

UE 90 séance 2 : Anémies et Hémostase

claire.auditeau@universite-paris-saclay.fr

Les anémies : les mots clés

Evaluer la sévérité

Regarder
l'ensemble du
bilan

Regarder les
constantes
erythrocytaires

Taux de
réticulocytes

Isolée
Non associée à
d'autres cytopénies

Normocytaire

Arégénérative

Microcytaire

Régénérative

Macrocytaire

Associée à d'autres
cytopénies
Bicytopénie
Pancytopénie

Normochrome

Hypochrome

Les anémies : les mots clés

En fonction de la cause

Anémie

ferriprive

mégaloblastique

hémolytique

inflammatoire

Liste non exhaustive

Origine

Anémie

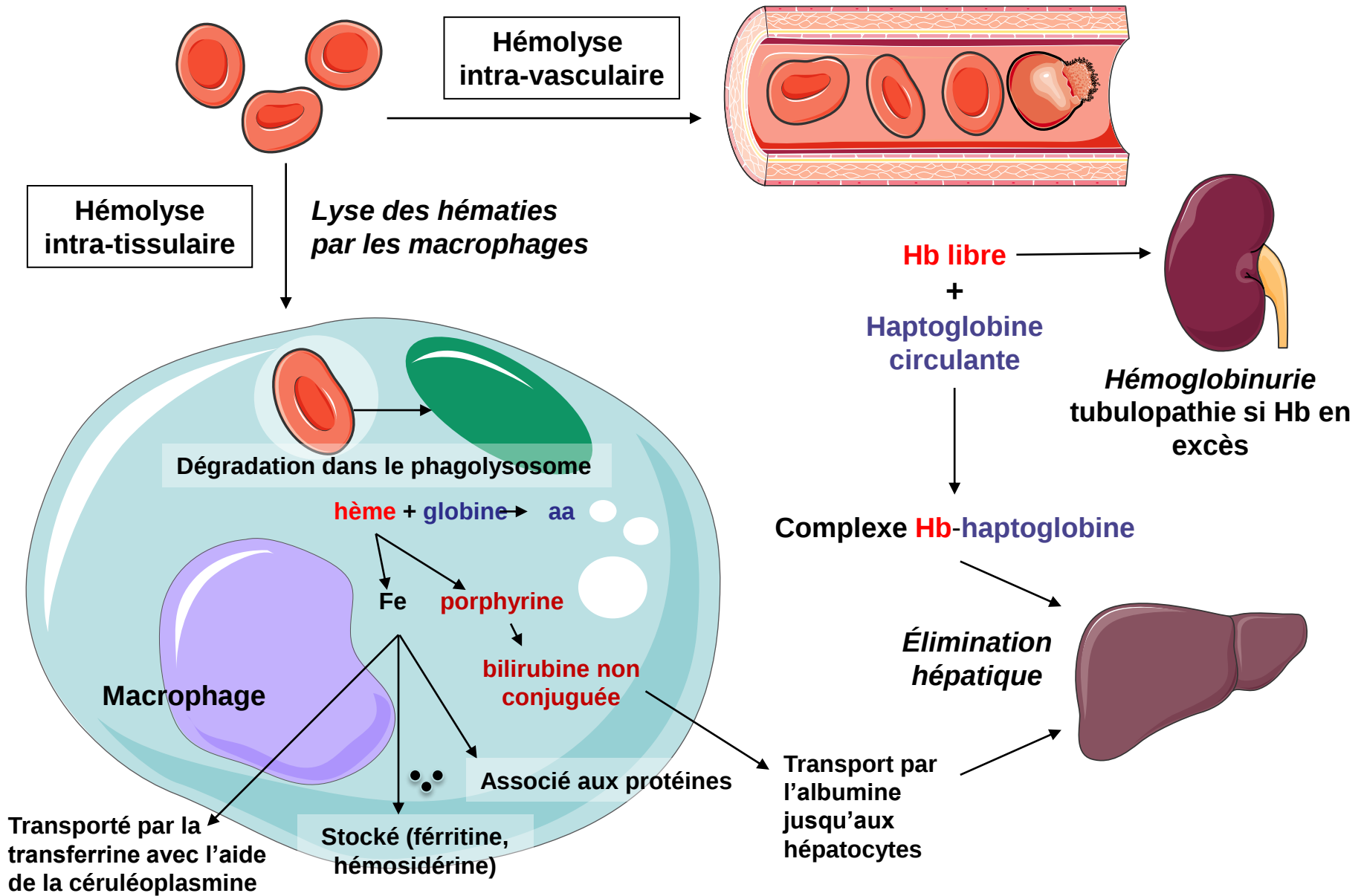
Centrale

= c'est la moelle qui n'arrive pas à produire les GR. Ces anémies sont arégénératives.

Périphérique

= la moelle arrive à produire des GR mais ils sont détruits en périphérie. Ces anémies sont donc régénératives car la moelle essaie de compenser l'anémie

Hémolyse



Classification des anémies hémolytiques

Hémolyse extra-corporelle



Hémolyse corporelle

Classification des anémies hémolytiques

Hémolyse extra-corporelle

Origine immunologique ou non (test de Coombs)

- 1- cause mécanique
- 2- cause toxique
- 3- cause médicamenteuse
- 4- cause infectieuse

Hémolyse corporelle

- 1- anomalie de membrane des hématies
- 2- anomalie de structure de l'Hb (Drépanocytose) ou de sa synthèse (thalassémie)
- 3- déficits enzymatiques

Cas clinique n° 1

Une patiente d'origine marocaine de 27 ans consulte pour asthénie depuis plusieurs mois. Elle présente pâleur, essoufflement, polypnée et se plaint de chute de cheveux par poignées.

Son bilan biologique montre:

GB=9,8 G/L (PNN 75%; Ly 18%; Mono 7%)

GR=4,2 T/L

Hb=65 g/L

Hte=22%

Plq=450 G/L

Rétic=34,9 G/L

CRP=3mg/L

Ferritine=8µg/L

Frottis sanguin: anisocytose et poïkilocytose, avec hypochromie et présence de cellules cibles.

1- Commentez le bilan biologique (valeurs normales de l'adulte)

Cas clinique n° 1

Une patiente d'origine marocaine de 27 ans consulte pour asthénie depuis plusieurs mois. Elle présente pâleur, essoufflement, polypnée et se plaint de chute de cheveux par poignées.

Son bilan biologique montre:

GB=9,8 G/L (PNN 75%; Ly 18%; Mono 7%)

GR=4,2 T/L

Hb=65 g/L

Hte=22%

Plq=450 G/L

Rétic=34,9 G/L

CRP=3mg/L

Ferritine=8µg/L

Formule leucocytaire :

PNN = 7,4 G/L

Lymphocytes = 1,8 G/L

Monocytes = 0,7 G/L

VGM= 52,4 fL (N 80-100 fL)

CCMH= 29,5% (N 32-35 %)

TCMH= 15,5 pg (N 27-32 pg)

Frottis sanguin: anisocytose et poikilocytose, avec hypochromie et présence de cellules cibles.

Cas clinique n° 1

1- Commentez le bilan biologique :

GR= 4,2 T/L (N 4,2-5,2 T/L)

Hb= 65 g/L (N 120-160 g/L)

VGM= 52,4 fL (N 80-100 fL)

Hte= 22% (N 37-47%)

CCMH= 29,5% (N 32-35 %)

TCMH= 15,5 pg (N 27-32 pg)

Pq= 450 G/L (N 150-450 G/L), GB 9,8 G/L (N: 4-10G/L)

Normaux!

**Anémie isolée profonde
microcytaire**

hypochrome

Frottis sanguin: anisocytose et poïkilocytose, avec hypochromie franche, annulocytes et présence de cellules cibles.

Ferritine= 8 µg/L (N 15-150 µg/L)

CRP< 5mg/L

Abaissée : carence martiale

Pas de syndrome inflammatoire

**Au total : Anémie profonde microcytaire hypochrome isolée avec
carence martiale**

Cas clinique n° 1

2- Quelle est la principale hypothèse diagnostique au vu du contexte clinique?

Cas clinique n° 1

2- Quelle est la principale hypothèse diagnostique au vu du contexte clinique?

Hypothèse diagnostique principale : anémie ferriprive ou carence martiale

Biologie :

Anémie microcytaire hypochrome isolée, ferritine diminuée, pas de syndrome inflammatoire

Clinique :

Syndrome anémique : asthénie + pâleur + fatigue

Cas clinique n° 1

**3- Après 3 mois de traitement par sels ferreux, voici les résultats de la patiente
Elle n'a plus aucun symptôme. Comparez les deux bilans (avant et après traitement).
Quelle est votre hypothèse pour expliquer les anomalies observées sur le bilan
après traitement?**

GB= 8,5 G/L (PNN 73%; Ly 16%; Mono 11%)

GR= 5,9 T/L

Hb= 120 g/L

Hte= 40%

Plq= 200 G/L

CRP=3mg/L

Ferritine= 50µg/L

Frottis sanguin: anisocytose et poïkilocytose, présence de cellules cibles.

Cas clinique n° 1

3- Après 3 mois de traitement par sels ferreux, voici les résultats de la patiente. Elle n'a plus aucun symptôme. Comparez les deux bilans (avant et après traitement). Quelle est votre hypothèse pour expliquer les anomalies observées sur le bilan après traitement?

GB= 8,5 G/L (PNN 73%; Ly 16%; Mono 11%)

GR= 5,9 T/L

Hb= 120 g/L

Hte= 40%

Plq= 200 G/L

CRP=3mg/L

Ferritine= 50µg/L

Formule leucocytaire :

PNN = 6,2 G/L

Lymphocytes = 1,4 G/L

Monocytes = 0,9 G/L

VGM= 67,8 fL (N 80-100 fL)

CCMH= 30% (N 32-35 %)

TCMH= 20,3 pg (N 27-32 pg)

Frottis sanguin: anisocytose et poïkilocytose, présence de cellules cibles.

Cas clinique n° 1

3- Après 3 mois de traitement par sels ferreux, voici les résultats de la patiente. Elle n'a plus aucun symptôme. Comparez les deux bilans (avant et après traitement). Quelle est votre hypothèse pour expliquer les anomalies observées sur le bilan après traitement?

GR= 5,9 T/L (N 4,2-5,2 T/L)

Pseudo-polyglobulie

Hb= 120 g/L (N 120-160 g/L)

VGM= 67,8 fL (N 80-100 fL)

microcytose

Hte= 40% (N 37-47%)

CCMH= 30% (N 32-35 %)

Hypochromie

TCMH= 20,3 pg (N 27-32 pg)

Pq= 200 G/L (N 150-450 G/L), GB 8,5 G/L (N: 4-10G/L), formule normale

Frottis sanguin: anisocytose et poïkylocytose, présence de cellules cibles.

Ferritine= 50 µg/L (N 15-150 µg/L) Normalisée

CRP< 5mg/L

Pas de syndrome inflammatoire

Cas clinique n° 1

3- Comparez les deux bilans (avant et après traitement). Quelle est votre hypothèse pour expliquer les anomalies observées sur le bilan après traitement?

Avant traitement

GR= 4,2 T/L (N 4,2-5,2 T/L)
Hb= 65 g/L (N 120-160 g/L)
VGM= 52,4 fL (N 80-100 fL)
Hte= 22% (N 37-47%)
CCMH= 29,5% (N 32-35 %)
TCMH= 15,5 pg (N 27-32 pg)

Frottis sanguin: anisocytose et poïkylocytose, avec hypochromie et présence de cellules cibles.

Ferritine= 8 µg/L (N 15-150 µg/L)

CRP< 5mg/L



Après traitement

GR= 5,9 T/L (N 4,2-5,2 T/L)
Hb= 120 g/L (N 120-160 g/L)
VGM= 67,8 fL (N 80-100 fL)
Hte= 40% (N 37-47%)
CCMH= 30% (N 32-35 %)
TCMH= 21,8 pg (N 27-32 pg)

Frottis sanguin: anisocytose et poïkylocytose, présence de cellules cibles.

Ferritine= 50 µg/L (N 15-150 µg/L)

CRP< 5mg/L

Cas clinique n° 1

3- Comparez les deux bilans (avant et après traitement). Quelle est votre hypothèse pour expliquer les anomalies observées sur le bilan après traitement?

Avant traitement

GR= 4,2 T/L (N 4,2-5,2 T/L)
Hb= 65 g/L (N 120-160 g/L)
VGM= 52,4 fL (N 80-100 fL)
Hte= 22% (N 37-47%)
CCMH= 29,5% (N 32-35 %)
TCMH= 15,5 pg (N 27-32 pg)

Frottis sanguin: anisocytose et poïkylocytose, avec hypochromie et présence de cellules cibles.

Ferritine= 8 µg/L (N 15-150 µg/L)

CRP< 5mg/L



Après traitement

GR= 5,9 T/L (N 4,2-5,2 T/L)
Hb= 120 g/L (N 120-160 g/L)
VGM= 67,8 fL (N 80-100 fL)
Hte= 40% (N 37-47%)
CCMH= 30% (N 32-35 %)
TCMH= 21,8 pg (N 27-32 pg)

Frottis sanguin: anisocytose et poïkylocytose, présence de cellules cibles.

Ferritine= 50 µg/L (N 15-150 µg/L)

CRP< 5mg/L

Normalisation du taux d'hémoglobine et de la ferritine : correction de la carence martiale.

Persistance de la microcytose et de l'hypochromie, associées à une pseudopolyglobulie

Cas clinique n° 1

3- Comparez les deux bilans (avant et après traitement). Quelle est votre hypothèse pour expliquer les anomalies observées sur le bilan après traitement?

