- Malabsorptions d'origine gastrique (en dehors de l'anémie de Biermer) gastrectomies totales ou partielles, absence congénitale de facteur intrinsèque (à distinguer de l'anémie de Biermer de l'enfant qui s'associe à une hypoparathyroïdie et une candidose intestinale :
- Malabsorptions d'origine intestinale :
  - Maladie de Crohn
  - Résections iléales étendues
  - Pullulations microbiennes sur anse borgne, diverticuloses
  - Maladie coeliaque, insuffisance pancréatique
  - Médicamenteuse : colimycine, néomycine
  - Maladie d'Immerslund : maladie congénitale récessive due à un trouble de transfert entérocytaire de la vitamine B12 avec protéinurie sans insuffisance rénale.

Le traitement de ces carences est le même que celui de l'anémie de Biermer, mais doit être associé si possible au traitement étiologique. Un traitement prophylactique (B12 1000 µg par mois) est conseillé dès gastrectomie ou résection iléale.

1- Carences en folates

Elles sont fréquentes.
Causes :

- Carences d'apport : alcoolisme, absence de crudités, cuisson prolongée
- Malabsorption : maladie coeliaque, résection jéjunale
- Besoins accrus : grossesses répétées et rapprochées, anémies hémolytiques chroniques, psoriasis, cancers
- Médicaments anti-foliques : anti-épileptiques, contraceptifs oraux, Méthotrexate

Traitement : il repose sur le traitement de la cause (arrêt d'un médicament, traitement d'une malabsorption, d'une dénutrition) et le traitement vitaminique : il existe 2 formes thérapeutiques :

- Per os : acide folique (Foldine* cp 5 mg)
- parentérale : acide folique (Lederfoline* 50 mg). Cette forme est réservée aux traitements par les médicaments anti-foliques (Méthotrexate) et aux grandes malabsorptions.

  Posologie : 5 à 15 mg/j, soit 1 à 3 cp/j

  Contre-indication : carence en vitamine B12 non traitée car aggravation du syndrome neurologique

  Durée du traitement : jusqu'à disparition des signes hématologiques et tant que la cause persiste (traitement d'entretien dans les résections digestives et les hémolyses chroniques)

  Surveillance de l'efficacité : crise réticulocytaire, remontée du taux de l'hémoglobine.

TEST THERAPEUTIQUE

La distinction entre un déficit en B12 et en folates est parfois difficile. Le test thérapeutique pourrait être un élément diagnostique. Mais il est dangereux de prescrire l'acide folique en 1er car il peut faire apparaître des signes neurologiques en cas de carence en B12.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1- Eliminer une fausse macrocytose (par exemple phénomène de rouleaux dans une maladie de Kahler)
2- Autres anémies macrocytaires mégaloblastiques :
a. Dysmyélopoïèse (états pré-leucémiques)
b. Erythro-leucémie (M6)
3- Anémie macrocytaires non mégaloblastiques : divisées en 2 groupes :
a. Régénératives : hyperhémolyses, hémorragies aiguës
b. Non régénératives : cirrhose, myxoedème, insuffisance antéhypophysaire, insuffisance médullaire

Points importants à retenir

1- Vitamine B12 et folates sont indispensables à la synthèse de l'ADN.
2- Vitamine B12 et folates sont apportés par l'alimentation
3- Les végétaux sont riches en folates et ne contiennent pas de vitamine B12.
4- L'absorption de la vitamine B12 nécessite la formation préalable d'un complexe avec le facteur intrinsèque gastrique
5- Les réserves de vitamine B12 sont importantes (5 ans)
6- Les réserves de folates sont faibles (5 mois)
7- Le dosage de la vitamine B12 sérique dépiste une carence, le test de Schilling (non disponible en Tunisie) étudie l'absorption et le rôle du facteur intrinsèque.
8- Vitamine B12 et folates sont indispensables à l'érythropoïèse mais aussi à la granulopoïèse et à la mégacaryocytopoïèse.

Testez vos connaissances

1. L'hémogramme suivant : Hb = 80 g/l ; VGM =72 fl ; Réticulocytes = 20 x 10^9/l (200 000/mm^3) ; GB = 12 800/mm^3 (PN 74%, Lc 26/) ; Plaquettes = 480 000/mm^3 peut évoquer une:

a. anémie par hémorragie occulte
b. sphérocytose héréditaire
c. anémie de Biermer
d. anémie inflammatoire
e. thalassémie

2. Parmi les états suivants, lequel ou lesquels peut (peuvent) être responsable (s) d'une carence martiale ?
a. régime lacté exclusif
b. gastrectomie
c. maladie coeliaque
d. hématurie microscopique

e. hémorroïdes

3. Une femme de 40 ans présente des règles abondantes et prolongées liées à un fibrome utérin. L'hémogramme trouve une anémie à 90g/l microcytaire à 69fl. Le gynécologue consulté demande que l'on répare l'anémie avant l'intervention chirurgicale. Quel traitement conseiller ?

a. transfusion d'une unité de sang total
b. transfusion de 2 unités de globules rouges
c. fer élément per os, 100 mg/
d. fer oral + acide folique
e. fer injectable : 1 ampoule par semaine

Retenir les grands principes de traitement des anémies
a. Ne pas traiter à l'aveugle sans avoir précisé le type de l'anémie.
b. Le fer n'est à utiliser que pour les carences martiales.
c. Dans l'anémie inflammatoire, donner du fer ne fera rien
d. On ne doit pas traiter par l'acide folique seul si on n'a pas la certitude du diagnostic ; car la prescription d'acide folique dans une anémie de Biermer peut entraîner l'apparition de manifestations neurologiques graves.
e. Ne transfuser que les malades qui ont réellement besoin (anémie mal tolérée avec signes d'insuffisance cardiaque, antécédent d'insuffisance coronarienne, saignement évolutif ou lésion risquant de saigner)
f. Savoir que la transfusion sanguine bouleverse les données hématologiques et rend difficile l'identification du type d'anémie.
g. Que la tolérance d'une anémie est liée à la vitesse de son installation : une anémie profonde peut être très bien tolérée si son installation est lente. Au contraire, une anémie même modérée mais installée rapidement est en général très mal tolérée.

LES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES

Les anémies hémolytiques sont des anémies **régénératives** de mécanismes très divers et de causes nombreuses. L'existence d'une anémie hémolytique nécessite, la plupart des cas, le recours à l'hématologue pour affirmer le diagnostic étiologique.

Elles peuvent être :
de nature **constitutionnelle** et souvent **corpusculaire** ;
ou **acquise**, souvent de nature **extracorpusculaire**.

L'hémolyse peut être :
Extravasculaire (dans la rate), ou **intravasculaire**.

Il existe des signes communs aux hémolyses pathologiques :
- un **syndrome anémique** avec anémie normocytaire ou parfois modérément macrocytaire du fait de l'intense régénération érythropoïétique, normochrome, et régénérative (réticulocytes > 120 Giga/l) ;
- associé à un **ictère** reflet d'un hypercatabolisme de l'hémoglobine et en particulier de l'hème. L'ictère est néanmoins inconstant et dépend de l'intensité de l'hémolyse.
- et une **splénomégalie**.
Au plan biologique, il existe une augmentation de la bilirubinémie d'origine non conjuguée ou libre. Le taux d'haptoglobine est toujours effondré.

Définition de l'hémolyse
L'hémolyse est définie par l'existence d'une diminution de la durée de vie des globules rouges. La masse globulaire perdue de façon journalière devient supérieure au 1/120ème du total perdu normalement dans le cadre de l'hémolyse physiologique.

Circonstances de découverte
Le tableau clinique associe un **syndrome anémique** à une **splénomégalie** et /ou un **ictère** et /ou une **hyperbilirubinémie libre**.

- Syndrome anémique

Le syndrome anémique peut être :
- d'installation aiguë : la tolérance du syndrome anémique est mauvaise car aucun mécanisme compensateur de l'anémie n'a le temps de se mettre en place ;
- de caractère chronique et mieux toléré.

- Ictère

Il est le témoin clinique de l'augmentation du catabolisme érythrocytaire et de la dégradation de l'hémoglobine :
- en cas d'hémolyse **extra-vasculaire** : splénomégalie, ictère cutanéo-muqueux, ictère néo-natal précoce.
- en cas d'hémolyse **intravasculaire** : frissons, fièvre, douleurs lombaires, hémoglobinurie. Au maximum, il existe un choc hémolytique et une anurie dans les hémolyses graves intravasculaires.

- Signes d'hyperplasie érythroblastique chronique

Les anémies hémolytiques constitutionnelles du fait de leur caractère chronique entraînent, chez l'enfant, des lésions osseuses touchant le rachis (ostéoporose, vertèbre dite de poisson),

le crâne (hyperplasie du diploë avec crâne en poils de brosse). Il existe un aspect mongoloïde du visage et un aspect soufflé pseudokystique des phalanges. Il peut apparaître une érythropoïèse extramédullaire hépatosplénique.

- Le risque de lithiase vésiculaire pigmentaire est liée à l'hyperbilirubinémie libre chronique : elle comporte un risque de migration cholédocienne.

- Des ulcères de jambe peuvent être observés.

Diagnostic positif d'hémolyse

Il se base sur :

- L'augmentation du taux des réticulocytes

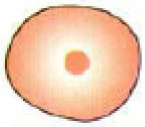
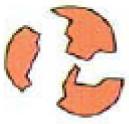
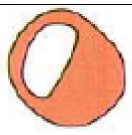
Le taux de réticulocytes est supérieur à 120 Giga/l

- L'augmentation du taux de la bilirubinémie libre
- La diminution voire effondrement du taux d'haptoglobine. Le taux d'haptoglobine est inférieur à 0,5 g/L
- L'augmentation du taux de la LDH

Diagnostic étiologique de l'hémolyse

La démarche du diagnostic étiologique comprend :

- La recherche d'une cause évidente d'hémolyse toxique ou infectieuse.
- La réalisation d'un **test de Coombs** érythrocytaire afin d'identifier les hémolyses de nature immunologique ;
- Une étude cytologique de la **morphologie érythrocytaire** afin d'identifier les hémolyses constitutionnelles (cellules cibles, drépanocytes, sphérocytes) et les hémolyses acquises par fragmentation mécanique globulaire (schizocytes) :

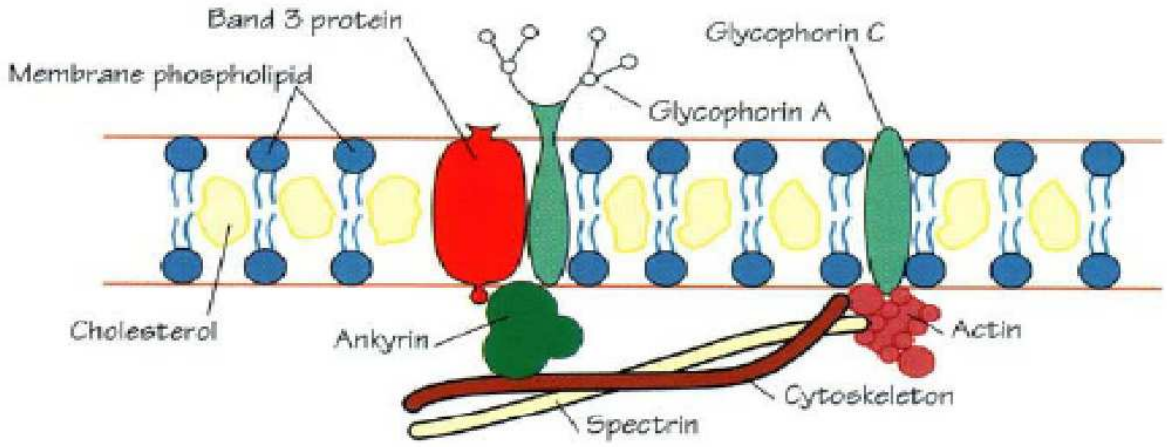
	Cellules Cibles : Thalassémie, carence en fer		Drépanocytes : Drépanocytose
	Sphérocytes : Sphérocytose, anémie hémolytique auto-immune		Schizocytes : Prothèse cardiaque, Purpura thrombotique thrombopénique, CIVD
	Basket cells : Déficit en G6PD		Ponctuations basophiles : Hémoglobinopathies

ANÉMIES HÉMOLYTIQUES CONSTITUTIONNELLES OU ANÉMIES HÉMOLYTIQUES HÉRÉDITAIRES

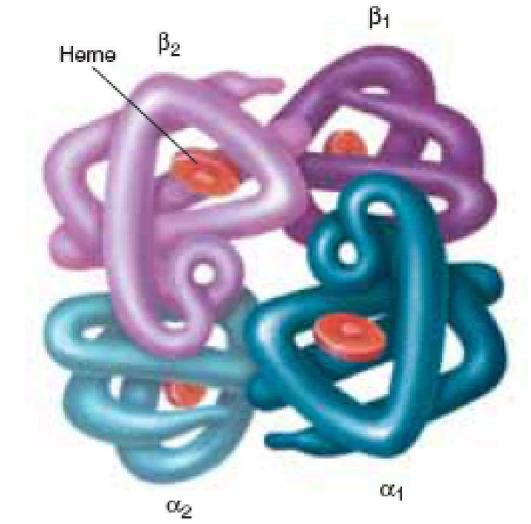
Les anémies hémolytiques héréditaires sont la conséquence d'une lésion biochimique érythrocytaire altérant la survie du globule rouge et entrainant sa destruction prématurée. Les lésions en cause touchent les 3 composants de l'hématie : la **membrane**, la molécule d'**hémoglobine** et les **enzymes**.

Le contexte du diagnostic de ces anémies constitutionnelles est souvent un **enfant**.

La membrane du globule rouge
comporte une double couche phospholipidique stabilisée par du cholestérol dans laquelle s'intercalent des protéines.Un déficit en ATP entraîne une hyperhydratation du globule rouge, une altération membranaire, formation de sphérocytes et hémolyse pathologique.



