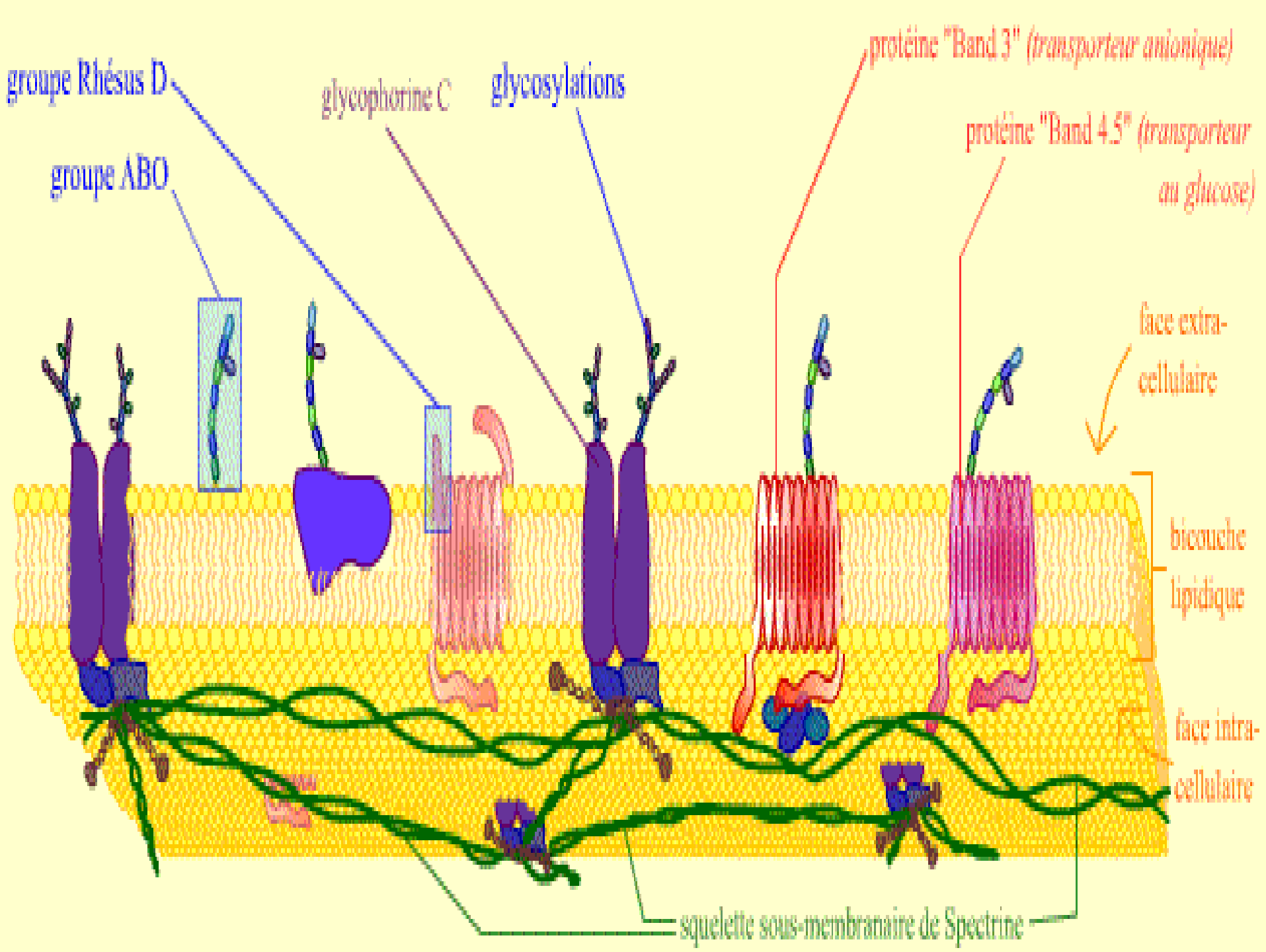


**Première partie du cours
immunohématologie
Master 2 Biochimie appliquée
CU Ahmed ZABANA de
Relizane**



L'immuno-hématologie ou **immunohématologie** est la science consacrée à l'étude des propriétés antigéniques du sang, des réactions immunologiques correspondantes, et des pathologies qui y sont associées.

Sont ainsi concernés les **groupes sanguins**, le **système HLA**, certaines **pathologies auto-immunes**, les **incompatibilités foeto-maternelles**, les **réactions immuno-allergiques** touchant les éléments figurés du sang, **etc.**

L'immuno-hématologie est donc une partie de la médecine commune à l'hématologie et à l'immunologie.

Les personnes qui s'y consacrent sont des immuno-hématologistes.

LES DYSFONCTIONNEMENTS DU SYSTEME IMMUNITAIRE

INTRODUCTION

Le système immunitaire doit distinguer le soi du non soi.

Lorsque ce n'est plus le cas, des maladies chroniques peuvent s'installer ou bien le système immunitaire peut se retourner contre l'organisme lui-même et détruire certains organes ou induire des dysfonctionnements à l'origine des *maladies auto-immunes*.

De nos jours plusieurs méthodes ont été développées pour renforcer les capacités du système de défense de l'organisme (immunonutrition...)...

I – LES DYSFONCTIONNEMENTS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Elles sont d'origines diverses et peuvent être des allergies ou des maladies auto-immunes.

1- Les allergies

Une ***allergie*** est une réaction exagérée (hypersensibilité) vis-à-vis de certaines substances généralement inoffensives auxquels on donne le nom d'***allergènes***. Les substances responsables d'allergies sont divers on peut citer : **les médicaments, les aliments, les poils, les poussières, les piqûres d'insectes...**

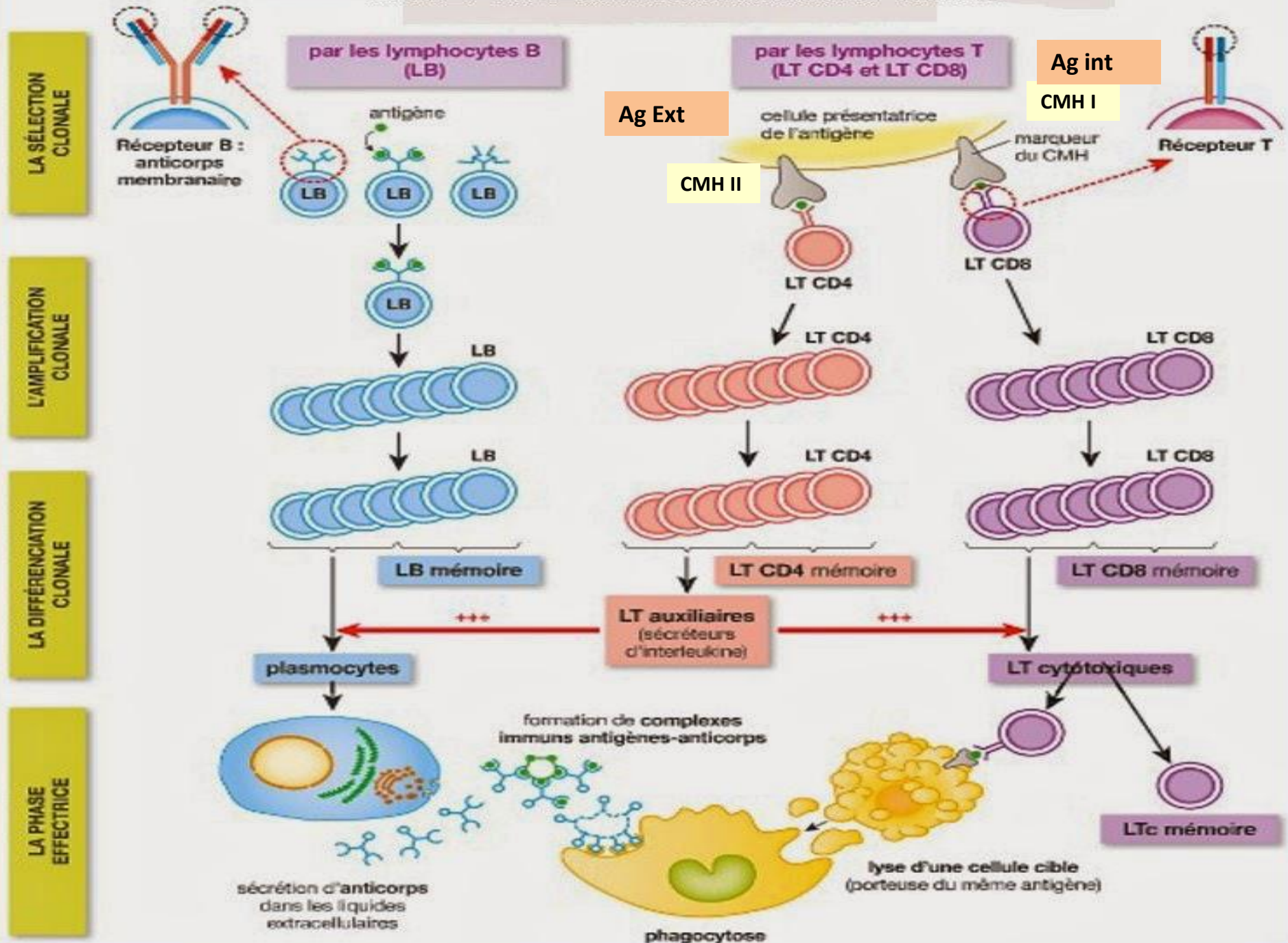
Dans l'allergie immédiate, une classe particulière d'anticorps est en cause : **les immunoglobulines E (Ig E)**.

Produites lors d'un premier contact avec l'allergène, les Ig E n'entraînent pas de pathologie particulière. Elles se fixent sur des cellules particulières, remplies de granulations riches en *histamine* : les **polynucléaires basophiles** (une catégorie de globules blancs) et les **mastocytes** des tissus.

Lors d'un deuxième contact avec l'allergène, les Ig E provoquent la dégranulation immédiate de ces cellules qui libèrent leur **histamine**. C'est elle qui est en grande partie responsable de **l'état inflammatoire**.

Les réactions allergiques sont variées on peut avoir : des vomissements, des démangeaisons, de la toux, des boutons, des œdèmes, la conjonctivite...