Hypothèse : trait bêta thalassémique/bêta-thalassémie mineure

Argument **épidémiologique** : origine marocaine, bassin méditerranéen

Argument **clinique** : asymptomatique

Arguments **biologiques** : microcytose et hypochromie sans anémie, associées à une pseudoglobulie, anisocytose et poïkylocytose, présence de cellules cibles.

Cas clinique n° 1

4- Quel examen est nécessaire pour confirmer votre hypothèse? Quel résultat attendez-vous?

Cas clinique n° 1

4- Quel examen est nécessaire pour confirmer votre hypothèse? Quel résultat attendez-vous?

Etude phénotypique de l'hémoglobine

- ✓ Chromatographie liquide haute performance, électrophorèse capillaire
- ✓ Seule anomalie, élévation de l'HbA2 (> 3,5%)
- ✓ A distance de toute transfusion
- ✓ Vérifier l'absence de carence martiale associée : dosage ferritine

Pourquoi? Normalisation transitoire du profil électrophorétique (baisse de production de toutes les chaînes)

Cas clinique n° 1

4- Quel est le traitement?

5- Cette jeune femme désire un enfant avec son conjoint d'origine marocaine également. Que peut-on leur proposer?

Cas clinique n° 1

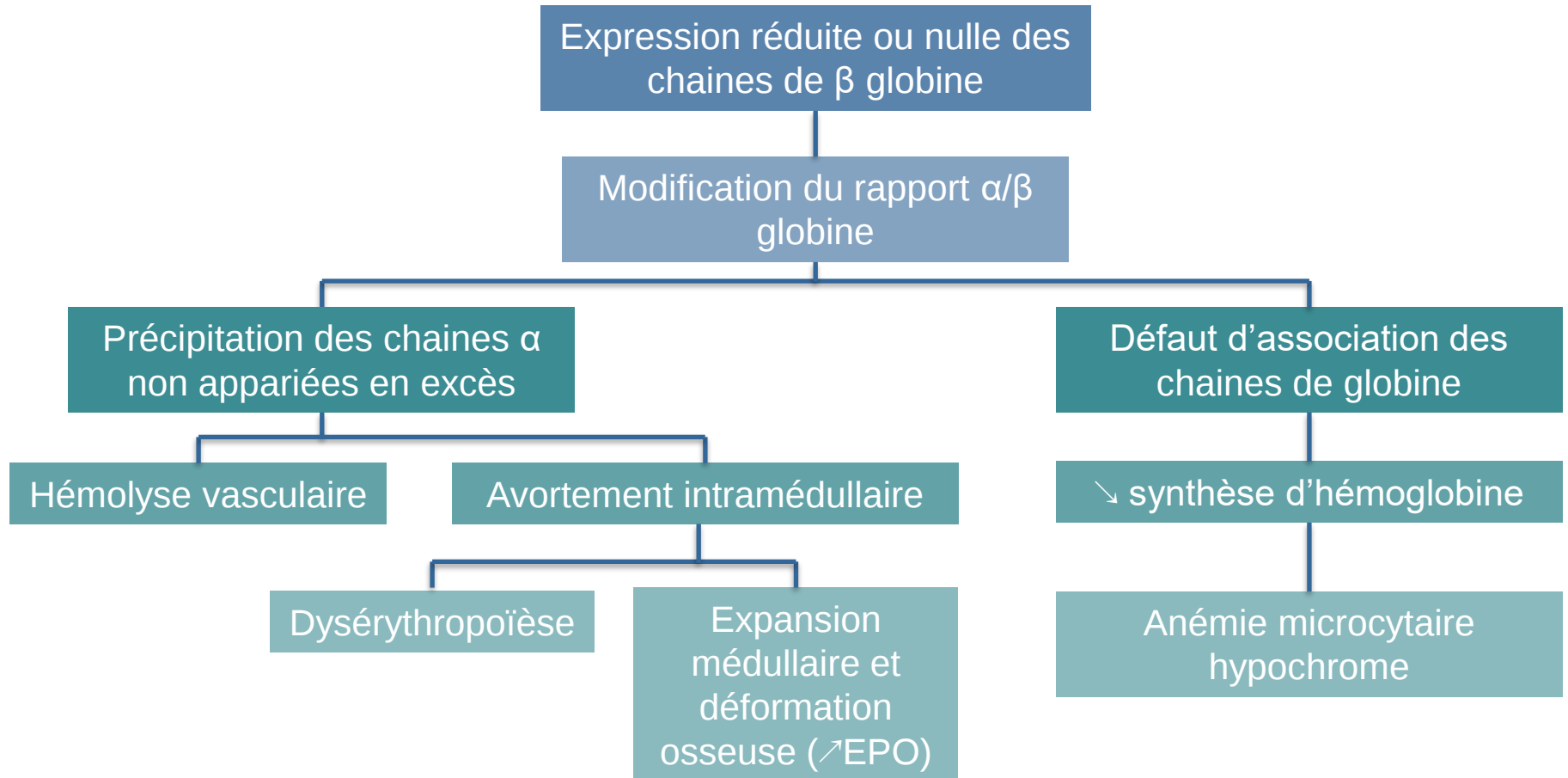
4- Quel est le traitement?

Aucun traitement pour les béta-thalassémies mineures ou hétérozygotes
≠ des syndromes thalassémiques majeures ou intermédiaires

5- Cette jeune femme désire un enfant avec son conjoint d'origine marocaine également. Que peut-on leur proposer?

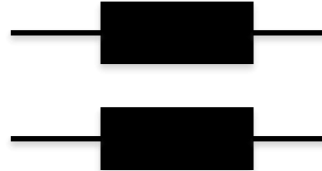
- ✓ Dépistage du conjoint, si hétérozygote également risque de donner naissance à un enfant homozygote (25% de risque)
- ✓ Conseil génétique et diagnostic prénatal

β -thalassémie



β -thalassémies

Sujet normal : 2 gènes fonctionnels β/β



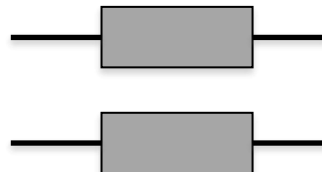
Sujets β thalassémique mineur : 1 gène β atteint



Sujets β thalassémique majeur ou maladie de Cooley : 2 gènes β atteints



Sujets β thalassémique intermédiaire : 2 gènes β^+ (mutations bénignes)



β -thalassémies

β thalassémie mineure ou trait thalassémique :

- ✓ Clinique : **asymptomatique**
- ✓ NFS : **anémie modérée ou absente**, pseudopolyglobulie microcytaire et hypochromie
- ✓ Frottis : cellules cibles, anisopoikilocytose, microcytose
- ✓ Electrophorèse : après l'âge de 6 mois **HbA₂ > 3,5%**

β thalassémie majeure (maladie de Cooley) :

- ✓ Clinique : syndrome anémique, **hépto-splénomégalie +++**, **développement staturo-pondéral anormal**, signes radiologiques osseux. Dépendance transfusionnelle
- ✓ NFS : **anémie sévère** (40-70 g/L), microcytose
- ✓ Frottis : cellules cibles, anisopoikilocytose, hématies ponctuées, érythroblastes circulants
- ✓ Coloration au bleu de Crésyl : corps de Heinz (précipitation des chaînes α)
- ✓ Électrophorèse : HbF 50-95 % ; HbA₂ > 3,5% ; HbA 0 % (β^0) ; HbA 5-45 % (β^+)

β thalassémie intermédiaire :

- ✓ Clinique : **forme atténuée** de la maladie (après 2 ans), pas de dépendance transfusionnelle ou occasionnelle. Anomalies osseuses, **splénomégalie**
- ✓ NFS : **70-100 g/L**, microcytose
- ✓ Frottis : cellules cibles, anisopoikilocytose, hématies ponctuées, érythroblastes circulants
- ✓ Électrophorèse : proche des β^+ thalassémies majeures

β -thalassémies

Prise en charge thérapeutique des β thalassémies majeures ou intermédiaires (HAS 2008) :

- ✓ Transfusion de GR → maintien de l'Hb à 90-100 g/L
- ✓ Prévenir la surcharge en fer liée aux transfusions (causes d'atteintes cardiaque, hépatique, endocrinienne) → maintien ferritine < 1000 μ g/L
 - déféroxamine (IV)
 - défériprone (PO) Chélateur du fer
 - déférasirox (PO)
- ✓ Prévenir le risque d'allo-immunisation (respect du phénotype RH-KEL)
- ✓ Greffe de CSH = seul traitement curatif (discutée dans les formes intermédiaires)
- ✓ Splénectomie en cas d'hypersplénisme ou pour réduire les besoins transfusionnels (prévenir les complications infectieuses et thrombotiques de la splénectomie)
- ✓ Thérapie génique (*Cavazzana-Calvo et al, Nature 2010*)

Cas clinique n° 2

Un adolescent de 13 ans, originaire du Congo, est amené aux urgences par ses parents pour une crise douloureuse abdominale aiguë fébrile. L'examen clinique révèle une splénomégalie et un ictère.

1- Commentez le bilan biologique et calculez les constantes érythrocytaires:

GB=9,5 G/L

GR=4,08 T/L

Hb=99 g/L

Hte=29,7%

Pq=301 G/L

Rétic=363,1 G/L

CRP=50mg/L

LDH=520 UI/L

Bili totale = 115 μ mol/L

Bili non-conj=110 μ mol/L

Haptoglobine=0,3g/L

Cas clinique n° 2

Un adolescent de 13 ans, originaire du Congo, est amené aux urgences par ses parents pour une crise douloureuse abdominale aiguë fébrile. L'examen clinique révèle une splénomégalie et un ictère.

1- Commentez le bilan biologique et calculez les constantes érythrocytaires:

GB=9,5 G/L

GR= 3,17 T/L

Hb=99 g/L

Hte=29%

Pq=301 G/L

Rétic=363,1 G/L

CRP=50mg/L

LDH=520 UI/L

Bili totale = 115 µmol/L

Bili non-conj=110µmol/L

Haptoglobine=0,3g/L

VGM= 91,5 fL

CCMH= 34,1 %

TCMH= 31,2 pg

Cas clinique n° 2

Un adolescent de 13 ans, originaire du Congo, est amené aux urgences par ses parents pour une crise douloureuse abdominale aiguë fébrile. L'examen clinique révèle une splénomégalie et un ictère.

1- Commentez le bilan biologique et calculez les constantes érythrocytaires:

GB=9,5 G/L [N 4,0-10,0 G/L]

GR=3,17 T/L [N 4,5-5,7 T/L]

Hb=99 g/L [N 130-170g/L]

anémie

Hte=29 % [N 42-54 %]

Pq=301 G/L [N 150-450 G/L]

Rétic=363,1 G/L [N 20-80 G/L]

régénérative

Calcul des constantes érythrocytaires :

VGM=Hte(%)*10/GR= 91,5 fL [N 80-100 fL]

normocytaire

CCMH= Hb/Hte= 34,1 % [N 32-35%]

normochrome

TCMH= Hb/GR=31,2 pg [N 27-32 pg]

Cas clinique n° 2

Un adolescent de 13 ans, originaire du Congo, est amené aux urgences par ses parents pour une crise douloureuse abdominale aiguë fébrile. L'examen clinique révèle une splénomégalie et un ictère.

1- Commentez le bilan biologique et calculez les constantes érythrocytaires:

CRP=50mg/L [N <5 mg/L] **inflammation**

LDH=520 UI/L [N <248 UI/L] **hémolyse**

Bili totale = 115 µM [N <17 µmol/L]

Bili non-conj = 110µM [N <17 µmol/L]

Rétic=330 G/L [N 20-80 G/L]

Hapto. = 0,3g/L [N 1-3 g/L]

Cas clinique n° 2

2- L'interrogatoire des parents révèle que des crises douloureuses du même type surviennent régulièrement. Au vu du contexte clinique, quel est le diagnostic le plus probable ? Justifiez.

Cas clinique n° 2

L'interrogatoire des parents révèle que des crises douloureuses du même type surviennent régulièrement. Au vu du contexte clinique, quel est le diagnostic le plus probable ? Justifiez.

Hypothèse la plus probable : **Drépanocytose**

Arguments **épidémiologiques** : **origine ethnique** (Congo), patient **jeune** (origine congénitale plus probable)

Arguments **cliniques** : symptômes pouvant correspondre à une **crise vaso-occlusive**.
Présence d'une **splénomégalie** qui peut être observée dans cette maladie. **Ictère** = symptôme en lien avec l'hémolyse.

Arguments **biologiques** : anémie normocytaire normochrome régénérative avec hémolyse

Cas clinique n° 2

3- Quelle en est la physiopathologie?