La molécule d'hémoglobine
est formée de 4 sous-unités semblables 2 à 2. Chaque sous-unité comporte – une partie protidique : la globine constituée de 4 chaînes d'acides aminés identiques 2 à 2 (chaînes αβγδ). – une molécule d'hème contenant du fer. Chez l'adulte normal, l'hémoglobine est constituée d'hémoglobine A1 = α2β2 (97%), d'hémoglobine A2 = α2δ2 (3%) et de traces d'hémoglobine F= α2γ2.



Les enzymes du globule rouge
La molécule d'hémoglobine est enfermée dans l'hématie et doit y être protégée contre l'oxydation de ses constituants : la globine et le fer. Il existe pour cela des systèmes réducteurs intra érythrocytaires provenant de la glycolyse. Les systèmes réducteurs intra érythrocytaires dépendent du NADH et du NADPH réduits.

ANÉMIE DE MINKOWSKI-CHAUFFARD OU MICROSPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE

La maladie provient d'un déficit qualitatif ou quantitatif d'une protéine de la membrane du globule rouge.

Définition
Il s'agit d'une anémie hémolytique corpusculaire par déficit quantitatif d'une protéine membranaire.
C'est **une maladie autosomique dominante** de répartition ubiquitaire. Il existe cependant des formes récessives et des formes en apparence sporadiques.

Physiopathologie
La maladie de Minkowki Chauffard comprend des mutations de différentes protéines de la membrane : spectrine, ankyrine, bande 3. Ces mutations sont à l'origine du même tableau. Du fait de l'élimination de fragments de membrane anormaux par les macrophages spléniques, l'hématie réduit de façon progressive sa surface, perd sa forme biconcave, réduit sa surface et prend de façon irréversible la forme d'une sphère (sphérocyte) indéformable. Les microsphérocytes sont denses et rigides, ils se déforment mal pour franchir les petits capillaires dont les capillaires spléniques au niveau des cordons de Billroth. Ils sont retenus à ce niveau et détruits. Les microsphérocytes sont par contre capables de franchir les autres capillaires de l'organisme dont l'efficacité de la splénectomie.

Circonstances de découverte
L'hémolyse est chronique et extra vasculaire

La maladie peut se révéler à la naissance (hémolyse néonatale et ictère précoce du nouveau-né) ou dans les premières années de la vie. L'expression peut être variable d'une famille à l'autre ou n'être découverte qu'à l'âge adulte.
La maladie se présente comme une anémie hémolytique chronique avec des poussées paroxystiques d'où des épisodes d'ictère à répétition. Il existe fréquemment une splénomégalie modérée.

Maladie de Minkowski-Chauffard : manifestations cliniques d'une anémie hémolytique chronique avec poussées d'anémie aiguë

Anémie hémolytique chronique	Contextes possibles d'anémie aiguë
Splénomégalie modérée	Ictère néonatal précoce et intense (50% cas)
Discret ictère conjonctival	Accentuation aiguë de l'hémolyse
Fatigabilité chronique	

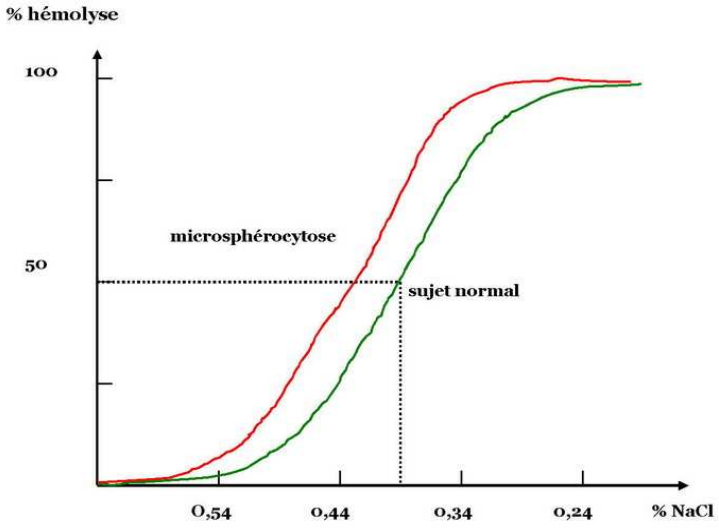
Le contexte familial est à rechercher : antécédents familiaux évoquant une transmission dominante. Il existe habituellement des mêmes anomalies chez un des parents ou à défaut dans un membre de la fratrie. On recherchera des antécédents familiaux de splénectomie ou de cholécystectomie pour lithiase biliaire.

Diagnostic positif

Anémie hémolytique chronique, fortement régénérative. Le test de Coombs est négatif. Les éléments du diagnostic positif sont :

- **l'existence d'une microsphérocytose sur lame** : *elle concerne 10-20% des globules rouges (les automates de numération ne la détectent pas, il faut donc réaliser une étude du frottis érythrocytaire).*
- **l'existence d'une diminution de la résistance osmotique** des globules rouges (hémolyse accrue en milieu hypotonique que car le sphérocyte ne tolère pas l'entrée intraglobulaire de l'eau).
- **l'existence d'une augmentation de l'auto hémolyse** *in vitro* à 37°C, partiellement corrigée par le glucose .

La mesure de la résistance globulaire à l'hypotonie *se réalise en plaçant les hématies dans une série de solutions de tonicité décroissante. On mesure après incubation le degré d'hémolyse dans chaque solution en dosant l'hémoglobine libérée et libre dans la solution. A l'état normal, l'hémolyse commence vers une solution contenant 0,44% de NaCl et elle est complète à 0,34%. Dans le cas de la maladie de Minkowki-Chauffard, l'hémolyse débute au dessus de 0,50% voire à 0,60% (déplacement de la courbe à gauche).*



Complications de la maladie de Minkowki-chauffard

- **Une révélation néo-natale de la microsphérocytose héréditaire** comporte le risque d'un ictère néonatal précoce du nouveau-né à traiter par photothérapie ou exsanguino-transfusion selon le taux de bilirubinémie libre (si > 180 mg/l).
- **Les complications de la maladie de Minkowki-Chauffard sont** :

Le risque d'accentuation aiguë de l'anémie. Il peut s'agir :

1- soit d'une poussée d'hémolyse spontanée ou provoquée par une infection (poussée du syndrome anémique avec réticulocytose élevée, poussée d'ictère avec urines foncées) ;

2- soit d'une érythroblastopénie aiguë en rapport avec une infection virale.

Le risque de lithiase bilaire pigmentaire à rechercher systématiquement par une échographiqe abdominale.

Les troubles de croissance avec retard sont rares. Les ulcères de jambe sont exceptionnels.

Diagnostic différentiel

- **La microsphérocytose** n'est pas spécifique de la maladie de Minkowki-Chauffard. Elle se voit dans d'autres hémolyses pathologiques en particulier par auto-immunisation.

- **Il existe des formes de maladie de Minkowski-Chauffard sans anémie**, la compensation érythropoïétique étant capable de compenser l'hémolyse. Le diagnostic posé est celui d'un ictère à bilirubinémie libre ou celui d'une splénomégalie.
- **Il existe d'autres anomalies constitutionnelles de la membrane du globule rouge** : l'elliptocytose héréditaire, l'ancanthocytose héréditaire, la stomatocytose héréditaire.

Traitement de la maladie de Minkowski-Chauffard
Le traitement des formes symptomatiques repose sur la splénectomie. Il faut avant la splénectomie :
- éliminer une lithiase vésiculaire,
- réaliser les vaccinations préalables ;
- mettre en place une pénicillinothérapie préventive des infections à pneumocoque (jusqu'à l'âge de 10 ans)

La splénectomie doit être systématique dans les formes symptomatiques. Elle entraîne de façon radicale la disparition de la symptomatologie clinique (amélioration de l'état général, disparition de la fatigabilité à l'effort et du subictère) mais la microsphérocytose sur lame persiste.
Avant la splénectomie, l'hémolyse chronique justifie un apport en acide folique 5 mg/jour 10 jours par mois.

DRÉPANOCYTOSE

Il s'agit d'une anémie hémolytique corpusculaire par mutation autosomique récessive de la chaîne β de la globine (hémoglobine S). C'est la plus fréquente des hémoglobinopathies.

Le syndrome drépanocytaire associe :
- une **anémie hémolytique** chronique,
- à **la survenue de thromboses de la microcirculation capillaire** responsables à court terme d'infarctus tissulaires et de crises douloureuses et à long terme de séquelles ischémiques. Elles sont liées à la mauvaise déformabilité des globules rouges falciformés.

*Lorsque l'hémoglobine est désoxygénée, elle se polymérise en formations hélicoïdales, il y a une formation d'un gel qui rigidifie le globule rouge et **le transforme en drépanocyte**. Il existe des facteurs qui favorisent la polymérisation de l'hémoglobine : la baisse de la Pa02, l'acidose, le fièvre. La polymérisation n'existe pas chez l'hétérozygote. L'affinité de l'HbS pour l'oxygène est inférieure à celle de l'HbA expliquant la bonne tolérance de l'anémie hémolytique.*

L'hémoglobinose S touche essentiellement les sujets de race noire.

Clinique
Il existe des formes génétiques de l'hémoglobinose S :
- formes majeures homozygotes (S/S) ;
- formes mineures hétérozygotes(S/A).

1 - Drépanocytose homozygote (HbS/S)
La drépanocytose homozygote est une maladie grave qui se révèle dès la petite enfance par :

un **ictère hémolytique** ; des **manifestations thrombotiques** se révélant sous la forme de douleurs articulaires fébriles notamment au niveau des mains et des pieds ou des douleurs abdominales (crises vaso-occlusives).

- **Circonstances de découverte**

La drépanocytose homozygote se révèle chez le nourrisson. Entre 4 mois et 5 ans, les manifestations cliniques sont une anémie, la survenue de crises douloureuses de thromboses dites crises vaso-occlusives et les infections.

- Anémie hémolytique chronique :

Il existe une anémie hémolytique chronique. Le taux d'hémoglobine est entre 6 et 9,5 g/dL, apparaissant vers 2-3 mois liée à l'apparition de la globine mutée. Une splénomégalie est palpable (elle disparaît avec les années)

Une accentuation aiguë de l'anémie peut survenir :
érythroblastopénie aiguë par infection virale (Hb < 6 g/dL ou perte de plus de 2 g/dL d'Hb, réticulocytes effondrés) ;
crise de séquestration splénique (crise de déglobulinisation) : 1ere cause de décès chez le nourrisson. Elle apparaît brutalement en quelques heures, après une fièvre ou une crise douloureuse abdominale, se manifeste par une perte d'Hb ≥ 2 g/dL et une augmentation du volume splénique ≥ 2 cm. Elle réalise une véritable hémorragie intrasplénique parfois mortelle. Il s'agit d'une urgence vitale.

- Crises douloureuses de thromboses de la microcirculation ou crises vaso-occlusives
Les crises de thrombose aiguë de la microcirculation capillaire ou crises aiguës vaso-occlusives ostéo-articulaires et/ou viscérales sont liées à l'accumulation d'hématies falciformes dans la micro circulation responsable d'un **infarctus tissulaire**.
Ce sont des accidents déclenchés par : hypoxie (> 1500 m d'altitude), acidose, déshydratation, stase circulatoire, injection intravasculaire de produits de contraste, infection et fièvre, le froid ou des variations de température.

Les manifestations douloureuses sont fonction de l'organe touché, lié à la survenue d'infarctus osseux ou viscéraux :

symptomatologie en rapport avec des infarctus osseux : classiquement il s'agit d'une **dactylite** avec douleurs aiguës des extrémités et augmentation de la chaleur locale (syndrome pieds-mains). Les autres os peuvent être touchés.
symptomatologie en rapport avec des infarctus viscéraux : il peut s'agir aussi de douleurs thoraciques par infarctus pulmonaires (syndrome thoracique aigu) et des douleurs costales ; douleurs abdominales violentes en particulier provoquées par la déshydratation ; les infarctus spléniques aboutissent à l'atrophie splénique avec son risque infectieux ; infarctus rénal ; accès de priapisme (à 20 ans, 90% des malades auront un épisode) ; accidents ischémiques cérébraux ; infarctus hépatiques.

- Infections

Les infections sont fréquentes et sévères. Elles sont dues à l'asplénie fonctionnelle par microinfartus spléniques répétés.
Les germes responsables sont le pneumocoque, le staphylocoque, l'Haemophilus, le *mycoplasma pneumoniae*.

- **Diagnostic positif**

- Anémie hémolytique chronique : Augmentation du taux de réticulocytes et présence de drépanocytes sur le frottis.
- Electrophorèse de l'Hb

L'électrophorèse de l'Hb montre : la présence d'**HbS** majoritaire (HbS ≥ 50%), et une augmentation de l'HbF ≥ 5% à l'âge adulte (jusqu'à 20%), pas d'HbA en l'absence de transfusion récente, HbA2 normale.

- **Complications**

- Entre 5 ans et l'adolescence surviennent :

des crises d'hémolyse répétées avec possibilité de lithiases biliaires par hémolyse chronique ;

des crises vaso-occlusives marquées par des lombalgies et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) par ischémie plus qu'hémorragie (à l'âge de 30 ans, 15% des patients drépanocytaires SS ont connu un AVC). On peut détecter les patients à risque par une étude du doppler trans-cranien qui permet de détecter une augmentation de la vélocité du flux sanguin dans l'artère cérébrale moyenne.

Il peut survenir, une rétinopathie, une ostéo-nécrose fémorale, un retard pubertaire et de croissance.

- Chez l'adulte

les crises vaso-occlusives et les infections deviennent plus rares. Grâce aux progrès de la prise en charge, les drépanocytaires peuvent atteindre l'âge adulte. Ils gardent une symptomatologie d'hémolyse chronique entrecoupée de crises de thromboses invalidantes.

Les **lésions d'ischémie chronique** sont responsables **des manifestations chroniques de la drépanocytose homozygote** :

troubles cardiaques;
troubles rénaux : infections urinaires, insuffisance rénale ;
ischémie rétinienne et complications auditives ,
ulcères chroniques des membres inférieurs ;
complications ostéoarticulaires chroniques et nécrose ischémique de la tête fémorale :
asplénie et ses complications infectieuses ;
impuissance .