LA REPONSE IMMUNITAIRE ADAPTATIVE

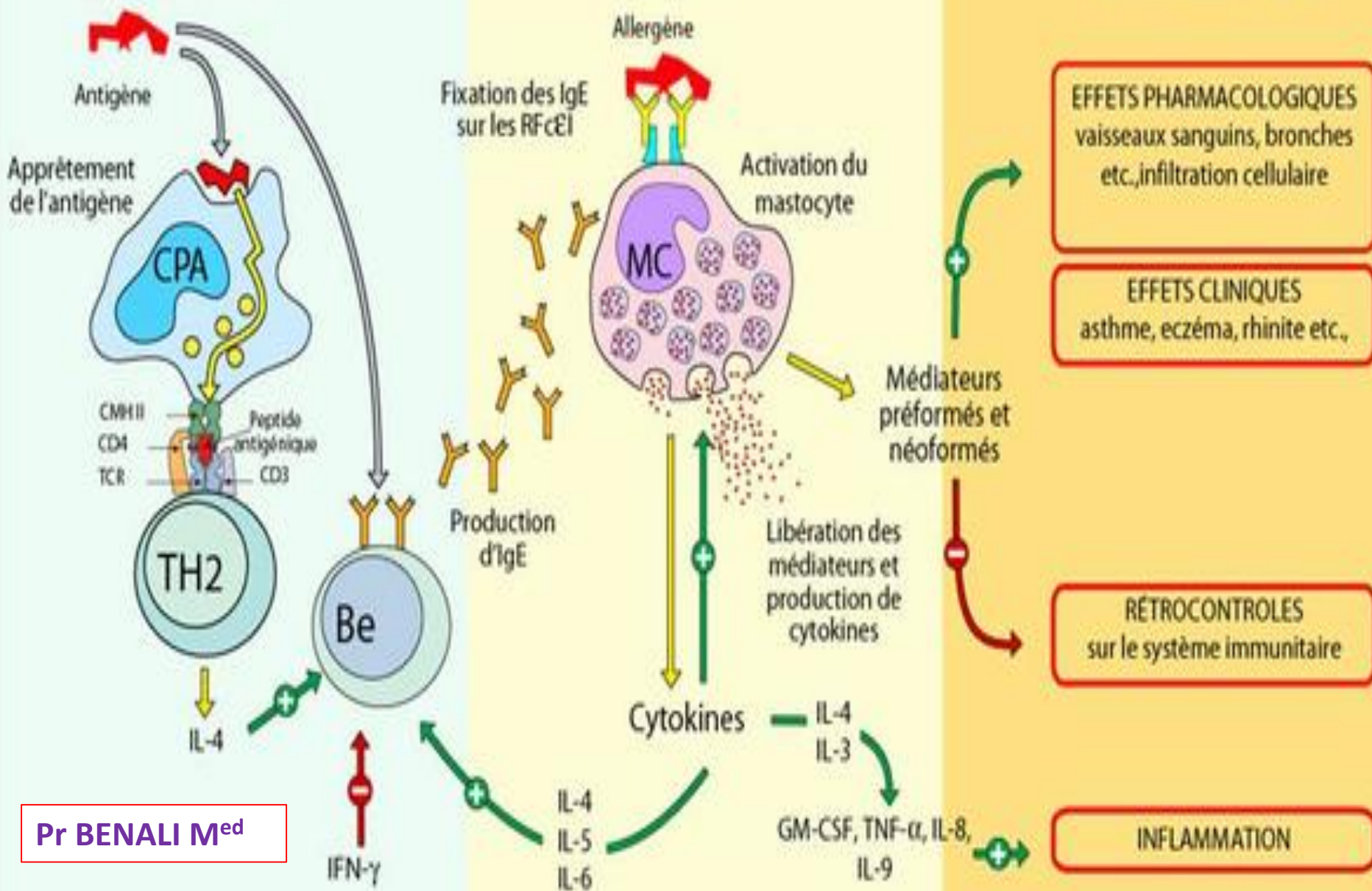


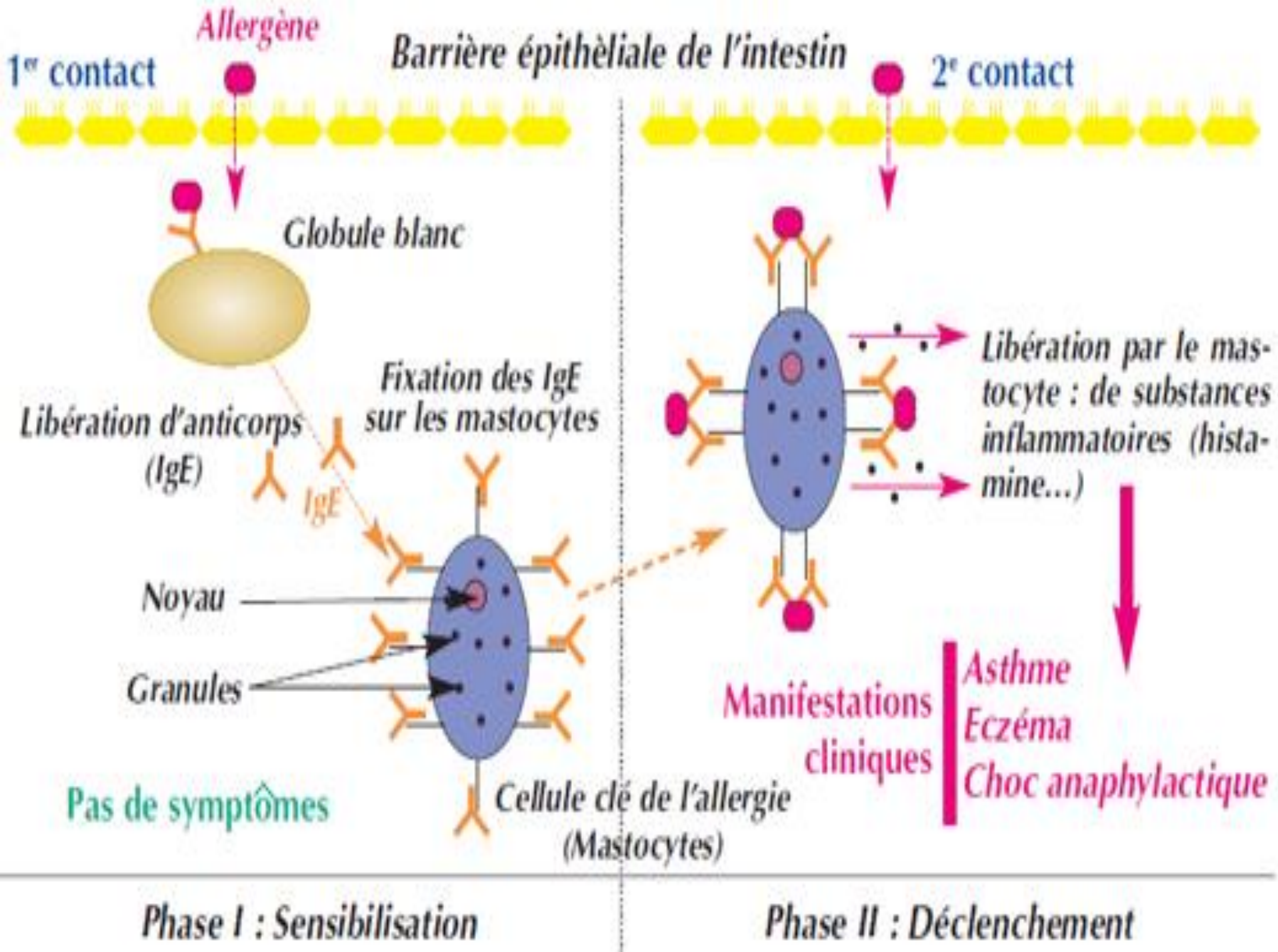
HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE I

SENSIBILISATION

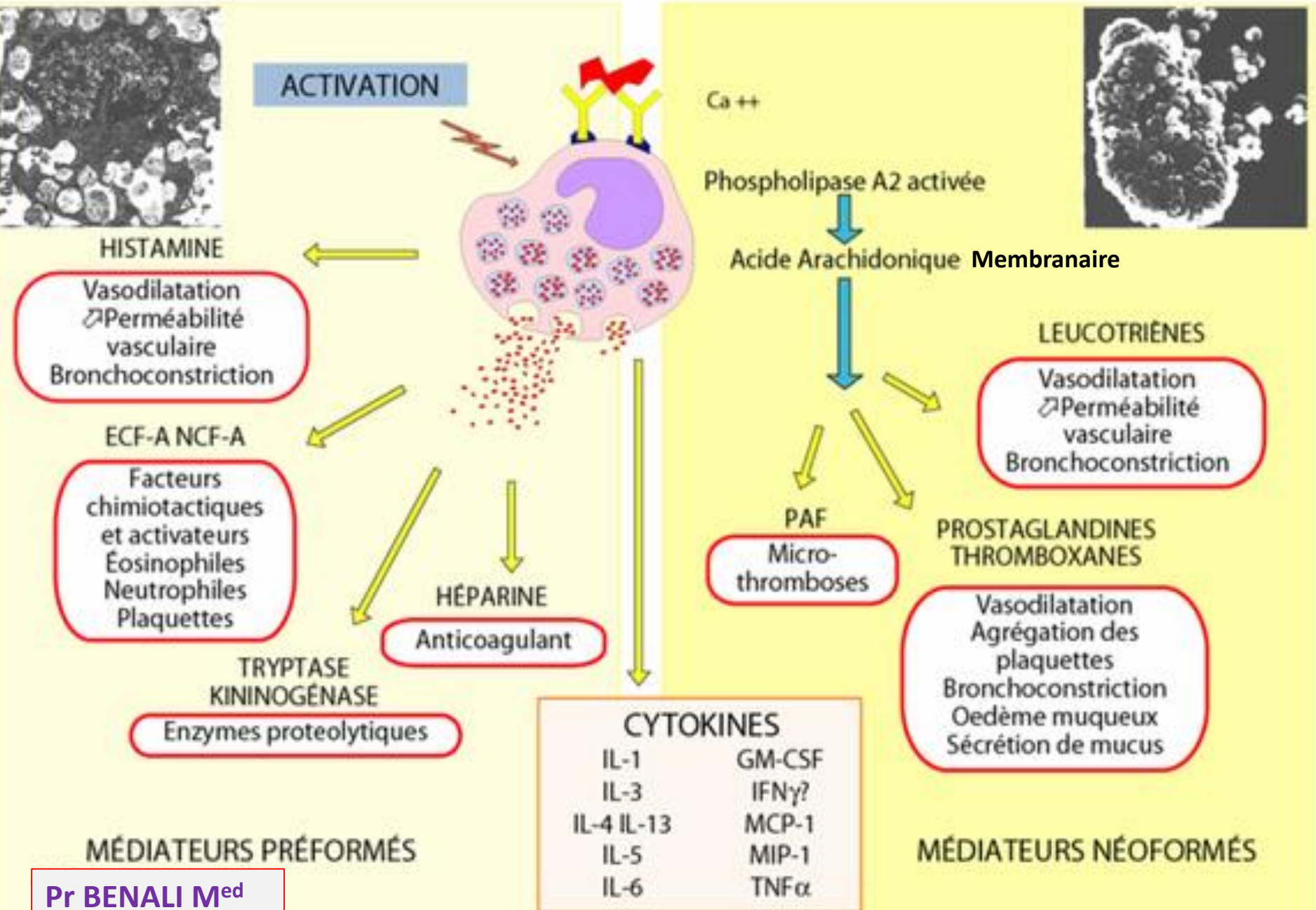
RÉACTION

MANIFESTATIONS





ACTIVATION DU MASTOCYTE (II)