Cas clinique n° 2

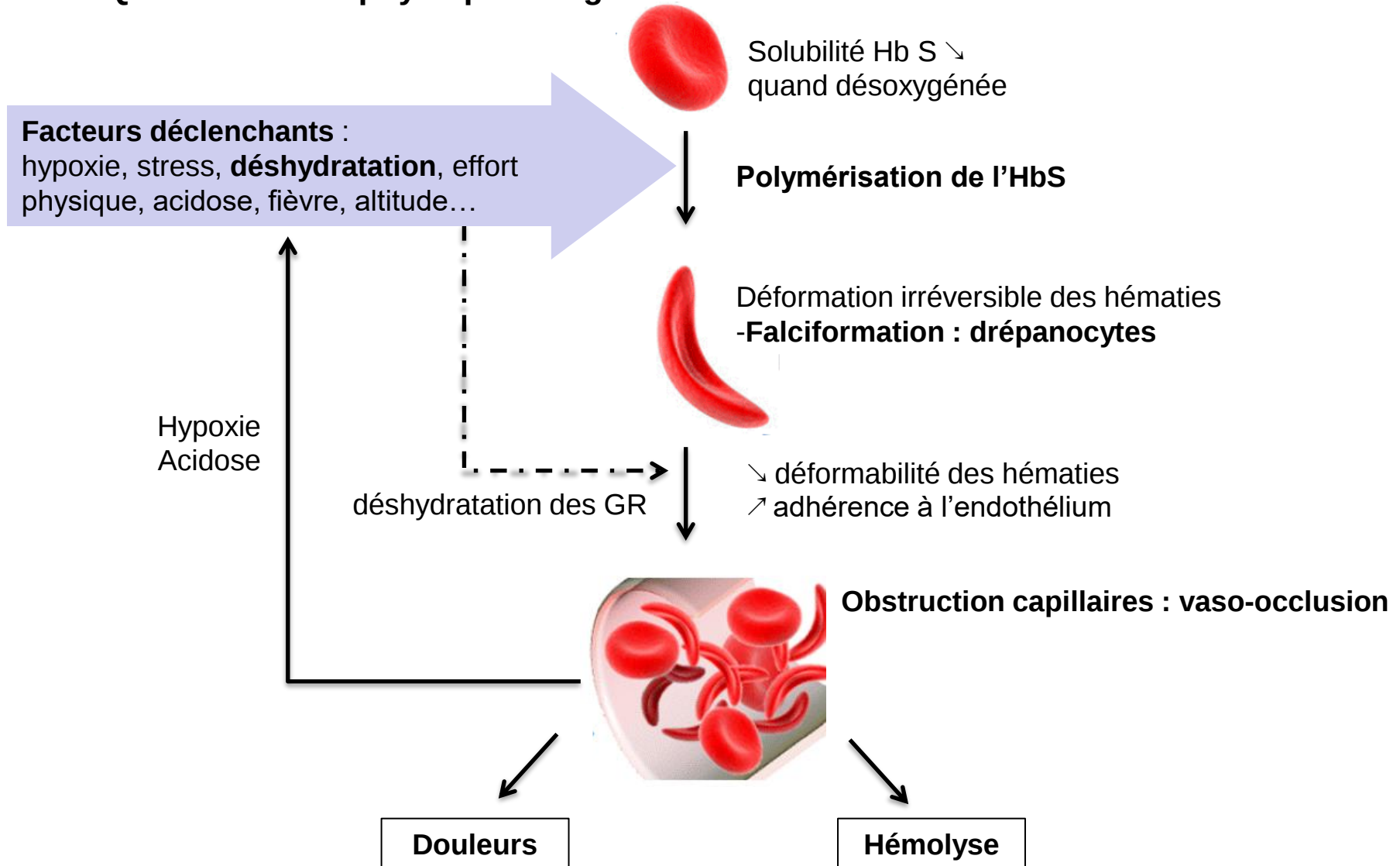
3- Quelle en est la physiopathologie?

Hémoglobinopathie par anomalie qualitative de l'hémoglobine.

Présence d'un variant : l'**hémoglobine S** (Hb S), résultant d'une **mutation du gène codant la chaîne de bêta-globine, en position 6 (Glu → Val)**.

Cas clinique n° 2

3- Quelle en est la physiopathologie?



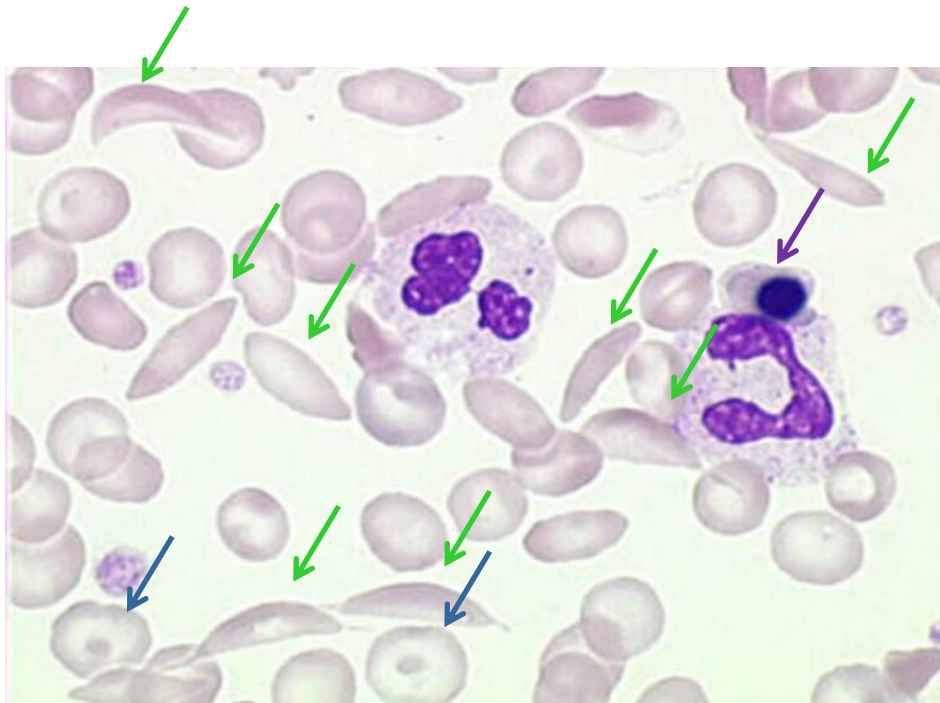
Cas clinique n° 2

4- Que peut-on observer à l'examen du frottis sanguin?

Cas clinique n° 2

4- Que peut-on observer à l'examen du frottis sanguin?

- ✓ **Présence de drépanocytes** : hématies falciformes (surtout en phase aigüe)
- ✓ **Hématies cibles**, poïkilocytose, corps de Jolly (asplénie fonctionnelle, apparition vers 4-5 ans), **érythroblastes**



Cas clinique n° 2

5- Quelles sont les examens biologiques à réaliser pour confirmer votre hypothèse diagnostic?

Cas clinique n° 2

5- Quelles sont les examens biologiques à réaliser pour confirmer votre hypothèse diagnostic?

Etude phénotypique de l'Hb :

✓ **Mise en évidence de l'Hb S (diagnostic)** et **quantifier les taux d'expression** (à distance d'une transfusion, au moins 3 mois) afin de déterminer le statut :

Homozygote (Hb S 85 – 95 %) ou hétérozygote (Hb S 35 – 45 %)

✓ **Méthodes séparatives**

- **Pour mettre en évidence l'HbS : isoélectrofocalisation (IEF)**
- **Pour quantifier l'HbS : CLHP, électrophorèse capillaire**

✓ **Technique biochimique : Test de solubilité** (test d'Itano) peu utilisé

✓ **Technique cytologique : Test de falciformation** (test d'EMMEL ou test au métabisulfite) peu utilisé

Etude génotypique de l'Hb :

rarement utilisée (diagnostic prénatal)

Cas clinique n° 2

Chromatographie liquide haute performance :

Une des techniques de référence pour l'étude de toutes les hémoglobinopathies.

Dissociation des différentes fractions de l' hémoglobine, en utilisant leur différence d'interaction ionique avec les 2 phases utilisées (mobile et stationnaire).

Les hémoglobines séparées sont ensuite détectées par photométrie.

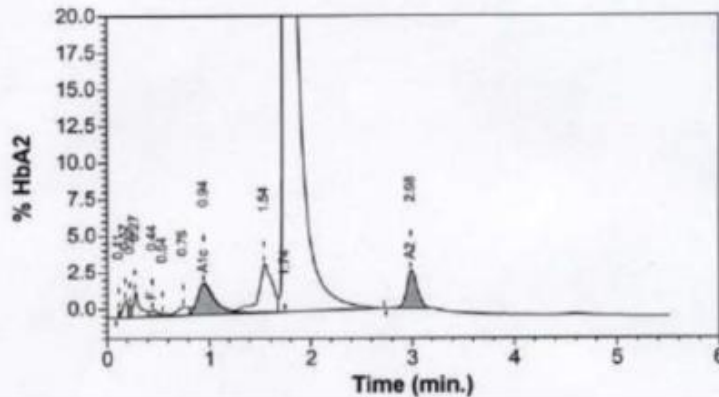
Cas clinique n° 2

Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
Unknown	---	0.1	0.110	2268
Unknown	---	0.6	0.174	15606
A1a	---	0.2	0.224	6054
A1b	---	1.0	0.273	26901
F	0.7	---	0.443	9710
Unknown	---	0.1	0.544	2480
LA1c	---	0.9	0.746	23556
A1c	5.3	---	0.945	89488
P3	---	4.5	1.538	119014
Ao	---	86.3	1.744	2294135
A2	2.6	---	2.985	68219

Total Area: 2657431

F Concentration = 0.7 %
A1c Concentration = 5.3 %
A2 Concentration = 2.6 %

Analysis comments:



Profil normal

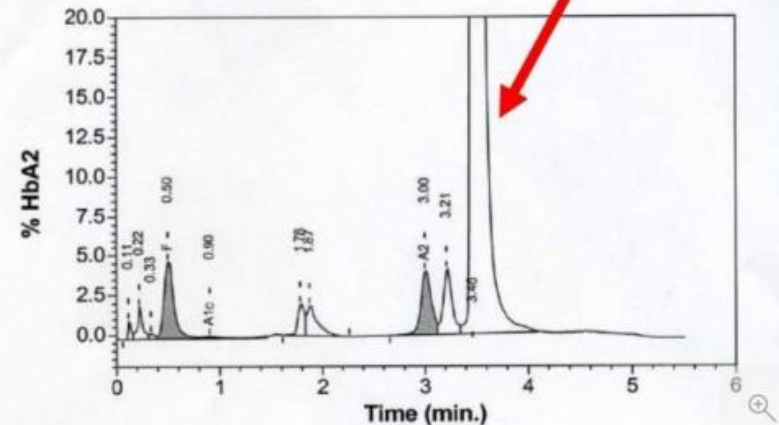
Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
Unknown	---	0.3	0.111	5282
A1a	---	1.0	0.217	16213
A1b	---	0.2	0.330	3016
F	4.9*	---	0.496	73221
A1c	7.1*	---	0.896	3394
Unknown	---	1.2	1.783	18872
Ao	---	2.0	1.869	31756
A2	4.0*	---	2.996	62622
Unknown	---	3.3	3.208	53322
S	---	83.4	3.458	1347815

*Values outside of expected ranges

1615511

F Concentration = 4.9* %
A1c Concentration = 7.1* %
A2 Concentration = 4.0* %

Analysis comments:



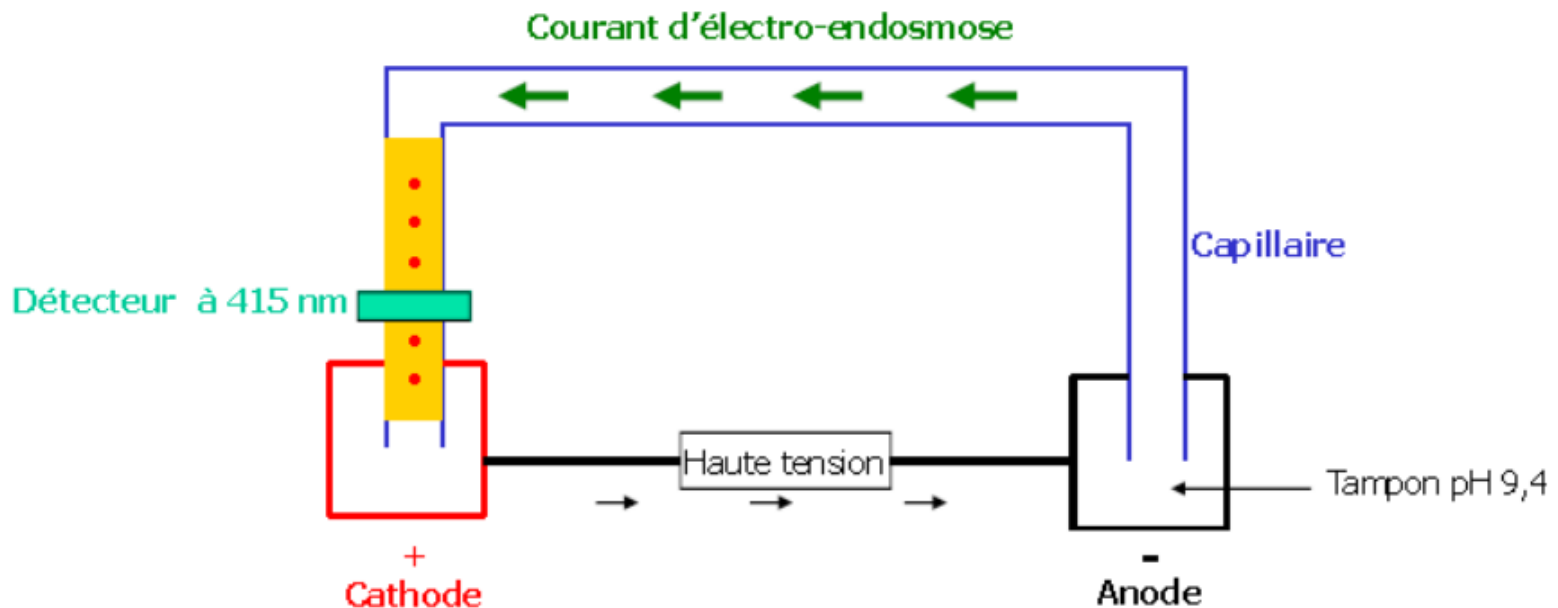
Drépanocytose
homozygote

Cas clinique n° 2

Electrophorèse capillaire

Après hémolyse, l'hémoglobine migre dans un capillaire en milieu basique
Séparation des différentes fractions de l'hémoglobine (HbA, HbA2, HbF, HbS...)