- **Traitement**

La drépanocytose nécessite une prise en charge spécialisée.

Hospitalisation ou consultation si syndrome anémique avec pâleur importante, asthénie majeure somnolence et/ou augmentation rapide du volume splénique, vomissements répétés, douleur intense ou durant plus de 24 heures, complication neurologique ou opthalmologique, troubles ventilatoires, priapisme, boiterie persistante, fièvre > 38°C 5 persistante.

- Traitement de l'anémie hémolytique

Dans le cadre de l'hémolyse chronique, un traitement préventif de la carence en folates est le traitement oral par l'acide folique.

Des transfusions sont nécessaires lors des crises de déglobulisation (séquestration splénique) et en fin de grossesse.

L'allogreffe de moelle osseuse est réservée aux formes sévères avec donneur familial HLA-identique.

- Traitement des crises douloureuses de thrombose

Le traitement est curatif et préventif

- Lever le facteur déclenchant (infection, hypoxie, déshydratation..) ; repos au chaud ; réhydratation ; antalgiques ; oxygénothérapie. La réhydratation et les traitements antalgiques sont essentiels lors des crises aiguës. Une hospitalisation est nécessaire si la crise est hyperalgique pour mettre en place une hydratation par 50 ml/kg de sérum bicarbonaté, l'oxygénothérapie, les antalgiques.

Utilisation des antalgiques

Palier 1	Paracétamol 15mg/kg/ toutes les 6heures
Palier 2	Di-antalvic ou Di-algésic 50- 80 mg/kg/j
	Efferalgan codéine
Palier 3	Temgésic
	Tradol
Palier 4	Moscontin

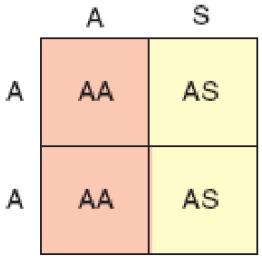
- Eviter les facteurs déclenchants les crises vaso-occlusives

- Traitement des infections

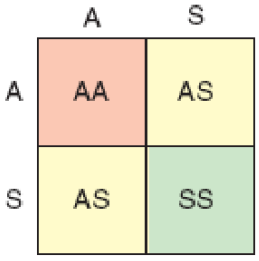
En cas de fièvre, antibiothérapie par pénicilline ou céphalosporine ou macrolide.
Vaccination anti-pneumoccoccique (Pneumo23®), vaccination anti haemophilus.

- Prévention de la drépanocytose

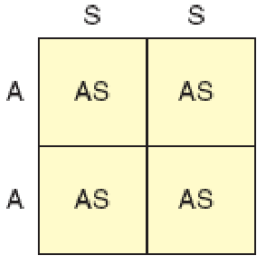
Conseil génétique dans les populations à risque.
Diagnostic anténatal par biopsie de trophoblaste avec étude de l'ADN en PCR quand les deux parents sont hétérozygotes. Lorsque un embryon est reconnu homozygote, une interruption de grossesse est proposée.



Descendance d'un sujet sain marié à un hétérozygote



un couple hétérozygote



un homozygote marié à un sujet sain

Drépanocytose hétérozygote (HbA/S)

C'est le **trait drépanocytaire**
La maladie est pratiquement asymptomatique chez l'hétérozygote, sans anémie.
L'hémogramme et le frottis érythrocytaire sont normaux. Lorsque il existe une anémie franche, même hémolytique, il faut rechercher une autre cause.
Les crises drépanocytaires de thromboses ne surviennent que dans des situations de grande

hypoxie (haute altitude) ou lors d'hypoxygénation profonde (anesthésie, voyage en avion non pressurisé). Elles peuvent se révéler par une hématurie ou un infarctus splénique.
L'espérance de vie est normale identique aux sujets AA.
Il faut réaliser un dépistage des hétérozygotes pour conseil génétique.

L'électrophorèse de l'Hb montre un taux d'HbS 30-45%, l'HbA reste majoritaire.

LES THALASSEMIES

Définition:
Les thalassémies sont un groupe de maladies congénitales caractérisées par un déficit de synthèse des chaînes de globine, soit des chaînes β de la globine (β-thalassémie) soit des chaînes α (α-thalassémie). Le déficit peut être complet (thal°) ou incomplet (thal+).

Signes cliniques:
Variables selon que la maladie est homozygote ou hétérozygote.

- Bêta-thalassémie majeure (homozygote) = anémie de Cooley.

Se manifeste dès la 1ère année de la vie par :

-anémie sévère < 6 g/dl.
- ictère
- faciès mongoloïde du à l'expansion des cavités médullaires des os: (bosses frontales et occipitales, aspect radiologique en poil de brosse),
- splénomégalieet hépatomégalie,
- retard staturo-pondéral

Biologiquement :

- anémie microcytaire, hypochrome
- cellules cibles sur le frottis, hématies ponctuées et érythroblastose sanguine (pouvant être prise à tort pour une hyperleucocytose)
- Fer sérique et saturation de la transferrine élevés.
- Electrophorèse de l'Hb : HbF> 50%
  - Si HbA présente : β+thalassémie
  - Si Hb A absente : β°thalassémie

- Bêta-thalassémie mineure (hétérozygote)

Cliniquement asymptomatique, se traduit biologiquement par une anémie microcytaire associée à une pseudopolyglobulie avec une élévation modérée de l'HbA2 > 3.5%

Traitement

- Transfusion de concentrés de Globules Rouges phénotypés déleucocytés de façon régulière (une fois par mois) pour maintenir un taux d'hémoglobine à 10g/dl.
- Chélation du fer par des injections S/C de Desféral (Deferroxamine) 5j/7 en prévention de l'hémochromatose (accumulation de fer dans les tissus)
- Splénectomie si besoins transfusionnels très fréquents
- Allogreffe de moelle si donneur HLA compatible
- Conseil génétique (éviter les mariages entre hétérozygotes)

ANÉMIES HÉMOLYTIQUES HÉRÉDITAIRES PAS DÉFICIT ENZYMATIQUE ÉRYTHROCYTAIRE

Ce déficit peut porter sur l'une des enzymes de la voie des pentoses (G6PD) ou de la voie d'Embden-Meyerhoff (Pyruvate Kinase)

1. Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

C'est la 1ere cause des anémies hémolytiques par enzymopathie. Le déficit enzymatique touche les hommes, la transmission récessive liée au sexe.

La G6PD est nécessaire au fonctionnement du shunt des pentoses et la production du NADPH réduit. En cas de déficit en G6PD, l'accumulation aiguë de radicaux libres dépasse les capacités da la G6PD restante. Il existe une accumulation de peroxyde toxique que la glutathion peroxydase ne peut éliminer, il se forme des groupes S- libres dans la molécule d'hémoglobine, des ponts S-S se forment aboutissant à la dénaturation de l'hémoglobine, une précipitation sur la membrane et une hémolyse pathologique. ***Les oxydants*** *favorisent l'hémolyse car l'hématie n'a aucun facteur de protection.*

- **Circonstances de découverte**

Il s'agit d'une anémie hémolytique aiguë survenant lors de l'absorption de fèves ou de certains médicaments à caractère oxydant.

Facteur déclenchant

Médicaments oxydants (Aspirine, sulfamides..)

Infections et hépatites virales : hémolyses dans les jours qui suivent l'infection bactérienne ou virale ;

Pollen des fèves (favisme) : hémolyse dans les heures qui suivent la consommation alimentaires des fèves ou l'inhalation du pollen des champs de fèves au printemps.

La crise d'hémolyse

La crise d'hémolyse 48 heures après la prise médicamenteuse. Elle est suivie d'une période de résistance au médicament pendant 2 mois (crise réticulocytaire).

A l'arrêt de la prise médicamenteuse, le retour à la normale est rapide.

L'évolution peut être gravissime dans les hémolyses graves avec anurie.

Il existe des formes avec hémolyse chronique en dehors de tout facteur déclenchant (anémie hémolytique chronique avec hyperbilirubinémie libre et splénomégalie).

- **Diagnostic positif**

Il repose sur :

la recherche de l'origine géographique et le contexte familial (antécédents familiaux masculins). L'interrogatoire recherche le facteur déclenchant. Le syndrome anémique est de survenue brutale.

il existe une anémie régénérative avec présence de corps de Heinz sur le frottis érythrocytaire (inconstant) (il s'agit d'hémoglobine dénaturée et de protéines du stroma)

le dosage de l'enzyme à distance de l'épisode aigu (les réticulocytes sont riches en G6PD).

- **Traitement**

Il est avant tout préventif par l'éducation du malade : liste des médicaments à proscrire, prévention des infections.
Le traitement de la crise d'hémolyse consiste en l'arrêt du médicament et la prise orale d'acide folique. Une prise en charge en milieu de réanimation des accès hémolytiques intravasculaires. Une transfusion est nécessaire si la tolérance clinique de l'anémie aiguë est mauvaise.
La splénectomie est inefficace.
Il faut réaliser une enquête familiale et un conseil génétique.

2. Déficit en pyruvate kinase (PK)

Il s'agit d'une anémie hémolytique corpusculaire autosomique récessive de répartition ubiquitaire. C'est la 1ere enzymopathie érythrocytaire en Europe de l'Ouest, c'est la 2eme dans le monde. Exceptionnelle en Tunisie.

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES

Ce sont des anémies hémolytiques où la cause est le plus souvent extra-corpusculaire :

- **immunologique** : auto-anticorps, allo-anticorps, immuno-allergique médicamenteuse
- **non immunologique** : infectieuse, toxique, mécanique

Un cas particulier d'hémolyse acquise d'origine corpusculaire est la mladie de Marchiafava-Micheli (Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne)

ANEMIES HEMOLYTIQUES IMMUNOLOGIQUES

1-Anémies hémolytiques auto-immunes

Définition

Hémolyse acquise due à la fixation sur les GR d'anticorps produits par le malade contre ses propres GR (auto-anticorps).

Diagnostic

Repose sur le test de Coombs direct : il démontre la présence sur les GR d'anticorps fixés in vivo (voir cours d'hématologie biologique).
Il permet de connaître la nature de l'anticorps et d'orienter ainsi la recherche étiologique.

Classification

La classification des AHAI repose sur 3 critères :

- le type de l'Ac déterminé par le test de Coombs direct : IgG ? IgM ? mixte ?
- la spécificité de l'auto-Ac : anti-D, c,e ? anti-P ?..
- l'optimum thermique : température à laquelle la fixation de l'anticorps est maximale, en distinguant :
  - les Ac chauds : fixation maximale entre 20 et 37°C
  - les Ac froids : fixation maximale entre 0 et 5°C

Cette classification a un intérêt pronostique et thérapeutique.

Etiologie

-hémopathie maligne : LLC, lymphome
-Pathologie auto-immune (lupus)
- cirrhose hépatique
- infection virale (MNI, CMV…) :

Traitement

-Corticothérapie : pour les AHAI à auto-anticorps chauds
- Immunosuppresseurs : en cas d'échec de la corticothérapie
- Echanges plasmatiques parfois utiles pour passer un cap en cas de grande hémolyse en attendant l'effet des corticoïdes
- Splénectomie : AHAI en cas d'échec ou de contre-indication de la corticothérapie
- Transfusions de CGR : indiquées seulement dans les cas où l'anémie est mal tolérée ou mettant en jeu le pronostic vital. Exige une bonne détermination du groupe sanguin et du phénotype érythrocytaire.
- Réchauffement des CGR et protection contre le froid en cas d'auto-Ac froids.
- Dans tous les cas : traitement de la cause (chimiothérapie pour un lymphome, un cancer…), Foldine en cas d'hémolyse chronique.

2-Anémies hémolytiques par allo-immunisation

- par allo-immunisation foeto-maternelle (=maladie hémolytique du nouveau-né). Le cas le plus souvent rencontré est l'allo-immunisation maternelle à l'Ag D(Rhésus) : Mère Rh négative, Père Rh positif
- par allo-immunisation transfusionnelle

3-Anémies hémolytiques immuno-allergiques

Induites par un médicament. L'hémolyse survient lors de la réadministration d'un médicament. L'intervalle séparant la 1ère prise de la 2ème prise médicamenteuse est > 8 jours.
Les médicaments en cause : Pénicilline, céphalosporine, quinine, INH…

ANEMIES HEMOLYTIQUES NON-IMMUNOLOGIQUES

1-**Bactériennes**

Infections à Perfringens, streptocoque, staphylocoque

2- Parasitaires

Paludisme

3- Toxiques :

chimiques : Plomb, Naphtaline كافور
physique : eau distillée
animaux : venins
végétraux : certains champignons

4- Mécaniques

Hémolyses dues à la fragmentation des GR sur les obstacles situés au niveau du cœur ou des vaisseaux.
Le tableau associe une hémolyse intra-vasculaire à des schizocytes avec des manifestations systémiques : fièvre, insuffisance rénale convulsions, signes de localisation neurologique. Ce sont les purpuras thrombotiques thrombocytopéniques (PTT ou maladie de Moschowitz) et les syndromes hémolytiques et urémiques.
Le traitement repose sur les échanges plasmatiques.

MALADIE DE MARCHIAFAVA-MICHELI OU HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE (HPN)

Définition

La maladie de Marchiava Micheli est une hémolyse corpusculaire acquise, encore appelée hémoglobinurie paroxystique du fait des crises hémolytiques survenant en deuxième moitié de la nuit (sensibilité des globules rouges à l'activation complémentaire liée à l'acidification physiologique sérique de la 2eme moitié de la nuit) et responsable d'une hémoglobinurie matinale du primo-lever.