2- Les maladies auto-immunes

Elles s'installent lorsque le système immunitaire ne reconnaît plus comme faisant partie du soi les cellules de l'organisme. Mais au contraire les reconnaît comme étrangères et les élimine.

Une *maladie auto-immune* est causée lorsque le système immunitaire se retourne contre le soi et détruit ces propres cellules, on note dans ce cas la production d'*auto anticorps* (anticorps dirigé contre le soi).

Parmi les maladies auto-immunes on a :

la sclérose en plaques (maladie du système nerveux central (cerveau, nerfs optiques, moelle épinière. Altère la transmission des influx nerveux. **Symptômes très variables** : engourdissement d'un membre, troubles de la vision, sensations de décharge électrique dans un membre ou dans le dos, troubles des mouvements), **l'anémie hémolytique, le diabète juvénile...**

Les causes des maladies auto-immunes sont nombreuses il y a

- Le dérèglement du système de reconnaissance du soi**
- Les facteurs héréditaires**
- Le dérèglement de l'organe cible**
- L'analogie de structure entre l'agent pathogène et une molécule du soi.**

II – LES DÉFICIENCES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

On dit que le système immunitaire est *déficient* lorsque ce dernier est incapable de défendre l'organisme contre les agressions du milieu extérieur. Cette déficience peut être innée ou acquise.

1- La déficience immunitaire innée ou déficience immunitaire naturelle

Certains enfants naissent avec un système immunitaire incapable de défendre leur organisme. Ce type d'enfants doit être conservé dans des enceintes stériles (des bulles) en attendant une greffe de moelle osseuse ou de thymus foetal ; ils sont souvent appelés *bébés-bulles*.

2- La déficience immunitaire acquise

Elle peut survenir à la suite d'une chimiothérapie contre le cancer ou être causé par des agents extérieurs comme les virus (cas du sida)

a) La déficience immunitaire acquise : le sida

Le sida ou ***Syndrome d'Immunodéficience Acquise*** est une infection virale dont l'agent pathogène est le ***VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)***. Ce germe a été découvert en **1983** par le professeur ***MONTAGNIER*** en France, il s'agit d'un ***rétrovirus*** (son matériel génétique est l'ARN). Il est très fragile, détruit par la chaleur, les milieux acides, les antiseptiques courants et ne vit pas longtemps à l'air libre.

b) Mode d'affection du VIH

Le VIH pénètre dans les lymphocytes T4 qui sont considérés comme les chefs d'orchestre du système immunitaire et détourne leur programme génétique à son profit. A l'intérieur de la cellule hôte, le VIH se multiplie et en sort par **bourgeonnement** pour attaquer d'autres LT4. Les LT4 dont le nombre se réduit ne peuvent plus assurer leur fonction. Pour l'organisme malade, la porte est ouverte à toutes les infections et des **maladies opportunistes** comme la **tuberculose**, la **pneumonie** ou le **sarcome de kaposi**, la **candidose**, la **toxoplasmose** s'installent.

NB : Le virus peut aussi rester à l'état latent dans les lymphocytes, dans ce cas, le sujet ne présente aucun symptôme de la maladie ; il est un ***séropositif*** ou ***porteur asymptomatique***.

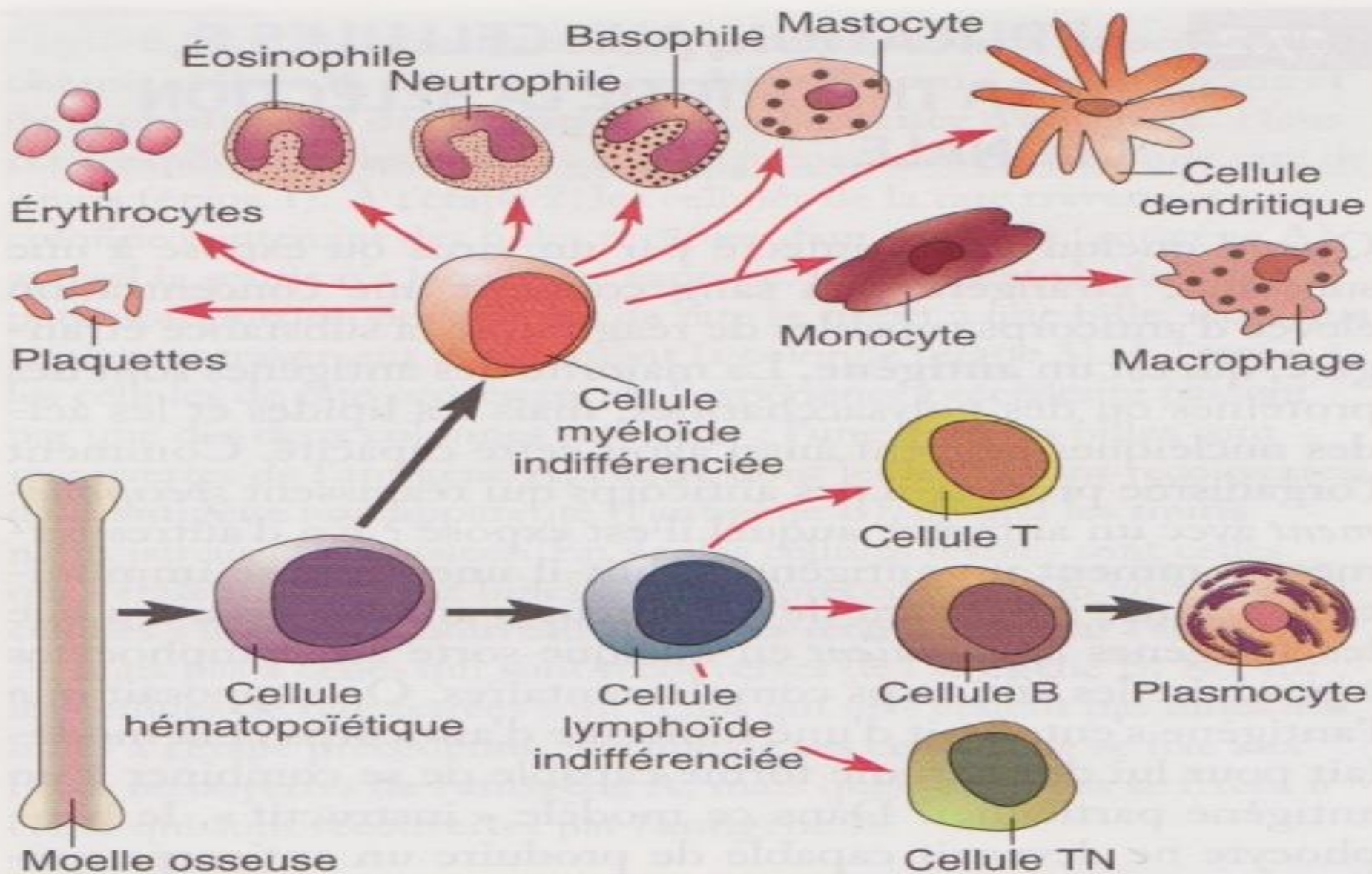
Physiologie et pathologie des cellules sanguines et médullaires

Le sang est un tissu conjonctif liquide formé d'un liquide presque incolore très riche en eau (le plasma) dans lequel baignent des globules rouges, des globules blancs et des thrombocytes.

C'est la moelle osseuse qui produit les cellules sanguines au cours d'un processus appelé hématopoïèse.

En tant que tissu conjonctif, le sang contient des éléments cellulaires et des substances fondamentales, La couleur du sang vient de l'hémoglobine.

Type de cellules	Fonctions principales	Conc. moy. dans sang (cellules/litre)
Globules rouges (érythrocytes)	Transportent O ₂ et CO ₂ (DV≈ 120j)	5 x 10 ¹²
Globules blancs (leucocytes)		
Granulocytes		
Neutrophiles (Leucocytes polynucléés)	• Phagocytent et détruisent les bactéries étrangères	5 x 10 ⁹
Eosinophiles		2 x 10 ⁸
Basophiles	• Détruisent de plus gros parasites et modulent les réactions inflammatoires allergiques	4 x 10 ⁷
Monocytes	• Libèrent l'histamine et la sérotonine dans certaines réactions immunitaires	4 x 10 ⁸
	• Deviennent des macrophages tissulaires qui phagocytent et digèrent les microorganismes étrangers, les corps étrangers et les cellules sénescents	
Lymphocytes		
Cellules B	• Produisent des anticorps	2 x 10 ⁹
Cellules T	• Tuent les cellules infectées par un virus et règlent les activités des autres leucocytes.	1 x 10 ⁹
Cellules tueuses (NK)	• Tuent les cellules infectées par un virus et certaines cellules tumorales	1 x 10 ⁸
Plaquettes (thrombocytes)	Déclenchent la coagulation du sang (DV≈8j)	3 x 10 ¹¹



Modes de différenciation d'une cellule souche hématopoïétique de la moelle osseuse.