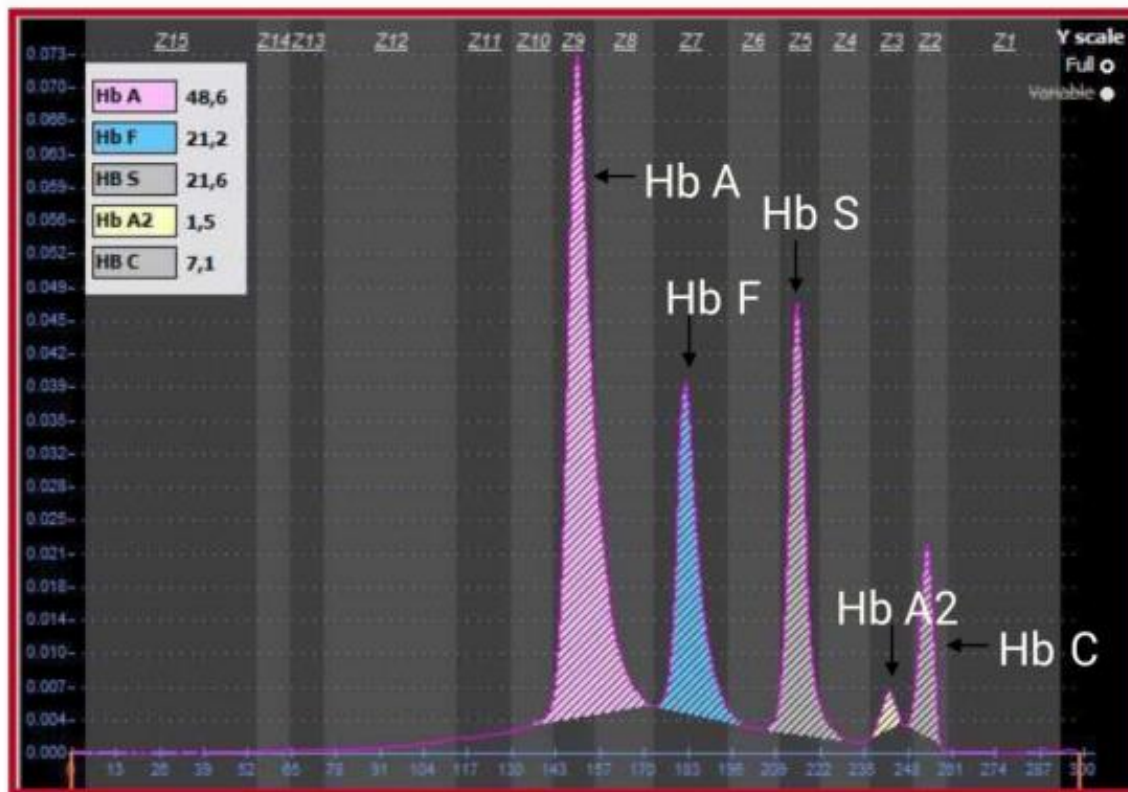
Quantification directe près de la cathode par photométrie.



Cas clinique n° 2

Electrophorèse capillaire

Migration des différents types d'hémoglobine

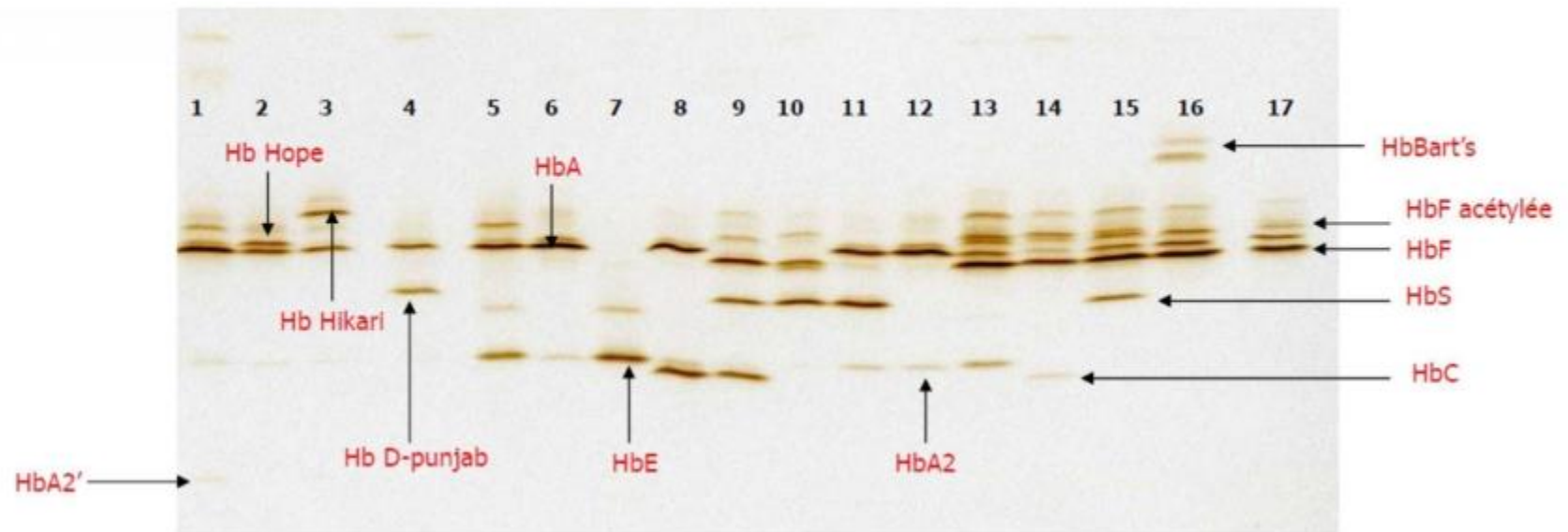


Cas clinique n° 2

Iso-électrofocalisation

Technique manuelle d'électrophorèse sur gel de polyacrylamide (le plus utilisé) ou d'agarose donc un pH entre 6-8, associé à un champ électrique.

La séparation se fait grâce au point isoélectrique de chaque molécule qui permet de les séparer et de les purifier à partir d'un mélange.

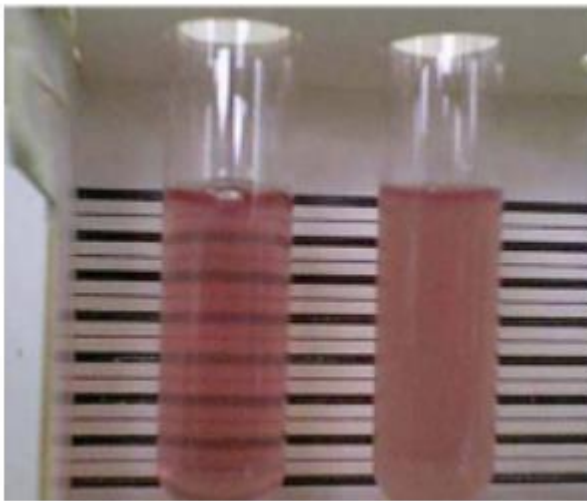


Cas clinique n° 2

Tests biochimiques

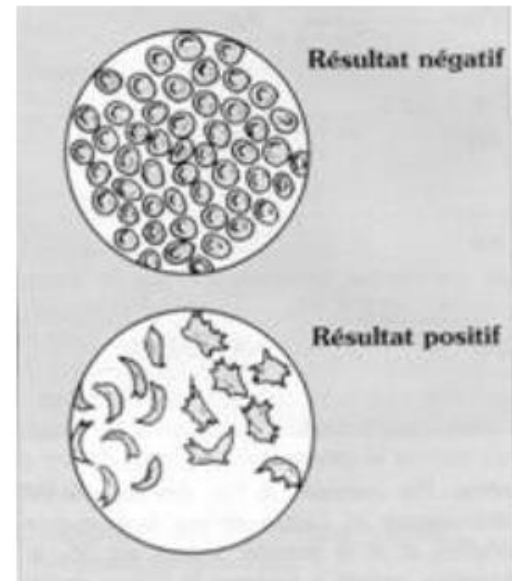
Test Itano

Il est basé sur le principe que seule l'HbS désoxygénée précipite en milieu réduit. L'opacité de la solution est donc inversement proportionnelle à la quantité d'HbS



Test Emmel

On provoque la falciformation des hématies en ajoutant du métabisulfite et/ou en mettant les hématies en condition hypoxique



Cas clinique n° 2

6- Quels sont les principales complications?

Cas clinique n° 2

6- Quels sont les principales complications?

- ✓ **Syndrome thoracique aigu** : infiltrat inflammatoire pulmonaire, toux, douleurs thoraciques, tachypnée, hémoptysie
- ✓ **Accident vasculaire cérébral**
- ✓ Asplénie fonctionnelle : **risque infectieux (bactéries encapsulées +++)**
- ✓ **Lithiase biliaire** : par hémolyse
- ✓ Rétinopathie
- ✓ Ostéonécrose
- ✓ Episodes d'aggravation aiguë de l'anémie : **érythoblastopénie aiguë** (infection à Parvovirus B19 : absence de régénération médullaire et un syndrome anémique sévère), **séquestration splénique aiguë**

Cas clinique n° 2

7- Quelle est la prise en charge de la crise? Quels traitements de fond existent?

Cas clinique n° 2

7- Quelle est la prise en charge de la crise? Quels traitements de fond existent?

Prise en charge des complications aiguës

- ✓ Crise vaso-occlusive : Repos au chaud, hyperhydratation, oxygénation si besoin
- ✓ Prise en charge de la douleur : AINS, analgésiques jusqu'à opiacés
- ✓ Crise de déglobulisation : Transfusion de concentrés de globules rouges phénotypés

Traitement de fond : prévention des crises vaso-occlusives

- ✓ **Réduction de la falciformation** :
 - ↘ taux d'Hb S par **échanges érythrocytaires** (érythraphérèse)
 - ou ↗Hb F par instauration d'un traitement par **hydroxyurée** (SIKLOS®)
 - Voxélotor : inhibiteur de la polymérisation de l'hémoglobine S
 - *Crizanlizumab : anticorps anti-p selectine retiré car trop peu efficace.*

Traitement curatif : **Allogreffe de CSH HLA identique**, thérapie génique (essai en cours)

Cas clinique n° 2

8- Quelles mesures de préventions globales doivent être prises chez ces patients?

Cas clinique n° 2

8- Quelles mesures de préventions globales doivent être prises chez ces patients?

Prise en charge globale

- ✓ Prévention des infections : Vaccination (germes encapsulés) et ttt par Pénicilline V (Oracilline ®) en prophylaxie
- ✓ Acide folique (anémie chronique)
- ✓ Prévention de l'hémochromatose si transfusions itératives : Déférasirox (EXJADE®) : cp VO, défériprone (FERRIPROX®) : cp VO, déféroxamine (DESFERAL®) : IV
- ✓ Prise en charge socio-éducative

Cas clinique n° 2

9- Quel est le mode de transmission de cette pathologie? La sœur du patient est hétérozygote AS, est-ce qu'elle est risqué de développer cette maladie?

Cas clinique n° 2

9- Quel est le mode de transmission de cette pathologie? La sœur du patient est hétérozygote AS, est-ce qu'elle est risqué de développer cette maladie?

Transmission **autosomique récessive**

Les patients hétérozygotes AS sont **asymptomatiques**

Statut génétique	Homozygote S/S	Hétérozygote A/S
Clinique	Syndrome anémique sévère	Asymptomatique
Hémogramme	Anémie normochrome normocytaire régénérative	Normal
Drépanocytes?	Présents +++ si crise	Absent
Etude de l'hémoglobine	HbS 85-95% HbA : absente HbF : 7	HbA : 55-65% HbS : 35-45%

La drépanocytose en bref

Hémoglobinopathie : l'hémoglobine S (Hb S), résultant d'une mutation du gène codant la chaîne de bêta-globine, en position 6 (Glu → Val).

Modalité de transmission : **autosomique récessive**

- Sujets hétérozygotes A/S : asymptomatiques.
- **Sujets homozygotes S/S** ou hétérozygotes composites (par exemple S/ β thalassémie, SC...) : **Syndrome drépanocytaire majeur**.
- ✓ **Enfant asymptomatique** avant 6 mois de vie car l'**Hb F protège de la falciformation**
- ✓ **Anémie hémolytique chronique** : généralement bien tolérée (pâleur cutanéo-muqueuse, asthénie, subictère conjonctival)
- ✓ **Crises vaso-occlusives** ($\neq$ thrombose stricto sensu), douloureuses +++, pouvant toucher différents territoires (AVC, abdominale, splénique, pulmonaire...).
- ✓ **Atteintes chroniques d'organes** chez l'adulte liées aux crises vaso-occlusives répétées.
- ✓ **Atrophie splénique (asplénie fonctionnelle)** : splénomégalie initiale (jusqu'à 5 ans) puis involution progressive de la rate par infarctus spléniques répétées par crises vaso-occlusives)

Hémostase

Hémostase = 3 étapes inter-dépendantes qui se déroulent de façon concomitante

- **Hémostase primaire**

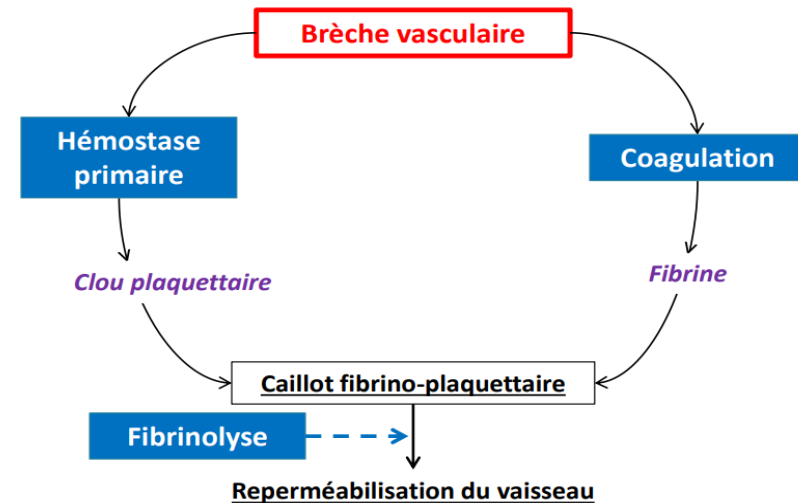
- Formation d'un **agrégat plaquettaire**
- Arrêt des saignements dans les **capillaires les plus fins**