Physiopathologie

La maladie de Marchiafava-Micheli est liée à un défaut de l'expression des protéines membranaires inhibitrices du complément.
Ce déficit s'exprime sur une cellule souche hématopoïétique totipotente, expliquant l'atteinte de l'ensemble des lignées myéloïdes et lymphoïdes quand la maladie évolue. Il s'agit d'une

maladie clonale.
Il existe une **hémolyse intravasculaire** en raison de la sensibilité excessive des globules rouges au complément activé. La baisse nocturne physiologique du pH activant le complément expliquerait les hémoglobinuries nocturnes révélées au réveil par une hémoglobinurie matinale).

Circonstances de découverte
C'est une affection d'expression clinico-biologique polymorphe. Les signes révélateurs peuvent être :

- **un syndrome anémique**

L'anémie est en rapport :

soit avec une hémoglobinurie paroxystique matinale ;
soit avec une anémie hémolytique chronique isolée ou marquée par des hémoglobinuries, mais parfois aussi par des crises douloureuses abdominales ou des thromboses à répétition ;

- **un syndrome thrombotique**

Les thromboses veineuses sont le plus souvent profondes : veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari), le système porte ou les sinus veineux crâniens.

- **une aplasie**

L'HPN peut se révéler par une pancytopénie révélant une aplasie médullaire ou un syndrome myélodysplasique à moelle riche mais dysplasique. On peut voir des aplasies médullaires en apparence idiopathiques se compliquer d'HPN après traitement immunosuppresseur.

Diagnostic positif
Il s'agit d'une anémie hémolytique à test de Coombs négatif.
Le diagnostic repose sur :

- **les tests classiques** : test de Ham Dacie (reproduction de l'hémolyse en milieu acide, avec ajout de complément) et test au sucrose ;
- **les tests actuels** : étude de l'expression en cytométrie de flux des protéines CD55 et CD59 à la surface des hématies et des leucocytes : mise en évidence de l'anomalie membranaire du déficit en protéines CD55 et CD59.

Evolution
L'évolution est marquée par des crises hémolytiques.

Traitement
Transfusion de globules rouges lavés.

ANEMIES APLASTIQUES ou INSUFFISANCES MEDULLAIRES

Pré-requis
Lymphopoïèse B - Marqueurs lymphoïdes de différenciation
Sémiologie : adénopathie, splénomégalie, lymphocytose

Objectifs

- Définir une insuffisance médullaire et en expliquer la physiopathologie
- Reconnaître le tableau clinique de l'insuffisance médullaire
- Devant une pancytopénie savoir quelles maladies on peut évoquer en dehors de l'insuffisance médullaire
- Citer les causes des insuffisances médullaires
- Planifier les examens complémentaires indispensables au bilan étiologique d'une insuffisance médullaire
- Citer les éléments de pronostic d'une insuffisance médullaire
- Enumérer les possibilités thérapeutiques devant une insuffisance médullaire

Pré-test

1. Une pancytopénie est définie par :
   a. une baisse du taux de tous les globules blancs
   b une baisse du taux des différentes lignées sanguines dans le sang
   c une baisse du nombre de précurseurs médullaires de toutes les lignées sanguines dans la moelle
   d l'absence de précurseurs vus au myélogramme
   e l'absence de précurseurs vus sur l'examen d'une biopsie de moelle

DEFINITION

C'est une diminution ou une disparition des cellules souches entraînant une déficience des 3 lignées et au niveau du sang une pancytopénie : anémie, neutropénie et thrombopénie.

FRÉQUENCE

Maladie rare, elle est la cause de mort de 1 à 10 patients pour 1 million d'habitants. Elle peut survenir à tout âge.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le mécanisme physiopathologique est mal connu dans la majorité des cas.

- *le mécanisme le plus fréquent semble être une atteinte directe de la cellule souche hématopoïétique par des agents aplasiants (radiations ionisantes, benzène, produits chimiques ou médicamenteux) ou par trouble métabolique (anomalie du système des DNA réparases dans l'anémie de Fanconi)*
- *une origine auto-immune est parfois suspectée devant l'inhibition de cultures de cellules souches normales par des lymphocytes du malade, efficacité des traitements immunosuppresseurs).*

DIAGNOSTIC POSITIF

Signes cliniques

Le début peut se révéler de façon aiguë et dramatique ou de façon progressive. Les signes cliniques sont la conséquence de la pancytopénie :

- syndrome anémique : pâleur, asthénie, dyspnée
- syndrome hémorragique : purpura, hémorragies muqueuses ou viscérales dont la plus redoutable est l'hémorragie cérébro-méningée.
- syndrome infectieux : angines ulcéro-nécrotiques, septicémies

L'examen clinique ne trouve ni splénomégalie, ni adénopathies.

Signes biologiques
L'hémogramme trouve une pancytopénie :
-anémie normochrome normocytaire, parfois macrocytaire, arégénérative.
Leuconeutropénie avec lymphocytose relative
Thrombopénie <100.000/mm^3.
Parfois l'hémogramme ne montre qu'une atteinte d'une ou de 2 lignées avant qu'apparaisse la pancytopénie.
Le myélogramme est indispensable. Il permet d'éliminer le diagnostic de pancytopénie par envahissement médullaire malin (leucémie). Il montre une moelle pauvre en éléments myéloïdes avec persistance des lignées lympho-plasmocytaires dont le pourcentage est augmenté.
La biopsie médullaire est indispensable, elle seule pouvant affirmer le diagnostic. Elle permet d'apprécier mieux la pauvreté cellulaire. Les foyers hématopoïétiques sont pauvres ou absents, remplacés par du tissu adipeux. La biopsie permet aussi d'éliminer une métastase ou une myélofibrose.

EVOLUTION
L'évolution spontanée est caractérisée par un nombre important de décès. La mort est la conséquence d'hémorragies ou d'infections.
Tous les intermédiaires existent entre une évolution suraiguë, aboutissant rapidement à la mort malgré tout traitement, et une évolution chronique sur plusieurs années.
La guérison spontanée est possible dans les formes toxiques.

PRONOSTIC
Les **critères de gravité** sont sur le plan biologique : des **neutrophiles< 500/mm^3**, des **plaquettes < 20.000/mm^3** et des **réticulocytes < 20.000/mm^3**
A un an à partir du diagnostic, ces patients ont une probabilité de survie qui est inférieure à 10%.

ETIOLOGIE
L'insuffisance médullaire peut être congénitale ou acquise.

Congénitale :
– maladie de Fanconi : héréditaire de transmission autosomique récessive. Elle comporte un syndrome malformatif (pouces, rein..), une microcéphalie, des tâches cutanées café au lait, un retard de croissance et des cassures chromosomiques multiples. Sans traitement, la mort survient vers 15 ans par aplasie ou leucémie aiguë.

Acquise
- irradiation accidentelle ou à visée thérapeutique
- toxiques non médicamenteux : solvants (benzène), insecticides, teintures de cheveux..
- toxiques médicamenteux : aplasiants obligatoires (chimiothérapies : aplasie réversible) occasionnels (chloramphénicol, hydantoïne, sulfamides, antithyroïdiens, cimétidine…)
- infections virales (hépatite, CMV, MNI..)
- causes plus rares : thymome, hémoglobinurie nocturne paroxystique.

Dans la majorité des cas, aucune de ces causes n'est retrouvée et on parle d'aplasie idiopathique.

TRAITEMENT

Il doit être conduit en milieu spécialisé. Il comporte 2 volets :

1- Traitement symptomatique :

- Contre l'anémie : transfusion de de concentrés globulaires phénotypés
- Contre les infections : antibiothérapie à large spectre, mesures d'hygiène
- Contre les hémorragies : transfusion de concentrés plaquettaires

2- Traitement de fond :

- Androgènes
- Si malade de plus de 40 ans ou absence de donneur HLA : Immunosuppresseurs (Cyclosporine, Sérum anti-lymphocytaire)
- Si malade de moins de 40 ans avec donneur HLA compatible : allogreffe de cellules souches hématopoiétiques

LES DYSMYELOPOÏESES

Pré-requis

∗ Hématopoïèse

Pré-Test

1. Concernant le lymphome hodgkinien :

a. c'est une maladie fréquente au-delà de 60 ans

b. elle ne se voit jamais avant l'âge de 3 ans
c. son point de départ est médullaire
d. sa propagation est sanguine et lymphatique
e. l'espérance de guérison des stades localisés est proche de 100%

2. Devant une adénopathie cervicale, quel est l'examen qui permet d'en affirmer le caractère malin ?
a. le myélogramme
b. la palpation des autres aires ganglionnaires
c. la radiographie pulmonaire
d. la biopsie ganglionnaire
e. aucun de ces examens

3. Une patiente de 30 ans, en excellent état général, présente des adénopathies médiastinales découvertes à une radio thoracique lors d'un examen de médecine de travail; il n'existe aucun signe biologique inflammatoire. Quel est, parmi les suivants, le diagnostic le plus probable ?
a. lymphome hodgkinien
b. lymphome non hodgkinien
c. sarcoïdose
d. toxoplasmose
e. tuberculose

4. Devant une fièvre isolée, on recherche en faveur d'un lymphome hodgkinien :
a. un prurit généralisé
b. une hyperlymphocytose sanguine
c. une hyperlymphocytose médullaire
d. une inversion de la formule leucocytaire
e. une négativité de l'intradermo-réaction à la tuberculine

5. Parmi les causes d'hyperéosinophilie, on trouve les états suivants :
a. leishmaniose viscérale
b. allergie à la pénicilline
c. lymphome hodgkinien
d. paludisme
e. leucémie myéloïde chronique

Bonnes réponses 1. b-d-e 2. d 3. c 4. a-e 5. b-c-e

Objectifs

1. Définir une myélodysplasie
2. Enumérer les anomalies hématologiques rencontrées au cours des états de myélodysplasies.
3. Décrire les différentes présentations du LDH
4. Enumérer les signes d'évolutivité

DÉFINITION

C'est un groupe de maladies des **sujets âgés** caractérisées par une atteinte de la cellule souche commune aux 3 lignées myéloïdes et se transformant en leucémie aiguë. La moelle est riche

au myélogramme, mais la maturation est anormale. Il s'en suit des anomalies qualitatives des 3 lignées.
Possiblement dues à l'exposition à des virus, toxiques ou irradiations.

DIAGNOSTIC

Circonstances de découverte

- Fortuite : hémogramme systématique découvrant une anémie.
- Syndrome anémique : pâleur, fatigue, dyspnée…
- Hémorragies ou infections.

Examen clinique

Syndrome anémique isolé, sans syndrome tumoral, souvent bien supporté car d'installation progressive.

Diagnostic biologique

• Hémogramme

- anémie normo ou macrocytaire, arégénérative (souvent prise pour une anémie mégaloblastique et traitée inefficacement à la vitamine B12).
- avec parfois, une leucopénie et une thrombopénie modérées.

• Myélogramme

Moelle riche. Anomalies morphologiques (érythroblastes dysmorphiques, micromégacaryocytes) avec des blastes dont la proportion est < 20%.

Type	Critère cytologique	Médiane de Survie
Anémie Réfractaire (AR)	*Blastes ≤ 5%*	*≥ 5 ans*
Anémie Réfractaire avec Sidéroblastes en couronne (ARS)	*Sidéroblastes en couronne >15%*	*≥ 5 ans*
Anémie Réfractaire avec excès de blastes (AREB)	*Blastes entre 5-20%*	*1.5 an*
Anémie Réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREBt)	*Blastes ≥ 5% dans le sang, = 20-30% dans la moelle*	*0.5 an*
Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)	*Blastes = 1 et 20% + excès de monocytes*	*1.5 an*

Complications

Infections.
Hémorragies par thrombopénie et / ou thrombopathie.
Transformation en leucémie aiguë (on parle de leucémie aiguë secondaire), le plus souvent myéloblastique, de mauvais pronostic.

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Le pronostic dépend du type de myélodysplasie (voir tableau). Les malades atteints d'AR ou d'ARS ont moins de risque d'évoluer vers une leucémie aigue et peuvent mourir d'autre cause.

Traitement Spécifique

Il n' y a pas de traitement établi.

Traitement Symptomatique

- Transfusions de concentrés érythrocytaires, plaquettaires et antibiothérapie au besoin.
- G-CSF (Neupogen® ou Granocyte®) pour augmenter le taux de neutrophiles.
- Greffe de moelle allogénique pour les malades ≤ 40 ans.

Surveillance
Hémogramme régulier

TRANSFUSION SANGUINE

Pré-requis
∗ groupes sanguins
∗ immuno-hématologie

Pré-Test
1. La survenue d'un ictère 5 jours après une transfusion vous évoque :

a. une hépatite virale B

b. une hépatite virale C
c. une incompatibilité HLA
d. une incompatibilité ABO
e. une agglutinine irrégulière

1- Une réaction frissons-hyperthermie pendant une transfusion de plaquettes :
a. doit faire arrêter la transfusion
b. est le témoin que la transfusion sera inefficace
c. peut être suivie d'une hémolyse
d. peut être suivie d'une anurie
e. est déclenchée par des anticorps HLA.

Réponses
1 e 2 abe

LE DON DE SANG

En Tunisie, le don de sang est volontaire, anonyme et sans profit. L'âge du donneur doit être entre 18 et 60 ans. Le volume prélevé dépend du poids du donneur. Il est aux environs de 400 ml. La fréquence des dons est de 5 dons/an maximum pour les hommes, 3/an pour les femmes (2 mois entre chaque prélèvement).

- Un **don standard de sang** contient 3 éléments : globules rouges, plaquettes, plasma. Une 1ère étape de séparation par centrifugation sépare en circuit clos et stérile ces éléments pour préparer des produits plus spécifiques : concentrés globulaires, concentrés de plaquettes et plasma.
- Un don plus spécifique peut être pratiqué où seules les plaquettes ou le plasma seront prélevés. (**cytaphérèse** et **plasmaphérèse**), permettant d'obtenir à partir d'un seul donneur une plus grande quantité de ces éléments.