Hématopoïèse

```
graph TD; A[Hématopoïèse] --> B[Lymphopoïèse]; A --> C[Myélopoièse];
```

Lymphopoïèse

→ Lymphocytes

Myélopoièse

Érythropoïèse → Érythrocytes

Granulopoïèse → Granulocytes N, E, B

Monocytopoïèse → Monocytes

Thrombopoïèse → Thrombocytes

Facteurs de croissance

1) Facteurs de promotion

2) Facteurs multipotents

3) Facteurs restreints

1) Facteurs de promotion:

- augmentent le nombre de cellules souches en cycle cellulaire
- sensibilisent les cellules souches totipotentes à l'action des autres facteurs de croissance
- Stade précoce de l'hématopoïèse (cellules souches)

IL1 (Interleukine1)

IL4 (Interleukine4)

IL6 (Interleukine6),

SCF (Stem Cell Factor)

2) Facteurs multipotents

permettent la survie et la différenciation des cellules souches les plus immatures lorsque celles-ci ont déjà été sensibilisées par les facteurs de promotion

→ Stade précoce de l'hématopoïèse (cellules souches et jeunes progéniteurs)

GM-CSF

(Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor)

IL3

(Interleukine3)

3) Facteurs restreints

Agissent sur les cellules souches déjà engagées (précurseurs) en favorisant leur multiplication et leur maturation

Effet limité à 1 lignée cellulaire

→ Stade final de l'hématopoïèse (précurseurs)

EPO (Erythropoïétine) → lignée érythrocytaire

IL5 (Interleukine) → lignée granuleuse éosinophile

G-CSF
(Granulocyte-Colony stimulating Factor) → lignée granuleuse neutrophile

IL4 (Interleukine4) → lignée granuleuse basophile

M-CSF
(Macrophage Colony stimulating Factor) → lignée monocyttaire

IL6 (Interleukine6) | → lignée mégacaryocytaire

TPO (Thrombopoïétine)

IL7 (Interleukine7) → lignée lymphocytaire

FACTEURS DE REGULATION NEGATIVE

Inhibent l'hématopoïèse de façon générale ou spécifique

TGF β (Transforming growth Factor β)

Inhibe croissance Progéniteurs précoces *in vitro*

TNF α (Tumor necrosis Factor α)

Produit par monocytes et lymphocytes T

Interférons

Protéines produites par de nombreuses cellules (dont lymphocytes)
notamment lorsqu'elles sont attaquées par un virus

antimitotiques (antivirales)

activent macrophages et phagocytose

Caractéristiques de la moelle osseuse

La moelle osseuse rouge humaine produit chaque jour 1000 milliards de cellules sanguines, qui viennent prendre la place des cellules sanguines détruites par ailleurs dans le corps.

Elle contient deux types de cellules spécifiques :

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) (totipotentes)

Les cellules du stroma médullaire (Les cellules stromales forment un tissu de soutien qui permet la multiplication des CSH et leur différenciation).

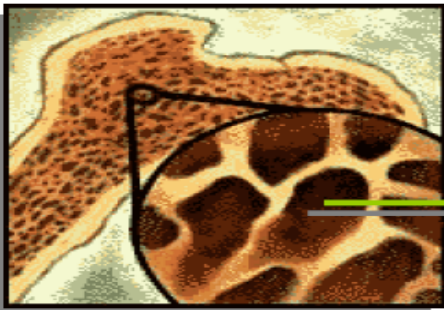
Chez l'Homme, tous les os ont une activité hématopoïétique jusqu'à l'âge de 4 ans.

Par la suite, cette activité s'effectue essentiellement dans la **moelle osseuse rouge** des **os courts et plats**, plus précisément du **sternum**, des **côtes** (même si ce sont des os longs arqués), des vertèbres et des **os coxaux (iliaques)**. Les **os plats du crâne**, de par la présence en leur sein du **diploé**, réalisent également l'hématopoïèse : en effet, les mailles du diploé contiennent de la moelle rouge. Les sites hématopoïétiques représentent 4 à 6 % du poids corporel.

LE STROMA MEDULLAIRE

Tissu de **soutient** et de **nutrition** de toutes les cellules hématopoïétiques : constitué de différents types de **cellules** baignant dans une **matrice extracellulaire**

Composition du stroma cellulaire



MATRICE EXTRACELLULAIRE

Sécrétée par les cellules du stroma, c'est un réservoir de facteurs de régulation de l'hématopoïèse

CELLULES

Cellules de la matrice cellulaire osseuse

Cellules endothéliales (capillaires)