- **Coagulation plasmatique**

- Formation d'un réseau de fibrine
- Consolidation de l'agrégat plaquettaire

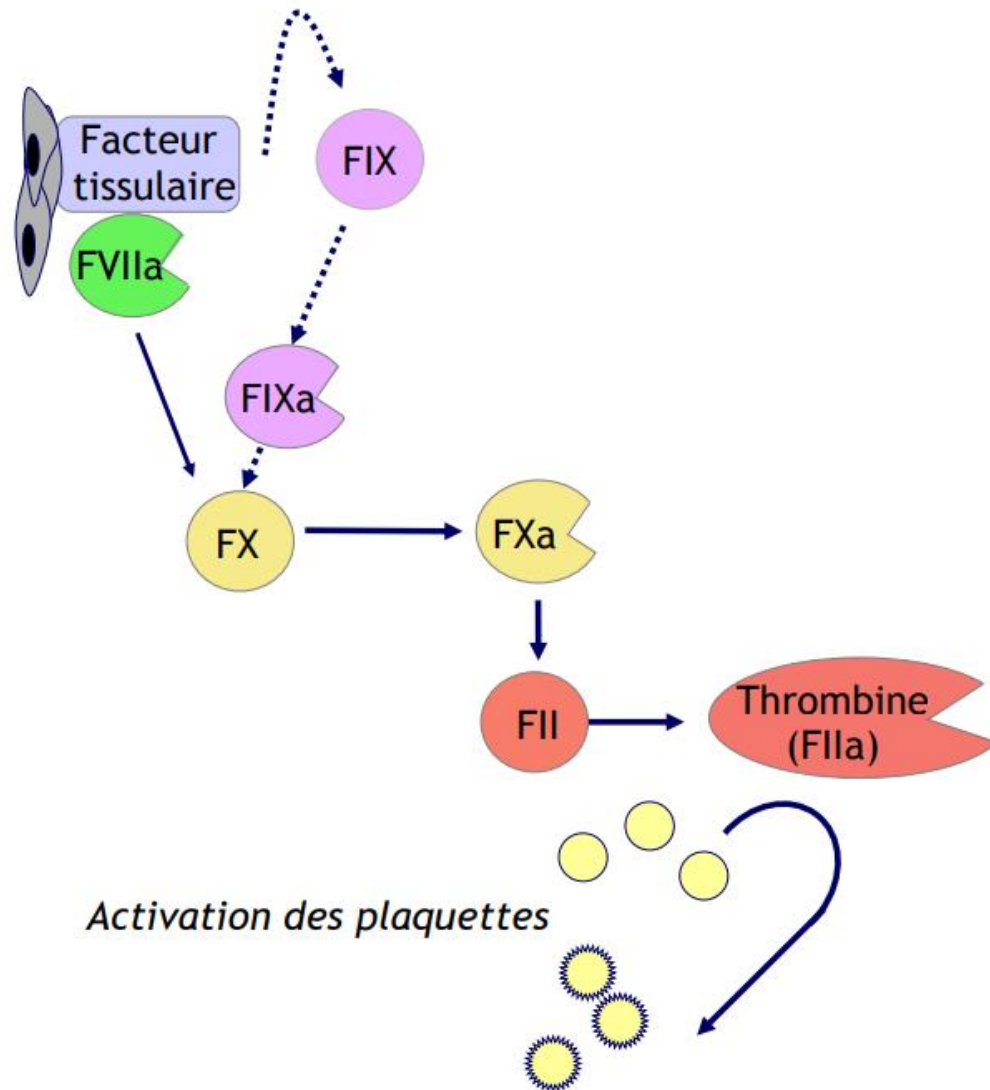
- **Fibrinolyse**

- Lyse du caillot fibrino-érythroplaquettaire
- Maintien de la perméabilité vasculaire, une fois la cicatrisation du vaisseau achevée



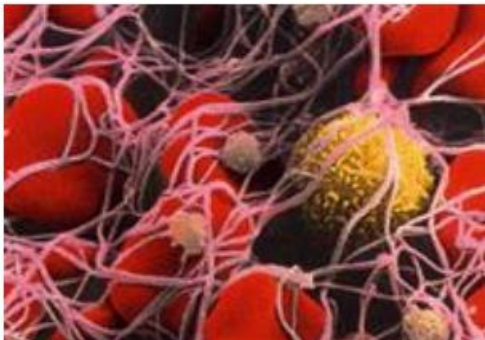
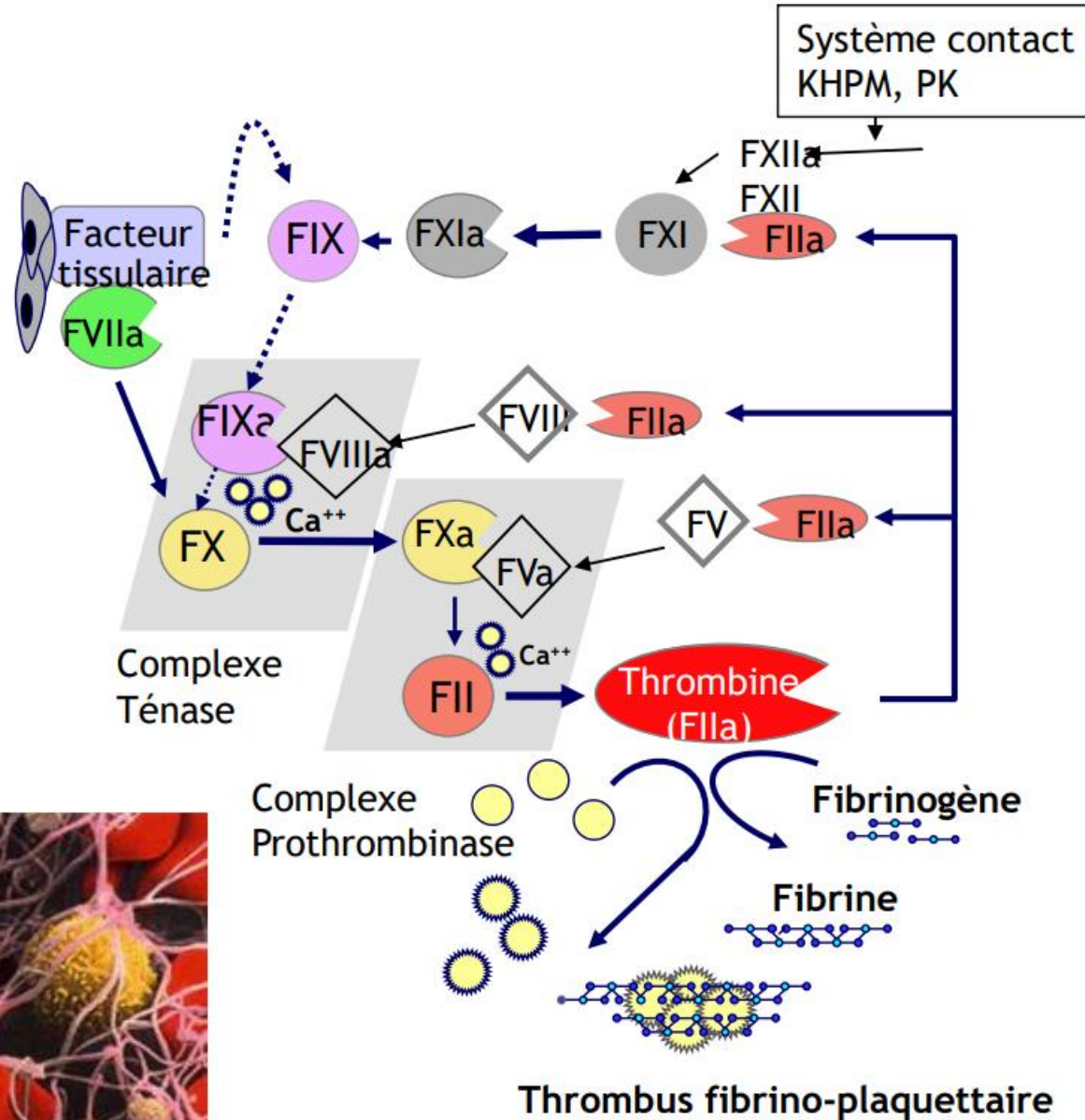
La coagulation

Initiation



Cascade de coagulation

Amplification



Temps de Quick – Taux de prothrombine

Temps de coagulation d'un plasma recalcifié **en présence d'un excès de facteur tissulaire (thromboplastine)**

Explore **FVII**, FII, FV, FX et fibrinogène

- **En pratique:**

- Plasma citraté chauffé à 37° C
- Thromboplastine (+ calcium $\pm$ inhibiteur d'héparine)
- Mesure du temps de formation d'un caillot

→ sujet sain: coagulation en 12-13 secondes

Temps de Quick – Taux de prothrombine

En pratique : le temps de Quick est exprimé en taux de prothrombine

Pool de **plasmas de volontaires sains**

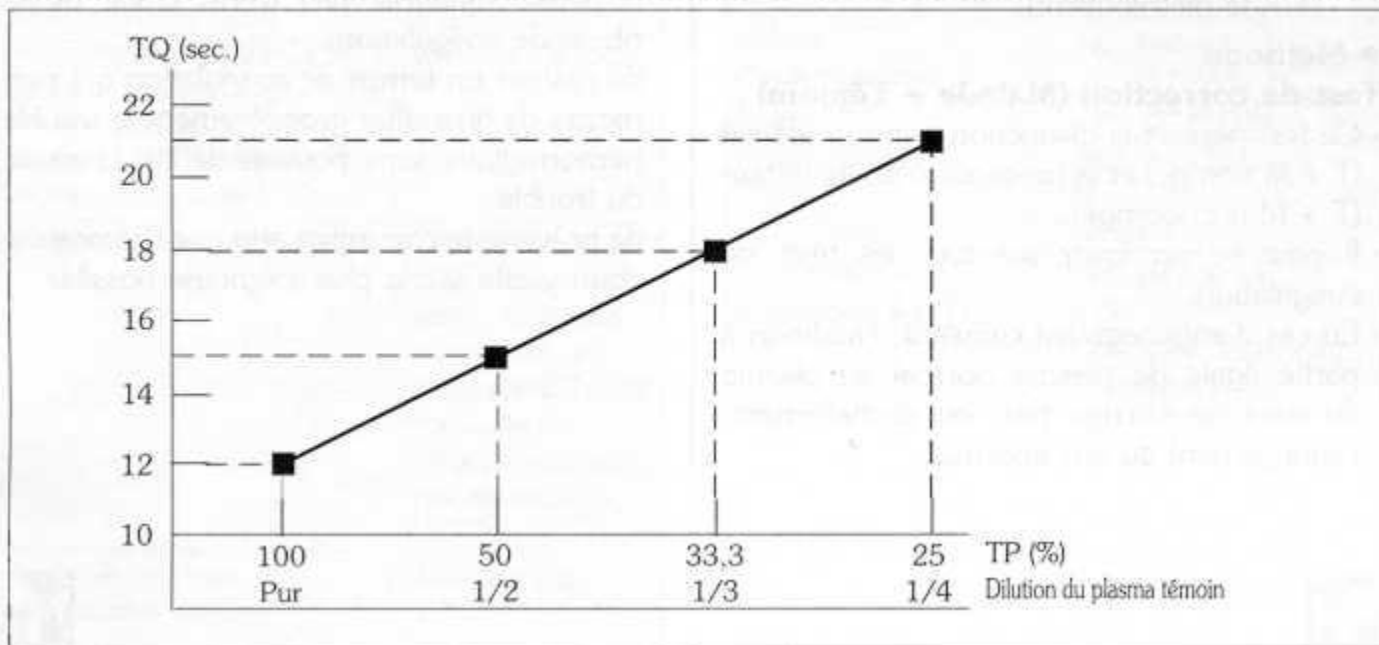
Temps de Quick du pool de plasma pur = 100%

Dilutions du pool de plasma : droite de calibration

Permet de déterminer le TP d'un patient à partir du TQ

Normes : 70-130%

Tableau 1 : conversion du TO en TP - Exemple de droite d'étalonnage, dite de Thyvolle



Temps de céphaline avec activateur

Temps de coagulation d'un plasma recalcifié **en présence de phospholipides et d'un activateur de la phase contact**

Explore **FVIII, FIX, FXI, FXII, FV, FII, FX** et fibrinogène

- En pratique:
 - plasma citraté chauffé à 37° C
 - activateur
 - Incubation pendant une durée précise
 - Ajout calcium
 - Mesure du temps de formation d'un caillot

Sujet sain: autour de 30 secondes

Résultat exprimé sous forme de ratio entre le plasma du patient et un « témoin » (=pool de plasma de volontaires sains)

Normes : ratio entre 0,8 et 1,2

Temps de céphaline avec activateur

Epreuve de mélange?