La sélection des donneurs de sang est un élément fondamental de la sécurité transfusionnelle : il s'agit de protéger les donneurs et les receveurs des conséquences du don de sang et de la transfusion. Un interrogatoire minutieux et une série de tests biologiques sont systématiquement pratiqués pour écarter les donneurs à risque et repérer les dons contaminés· **Examens complémentaires à réaliser sur chaque don** :

- Groupe ABO et Rhésus standard.
- Recherche des Ac irréguliers.
- Dépistage de la Syphilis
- Dépistage de l'Ag HBs et de l'Ac anti VHC
- Détection des Ac anti-VIH1 et VIH2

D'autres sérologies sont faites à la demande: CMV, HTLV

LES PRODUITS SANGUINS

On distingue les produits **labiles** (sang total, concentrés globulaires, concentrés plaquettaires, plasma frais congelé, cryoprécipité) et les produits **stables** (albumine humaine et immunoglobulines, concentré de facteur VIII, PPSB, assimilés à des médicaments)

Composant	Précaution	Débit de transfusion	Conservation
Sang total	Doit être ABO	En cas de perte massive,	4 à 6°C

	identique	aussi vite que le patient peut le tolérer, mais en moins de 4 heures.	jusqu'à 42 jours
Concentrés de GR	ABO compatible	En 1 à 2 heures. Plus lentement chez les sujets âgés et les cardiaques, mais en moins de 4 heures.	4 à 6°C jusqu'à 42 jours
Concentrés plaquettaires	ABO compatible ou incompatible	En 5-20 minutes	**20 à 25°C en agitation constante**
Plasma Frais Congelé	ABO compatible	En moins de 4 heures	1 an à moins 30°C Entre 4 et 6°C jusqu'à 24 heures après décongélation
Cryoprécipité	ABO compatible	En 20 minutes	1 an à moins 30°C Entre 4 et 6°C jusqu'à 24 heures après décongélation

Tests Pré-transfusionnels

Les transfusions de globules rouges, ne sont autorisées qu'après :

- **Groupage** ABO du malade et du donneur et groupage Rhésus.
- **Recherche d'anticorps irréguliers** (RAI) chez les sujets ayant été déjà transfusés. (Si le dépistage est positif, une identification de l'anticorps est effectuée et le sang à transfuser ne doit pas comporter l'antigène contre lequel l'anticorps est dirigé).
- **Epreuve de compatibilité (ou cross-match)** réalisée au service de transfusion par la recherche d'une agglutination des GR de la poche de sang à transfuser par le sérum du malade)
- **Contrôle au lit du malade**, légalement **obligatoire**, en cas de transfusion de GR : (Vérification de l'identité du patient, de son groupe et celui de la poche de sang. Vérification du groupe ABO du patient et de l'unité de sang en mélangeant une goutte de sérum du malade avec une goutte de sang de la poche à transfuser).

En ce qui concerne les transfusions érythrocytaires, la règle est de ne jamais transfuser un antigène normalement absent chez le receveur. Les différentes possibilités sont :

- Transfusion de GR O à des sujets O
- Transfusion de GR A et éventuellement O à des sujets A
- Transfusion de GR B et éventuellement O à des sujets B
- Transfusion de GR A, B, AB et éventuellement O à des sujets AB.

PRATIQUE TRANSFUSIONNELLE

PRINCIPES GENERAUX

Ils s'appliquent aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang.

1er principe : le sang total n'a plus d'indications

2ème principe : on substitue l'élément déficient et lui seul

3ème principe : on ne transfuse qu'en cas de nécessité.

Concentrés de Globules Rouges (CGR)

Indications

Les concentrés érythrocytaires sont utilisés comme traitement symptomatique des anémies, sous réserve :
- que l'anémie soit mal tolérée (dyspnée de repos, douleurs angineuses)
- qu'il n'existe pas de traitement spécifique (Fer, folates, B_{12}…).
Les transfusions sont indiquées dans deux circonstances :
- les anémies aiguës (hémorragies)
- les anémies chroniques : **Chez l'adulte, l'indication transfusionnelle est généralement posée quand le taux d'hémoglobine < 80g/l**.

Posologie

La posologie transfusionnelle est déterminée le plus souvent empiriquement : un concentré érythrocytaire fait remonter le taux d'hémoglobine d'environ 1.0 à 1.5 g/dl chez un adulte qui ne saigne pas.

Concentrés Plaquettaires

Indications

Les transfusions plaquettaires sont utilisées dans deux groupes d'indications :
- les thrombopénies centrales
- les thrombopathies.

Dans les thrombopénies centrales, le seuil classique est 10.000 /mm^3.
Dans les thrombopathies, héréditaires ou iatrogènes et les thrombopathies de consommation (CIVD), l'indication transfusionnelle se fonde sur l'estimation du risque hémorragique au cas par cas.
Pq < 10 G/l : généralement transfusion prophylactique
Pq >10 G/l : transfusion si hémorragie

Posologie

La dose théorique à administrer est un concentré plaquettaire par 10 kg de poids.

Plasma Frais Congelé (PFC)

Indications

- CIVD ;
- transfusion massive ;
- déficits en facteurs de coagulation pour lesquels il n'existe pas de facteur spécifique commercialisé (le V en particulier).

En dehors des transfusions massives, le PFC ne doit plus être utilisé comme liquide de remplissage. L'albumine à 4% le remplace parfaitement dans cette indication.
Le PFC est décongelé au bain-marie à 37°C avant distribution. Il doit être transfusé immédiatement et rapidement avec une tubulure à filtre pour transfusion.

Posologie

Elle se fonde sur les résultats du bilan de coagulation.

Albumine

Présentations

Il existe deux présentations commerciales d'albumine, dont les indications sont très différentes.

L'albumine à 4% est un liquide de remplissage

Elle est utilisée à ce titre :
- lorsque la posologie maximale des colloïdes de synthèse est atteinte ;
- exclusivement chez l'enfant et la femme enceinte.

L'albumine à 20% est une éponge

Par son fort pouvoir oncotique, elle exerce une pression de rappel d'eau dans le secteur vasculaire importante : 1 gramme d'albumine attire ainsi 17 ml d'eau.

Elle est utilisée à ce titre en cas d'hypoprotidémie symptomatique comme :
- certaines hyperhydratations intracellulaires (œdème cérébral…) ;
- les brûlures étendues ;
- les ascites réfractaires.

Facteurs de coagulation

Des déficits ont été décrits pour tous les facteurs de la coagulation. Ces déficits peuvent être :
- héréditaires : ils portent alors habituellement sur un seul facteur ;
- acquis : ils portent alors habituellement sur plusieurs facteurs.

On dispose actuellement pour les traiter de deux groupes de médicaments : des dérivés plasmatiques et des produits recombinants.

Déficits en plusieurs facteurs

Ils se rencontrent en pratique dans deux situations : déficit en vitamine K et insuffisance hépato-cellulaire. Le diagnostic différentiel repose principalement sur le dosage du facteur V qui est normal dans le premier cas et abaissé dans le second.

Le *déficit en vitamine K* abaisse les quatre facteurs : II, VII, IX et X. Il est le plus souvent consécutif à la prise d'antivitamines K (Sintrom), et s'observe aussi en cas de malabsorption ou chez le prématuré. Le PPSB apporte les quatre facteurs vitamine-K dépendants. Il est utilisé en cas d'hémorragie. Il est cependant contre-indiqué chez le nouveau-né, pendant la grossesse, au cours des insuffisances hépato-cellulaires et en cas de CIVD. Il faut alors recourir au PFC.

L*'insuffisance hépato-cellulaire* abaisse peu ou prou tous les facteurs de coagulation. C'est donc le PFC qu'il convient d'utiliser dans cette indication, en particulier parce qu'il apporte du facteur V.

Déficits en un seul facteur

Dans ce cas, il convient de substituer le *seul* facteur déficient. C'est par exemple le cas de l'hémophilie.

Alternatives à la transfusion

Autotransfusion

L'auto-transfusion, ou transfusion autologue, consiste à administrer au malade son propre sang, avant, pendant ou après une intervention chirurgicale présentant un risque hémorragique.

Erythropoïétine (EPO)

(Hemax) est utilisée en Tunisie pour :
- les anémies de l'insuffisance rénale chronique : elle permet ainsi de limiter, voire de supprimer, toute transfusion chez un malade en attente de greffe. Le risque d'immunisation anti-HLA (qui peut représenter un obstacle majeur à la greffe) est ainsi considérablement réduit

COMPLICATIONS DES TRANSFUSIONS

Toute transfusion comporte des effets secondaires potentiels. L'originalité des effets secondaires de la transfusion tient au fait qu'il s'agit de produits d'origine humaine.

Traditionnellement, les accidents transfusionnels des produits sanguins labiles sont décrits selon leurs causes. Il est cependant plus pratique de les étudier selon leur chronologie, **immédiate** ou **retardée**, plan qui est adopté dans ce paragraphe.

Classification physio-pathologique des complications transfusionnelles

Classification physiopathologique		Classification clinique
- **complications immunologiques** • incompatibilité érythrocytaire • incompatibilité leuco-plaquettaire • réactions allergiques		- **complications immédiates** • syndrome frissons-hyperthermie • hémolyse aiguë par incompatibilité ABO • TRALI • contaminations bactériennes • réactions allergiques • œdème aigu du poumon
- **complications infectieuses** • bactériennes • virales • autres		- **complications retardées** • inefficacité transfusionnelle • transmission de maladies virales, parasitaires ou bactériennes • hémochromatose secondaire
- **complications par surcharge** • volémique • hémochromatose secondaire		

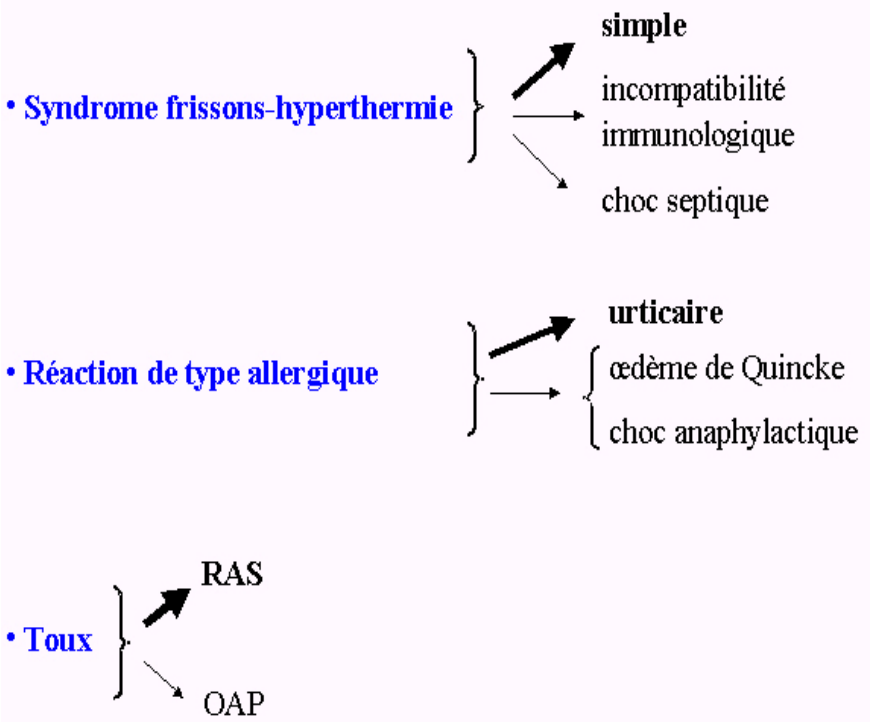
COMPLICATIONS IMMEDIATES

Par convention, les accidents immédiats surviennent dans les 24 heures suivant la transfusion. La symptomatologie débute par l'un des trois signes suivants :

- un syndrome frissons-hyperthermie,
- une urticaire,
- une toux.

La symptomatologie s'en tient habituellement là. Mais le point important est que chacun de ces signes peut être le premier élément d'un tableau clinique grave :

- un syndrome frissons-hyperthermie peut être le premier signe d'un choc immunologique ou d'un choc septique
- une urticaire peut être le premier signe d'un œdème de Quincke ou d'un choc anaphylactique
- une toux peut être le premier signe d'un OAP.



Evolution possible des trois présentations cliniques des complications transfusionnelles immédiates

Dans les deux premiers cas, les signes cliniques apparaissent en règle dans les minutes qui suivent le début de la transfusion, et l'évolution est très rapide si le malade n'est pas immédiatement pris en charge. C'est la raison pour laquelle **on attend des infirmières qui transfusent qu'elles restent au chevet du malade pendant les dix premières minutes**.

Syndrome frissons-hyperthermie
C'est un incident **bénin**. Il peut concerner tous les types de produits sanguins labiles.
Séméiologie
En cours ou fin de la transfusion, apparaissent :
- un frisson, qui peut être important ;
- une hyperthermie, qui peut atteindre 38°C à 40°C.

Il n'y a ni douleurs lombaires ni collapsus.

Physiopathologie
Le syndrome frissons-hyperthermie peut-être dû :
- classiquement à une incompatibilité leuco-plaquettaire (anti-HLA), mais celle-ci est actuellement bien prévenue par la déleucocytation ;
- ou à un anticorps anti-érythrocytaire

Conduite à tenir
Un syndrome frissons-hyperthermie impose :
- l'arrêt de la transfusion ;
- les vérifications des groupes ABO - Rh inscrits sur la poche et la carte de groupage du malade ;
- Il est de bonne pratique de réaliser une recherche d'anticorps anti-HLA chez le malade.

Il est traité habituellement par des anti-pyrétiques (exemple : Prodafalgan 1g dans 50cc de Glucose 5% à passer en 15 minutes) ou par de petites doses de corticoïdes si cela n'est pas suffisant (exemple : Solumédrol 20 mg en IVD).

Choc hémolytique par incompatibilité ABO

Cette complication est la conséquence d'une interaction antigène/anticorps. Elle est le plus souvent due à une erreur ABO

Séméiologie

- 1er cas ; malade conscient

Dans les dix premières minutes de la transfusion, apparaît la triade :

- frissons-hyperthermie,
- douleurs lombaires,
- céphalées.

Ce tableau va bientôt se compléter de signes :

- de choc (collapsus),
- de CIVD.