Fibroblastes

Adipocytes

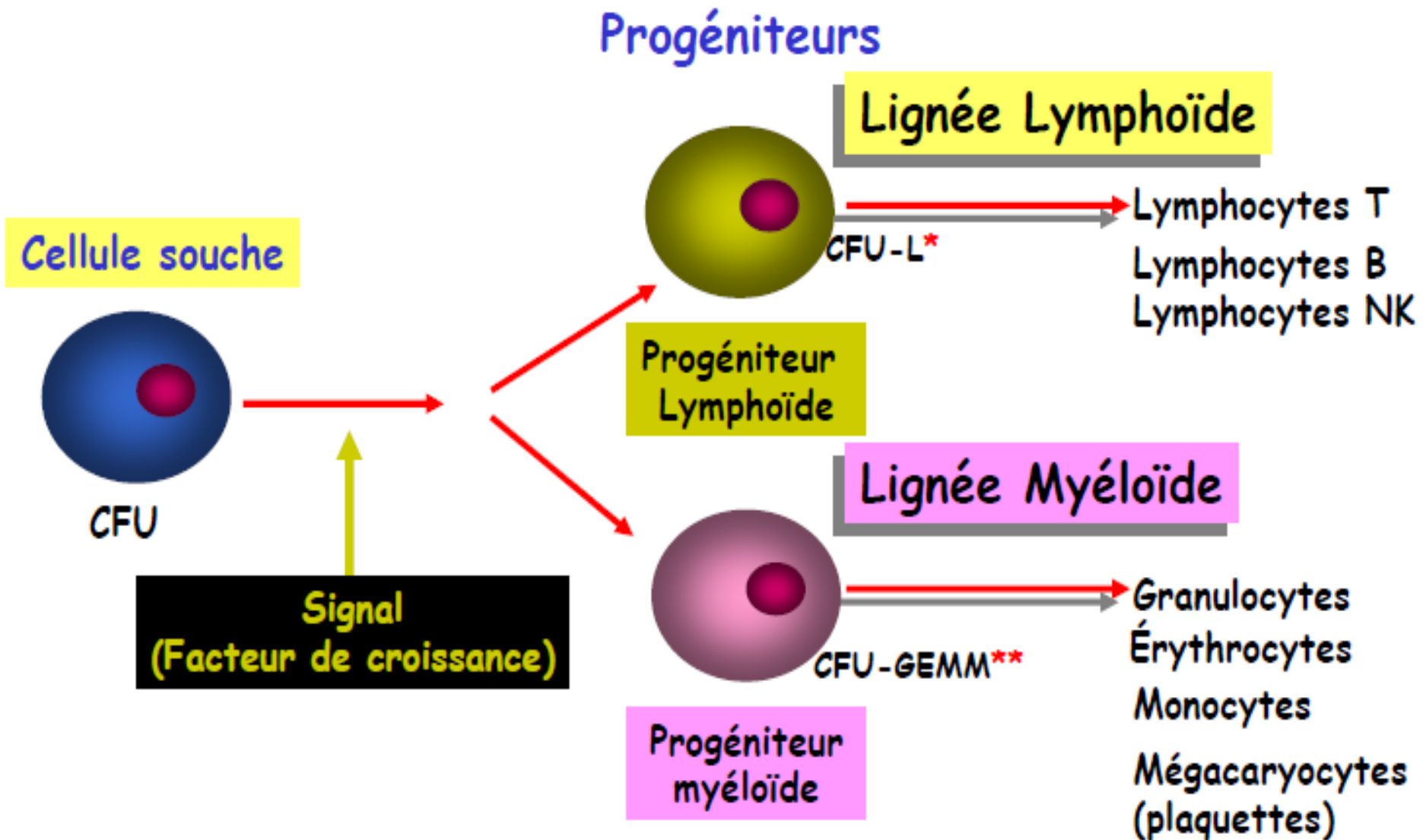
Lymphocytes T

Monocytes-macrophages

Cellules musculaires lisses

Toutes ces cellules sont capables de sécréter les facteurs de croissance

Première différenciation d'une cellule souche totipotente



* Colony Forming Unit

Progéniteurs

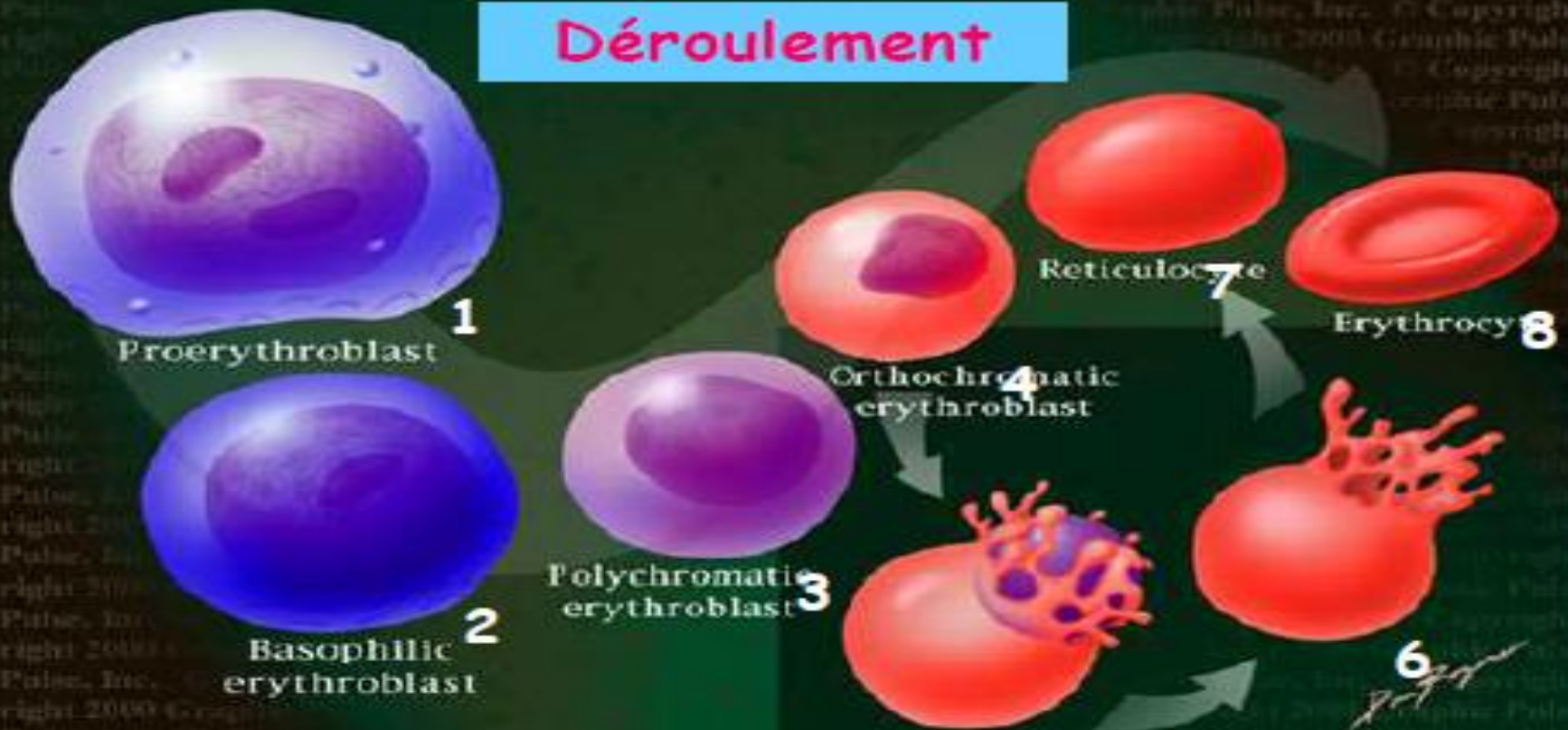


- Premier stade du processus de différenciation des cellules souches
- Morphologiquement identiques aux cellules souches
- Perdent leur totipotence et deviennent pluripotents
- Capacité de renouvellement (cellules souches) mais plus faible
- Acquisition de nouveaux marqueurs (CD34, HLA-DR...)

L'Érythropoïèse

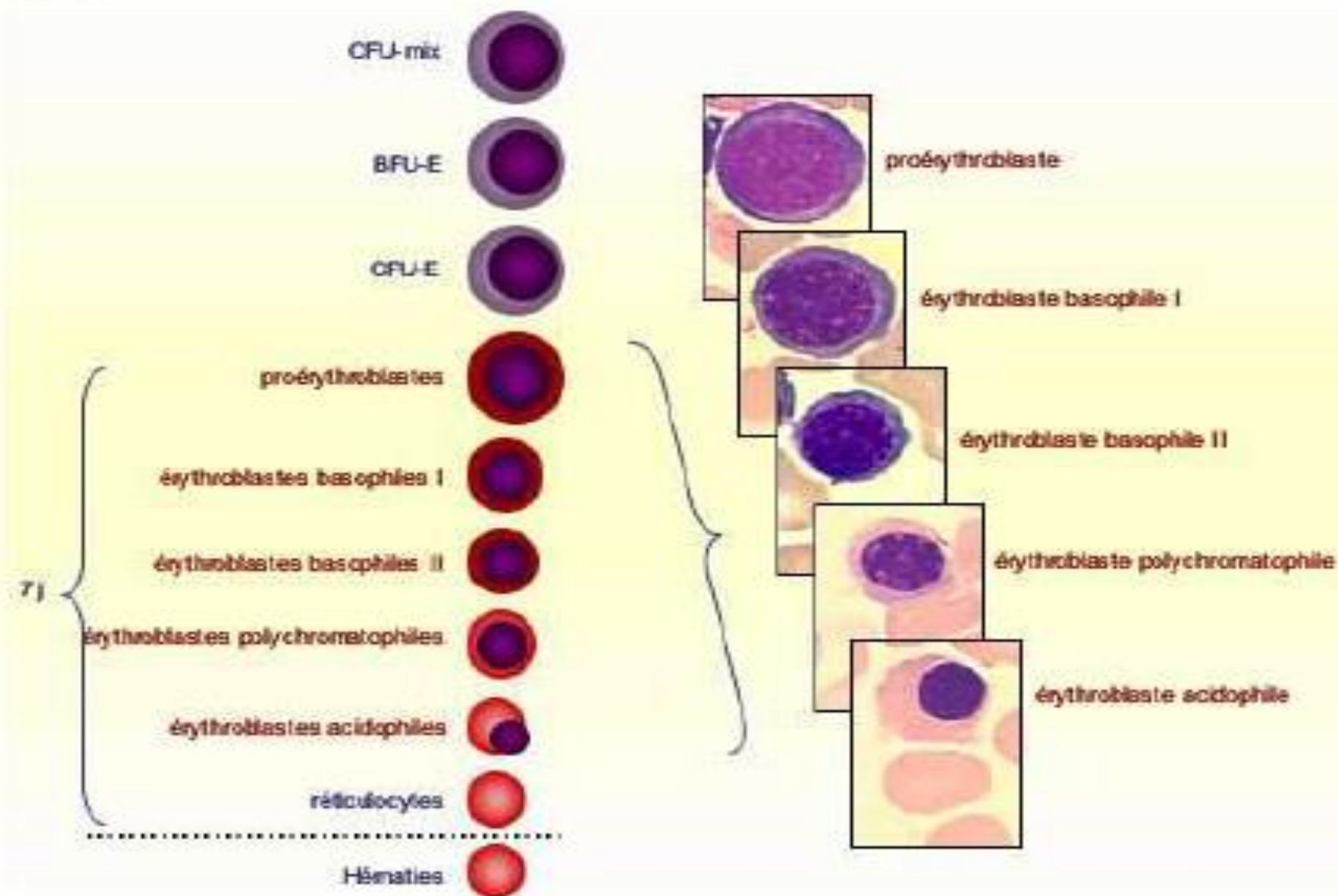


Dérroulement



Caractérisée par :

Perte du noyau
Synthèse d'hémoglobine



Les Étapes de l'Erythropoiese

Hormones

Facteurs exogènes

Androgènes

- Androgènes, hormones thyroïdiennes, GH, ACTH, Insuline, Corticoïdes (stimulation)
- Œstrogènes (inhibition)

EPO = érythropoïétine

EPO

FER

Vit B6

**Synthèse
Hémoglobine**

Vit B9

Vit B12

**Synthèse
ADN**

CFU-mix



BFU-E



CFU-E



proérythroblastes



érythroblastes basophiles I



érythroblastes basophiles II



érythroblastes polychromatophiles



érythroblastes acidophiles



réticulocytes



Hématies



Régulation de l'érythropoïèse

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone de nature glycoprotéique. Cette hormone est une cytokine pour les précurseurs des érythrocytes dans la moelle osseuse (c'est un facteur de croissance). Elle entraîne ainsi une augmentation du nombre de globules rouges dans le sang.

DOPAGE

EPO



45% → 65%
de
Globules rouges
(hématocrite)

Risques de
thromboses !!!



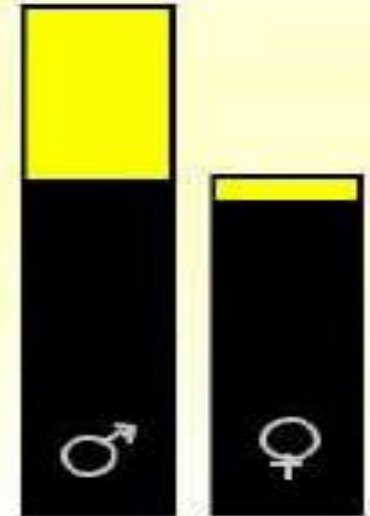
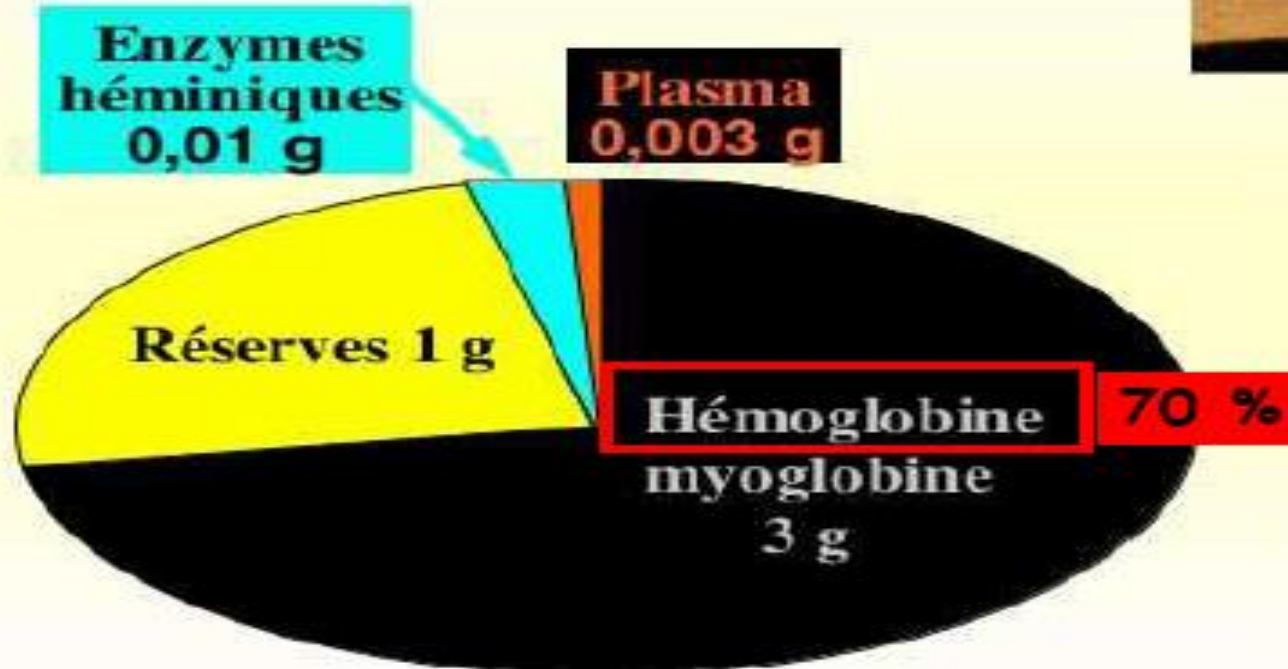
Une thrombose est un **caillot** de sang qui se forme dans une veine (thrombose veineuse) ou une **artère** (thrombose artérielle). La **coagulation** du sang se produit lorsque la circulation sanguine est ralentie par une immobilisation du membre (jambe) ou par un obstacle (**athérome**).