Lorsque le ratio de TCA est augmenté, on fait un test de mélange

1. Mélange volume à volume du plasma du patient avec un plasma normal
2. Mesure du temps de coagulation du mélange

Si le TCA du patient est allongé en raison **d'un déficit en facteur** :

→ le temps de coagulation du **mélange sera corrigé**

Si le TCA du patient est allongé en raison **d'un anticoagulant circulant**

→ le temps de coagulation du mélange **ne sera PAS corrigé**

Hémostase

TP anormal



Hémostase

TP anormal



FII, FV, FVII, FX,
fibrinogène



Diminution isolée
d'un facteur



Diminution des
facteurs FVII, FX, FII

FV et fibrinogène
normaux



Diminution
de tous les facteurs



Hémostase

TP anormal



FII, FV, FVII, FX,
fibrinogène



Diminution isolée
d'un facteur



Diminution des
facteurs FVII, FX, FII

FV et fibrinogène
normaux



Diminution
de tous les facteurs



Hémostase

TP anormal



FII, FV, FVII, FX,
fibrinogène



Diminution isolée
d'un facteur

Si diminution
isolée du FVII :
peut-être une
carence en vitK
débutante

Diminution des
facteurs FVII, FX, FII

FV et fibrinogène
normaux

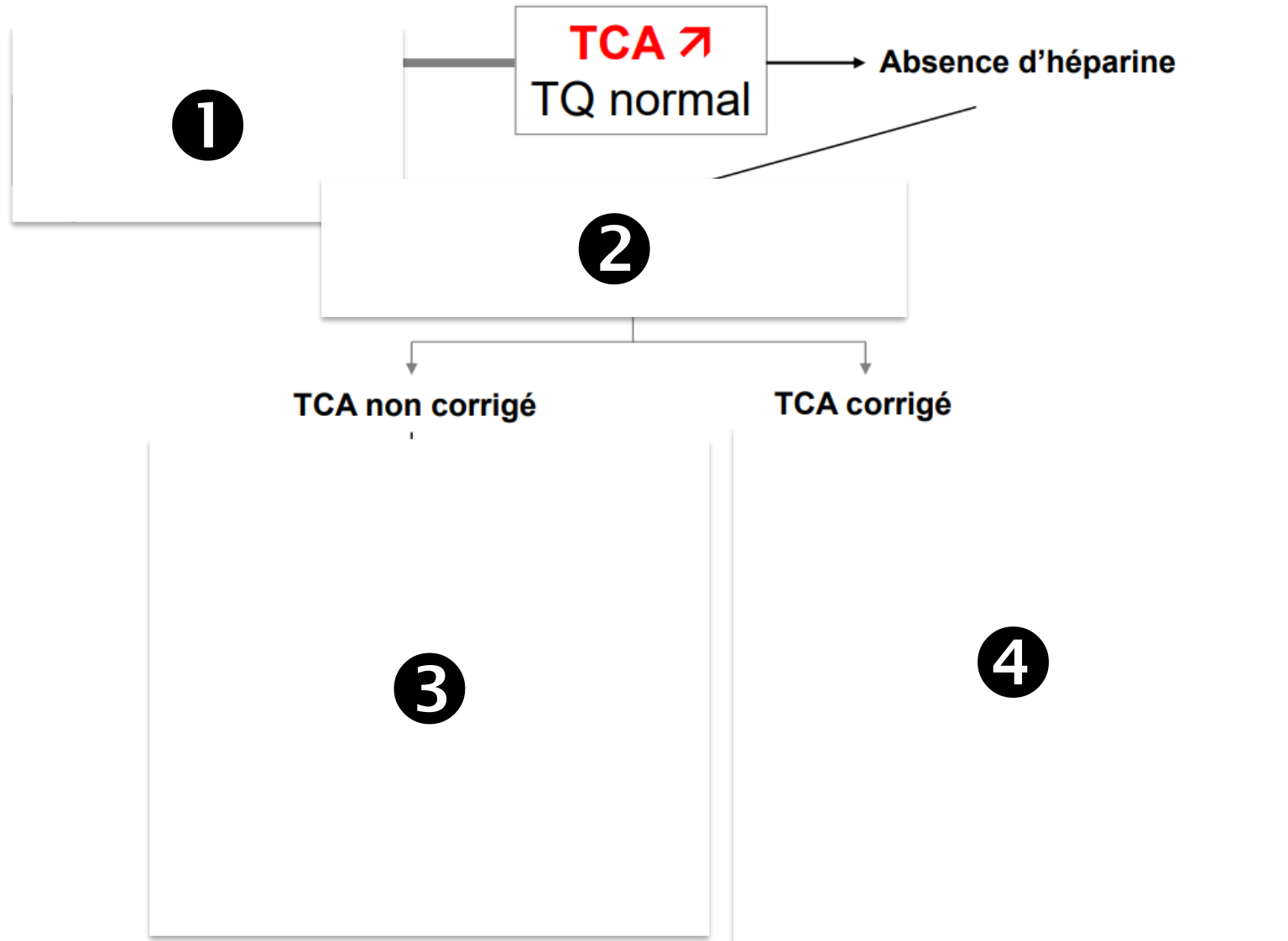
**Diminution des facteurs
vitamine-K dépendants**

Traitement par AVK
Carence en vitamine K

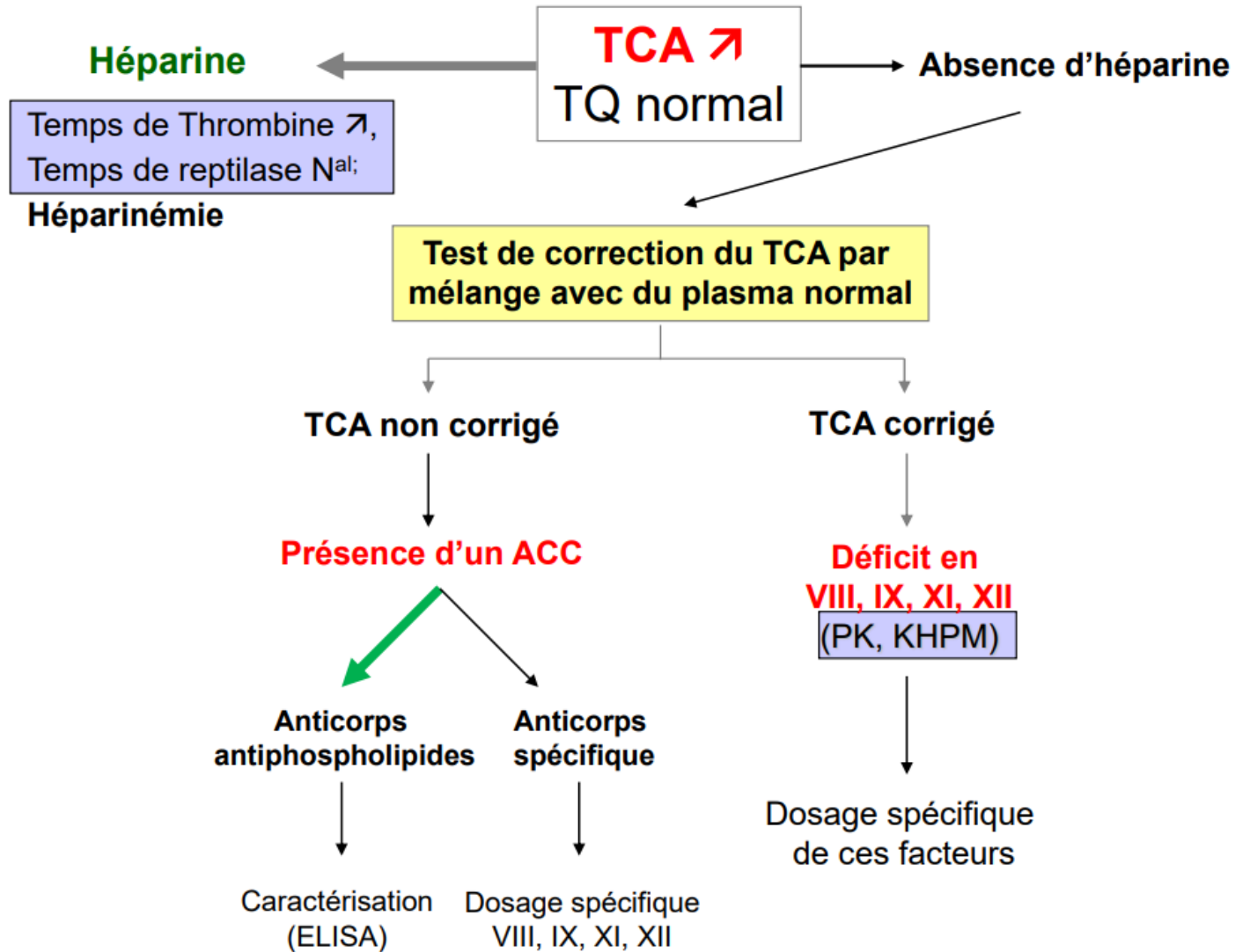
Diminution
de tous les facteurs

Insuffisance hépatique
(pas de signe de
consommation associés)
CIVD (signes de
consommation associés)
Hémorragie

Diagnostics à évoquer devant un allongement du TCA



Diagnostics à évoquer devant un allongement du TCA



Cas clinique n° 3

Un garçon de 11 mois est vu dans le cadre d'une consultation pré-opératoire. Il ne marche pas encore mais depuis qu'il se déplace à quatre pattes, sa mère a remarqué l'apparition d'hématomes. A l'examen clinique, on retrouve effectivement des hématomes au niveau des jambes mais aussi du dos. Son développement staturo-pondéral et psychomoteur est pour l'instant normal par ailleurs. Ni ses parents, ni sa grande sœur de 3 ans ne présentent de symptômes hémorragiques..

Son bilan biologique montre:

Plaquettes = 380 G/L

TP=85%

TCA=93s (témoin 35s), normalisé après ajout de parts égales de plasma témoin

Fibrinogène=2,8 g/L

.

Cas clinique n° 3

1- Interpréter le bilan.

Cas clinique n° 3

1- Interpréter le bilan.

Plaquettes normales

Taux de prothrombine (TP) normal

Fibrinogène normal

Allongement isolé du TCA (ratio TCA = 2,7 pour une normale de 0,8-1,2)

Lorsqu'on mélange le plasma du patient avec un plasma témoin : normalisation du temps de coagulation

→ Oriente vers un déficit en facteur VIII, IX, XI ou XII

Hypothèses:

- ✓ **Déficit en facteur VIII ou IX** : les plus fréquents (hémophilie A ou B, maladie de Willebrand)
- ✓ Déficit en XI: plus rare, symptomatologie variable
- ✓ Déficit en XII: non hémorragique ! Peu probable ici

Cas clinique n° 3

**2- Quelle est l'hypothèse diagnostique la plus probable devant ce tableau?
Justifier**

Cas clinique n° 3

2- Quelle est l'hypothèse diagnostique la plus probable devant ce tableau?
Justifier

Hypothèse diagnostique la plus probable : hémophilie

Argument épidémiologique :

- **Patient très jeune (=probable origine congénitale).**
- **Garçon** dont la sœur et les parents du patients sont asymptomatiques = **transmission liée à l'X récessive plus probable.**

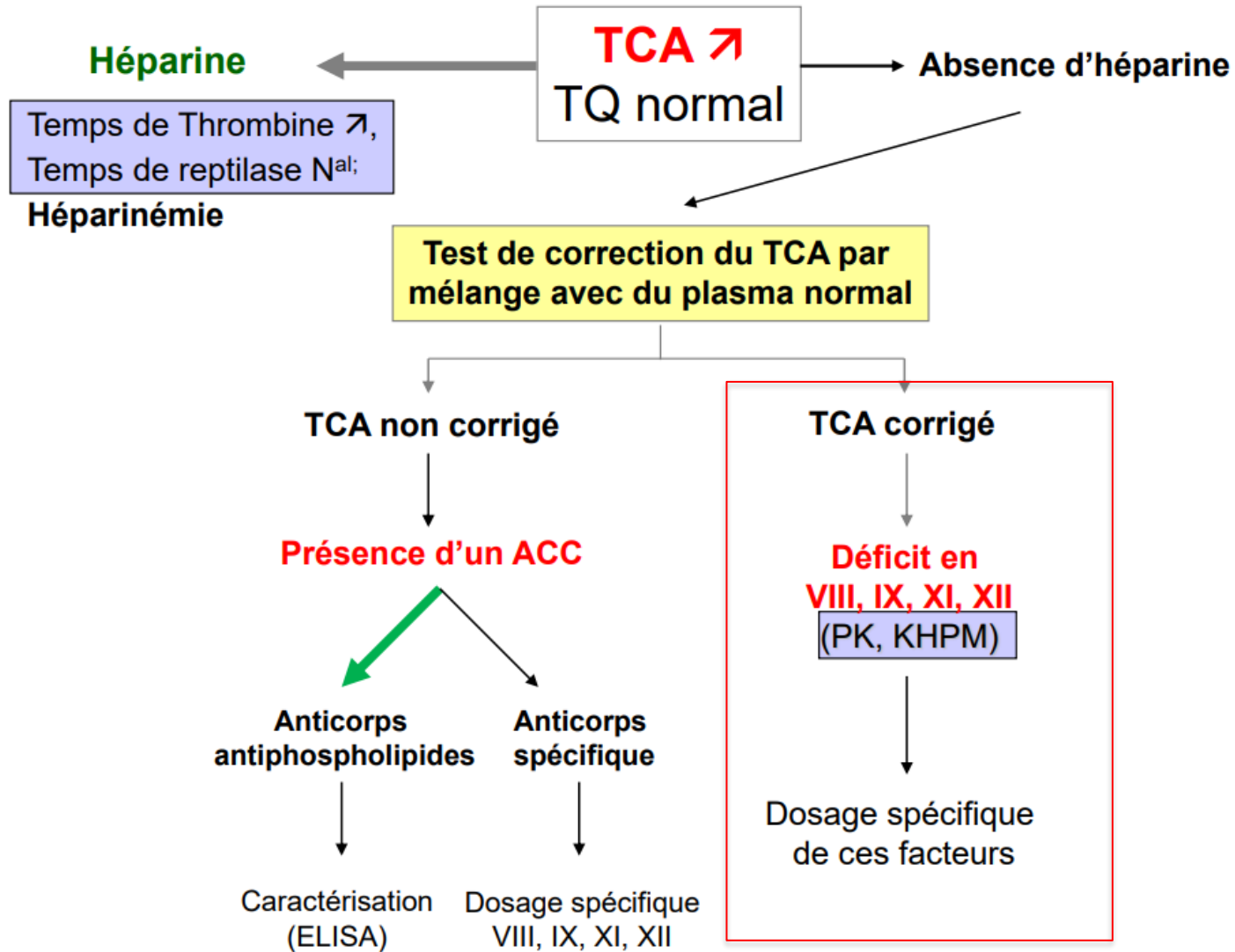
Arguments cliniques : syndrome hémorragique (hématomes provoqués par la marche à quatre pattes et spontané dans le dos)

Arguments biologiques : allongement isolé du TCA avec correction du temps par l'ajout de plasma témoin (= il manque un facteur dans le plasma du patient parmi les facteurs suivants : VIII, IX, XI ou XII)

Cas clinique n° 3

3- Quels examens complémentaires doivent être réalisés pour explorer les anomalies observées sur le bilan d'hémostase?