- 2ème cas : malade anesthésié

Chez le malade anesthésié, la triade d'appel manque. Il faut alors savoir évoquer le choc transfusionnel devant l'association :

- hypotension brutale,
- hémorragie en nappe du champ opératoire (CIVD),
- arrêt de la diurèse (si malade sondé).

Le fait que ce tableau survienne une dizaine de minutes après le début d'une transfusion rend l'hypothèse d'un choc transfusionnel formelle jusqu'à preuve du contraire.

Conduite à tenir

Outre l'arrêt de la transfusion, un choc immunologique impose le transfert du malade en réanimation. Les principes du traitement sont :

- traiter le choc,
- traiter la CIVD,
- traiter l'insuffisance rénale (par diurèse forcée immédiate ou par épuration extra-rénale si nécessaire).

Œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel ou Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)

Accident rare.

Séméiologie

Installation 4 à 6 heures après la transfusion d'une fièvre avec détresse respiratoire aiguë et hypotension. La radio pulmonaire montre des infiltrats alvéolaires et interstitiels bilatéraux diffus.

Physiopathologie

Dû à des anticorps anti-granuleux ou anti-HLA

Prévention

Eviction du don des femmes multipares

Transfusion de CGR déplasmatisés

Contaminations bactériennes

Elles proviennent toujours de bactéries prélevées au moment du don, et entraînent des manifestations cliniques variables allant du syndrome frissons-hyperthermie au choc septique. C'est cette dernière complication, exceptionnelle, que nous décrirons.

Séméiologie

Classiquement, en cours de transfusion :

- apparition d'un syndrome frissons-hyperthermie,
- rapidement accompagné, seul ou associé, de douleurs abdominales, de troubles digestifs (diarrhée, vomissements), trouble de la micro-circulation (marbrures), troubles de conscience,

oligo-anurie évoluant vers un collapsus.

Physiopathologie

La plupart des bactéries ne poussent pas à 4°C, qui est la température de conservation des concentrés érythrocytaires. Cependant :

- Yersinia enterolytica peut survivre et se multiplier à +4°C ;

- certains bacilles Gram négatif peuvent relarguer dans le produit sanguin une endotoxine ;

- la température de conservation des concentrés plaquettaires est de 20°C, ce qui facilite la pousse de certaines bactéries.

Conduite à tenir

Tout le problème est d'évoquer systématiquement la possibilité de cette complication rare. Le diagnostic repose, après arrêt de la transfusion, sur les hémocultures de la poche et du malade, et sur l'examen bactériologique direct de la poche.

Le traitement est celui du choc septique.

Réactions de type allergique

Elles peuvent s'observer avec tous les produits sanguins contenant des protéines plasmatiques du donneur, c'est-à-dire tous les produits sanguins labiles et les médicaments dérivés du sang.

Séméiologie

Les réactions de type allergique sont fréquentes et habituellement bénignes. Elles peuvent se manifester par : un prurit et/ou une urticaire, parfois accompagnées d'une hyperthermie.

Très rarement, cette réaction peut aller jusqu'à un œdème de Quincke ou un choc anaphylactique.

Certaines de ces réactions correspondent à des allergies aux protéines plasmatiques, et c'est dans cette circonstance que se voient les manifestations anaphylactiques graves. En particulier, le choc anaphylactique s'observe chez les sujets ayant un déficit complet en Ig A et ayant des anticorps anti-Ig A.

Conduite à tenir

Il faut bien sûr tout d'abord arrêter la transfusion. Le traitement repose ensuite sur les anti-histaminiques (ex : Polaramine 1 ampoule en IVD) et/ou les corticoïdes (ex: Solumédrol 20mg IVD). Le traitement du choc anaphylactique comporte le remplissage vasculaire et l'Adrénaline.

Oedème aigu du poumon

Séméiologie

Au cours de la transfusion, apparaît une toux sèche. Si la transfusion n'est pas arrêtée, les autres signes de l'OAP vont survenir : cyanose, expectoration mousseuse, détresse respiratoire.

Physiopathologie

L'OAP transfusionnel est lié à une surcharge volémique.
Il s'observe avec les concentrés érythrocytaire ou avec le plasma frais congelé plutôt qu'avec les concentrés plaquettaires. Les terrains les plus exposés sont les insuffisants cardiaques, les prématurés et les vieillards.
Conduite à tenir
Voir le cours de cardiologie sur l'OAP.
Retenir que lorsqu'une toux apparaît au cours d'une transfusion, il faut immédiatement l'arrêter et ausculter les bases.

COMPLICATIONS RETARDEES

Inefficacité transfusionnelle

Transfusion érythrocytaire
Un à cinq jours après une transfusion, on assiste à une baisse progressive du taux d'hémoglobine. L'examen clinique note un ictère conjonctival. Cette inefficacité transfusionnelle est en rapport avec des anticorps irréguliers anti-érythrocytaires.
La conduite à tenir consiste à rassembler les arguments en faveur d'origine immunologique :
- RAI positive
- Coombs direct positif ;
- faire phénotyper et compatibiliser les transfusions ultérieures.

Transfusion plaquettaire
Le lendemain d'une transfusion plaquettaire, la numération plaquettaire n'a pas remonté.
Il existe de nombreuses causes d'inefficacités transfusionnelles plaquettaires. L'une d'elles est immunologique, et liée à la présence chez le receveur d'anticorps anti-HLA. Ceux-ci apparaissent après grossesse, ou transfusion de produits sanguins labiles non déleucocytés. Les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I sont en effet présents sur les plaquettes.

Transmission de maladies virales

En dehors de l'albumine et des gammaglobulines, tous les autres produits sanguins sont susceptibles de transmettre certaines maladies virales : Hépatites virales B et C, VIH et le CMV. La prévention est assurée par la sélection des donneurs et les dépistages systématiques de ces virus.

Paludisme

Le paludisme post-transfusionnel est exceptionnel.

Maladie de Creutzfeld-Jakob

Autres

La syphilis post-transfusionnelle ne se voit plus, parce que :
- tous les dons sont testés,
- le tréponème ne vit pas plus de 5 jours en dehors de l'organisme.

Hémochromatose secondaire

Celle-ci peut être réalisée par des transfusions répétées de concentrés érythrocytaires, dans les anémies chroniques (un litre de sang apporte 0.5 g de fer). Cliniquement : pigmentation de la peau, hépatomégalie, insuffisance cardiaque)

Elle est prévenue par l'administration de chélateur du fer : Desféral (sous cutanée) ou Feriprox (per os).

TESTEZ VOS CONNAISSANCES

1. Quels sont les tests réalisés sur les dons de sang ?
1. Quelles sont les conditions de conservation des produits sanguins labiles ?
2. Quels sont les examens obligatoires avant une transfusion de CGR ?
3. Parmi les affections suivantes responsables d'anémie constitutionnelle, quelle (s) est (sont) celle (s) qui peut (peuvent) se révéler en période néo-natale par un ictère intense?

a. Déficit en G6PD
b. Thalassémie homozygote
c. Thalassémie hétérozygote
d. Sphérocytose
e. Drépanocytose

4. Parmi les causes suivantes d'ictère néo-natal, laquelle (lesquelles) ne s'accompagne (nt) pas d'hyperbilirubinémie non conjuguée ?

a. Sphérocytose héréditaire
b. Ictère simple du nouveau-né
c. Incompatibilité Rh
d. Atrésie des voies biliaires
e. Aucune de ces réponses

5. Parmi les propositions suivantes concernant les anémies par carence martiale du nourrisson, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte (s) ?

a. Elles s'observent le plus souvent au cours du 1er mois de la vie
b. Elles touchent presque exclusivement les anciens prématurés
c. Après l'âge de 5 mois, des hémorragies répétées sont presque toujours en cause
d. Elles se traitent le plus souvent par l'administration d'un sel ferreux per os pendant plusieurs semaines
e. Elles se traitent en règle pendant les 1ers jours par l'administration intra-musculaire d'une préparation de fer injectable

6. Devant une anémie normochrome normocytaire isolée, quel est l'examen à demander en première intention à but diagnostique ?

a. Myélogramme
b. Vitesse de sédimentation
c. Numération des réticulocytes
d. Dosage des hormones thyroïdiennes
e. Créatininémie

7. La découverte d'une anémie hémolytique avec test de Coombs direct positif de type IgG :

a. doit faire rechercher une maladie lupique
b. peut précéder l'apparition d'une maladie lupique
c. traduit une affection auto-immune
d. doit faire transfuser du sang déplasmatisé

8. Parmi les propositions suivantes, laquelle est la plus compatible avec le diagnostic d'anémie inflammatoire ?

a. Hb= 6g/dl, VG M=60 fl, rétic=20.000/mm^3
b. Hb= 9g/dl, VGM=110 fl, rétic= 20.000/mm^3
c. Hb= 9g/dl, VGM=80 fl, rétic= 20.000/mm^3
d. Hb= 9g/dl, VGM=95 fl, rétic= 200.000/mm^3
e. Hb= 9g/dl, VGM=110 fl, rétic= 200.000/mm^3

9. Un nourrisson de 18 mois, connu pour être atteint de drépanocytose homozygote, est amené aux urgences pour une asthénie importante. Sa mère vous affirme qu'il mange moins et joue peu depuis quelques jours et qu'il est pâle.

A l'examen, vous trouvez une splénomégalie à l'ombilic. La NFS révèle une Hb à 40g/L, VGM 80fl, plaquettes 120 x 109/L.

a. Quel est votre diagnostic ?
b. Quels examens demandez-vous ?
c. Quel traitement recommandez-vous (perspectives à court terme et à long terme par rapport au tableau actuel) ?

SYNDROMES HEMORRAGIQUES

Pré-test

1. le TP est un test sensible de la fonction hépatocyatire
2. le TCA est allongé par les héparines de bas poids moléculaire
3. l'effet de l'héparine est réversé par la vitamine K
4. les thromboses veineuses profondes peuvent être détectées par le dosage des PDF

1- Conduire l'interrogatoire d'un patient présentant un syndrome hémorragique :

1. Rechercher l'existence d'incidents hémorragiques secondaires à un acte chirurgical ; en particulier après circoncision, extraction dentaire, amygdalectomie. Notions d'hématome de paroi ou réintervention pour évacuer un hématome.
2. Rechercher l'existence d'incidents hémorragiques spontanés: ecchymoses , hématomes , épistaxis , gingivorragies, ménorragies, hémarthroses.
3. Rechercher l'existence d'un syndrome hémorragique familial.
4. Les signes hémorragiques sont-ils augmentés par l 'aspirine?
5. Le malade a-t-il des antécédents d'ictère, de maladie hépatique, d'hémopathie, d'insuffisance rénale?

6. Reçoit-il des médications qui peuvent causer un problème hémorragique. Nombreux médicaments peuvent contribuer au saignement: Pénicillines semi-synthétiques, inhibiteurs calciques, céphalosporines, dipyridamole, thiazides, quinidine, chlorpromazine, INH, rifampicine, méthyldopa, phénytoine, barbituriques, aspirine, anti-inflammatoires non stéroidiens, diurétiques, allopurinol, TMP/SMX, héparine, coumadine
7. Chez le jeune enfant, qui le plus souvent n'a jamais été opéré, et chez le sujet inconscient, ne pas hésiter à demander un bilan d'hémostase en cas de doute.

2- Distinguer une anomalie plaquettaire d'une anomalie de la coagulation :

1. Anomalies plaquettaires : les hémorragies surviennent généralement immédiatement après un traumatisme. Le saignement prédomine à la peau, aux muqueuses (nez, bouche, utérus, tube digestif, voies urinaires). Il s'agit de pétéchies (<3 mm) ou d'ecchymoses (>3 mm).
2. Anomalies de la coagulation : Le saignement est "profond" (espaces articulaires, muscles, espaces rétropéritonéaux) sous forme d'hématomes et d'hémarthroses. Mais aussi au niveau des muqueuses.

3- Rechercher les signes physiques en faveur d'une cause spécifique

1. Anomalies vasculaires : Syndrôme de Cushing, syndrôme de Marfan , Télangiectasies de la maladie de Rendu-Osler, laxité ligamentaire de la maladie d'Ehlers Danlos, purpura sénile, pétéchies secondaires à des efforts de toux , purpura "palpable" des vascularites

2. Anomalies plaquettaires : splénomégalie en faveur d'une destruction plaquettaire ; d'une hématopoïèse extra-médullaire.

Les hémorragies digestives, urinaires ou gynécologiques isolées doivent faire rechercher une cause locale de saignement.

4- Apprécier le retentissement clinique du syndrôme hémorragique :

1. examen cardio-vasculaire : pouls ; tension
2. recherche de signes cliniques de gravité d'un purpura plaquettaire : caractère extensif du purpura, bulles hémorragiques buccales, hémorragies rétiniennes au fond d'œil
3. recherche de signes cliniques de gravité d'un hématome : hématome du psoas, h. comprimant un paquet vasculo-nerveux, h. du plancher buccal ou rétro-orbitaire.

5- **Citer les anomalies cliniques qui justifient la prescription en urgence d'un bilan d'hémostase**

1. Tout syndrome hémorragique pluri-focal d'apparition récente
2. Saignement en nappe, obstétrical ou chirurgical
3. Hémarthrose spontanée.