Régulation de l'érythropoïèse par le Fer

Le FER dans l'organisme



Catalase, peroxydase, cytochrome oxydase



Chez les femmes, de la puberté à la ménopause, les besoins sont presque deux fois plus importants que ceux d'un homme.

L'alimentation normale apporte en moyenne entre 10-15 mg de Fer par jour. Mais compte tenu de son absorption réduite et variable selon les aliments, elle ne couvre donc pas les besoins réels en Fer.

Régulation de l'érythropoïèse par les Vit B9 et B12

Vitamine B9
(Acide Folique)

Vitamine B12
(Cobalamine)

Rôle

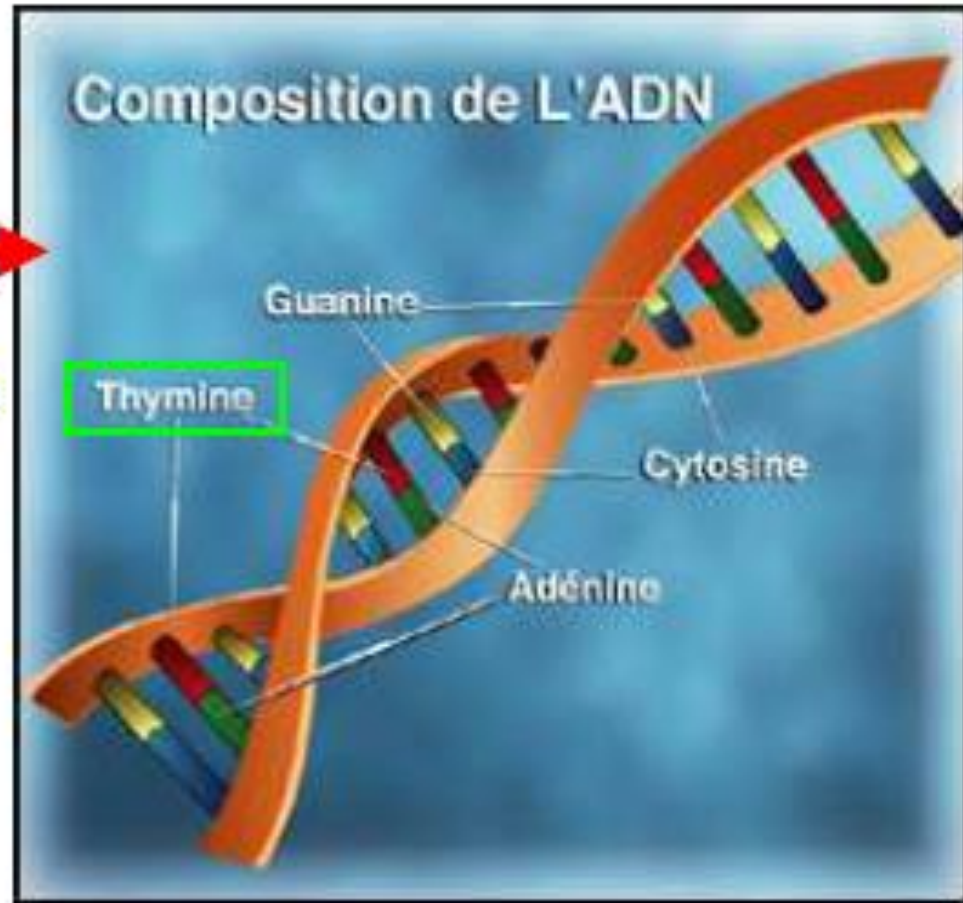


Synthèse des acides nucléiques

Carence

Hématopoïèse inefficace

Effets plus marqués sur
érythropoïèse : **anémie**
mégaloblastique (Erythroblaste de grande taille)



→ Vitamines « anti-mégalo

Acide folique (Vitamine B9)

Rôle :

Indispensable à la synthèse d'acide thymidilique donc à la synthèse de l'ADN (mitoses)
Synthèse de méthionine

Apport :

Alimentaire (besoins 300µg/j) mais besoins accrus pendant grossesse

Stockage :

Foie (réserves faibles de 3 à 4 mois)

Carence :

Fréquente

Apports alimentaires insuffisants
Mauvaise utilisation (alcool, médicaments)
Mauvaise absorption
Grossesse

Les aliments riches en acide folique : les légumes à feuilles (salade, épinards, endives...), les agrumes, le maïs, le melon, les lentilles, les pois chiches, les œufs...



Inhibition des mitoses, particulièrement dans la moelle osseuse d'où :

Anémie (mégaloblastique) + Thrombopénie + Neutropénie

mégaloblaste, érythroblaste pathologique de grande taille qui caractérise certaines anémies
Une **thrombopénie** correspond à une **baisse des plaquettes** dans le sang (moins de 150 G/L=150000/µL) avec un risque d'hémorragie grave et imprévisible lorsque le taux est inférieur à 50 G/L =50000 /µL).

Une **neutropénie** est un trouble hématologique caractérisé par un **taux bas de granulocytes** (ou polynucléaires) **neutrophiles** dans le sang.

Cobalamine (Vitamine B12)

facteur intrinsèque (FI), une glycoprotéine de liaison sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac qui a pour rôle de faire traverser à la VitB12 les parois de l'iléon pour entrer dans le circuit sanguin.

Rôle :

Indispensable à la synthèse d'acide thymidilique donc à la synthèse de l'ADN (mitoses)
Synthèse de méthionine (myéline)

Apport :

Aliments d'origine animale (besoins 2 à 3 $\mu\text{g/j}$)

Foie d'agneau, de veau ou de génisse cuit: 42,5 ...Foie de morue en boîte: 15,7
Emmental, mozzarella, gouda, camembert: 1 à 2,5 Yaourt nature: 0,2 ($\mu\text{g}/100\text{g}$)

Stockage :

Foie (réserves de 4 ans !)

Transport:

Digestif : Facteur intrinsèque (estomac)
Sanguin : Transcobalamines

Carence :

Rare

Rarement d'apport alimentaire
Carence d'absorption (facteur intrinsèque, atrophie gastrique, absence récepteurs iléon...)



Inhibition des mitoses, particulièrement dans la moelle osseuse d'ou :

Anémie (mégaloblastique) + Thrombopénie + Neutropénie

L'Assimilation de la vitamine B12

La vitamine B12 provient quasi-exclusivement d'aliments d'origine animale (la cobalamine est liée à des protéines animales). Dans le milieu acide de l'estomac, elle est séparée du substrat alimentaire par les pepsines gastriques. Elle se lie alors à des protéines-R salivaires dont elle se libère dans le duodénum sous l'effet des protéases pancréatiques (chim. Trypsine). Elle peut alors s'associer au **facteur intrinsèque (FI)**, une glycoprotéine de liaison sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac qui a pour rôle de lui faire traverser les parois de l'iléon pour entrer dans le circuit sanguin.

Facteur intrinsèque et transcobalamine

Le facteur intrinsèque s'accroche à des récepteurs particuliers des parois intestinales par lesquelles la vitamine B12 peut être absorbée par les membranes cellulaires et entrer dans l'organisme. Ce processus requiert également la présence de **calcium** pour s'accomplir correctement.

La vitamine B12 est séparée du facteur intrinsèque dans les endosomes des cellules des parois intestinales.

La vitamine B12 libre se lie chimiquement à une molécule de transport appelée **transcobalamine II (ou TC2)** et accède ainsi au circuit sanguin. C'est sous forme de complexe **B12, TC2** qu'une partie de la vitamine peut enfin être transportée vers les cellules de l'organisme. La **partie restante se lie** avec la **transcobalamine I et III (TC1 & TC3)** pour aller vers le foie où elle est **stockée**.

La majorité des cellules sanguines matures sont destinées à vivre seulement de quelques heures (PN) à quelques semaines (GR) avant d'être détruites.

Afin de compenser cette destruction rapide, le système hématopoïétique doit produire environ 10^{13} cellules par jour

Cette intense production journalière a lieu normalement dans la moelle osseuse chez l'homme et est régulée par un système complexe de facteurs de croissance et d'inhibiteurs, le tout dans un écosystème très adapté: le micro-environnement ou stroma médullaire.

Pathologie de l'hémostase

Pathologie de l'hémostase

Pathologie de l'hémostase

Pathologie de l'hémostase

En équilibre sur un fil

Pourquoi est-ce si compliqué ?

- La survie de l'espèce humaine dépend de la possibilité de colmater les brèches (***hémostase***)
- Mais il faut que le sang continue de circuler dans les vaisseaux (***prévention de la thrombose***)

- Si les mécanismes de l'hémostase sont défaillants : syndrome hémorragique

- Si le sang ne reste pas fluide : tendance à la thrombose

- Exemple de la grossesse : «pour éviter» que les femmes ne meurent en couches, «la nature» a renforcé les mécanismes de l'hémostase chez la femme enceinte... mais risque de phlébite

Trois étapes essentielles (1)

- **Hémostase primaire**
 - Implique surtout les plaquettes
 - Formation du « clou plaquettaire »
 - Par adhésion/agrégation
- **Principaux tests**
 - Temps de saignement
 - PFA= Temps d'occlusion plaquettaire
 - Fonctions plaquettaires

L'hémostase primaire se divise en :

Temps vasculaire : Le temps vasculaire est le temps de vasoconstriction réflexe en réponse à une brèche vasculaire. Les médiateurs chimiques délivrés par les cellules endothéliales lésées sont l'**adrénaline**, la **noradrénaline** et la **sérotonine**. La paroi fabrique, en réaction de défense, de la **prostacycline** qui a une activité vasodilatatrice et anti-agrégante plaquettaire.