Diagnostics à évoquer devant un allongement du TCA



Cas clinique n° 3

4- Les examens complémentaires retrouvent un taux de facteur VIII <1%. Les autres facteurs mesurés sont normaux. Est-ce que ce résultat suffit pour poser définitivement le diagnostic?

Cas clinique n° 3

4- Les examens complémentaires retrouvent un taux de facteur VIII <1%. Les autres facteurs mesurés sont normaux. Est-ce que ce résultat suffit pour poser définitivement le diagnostic?

Diminution isolée du taux de facteur VIII : **il reste deux diagnostics différentiels**

L'hémophilie A sévère : la plus probable +++

La maladie de Willebrand : à exclure en dosant les taux de facteurs Willebrand

Cas clinique n° 3

4- Le bilan Willebrand est normal. Quel est le diagnostic et comment classeriez-vous la maladie?

VIII < 1% → hémophilie A sévère

Rappel:

<1% hémophilie sévère (50%)

1-5% hémophilie modérée (10-20%)

6-40% hémophilie mineure (30-40%)

Cas clinique n° 3

5- Quel traitement sera mis en place? Quelles en sont les modalités?

Cas clinique n° 3

5- Quel traitement sera mis en place? Quelles en sont les modalités?

Traitement curatif de l'hémorragie

- ✓ Injection IV de facteur VIII
 - ✓ plasmatique
 - ✓ recombinant
- ✓ Taux de FVIII à atteindre dépend du saignement
- ✓ Rythme des perfusions selon $\frac{1}{2}$ vie plasmatique

Traitement prophylactique FVIII

- ✓ Commencé dès le plus jeune âge (2-3 ans), dès les 1ères hémarthroses

Nouvelle thérapeutique comme traitement prophylactique : Emicizumab (AMM HA sévère avec ou sans inhibiteur)

Anticorps bispécifique qui mime l'activité du FVIII en se liant au facteur IXa et au FX.

Cas clinique n° 3

Quelques semaines plus tard, le patient est amené aux urgences Il présente à nouveaux des hématomes malgré une prophylaxie bien suivie

6- Quelle complication liée au traitement peut-on redouter dans cette situation?

Cas clinique n° 3

6- Quelle complication liée au traitement peut-on redouter dans cette situation?

Développement d'allo-anticorps anti FVIII ou « inhibiteurs »

- ✓ Allo-anticorps (≠ auto-anticorps dans l'hémophilie acquise)
- ✓ Hémophilie A >> hémophilie B
- ✓ Hémophilie sévère +++ (certaines mutations favorisent l'apparition d'inhibiteur)
- ✓ 10 premiers jours de traitement

Présence d'inhibiteur = traitement substitutif inefficace

Cas clinique n° 3

7- Quels sont les traitements possibles chez les patients ayant développé cette complication?

Cas clinique n° 3

Prise en charge thérapeutique

- ✓ **Tolérance immune**: administrer de forte dose de FVIII pour habituer le système immunitaire (difficile si titre de l'anticorps trop élevé)
- ✓ **Traitement curatif** des hémorragies à base **d'agents by-passants** :
 - Facteur VIIa recombinant (Novoseven®)
 - Concentré de complexe prothrombinique activé (Feiba®)
- ✓ **Traitement prophylactique** chez les hémophiles A sévères

Emicizumab (Hemlibra®) : Ac monoclonal mimant l'activité du FVIII, Ac bispécifique avec un bras reconnaissant le FIXa et un bras reconnaissant le FX.

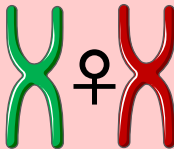
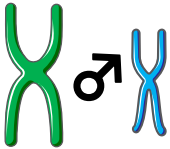
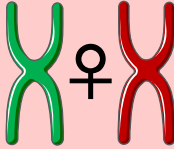
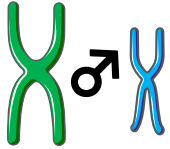
Cas clinique n° 3

8- La sœur du patient peut-elle être atteinte de la même maladie que son frère?

Cas clinique n° 3

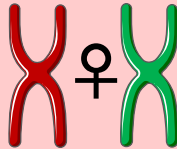
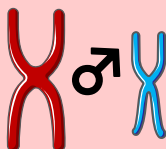
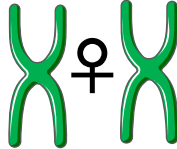
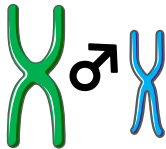
Transmission génétique : récessive liée à l'X

Père hémophile

Père Mère		
		
	 ♀	 ♂
	 ♀	 ♂

Filles : conductrices obligatoires
Garçons : non malades

Mère conductrice

Père Mère		
		
	 ♀	 ♂
	 ♀	 ♂

Filles : risque ½ conductrice
Garçons : risque ½ hémophile

Chr. X avec
F8/F9 muté



Chr. X avec
F8/F9 WT



Chr. Y



Cas clinique n° 3

8- La sœur du patient peut-elle être atteinte de la même maladie que son frère?

Non, mais elle peut être conductrice d'hémophilie A sévère et transmettre la maladie à ses enfants garçons.

Elle pourra bénéficier d'un bilan d'hémostase et d'une analyse du gène du facteur VIII en biologie moléculaire pour identifier son statut de conductrice.

Si elle est conductrice, elle pourra bénéficier d'un diagnostic pré-natal si son fœtus est de sexe masculin.

Cas clinique n° 4

Mlle V, 15 ans est adressée en consultation d'hémostase en raison de règles très abondantes. Lors de l'interrogatoire, elle rapporte qu'elle a aussi souffert aussi d'épistaxis à répétition. La patiente a un frère, qui a également fréquemment des épistaxis, et fait des bleus très facilement. La mère de la patiente, qui est présente lors de la consultation, explique que ses deux accouchements ont été compliqués d'hémorragie avec nécessité de transfusion sanguine à chaque fois. Un bilan sanguin est réalisé chez la jeune fille et retrouve les résultats suivants :

1- Commentez le bilan.

Plaquettes = 290 G/L

TP = 90%

Ratio TCA = 1,4

(corrigé par l'ajout de plasma témoin à parts égales)

Fibrinogène = 2,5 g/L

Cas clinique n° 4

Mlle V, 15 ans est adressée en consultation d'hémostase en raison de règles très abondantes. Lors de l'interrogatoire, elle rapporte qu'elle a aussi souffert aussi d'épistaxis à répétition. La patiente a un frère, qui a également fréquemment des épistaxis, et fait des bleus très facilement. La mère de la patiente, qui est présente lors de la consultation, explique que ses deux accouchements ont été compliqués d'hémorragie avec nécessité de transfusion sanguine à chaque fois. Un bilan sanguin est réalisé chez la jeune fille et retrouve les résultats suivants :

1- Commentez le bilan.

Plaquettes : 290 G/L	Normales
TP = 90%	Normal
Ratio TCA = 1,4	Ratio de TCA augmenté (corrigé par l'ajout de plasma témoin à parts égales)
Fibrinogène = 2,5 g/L	Normal

→ Oriente vers un déficit en facteur VIII, IX, XI ou XII

Cas clinique n° 4

2- Des examens complémentaires sont réalisés et retrouvent les résultats suivants

FVIII = 39% (N 80-120%)

FIX = 91% (N 80-120%)

FXI = 100% (N 80-120%)

FXII = 88% (N 80-120%)

Quelles sont les deux hypothèses diagnostiques? Quelle est l'hypothèse la plus probable? Justifiez.

Cas clinique n° 4

2- Des examens complémentaires sont réalisés et retrouvent les résultats suivants

FVIII = 39% (N 80-120%)

FVIII isolément diminué

FIX = 91% (N 80-120%)

FXI = 100% (N 80-120%)

FXII = 88% (N 80-120%)

Quelles sont les deux hypothèses diagnostiques? Quelle est l'hypothèse la plus probable? Justifiez.

Cas clinique n° 4

2- Des examens complémentaires sont réalisés et retrouvent les résultats suivants
Quelles sont les deux hypothèses diagnostiques? Quelle est l'hypothèse la plus probable? Justifiez.

Principale hypothèse diagnostique : maladie de Willebrand
Diagnostic différentiel : conductrice d'hémophilie A

Arguments épidémiologiques :

- **Patiente jeune et histoire familiale = probable origine congénitale**
- **La maladie de Willebrand est la maladie hémorragique congénitale la + fréquente**
- Famille :
 - toutes les générations sont touchées (parents + enfants)
= **transmission dominante probable**
 - femmes et hommes touchés : **transmission autosomique** probable

Arguments cliniques : saignements cutanéomuqueux : ménorragies, épistaxis, ecchymoses, hémorragie du post partum chez la mère

Cas clinique n° 4

3- Quels examens complémentaires faut-il ajouter pour confirmer le diagnostic?

Cas clinique n° 4

3- Quels examens complémentaires faut-il ajouter pour confirmer le diagnostic?

Il faut mesurer les taux de facteur Willebrand : antigène et activité

Cas clinique n° 4

4- Les examens complémentaires réalisés révèlent que la patiente est atteinte de la maladie que vous suspectiez. Sachant que la maladie présentée par l'adolescente est classée "type 1", préciser les caractéristiques de ce type.

Cas clinique n° 4

4- Les examens complémentaires réalisés révèlent que la patiente est atteinte de la maladie que vous suspectiez. Sachant que la maladie présentée par l'adolescente est classée "type 1", préciser les caractéristiques de ce type.

Maladie de Willebrand de type 1 : déficit **quantitatif partiel**

- L'activité et l'antigène du facteur Willebrand sont diminués **dans les mêmes proportions.**
- Transmission **autosomique dominante**
- Type le **plus fréquent (50-75%)**

Cas clinique n° 4

5- Quels traitements pourront donc être envisagés?

Cas clinique n° 4

5- Quels traitements pourront donc être envisagés?

- ✓ Traitement par DDAVP ou desmopressine (Minirin®)
Evaluation de la réponse au moment du diagnostic
- ✓ Concentrés de facteur Willebrand (+/- FVIII associé) si dDAVP inefficace

Classification de la maladie de Willebrand

Déficits quantitatifs

Type de VWD (fréquence)	Physiopathologie	Particularités
Type 1 (50-75%)	Déficit quantitatif partiel en VWF Mécanisme : - Défaut de sécrétion - Clairance accélérée	Transmission dominante
Type 3 (5%)	Déficit quantitatif total en VWF	Transmission récessive

Déficits qualitatifs

Type 2 (20-45%) : l'activité du facteur Willebrand est plus basse que l'antigène

Différents sous-types en fonction

1. De la fonction du facteur Willebrand touchée
 - Interaction avec les plaquettes (hémostase primaire)
 - protection du facteur VIII (coagulation)
2. **Du mécanisme précis conduisant au défaut d'activité**