6- Citer les tests de coagulation à prescrire en 1ère intention dans un but diagnostique :

1. NFS plaquettes
2. Temps de Quick ou taux de Prothrombine
3. TCA
4. Fibrinogène
5. PDF et Dimères D

- PDF= Produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine. Ils signent la fibrinolyse et la fibrinogénolyse. Elevés dans la CIVD mais aussi, traumatismes et états inflammatoires

- D dimères = PDF spécifique de la fibrine stable. Ils signent l'activation de la coagulation. Présent chez la plupart des individus avec traumas, cancers

- Pour les D dimères, 2 techniques de sensibilité différente :

i. Technique au Latex : Peu sensible. Adapté au bilan de CIVD. Non adapté à l'exclusion de la thrombose veineuse profonde N< 0.5 µg/ml

ii. Technique immunoenzymatique ELISA : Sensible. Adapté à l'exclusion des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire (bonne valeur prédictive négative). N< 500 ng/ml

7- **Citer les conditions de prélèvement sanguin pour l'exploration de la coagulation**

- garrot posé peu de temps
- ponction veineuse franche
- « premières gouttes » à éliminer. Si possible, ne pas prélever en premier
- rapport anticoagulant/sang correct : 9 ml de sang pour 1 ml de citrate
- hématocrite normal (> 30% et < 56%)
- transport entre 10 et 25°C
- délai entre prélèvement et analyse < 2 heures

8- Interpréter les résultats d'un bilan d'hémostase d'orientation fait à l'aide des tests suivants : numération des plaquettes, TS, temps de prothrombine (TP) et temps de céphaline activée (TCA)

1. Les valeurs normales d'un bilan d'hémostase sont :

a. Plaquettes : 150 à 400 G/L

b. Temps de Quick (TP = Taux de Prothrombine): > 70 $\pm$ 5 %

c. Temps de Céphaline Activée (TCA) jusqu'à 1.2 fois (adulte) à 1.3 (enfant) le temps du témoin. En général : N **<** temps témoin + 10 sec. Temps témoin = environ 32 sec.

2. Les modifications du bilan d'hémostase, même si elles restent dans les limites de normalité indiquées ci-dessus, doivent toujours s'interpréter en fonction du contexte clinique et des données de l'interrogatoire mentionnées ci-dessus. Elles peuvent en effet, être le reflet d'une authentique maladie hémorragique constitutionnelle qui peut s'exprimer à l'occasion d'un acte vulnérant.

3. Un temps de Quick normal et un allongement du temps de céphaline activée oriente vers un déficit en l'un des facteurs de la voie endogène de la coagulation ou un anticoagulant circulant de type lupique.

4. Un allongement du temps de Quick (abaissement du taux de prothrombine) s'accompagne souvent d'un allongement du TCA ; voir question suivante.

9- Citer les limites du temps de saignement (TS) ; quand faut-il le faire ?

a. Le TS est un examen peu sensible, peu reproductible, soumis à de très nombreuses causes d'erreurs.

b. Le TS devrait toujours être pratiqué par la méthode d' IVY, à l'avant-bras : temps normal < 10 min.

c. Le TS n'est pas ou peu prédictif du risque hémorragique spontané ou provoqué.

d. Le TS n'est pas un examen de première intention. Il faut le réserver à l'exploration d'un syndrome hémorragique non expliqué par une anomalie de la coagulation (TP et TCA normaux) ou une thrombopénie. Un allongement du TS oriente alors vers une anomalie de l'hémostase primaire dont la caractérisation nécessite des examens spécialisés.

10-Enumérer les principales causes d'un allongement du temps de saignement (TS)

a. Thrombopénie : ne pas faire de temps de saignement si la numération des plaquettes est inférieure à 80 G/L : il sera très allongé et l'hémorragie sera importante.
b. Prise d'un médicament inhibant les fonctions plaquettaires, en particulier l'aspirine qui a un effet anti-agrégant prolongé après prise unique (au moins 4 jours).
c. Toute baisse importante de l'hématocrite (<35 %), en particulier au cours de l'insuffisance rénale chronique non traitée par l'érythropoïétine.
d. La maladie de Willebrand typique.
e. Les thrombopathies acquises au cours des hémopathies ou les thrombopathies constitutionnelles, diagnostic exceptionnel.

11- Décrire les causes des anomalies plaquettaires et leurs traitements

Les anomalies plaquettaires peuvent être qualitatives ou quantitatives.

1. Anomalies qualitatives

a. Maladie de Von Willebrand:

Environ 5 par million de personnes en Tunisie. Diminution de l'adhésion plaquettaire et du facteur anti-hémophilique VIII:C (le facteur Willebrand étant porteur du facteur VIII:C). 3 types :

iii. type 1 : déficit quantitatif
iv. type 2 : déficit qualitatif
v. type 3 : déficit total

Biologie : ↑TS, ↑TCA, ↓ facteur VIII, ↓ facteur Willebrand. Le niveau du facteur Willebrand étant variable dans le temps chez un même patient, on peut être amené à répéter les dosages.

Traitement : Cryoprécipité (1000 à 1250 unités de facteur VIII:C, généralement 10 poches). Une perfusion est suffisante pour arrêter un saignement modéré. Si le saignement persiste répéter la perfusion 12 heures après. La Desmopressine (MINIRIN) est également utilisée dans le type 1. Si aucune de ces modalités n'est efficace, considérer la transfusion de plaquettes.

b. Défaut d'agrégation: Thrombasthénie de Glanzmann: Rare
c. Défaut d'activation des plaquettes : Ingestion d 'Aspirine ou d'AINS, fortes doses de Pénicilline. Traitement : transfusion de plaquettes.

2. Anomalies quantitatives

Thrombopénies ou thrombocytoses.

a- Thrombopénies : Plaquettes < 150.000/ml. Dues à une **réduction de la production**, **séquestration splénique**, ou **augmentation de la destruction plaquettaire**. Considérer aussi le **HELLP** syndrome et la pré-éclampsie chez la femme enceinte.

Réduction de la production: Carence vitaminique, aplasie médullaire, métastase médullaire ou myélofibrose, médicamenteuse ou toxique (alcool, oestrogènes, thiazides, cytotoxiques), infectieuse (septicémie, SIDA, EBV, paludisme…)
Séquestration splénique secondaire à une hypertension portale (ex. cirrhose), syndrome myéloprolifératif
Augmentation de la destruction plaquettaire

- Destruction immunologique : bactérienne ou virale, médicamenteuse (sulfamides, INH, hypnotiques, digoxine, méthyldopa, héparine), purpura thrombopénique idiopathique (PTI):

- Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) : du à la production d'anticorps anti-plaquettes. Etiologie : Fréquemment précédé d'une infection des voies aériennes supérieures ou d'infection virale. Epidémiologie : Plus fréquent chez la femme, surtout avec dysthyroïdie. Clinique : Purpura pétéchial, et muqueux (gingivorragies, hyperménorrhée..). Diagnostic : Par la ponction de moelle qui montre une hyperplasie mégacaryocytaire. Présence d'anticorps anti-plaquettes (90% sensitivité mais 25% spécificité), non nécessaire au diagnostic. Traitement : Abstention si pas de saignement muqueux. 70% des enfants guérissent en 4 à 6 semaines. Les transfusions de plaquettes sont inutiles car elles seront détruites au même titre que celles du malade. Mais peuvent être justifiées pour tenter d'arrêter un saignement aigu. Corticoides : indiqués si saignement ou thrombopénie <20,000. Prednisone 1 à 2 mg/kg/j ou methylprednisolone 1 g/j X 3 jours. Réponse en 2 à 3 semaines. IgG intra-veineuses augmentent transitoirement les plaquettes (1 à 2 mg/kg IV X 2 jours). Anti-D (comme pour la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né : 250UI/kg en une dose ou en doses fractionnées). Splénectomie pour les patients saignant et résistant aux autres traitements. Autres options : Danazol, vincristine/vinblastine, cyclophosphamide et Imurel.

- Destruction non immunologique : vascularite, CIVD, PTT, Syndrome hémolytique urémique et prothèses valvulaires.

Coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) Etiologie : complications obstétricales (avortement...), infections (particulièrement à Gram négatif avec libération d'endotoxine) ; cancers (adénocarcinome du pancréas et de la prostate, leucémies aigues) ; traumas crâniens, chirurgie prostatique, morsures de vipères… Clinique : - Forme aiguë : Hémorragies sévéres avec baisse de tous les facteurs de la coagulation. Forme subaiguë : accidents thromboemboliques (thromboses profondes, AVC, infarctus des extrémités). Biologie : élévation du TP/INR, thrombopénie, hypofibrinogénémie, élévation des PDF et dimères D. Présence de schizocytes. Traitement : Traiter la cause en 1er. Si pas de complications (pas de saignement ou de thrombose), pas besoin d'instituer un traitement substitutif. - *Pour les complications hémorragiques*, transfuser des plaquettes + du cryoprécipité ou du PFC pour remplacer les facteurs de coagulation. Maintenir le taux de fibrinogène à 1 ou 1.5 g/l et les taux des autres facteurs au-dessus de 50%. - *Pour les complications thrombotiques* : utiliser l'héparine à 500 U/h (environ 5 à 10 U/kg/h) après un bolus de 500 à 1000 U. L'héparine doit être

suivie en 2 à 3 heures d'une perfusion de PFC. Considérer l'augmentation de la dose d'héparine à 750 –1000U /h après l'administration de PFC.

- **Thrombocytoses** Plaquettes > 500.000/ml.
  Etiologie: Syndromes myéloprolifératifs (polyglobulie, LMC, myélofibrose et Thrombocytémie). Dans ces syndromes les plaquettes ont des anomalies fonctionnelles conduisant à des hémorragies, bien qu'il y ait également un risque thrombotique. Dans les thrombocytoses réactionnelles (cancer, inflammation, anémie sidéropénique, etc.) la fonction conservée des plaquettes conduit à des thromboses. Traitement des hémorragies par des transfusions de plaquettes pour amener le pool des plaquettes normales à 50.000/ml (généralement 6 poches). La chimiothérapie du syndrome myéloprolifératif peut être utile.

12- Décrire les principales causes d'un allongement du TP et les examens à faire pratiquer

1. Le **taux de Prothrombine** explore les facteurs VII, X, V, II et I, c'est-à-dire la **voie exogène** de la coagulation.
2. Pour faire le diagnostic d'un allongement du TP, il faut doser spécifiquement les facteurs qu'il explore et connaître le contexte clinique dans lequel l'examen est demandé.
3. Les causes les plus fréquentes d'allongement sont acquises :
- L'insuffisance hépato-cellulaire : déficit de tous les facteurs, en particulier les facteurs V et I (fibrinogène)
- Le déficit en vitamine K (ou traitement anti-vitamine K) : déficit en VII, X, II ; les facteurs V et I restent normaux.
- La coagulation intra-vasculaire disséminée
- L' antibiothérapie à large spectre.
- Les Malabsorptions
- Un déficit isolé en facteur de coagulation évoque une origine congénitale.

13- Etablir le diagnostic différentiel entre hypovitaminose K et déficit hépatocellulaire sur un bilan d'hémostase

Voir ci-dessus.

14- Traiter les allongements du TP

1. **Déficit en vitamine K** :

- Hémorragie sévère : Plasma Frais Congelé (PFC) 15 ml /kg puis 5 à 8 ml/kg toutes les 8 à 12 heures.
- Déficits minimes : 10 à 15 mg IV ou S/C de 1 à 3 jours. L'administration de vitamine K peut rendre l'anticoagulation aux anti-vitamine K difficile pour plusieurs jours.

2. Insuffisance hépato-cellulaire

- PFC
- Vitamine K 10 à 15 mg IV ou S/C de 1 à 3 jours.

3. **Surdosage d'anti-vitamine K**

- Ne pas traiter l'INR. Si l' INR < 9 et le patient a un faible risque hémorragique, observation et suspension de l'anti-vitamine K pour une ou deux doses. Réponse en 24 à 48 heures. Alternativement : pour un INR < 9, donner 1 à 2.5 mg PO de vitamine K. Si INR > 9, donner 3 à 5 mg PO de vitamine K. Si INR > 20, donner 10 mg IV de vitamine K
- En cas de saignement : Vitamine K et PFC.

15- Décrire les principales causes d'un allongement du TCA et les examens à faire pratiquer

1. Le **TCA** explore les facteurs XII, XI, IX, VIII, X, V, II et I c'est-à-dire la **voie endogène** de la coagulation.
2. Pour faire le diagnostic d'un allongement du TCA, il faut faire un temps de Prothrombine et dans certains cas doser les facteurs de coagulation qu'il explore.
3. De nombreuses causes sont susceptibles d'allonger le TCA. Cet allongement peut être la conséquence :

- D'un traitement anticoagulant par l'héparine, essentiellement l'héparine standard mais aussi à un moindre degré les HBPM. Dans ce cas, le temps de thrombine est allongé.
- D'un anti-coagulant circulant (ex. lupus) : dans ce cas, il n'est pas corrigé par l'adjonction de plasma témoin au plasma testé
- D'un déficit isolé et constitutionnel en l'un des facteurs qu'il explore (ex. hémophilie): dans ce cas, il est corrigé par l'adjonction de plasma témoin.
- D'une contamination involontaire du prélèvement par de l'héparine : cause d'erreur fréquente.

Un allongement du TCA peut paradoxalement comporter un risque thrombotique. (ex. syndrôme des anticorps anti-phospholipides).

16- Citer les produits disponibles pour corriger les allongements du TCA

1- Plasma Frais Congelé (PFC) contient tous les facteurs de la coagulation à des concentrations presque normales. Utile pour les patients atteints d'insuffisance hépatocytaire qui ont des déficits multiples en facteurs de la coagulation. Décongélation en 30 minutes environ. Commencer par une poche. Rajouter si TCA reste allongé.

2- Cryoprécipité : contient les facteurs VIII, vWF, et le fibrinogène. Traitemernt de choix de la maladie de Willebrand si les concentrés de facteur VIII ne sont pas disponibles. Contient 100 unités de facteur VIII par poche.

3- Concentré de facteur VIII. Poudre lyophilisée préparée à partir de plusieurs dons de sang (OCTACLOT).

4- Facteur VIII produit par génie génétique. Pas de risque viral. Coûteux.

5- PPSB. Concentré de complexe prothrombinique : contient 500 à 1000 UI de facteurs X et IX.

17- Décrire le traitement des hémophilies

1- Hémophilie A.