Temps plaquettaire : Le temps plaquettaire fait suite au temps vasculaire. Les plaquettes adhèrent aux structures sous-endothéliales. Cette adhésion nécessite la fixation du **facteur de Willebrand** (**contenu dans les granules des plaquettes et dans le plasma**) sur les plaquettes. Elle provoque leur activation (changement de forme avec émission de pseudopodes) pour favoriser leur fixation sur les structures sous-endothéliales.

L'agrégation des plaquettes est d'abord réversible, puis elle devient irréversible en présence de thrombine (facteur de la coagulation) formée à la surface des plaquettes. Les membranes fusionnent, les éléments du cytoplasme sont libérés et il y a lyse des cellules. Leur amas forme le clou plaquettaire.

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

1) L'hémostase primaire

1) vasoconstriction localisée et diminution du flux sanguin

2) Les 1ères plaquettes adhèrent => 1^{ère} couche monocellulaire

3) Agrégation des plaquettes et formation du **clou plaquettaire**

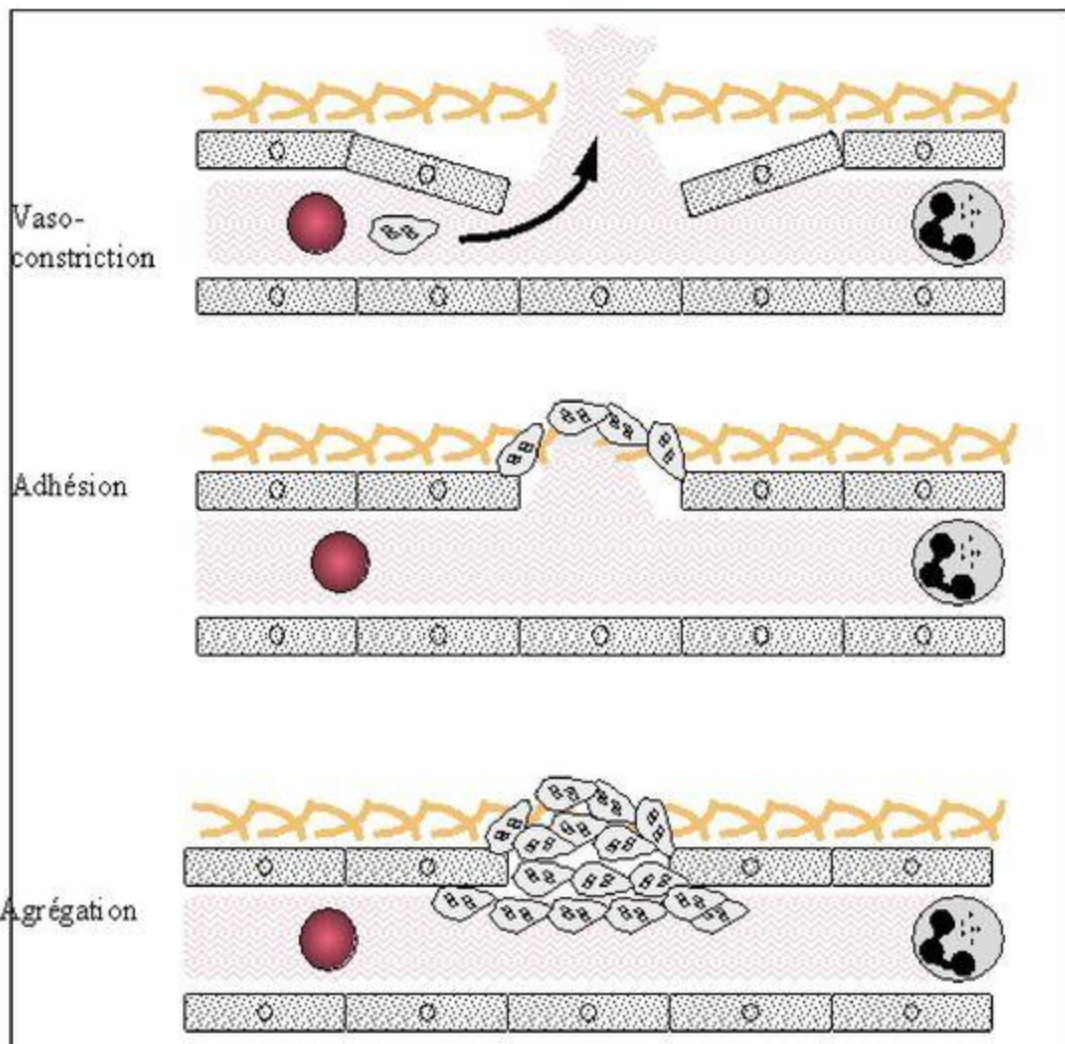
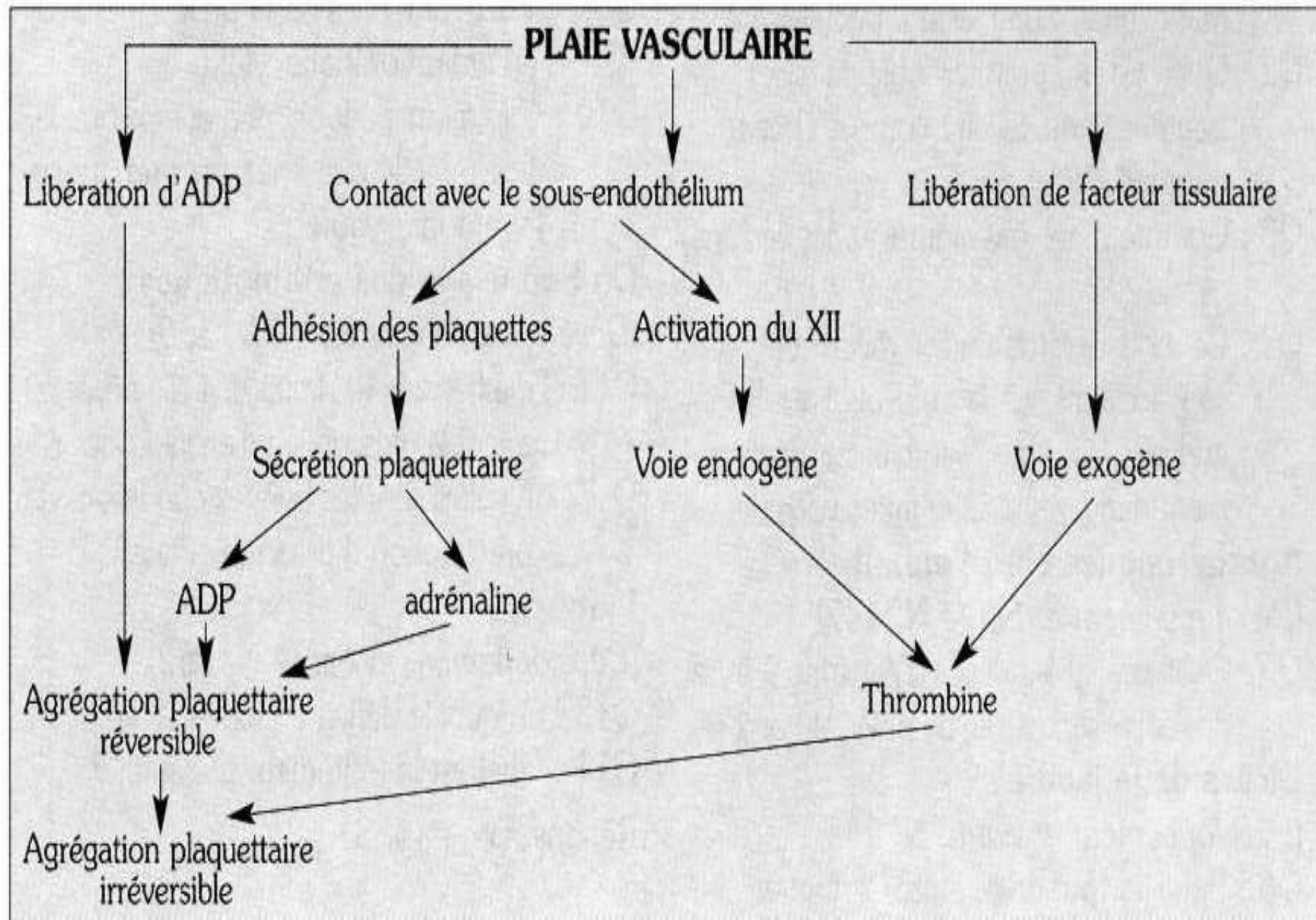


Figure 1. Schéma de l'hémostase primaire et liens avec la coagulation.



Trois étapes essentielles (2)

- **Coagulation (hémostase secondaire)**
 - Implique surtout les facteurs circulants
 - Le but = transformation du fibrinogène (soluble) en fibrine (insoluble)
 - Formation du caillot de fibrine
- **Principaux tests**
 - Taux de Quick et INR (International Normalized Ratio)= taux de prothrombine
 - **TCA** (temps de céphaline activée)

le taux de prothrombine (TP), qui évalue la capacité du sang à coaguler ;

le temps de céphaline activée (TCA), qui évalue le temps de coagulation ;

le temps de saignement (TP), qui évalue le temps nécessaire à l'arrêt d'un saignement ;

la numération des plaquettes, ou numération plaquettaire, qui évalue le nombre de plaquettes circulant dans un volume de sang donné.

Hémostase secondaire

La coagulation permet au sang fluide de se transformer en un corps insoluble et solide. Elle est liée à la transformation du fibrinogène, protéine sanguine soluble, en protéine insoluble, la fibrine. Cette transformation du fibrinogène est assurée par les 13 facteurs de la coagulation, protéines sanguines inactives qui sont activées par des réactions enzymatiques en cascade.