Traitement de la maladie de Willebrand

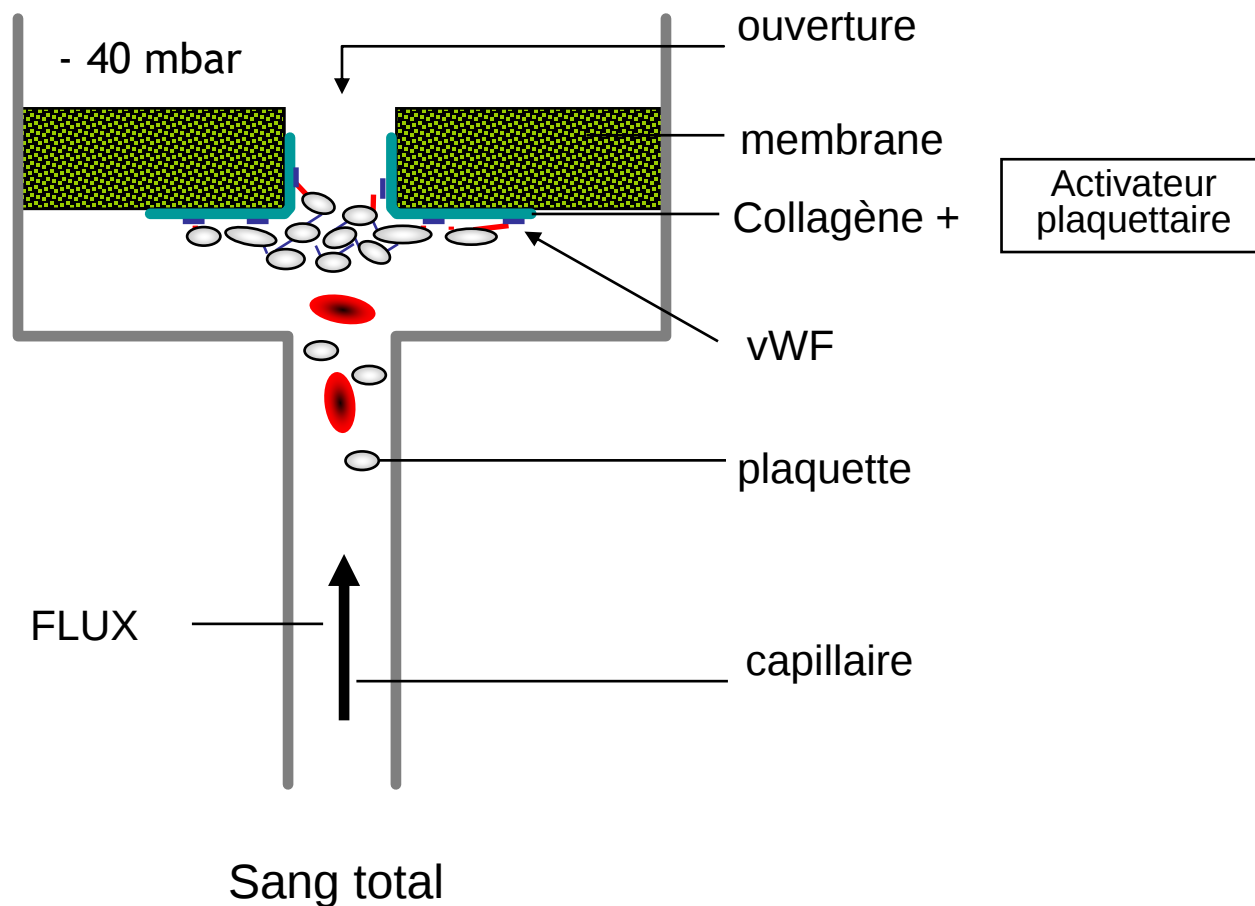
Traitement	Administration/mécanisme d'action	Indications	Particularités
Desmopressine (dDAVP)	- IV Minirin® - Nasale Octim® dDVAP induit la sécrétion du VWF endogène stockés dans les cellules endothéliales et parallèlement une augmentation du FVIII qui est porté par le VWF	Type 1 Type 3 : inefficace Certains types 2	Grande variabilité de réponse interindividus : test de réponse thérapeutique avant la 1 ^{ère} utilisation clinique
Concentrés de VWF	VWF seul ou avec du FVIII	Tous types de VWD mais en pratique réservé lorsque le DDAVP est inefficace ou contre-indiquée	Possibilité de développer des allo-anticorps anti VWF chez les types 3

Traitements adjuvants : Antifibrinolytique (acide tranéxamique = EXACYL®), hémostatiques d'appoint, oestroprogestatifs (pour limiter les ménorragies).

Contre-indications : Injections intra-musculaires, AINS.

Temps d'occlusion plaquettaire

- ✓ Exploration de l'hémostase primaire : non spécifique de la VWD mais très sensible à un déficit en VWF
- ✓ Non invasif ≠ temps de saignement !



Hémophilie A ou maladie de Willebrand?

	Hémophilie	Maladie de Willebrand
Sexe du patient		
Antécédents familiaux		
Types de saignement		
TP		
TCA		
FVIII		
Bilan Willebrand		

Hémophilie A ou maladie de Willebrand?

	Hémophilie	Maladie de Willebrand
Sexe du patient	Masculin beaucoup plus probable	Masculin ou féminin
Antécédents familiaux	Possibles mais pas obligatoirement (30% <i>mutation de novo</i>) Se transmet de grand-père en petit-fils (mère conductrice)	Très probables car type 1 le plus fréquent de transmission autosomique dominant Hommes et femmes touchés Toutes les générations touchées
Types de saignement	Profonds (hématomes, hémarthroses...)	Cutanéo-muqueux (épistaxis, gingivorragies, ménorragies...)
TP	Normal	Normal
TCA	Isolément allongé	Normal ou isolément allongé
FVIII	Isolément diminué	Normal ou isolément diminué
Bilan Willebrand	Normal	Perturbé

1- Parmi les propositions suivantes concernant la drépanocytose, laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s) ?

A - L'anomalie responsable correspond à la substitution d'un acide glutamique en position 6 par une valine sur la chaîne bêta de la globine

B - Des crises vaso-occlusives peuvent être observées en cas d'ingestion de fèves

C - Le frottis sanguin est caractérisé par la présence de cellules cibles

D – Les patients présentent une anémie arégénérative à l'hémogramme

E – Les drépanocytaires hétérozygotes A/S sont symptomatiques

1- Parmi les propositions suivantes concernant la drépanocytose, laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s) ?

A - L'anomalie responsable correspond à la substitution d'un acide glutamique en position 6 par une valine sur la chaîne bêta de la globine

B - Des crises vaso-occlusives peuvent être observées en cas d'ingestion de fèves

C - Le frottis sanguin est caractérisé par la présence de cellules cibles

D – Les patients présentent une anémie arégénérative à l'hémogramme

E – Les drépanocytaires hétérozygotes A/S sont symptomatiques

2- Parmi les hémoglobines suivantes, quelles sont celles présentes chez un sujet adulte sain :

- A- Hémoglobine S
- B- Hémoglobine A
- C- Hémoglobine F
- D- Hémoglobine A2
- E- Hémoglobine C

2- Parmi les hémoglobines suivantes, quelles sont celles présentes chez un sujet adulte sain :

A- Hémoglobine S

B- Hémoglobine A (95-98%)

C- Hémoglobine F (0,5-1%)

D- Hémoglobine A2 (2-3%)

E- Hémoglobine C

3- Concernant les thalassémies, quel(les) sont la (les) réponse(s) exacte(s) :

A- Elles sont fréquentes dans les populations du bassin méditerranéen

B- Le trait thalassémique nécessite des transfusions à vie

C- Il existe une pseudopolyglobulie microcytaire à l'hémogramme

D- Il est impossible d'avoir une drépanocytose et une thalassémie en même temps

E- Il y a une prédominance chez les sujets masculins

3- Concernant les thalassémies, quel(les) sont la (les) réponse(s) exacte(s) :

A- Elles sont fréquentes dans les populations du bassin méditerranéen

B- Le trait thalassémique nécessite des transfusions à vie

C- Il existe une pseudopolyglobulie microcytaire à l'hémogramme

D- Il est impossible d'avoir une drépanocytose et une thalassémie en même temps

E- Il y a une prédominance chez les sujets masculins

4- Concernant le bilan de coagulation suivant :

TP = 87%

TCA = 45 sec (témoin : 30 sec - ratio 1,5)

Fibrinogène : 2,3 g/L

Quelles sont les hypothèses possibles :

A- Déficit en facteur VII

B- Déficit en facteur V

C- Hémophilie A

D- Déficit en facteur XII

E- Anticoagulant circulant de type lupique

4- Concernant le bilan de coagulation suivant :

TP = 87%

TCA = 45 sec (témoin : 30 sec - ratio 1,5)

Fibrinogène : 2,3 g/L

Quelles sont les hypothèses possibles :

A- Déficit en facteur VII (**voie exogène : TP diminué et TCA normal**)

B- Déficit en facteur V (**voie commune : TP diminué et TCA allongé**)

C- Hémophilie A (voie endogène)

D- Déficit en facteur XII (voie endogène)

E- Anticoagulant circulant de type lupique

5- Une diminution du TP sans allongement du TCA peut être observée en cas de:

- A- Déficit en facteur VII
- B- Déficit en facteur II
- C- Hémophilie B
- D- Déficit en facteur XI
- E- Déficit en antithrombine

5- Une diminution du TP sans allongement du TCA peut être observée en cas de:

A- Déficit en facteur VII (voie exogène : TP diminué et TCA normal)

B- Déficit en facteur II (**voie commune : TP diminué et TCA allongé**)

C- Hémophilie B (**voie endogène : TP normal et TCA allongé**)

D- Déficit en facteur XI B (**voie endogène : TP normal et TCA allongé**)

E- Déficit en antithrombine (**inhibiteur de la coagulation, non exploré par le TP et le TCA**)

6- Parmi les propositions suivantes sur l'hémophilie B, lesquelles sont vraies :

A- L'hémophilie B sévère est définie par une activité du facteur IX inférieure à 1%

B- L'hémophilie B plus fréquente que l'hémophilie A

C- Le TP d'un hémophile B est diminué

D- Le temps de saignement d'un hémophile B est normal

E- Les hémarthroses sont des complications fréquentes.

6- Parmi les propositions suivantes sur l'hémophilie B, lesquelles sont vraies :

A- L'hémophilie B sévère est définie par une activité du facteur IX inférieure à 1%

B- L'hémophilie B plus fréquente que l'hémophilie A

C- Le TP d'un hémophile B est diminué

D- Le temps de saignement d'un hémophile B est normal

E- Les hémarthroses sont des complications fréquentes.

7- Parmi les propositions suivantes sur le facteur Willebrand, lesquelles sont fausses :

A- Le facteur Willebrand est impliqué dans l'hémostase primaire

B- Le facteur Willebrand protégé par le FVIII dans la circulation

C- Le facteur Willebrand de lie aux plaquettes lorsqu'il est activé

D- La maladie de Willebrand est la maladie hémorragique congénitale la plus rare

E- Tous les patients ayant une maladie de Willebrand ont un TCA allongé

7- Parmi les propositions suivantes sur le facteur Willebrand, lesquelles sont **fausses** :

A- Le facteur Willebrand est impliqué dans l'hémostase primaire

B- Le facteur Willebrand protégé par le FVIII dans la circulation

C- Le facteur Willebrand se lie aux plaquettes lorsqu'il est activé

D- La maladie de Willebrand est la maladie hémorragique congénitale la plus rare

E- Tous les patients ayant une maladie de Willebrand ont un TCA allongé

8- Parmi les analyses suivantes, lesquelles peuvent être perturbées en cas de maladie de Willebrand

- A- Le temps d'occlusion plaquettaire
- B- Le TP
- C- Le TCA
- D- Le taux de facteur IX
- E- Le temps de saignement

8- Parmi les analyses suivantes, lesquelles peuvent être perturbées en cas de maladie de Willebrand

A- Le temps d'occlusion plaquettaire

B- Le TP

C- Le TCA

D- Le taux de facteur IX

E- Le temps de saignement

9-Concernant l'alpha-thalassémie, quelles sont les propositions correctes :

- A- Le trait alpha thalassémique est symptomatique, contrairement au trait bêta-thalassémique
 - B- Elle est due à une hyperproduction d'alpha globine
 - C- Elle est fréquente dans la population caucasienne
 - D- Chez chaque individu, il existe deux copies du gène alpha par chromosome, soit 4 copies du gène en tout
 - E- L'étude de l'hémoglobine est souvent normale
-

9-Concernant l'alpha-thalassémie, quelle est la proposition correcte :

- A- Le trait alpha thalassémique est symptomatique, contrairement au trait beta-thalassémique
- B- Elle est due à une hyperproduction d'alpha globine
- C- Elle est fréquente dans la population caucasienne
- D- Chez chaque individu, il existe deux copies du gène alpha par chromosome, soit 4 copies du gène en tout**
- E- L'étude de l'hémoglobine est souvent normale

10- Quelle(s) étiologie(s) doit-on évoquer devant un allongement isolé du temps de céphaline avec activateur (TCA) révélé par un syndrome hémorragique?

- A- Hémophilie A
- B- Maladie de Willebrand
- C- Carence en vitamine K
- D- Thrombopénie
- E- Anticoagulant circulant de type lupique

10- Quelle(s) étiologie(s) doit-on évoquer devant un allongement isolé du temps de céphaline avec activateur (TCA) révélé par un syndrome hémorragique?

A- Hémophilie A

B- Maladie de Willebrand

C- Carence en vitamine K

D- Thrombopénie

E- Anticoagulant circulant de type lupique

Classification de la maladie de Willebrand

Déficits qualitatifs

Type de VWD (fréquence)	Physiopathologie	Particularités
Type 2A (6-12%)	Variants avec une diminution d'affinité du VWF pour les plaquettes liée à un défaut de multimères de HPM	Transmission dominante ou récessive
Type 2B (6-12%)	Variants avec une augmentation d'affinité du VWF pour les plaquettes	Transmission dominante Thrombopénie
Type 2M (6-12%)	Variants avec une diminution d'affinité du VWF pour les plaquettes ou le collagène indépendamment de la structure multimérique du VWF	Transmission dominante
Type 2N (6-12%)	Variants avec une diminution d'affinité du VWF pour le FVIII	Transmission récessive

Diagnostic différentiel du type 2N : hémophilie modérée ou mineure

Profils électrophorétiques drépanocytose et association

Taux Hb (%)	Sujet AA	Sujet AS	Sujet SS
HbS ($\alpha_2\beta_2^S$)	0	35-45	75-95
HbA ($\alpha_2\beta_2$)	>95%	55-65	0
HbA2 ($\alpha_2\delta_2$)	1,5-3,5	<3,5	<3,5
HbF ($\alpha_2\gamma_2$)	<1	<1	1-15
Frottis	Normal	Normal	drépanocytes

Forme hétérozygote avec d' autres hémoglobines :

✓ S/β-thalassémie:

HbS >60% ; HbA2 4-6 %

HbF 10-20% ; HbA 0% si β^0 (HbA 10-30% si β^+)

- Splénomégalie
- Microcytose
- Cellules cibles, dacryocytes

✓ S/C: HbC 40-50%, HbS 40-50%

+/- Microcytose
Cellules cibles, cristaux d' HbC

✓ S/α-thalassémie: HbS < 35% (défaut de chaînes alpha pouvant s' associer à l' HbS donc diminue le taux d' HbS), même crises mais moins de complications

- Microcytose
- Cellules cibles