Les signes sont les mêmes dans les 2 hémophilies. Selon l'intensité du déficit, on distingue

Sévérité	Taux du facteur anti-hémophilique	Hémorragie spontanée	Hémorragie traumatique
majeure	**<1 %**	habituelle	toujours
modérée	**2 – 5 %**	inhabituelle	toujours
mineure	**> 5% <25 %**	rare	habituelle
fruste	**25 -50%**	jamais	inhabituelle

Déficit en facteur VIII, Récessive liée à l'X. TCA allongé mais TP normal . Diagnostic par le dosage du facteur VIII. Traitement : - H*émorragies mineures*, ecchymoses superficielles, hématurie non traumatique : pas de traitement. Trauma crânien : traitement prophylactique indispensable. - *Hémarthroses non compliquées,* hématomes sans caractère de gravité, hématurie traumatique : perfusion de facteur VIII pour obtenir un taux de 25 à 75% pour 72h minimum. – *Hémorragies menaçant le pronostic vital* et hématomes avec caractère de gravité : perfusion de facteur VIII pour obtenir un taux >50% pour 2 semaines. Si l'hémophilie est modérée (facteur VIII >5%) : La Desmopressine (Minirin) 0.3mg/kg dans 50 ml de sérum salé en IV en 15 à 30 min est suffisante pour la chirurgie mineure. L'acide epsilon-amino-caproique (Capramol) 75mg/kg PO toutes les 6 heures doit être utilisé pour prévenir la fibrinolyse. Autre alternative : l'acide tranexamique (Exacyl) 25mg/kg toutes les 8 heures.

2- Hémophilie B. Déficit en facteur IX, Récessive liée à l'X. TCA allongé mais TP normal . Diagnostic par le dosage du facteur IX. Traitement : - H*émorragies mineures* peuvent être traitées par du PFC. – *Hémorragies majeures* traitées par du PPSB 20 à 30 U/kg/12h.

18- Connaître les gestes et les traitements à éviter chez un hémophile ou un patient porteur d'une maladie de Willebrand

- Tout acte vulnérant peut nécessiter une correction de l'anomalie : demander l'avis d'un spécialiste
- Proscrire toute injection IM ; les sous-cutanées (vaccinations) sont possibles.
- Ne pas prescrire d'anticoagulant ou d'antiagrégant plaquettaire, notamment de l'aspirine. Demander l'avis d'un spécialiste en cas de doute.

19- Décrire le traitement des surdosages à l'héparine

Le traitement est le ***sulfate de protamine*** qui forme avec l'héparine un complexe inactif. 1 mg de protamine neutralise 90 à 115 U d'héparine. Calculer la dose et l'administrer en 10 min. Ne pas dépasser 50 mg. La demi-vie de l'héparine étant 30 à 180 min, le besoin en protamine diminuera rapidement avec le temps. ***Administrer lentement pour prévenir l'hypotension. La protamine est un anticoagulant quand elle n'est pas complexée à l'héparine. Il importe donc de respecter la dose.***

20- Citer les causes et les traitements des hémorragies d'origine vasculaire

1- Paraprotéinémies : Cryoglobuline, myélome, macroglobulinémie. Traitement : Plasmaphérèse et transfusion plaquettaire.

2- Purpura thrombotique thrombopénique (PTT) : dû à un inhibiteur de la protéase scindant le facteur vW. Critères diagnostiques : anémie hémolytique microangiopathique (schizocytes au frottis sanguin) avec ↑ LDH, fièvre, insuffisance rénale et troubles neurologiques et/ou mentaux. Etiologie : héréditaire ou causé par la Ticlopidine (TICLID). Epidémiologie : se voit entre 10 et 40 ans. Possible en post-partum. Diagnostic : Biopsie vasculaire et présentation clinique. Pronostic : Mortalité 5%, meilleur que dans le passé. Rechute dans 40%. Traitement : Le plus efficace = les échanges plasmatiques. 40 ml/kg/j jusqu'à remontée des plaquettes au-dessus de 100.000. Transfuser si Hb < 6 g ou patient symptomatique.

3- Syndrome hémolytique et urémique : dû à l'absence d' inhibiteur de la protéase scindant le facteur vW. Critères diagnostiques : Thrombopénie, fièvre, anémie hémolytique microangiopathique, hypertension artérielle, insuffisance rénale aiguë. Etiologie: - Bactérienne : Dans certains cas, syndrôme induit par une diarrhée à *Escherichia Coli* O157:H7**.** Le traitement de l'*E. Coli* O157:H7 à l'Amoxycilline augmenterait l'incidence chez l'enfant. Autres germes en cause *:*

Shigella, Staphylococcus, autres sous types d' *E. coli.* – Médicamenteuse et autres : Chimiothérapie, ticlopidine, contraceptifs oraux ; HIV ; glomérulonéphrite ; vascularites ; cancers. Epidémiologie : Enfants, femmes enceintes et post-partum. Pronostic : 5% mortalité. Traitement : voir PTT.

4- Purpura Schönlein-Henoch : Vascularite à IgA. Etiologie: Infection streptococcique et infections des voies aériennes supérieures. Epidémiologie : Enfants entre 4 et 11 ans. Diagnostic : Purpura des membres inférieurs, arthralgies, coliques abdominales, vomissements, diarrhées et hématurie. Traitement : Aspirine et corticoïdes utilisés pour les arthralgies et les signes digestifs respectivement. Les corticoïdes ne changent pas l'évolution de l'atteinte rénale, mais peuvent être donnés (prednisone 1 mg/kg/j).

5- Divers : LED, PAR, Syndrome de Sjögren, Amylose.

Points essentiels

1. Les maladies hémorragiques héréditaires les plus fréquentes sont les hémophilies A et B, toutes les 2 transmises selon le mode récessif lié au sexe

2. Tous les autres déficits en facteur de coagulation sont transmis selon le mode autosomal récessif et sont donc très rares

3. Les troubles hémorragiques acquis les plus fréquents sont dus aux maladies du foie et à la CIVD

4. Des hémorragies iatrogènes peuvent être dues à des traitements anti-coagulants et aux anti-agrégants plaquettaires

5. La vitamine K est indispensable à la synthèse des facteurs II, VII, IX, X et des protéines C et S. Un déficit en vitamine K entraîne une diminution de synthèse de ces facteurs et des hémorragies

6. Beaucoup de médicaments inhibent les fonctions plaquettaires. Ils sont rarement à l'origine d'hémorragie mais ils peuvent aggraver le risque hémorragique chez les malades ayant un trouble de l'hémostase

Testez vos connaissances

- Quel est le délai moyen d'action de la vitamine K administrée enIV dans le traitement de l'hypovitaminose K ?
  - 5 minutes
  - 1 heure
  - 5 heures
  - 12 heures
  - 7 jours

- Quel est le facteur de la coagulation abaissée dans l'insuffisance hépatocytaire et normal dans l'hypovitaminose K ?
  - II
  - III
  - IV
  - V
  - VII

- Parmi les critères suivants,indiquez celui qui ne fait pas partie du tableau habituel du purpura thrombopénique idiopathique
  - la thrombopénie est la seule anomalie de l'h émogramme
  - présence d'une splénomégalie

- augmentation du nombre de mégacaryocutes médullaires
- présence d'un taux augmenté d'IgG à la surface des plaquettes :;

- Tous les facteurs suivants sont diminués au cours d'un traitement par les antivitamines K, sauf un. Lequel
- II
- V
- VII
- IX
- X

- Le purpura rhumatoïde est caractérisé par :
- un purpura pétéchial des membres inférieurs
- des syndromes abdominaux parfois pseudo-chirurgicaux
- des arthralgies des grosses articulations
- une néphropathie glomérulaire
- des hémarthroses

- Dans la (les)quelle(s) des maladies suivantes le nombre de plaquettes est-il diminué:;
- Maladie de Willebrand de type I
- Aplasie médullaire
- Hypovitaminose K
- Coagulatio intra-vasculaire disséminée

- Au cours du purpura thrombopénique idiopathique, on constate les éléments suivants,
- Une anomalie de l'agrégation plaquettaire
- Un allongement du temps de saignement
- Un allongement du TCA K
- Un myélogramme riche en mégacaryocytes

- Les signes évocateurs d'un purpura thrombopénique peuvent être
- les pétéchies cutanées et bulles hémorragiques diffuses
- les ecchymoses
- les hémorragies viscérales
- les taches urticariennes

- Dans l'hémophilie A, l'exploration biologique met en évidence
- temps de Quick normal
- temps de céphaline avec activateur fortement allongé
- temps de thrombine normal

- facteur VIII inférieur à 10%, mais supérieur à 5%

- Dans la descendance d'un hémophile et d'une femme non conductrice
- les garçons sont tous hémophiles
- toutes les filles sont conductrices
- la moitié des filles sont conductrices
- les garçons sont tous indemnes

- Parmi les médicaments suivants, lequel (lesquels) peuvent être responsable de thrombopénie immuno-allergique
- aspirine
- héparine
- rifadine (rifampicine)
- paracétamol

- la présence d'un purpura vasculaire se rencontre au cours de :
- septicémie à méningocoque
- aplasie médullaire
- endocardite d'Osler
- hémophilie
- purpura rhumatoïde

- Un garçon est atteint d'hémophilie, cette affection peut génétiquement se retrouver chez
- son frère
- son père
- son grand-père maternel
- le fils d'un oncle maternel
- le fils d'une tante maternelle

- L'une des anomalies suivantes est commune à l'hémophilie et à la maldie de Willebrand. Laquelle ?
- Allongement du temps de saignement
- Défaut d'agrégation plaquettaire à la ristocétine
- Diminution d'activité coagulante du facteur VIII (VIIIc)
- Diminution de l'antigène lié au facteur VIII (VIII R Ag)
- Allongement du temps de thrombine

- Parmi les examens suivants, lequel (lesquels) doit-on demander en première intention pour orienter le diagnostic d'une thrombopénie isolée à 20 000 /mm3 (GR et GB normaux)
- myélogramme
- échographie splénique
- étude de la coagulation
- test d'agrégation plaquettaire

- biopsie médullaire

- Un purpura pétéchial et ecchymotique, cutanéo-muqueux doit faire discuter
- une thrombopénie
- une hémophilie
- un déficit en vitamine K
- un déficit en facteur V
- un déficit en facteur Willebrand

- Quel facteur de coagulation voit son activité abaissée en cas d'insuffisance hépato-cellulaire et inchangée en cas de prise d'anti-vitamine K ?
- Facteur anti-hémophilique B IX
- Facteur Stuart X
- Proaccélérine V
- Prothrombine II
- Facteur VII

- Une anomalie sévère de la coagulation plasmatique peut favoriser la survenue des manifestations hémorragiques suivantes, sauf une. Laquelle ?
- Hémarthroses
- Purpura pétéchial
- Hématomes intra-musculaires
- Hématomes du plancher de la bouche
- Hématuries

- Un allongement du temps de saignement avec numération plaquettaire normale peut être expliqué par les circonstances suivantes sauf une. Laquelle ?
- Purpura rhumatoïde
- Prise d'acide acétyl-salicylique
- Thrombopathie constitutionnelle
- Dysglobulinémie monoclonale
- Insuffisance rénale

- L'administration parentérale de vitamine K peut normaliser le temps de Quick quand l'allongement est dû à,
- hépatite virale
- ictère par obstruction de la voie biliaire principale
- déficit constitutionnel en facteur VII
- cirrhose du foie
- intoxication par le Sintrom

- Votre malade a un allongement du temps de Quick. Sur le conseil du spécialiaiste, vous faites pratiquer un dosage différentiel des facteurs du complexe prothrombinique. Quelles affections faut-il suspecter dans les éventualités suivantes :
  - un seul facteur est déficient

    a1. un déficit congénital
    a2. un déficit acquis

  - plusieurs facteurs sont déficients ; il faut suspecter

    b1. un déficit congénital
    b2. un déficit acquis
    b3. la possibilité d'un traitement anticoagulant
    b4. une mauvaise absorption de la vitamine K
    b5. une insuffisance hépatocellulaire

  - tous les facteurs du complexe prothrombinique sont normaux, il peut s'agir :

    c1. de la présence d'un anticoagulant circulant
    c2. d'un trouble portant sur le fibrinogène

- Chez un enfant de 10 ans, ayant un purpura thrombopénique aigu post-infectieux (plaquettes à 10.000/mm3), le traitement de première intention est :
  - la corticothérapie
  - les immunosuppresseurs
  - le Danatrol
  - les immunoglobulines intra-veineuses
  - la colchicine

- Un purpura thrombopénique auto-immun s'observe au cours
  - du lupus érythémateux disséminé I
  - de l'insuffisance médullaire
  - de l'hépatite chronique active
  - des cancers digestifs
  - du syndrome d'immunodéficience acquise

- Au cours de l'hémophilie, un seul parmi les examens biologiques suivants est anormal. Lequel?
  - Temps de saignement
  - Numération plaquettaire
  - Temps de Quick
  - Temps de céphaline activée
  - Taux du fibrinogène

- La (les) cause(s) de la coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) est (sont) :

- L'hémolyse par incompatibilité érythrocyatire
- La leucémie aiguë promyélocytaire
- Le diabète sucré compliqué
- Les septicémies à bacille Gram négatif
- L'artérite des membres inférieurs

- Répondre par vrai ou faux:

1. l'élément purpurique est une tâche rouge qui s'efface à la pression

2. Les lésions purpuriques disparaissent toujours sans laisser de cicatrices

3. Il existe des purpuras sans diminution du nombre de plaquettes

4. L'hémostase primaire peut être anormale (temps de saignement allongé) en l'absence d'une thrombopénie et d'un déficit en facteur Willebrand

5. L'hémorragie cutanéo-muqueuse des thrombopénies est spontanée et sa sévérité est grossièrement proportionnelle au degré de la thrombopénie

6. Le purpura rhumatoïde est toujours de bon pronostic

7. Un temps de saignement normal peut s'observer chez un malade qui saigne abondamment et fréquemment

8. Le temps de saignement permet de distinguer entre thrombopénie et thrombopathie

9. Un homme bien portant n'ayant jamais saigné peut avoir un temps de saignement allongé

10. Un allongement du temps de saignement avec numération des plaquettes normale peut être en rapport avec une anémie sévère (hémoglobine 8g/dl