Les 13 facteurs de la coagulation sont :

- I - Fibrinogène**
- II - Prothrombine**
- III - Facteur tissulaire (thromboplastine tissulaire ou facteur 3 plaquettaire)**
- IV - Calcium**
- V - Proaccélérine**
- VI - Accélérine**
- VII - Proconvertine**
- VIII - Facteur anti-hémophilique A**
- IX - Facteur anti-hémophilique B**
- X - Facteur Stuart**
- XI - Facteur Rosenthal**
- XII - Facteur Hageman (ou facteur de contact)**
- XIII - Facteur de stabilisation de la fibrine (FSF)**

Trois étapes essentielles (3)

- **Fibrinolyse**

- Implique surtout des facteurs circulants
- But : dissolution du caillot dont on n'a plus besoin
- Limiter l'extension du caillot

- **Principaux tests**

- Dosage du fibrinogène
- Test de lyse des globulines
- Dosage des PDF (Produits de Dégradation de la Fibrine)
- Recherche de complexes solubles

*Pas en
routine*

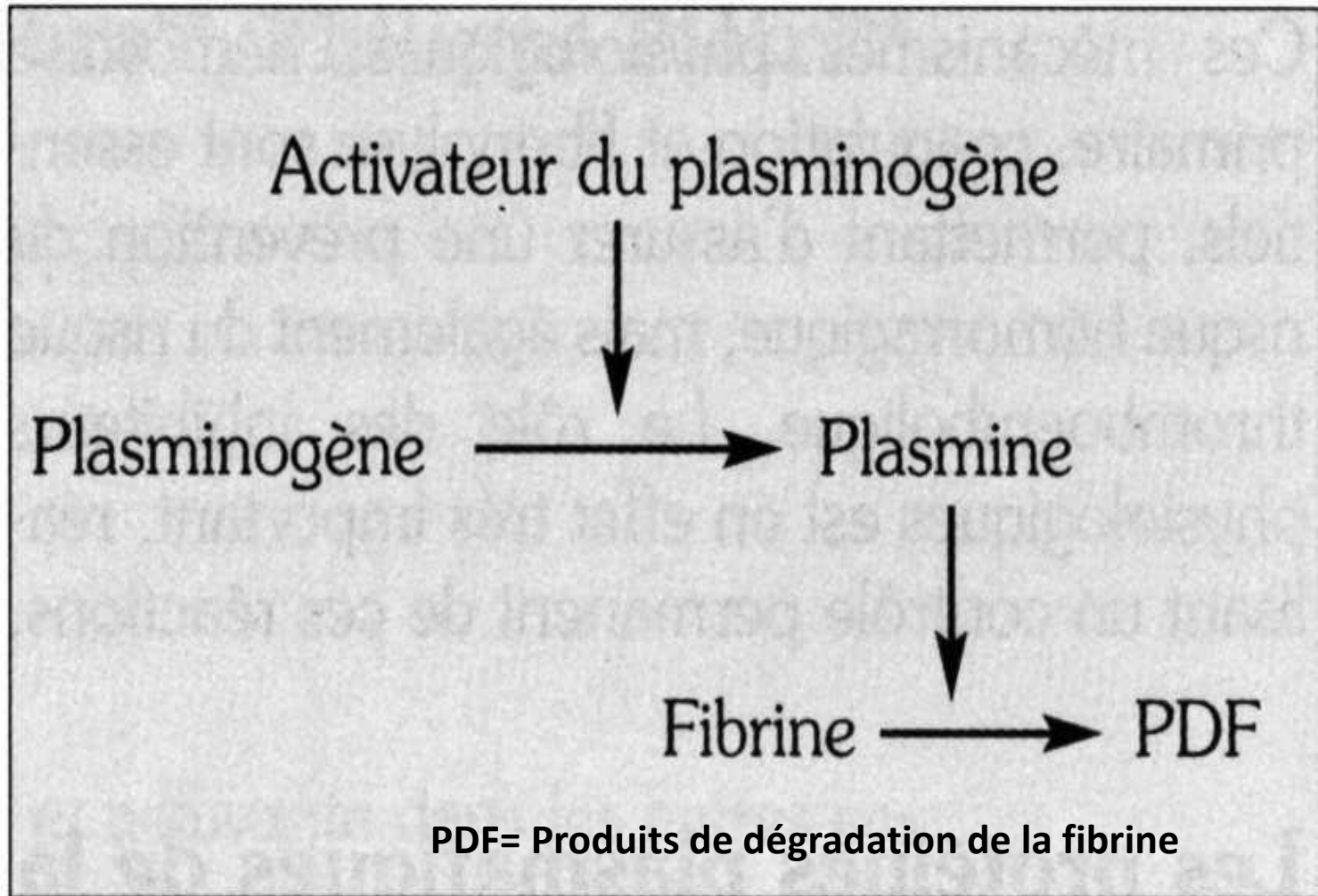


Schéma de la fibrinolyse.

Maladies de l'hémostase primaire

•Manifestations hémorragiques

- Purpura (caractéristique si pétéchial)
- Epistaxis, saignements muqueux
- Gravité : hémorragie cérébro-méningée

•Principales affections

- Nombre insuffisant : thrombopénie
- Fonctions : médicaments++, anomalies héréditaires
- Mixte (coagulation + hémostase I) : maladie de Willebrand (intérêt du PFA = Platelet Function Analyzer test sensible à 90% pour le dosage du facteur de Willebrand)= **test d'exploration de l'hémostase.**

Maladies de l'hémostase primaire

Thrombopénies

(baisse de plaquettes dans le sang)

- Peu de risques si entre 50 et $150.10^9/l$
- Risque majeur si $< 10.10^9/l$
- Distinguer avant tout
 - Centrale* (insuff. production)
 - périphérique° (destruction accélérée)
- Myélogramme : mégacaryocytes $\downarrow^*$ ou $\uparrow^\circ$

Les thrombopénies périphériques correspondent à une destruction excessive des plaquettes après leur production. A l'inverse, dans les thrombopénies centrales, c'est la production intra médullaire de plaquettes qui est altérée. Pour distinguer les thrombopénies périphériques des thrombopénies centrales on peut être amené à réaliser un myélogramme. Si cet examen montre de nombreux mégacaryocytes (précurseurs plaquettaires), la production médullaire est jugée normale et la destruction est donc périphérique. A l'inverse, un myélogramme pauvre en mégacaryocyte est en faveur d'une thrombopénie centrale.

Maladies de l'hémostase primaire

Thrombopénies centrales

- Les plus dangereuses
- Liées à une maladie ou à un traitement
- Traitement par transfusion de plaquettes si $< 20.10^9/l$ ou si hémorragie
- $50.10^9/l$ minimum pour chirurgie, pose de site, extraction dentaire, injection IM
- Le myélogramme n'est pas contre-indiqué

Maladies de l'hémostase primaire

Thrombopénies périphériques

- Risque hémorragique plus faible
- Les autres lignées sont normales en général
- Cause la plus fréquente : auto-anticorps anti plaquettes (*purpura thrombopénique auto-immun*)
- Les transfusions de plaquettes ne sont pas une solution

Le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI ; ou purpura thrombopénique auto-immun) est un trouble auto-immun de la coagulation caractérisé par une thrombopénie isolée (plaquettes < 100,000/microL) non explicable par la présence d'une autre pathologie.

Purpura pétéchiial



**Pupura et pétéchiees d'un adulte atteint de PTI
(Purpura Thrombopénique Immunologique)**

Troubles de la coagulation

1. Voie extrinsèque

- Explorée par le taux de Quick + INR (International Normalized Ratio)
- Manifestations hémorragiques : saignements digestifs et divers
- Troubles acquis : de loin les plus fréquents
 - Déficit en vitamine K (alimentation parentérale)
 - Traitement anti vitamine K
([warfarine](#), [aspirine](#), [antihistaminiques](#), [vitamine C...](#))
 - Insuffisance hépatocellulaire
- Troubles constitutionnels
 - Déficits en facteurs de la coagulation

Troubles de la coagulation

2. Voie intrinsèque

- Explorée par le TCA
- **Manifestations hémorragiques particulières** : hémarthroses = Épanchement du sang dans une articulation.
- **Troubles acquis**
 - Traitement par l'héparine
- **Troubles constitutionnels**
 - **Hémophilie** = Maladie héréditaire qui se traduit par une incapacité du sang à coaguler.

Le temps de céphaline activée (TCA, *PTT* ou *APTT* en anglais pour *(activated) partial thromboplastin time*) est un test semi-global de la coagulation sanguine, fait sur un prélèvement sanguin. Il s'agit de mesurer le temps de coagulation d'un plasma sanguin recalcifié en présence de céphaline (substitut plaquettaire) et d'un activateur particulière (silice, kaolin, acide ellagique...).

Troubles de la coagulation

2. Voie intrinsèque : l'hémophilie

- Hémophilie A (facteur VIII), la plus fréquente et la plus grave
- Hémophilie B (facteur IX)
- Hérité lié à l'X : seuls les garçons sont malades
- Grave si taux du facteur de coagulation $< 1\%$
- Facteurs recombinants : il n'y a plus de risque d'infection VIH, VHB, VHC

Hémophilie A (forme classique) : déficit en facteur VIII

Hémophilie B (Christmas disease): déficit en facteur IX

Hémophilie C (maladie de Rosenthal): déficit en facteur XI

Les recombinants sont des concentrés de facteurs de coagulation issus du génie génétique. (cellule de hamster + fragment d'ADN humain contenant le facteur de coagulation)

Anomalies de la fibrinolyse

- Rarement isolées
- La plus grave : *coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)*
 - Touche en réalité les trois étapes
 - D'où la gravité
 - Hémorragie caractéristique : le saignement en nappe (saignement qui persiste ou qui reprend au point de ponction, sur la plaie opératoire, saignement utérin)
 - Circonstances : état de choc, accouchement compliqué, purpura fulminans, polytraumatisme, cancers évolués
 - Urgence ++ de réanimation

Tous les purpuras ne sont pas thrombopéniques...

Purpura vasculaire

- Ce n'est pas une maladie de l'hémostase, mais une maladie des petits vaisseaux
- Il n'y a ni thrombopénie, ni thrombopathie
- Souvent purpura des membres inférieurs, en relief, déclenché par la station debout
- Forme typique : le purpura rhumatoïde

Ce test de coagulation ou test de l'hémostase
inclut généralement différents examens
sanguins dont :

le taux de prothrombine (TP), qui évalue la capacité du sang à coaguler ;

le temps de céphaline activée (TCA), qui évalue le temps de coagulation ;

le temps de saignement (TP), qui évalue le temps nécessaire à l'arrêt d'un saignement ;

la numération des plaquettes, ou numération plaquettaire, qui évalue le nombre de plaquettes circulant dans un volume de sang donné.