



TD2

# LES HEMOPATHIES

Module Biologie Humaine - S5  
Cours d' Hématologie du Pr Nouzha Bouamoud

## Hémoglobinopathies

Drépanocytose, Thalassémie...

## Anomalies du nombre de cellules sanguines

Augmentation du nombre de cellules

Maladie de Vaquez, Thrombocytose, Leucocytose...

Diminution du nombre de cellules

Anémies, Neutropénies, Myélofibrose....

## Hémopathies malignes

Leucémies

## Les pathologies de l'Hémostase

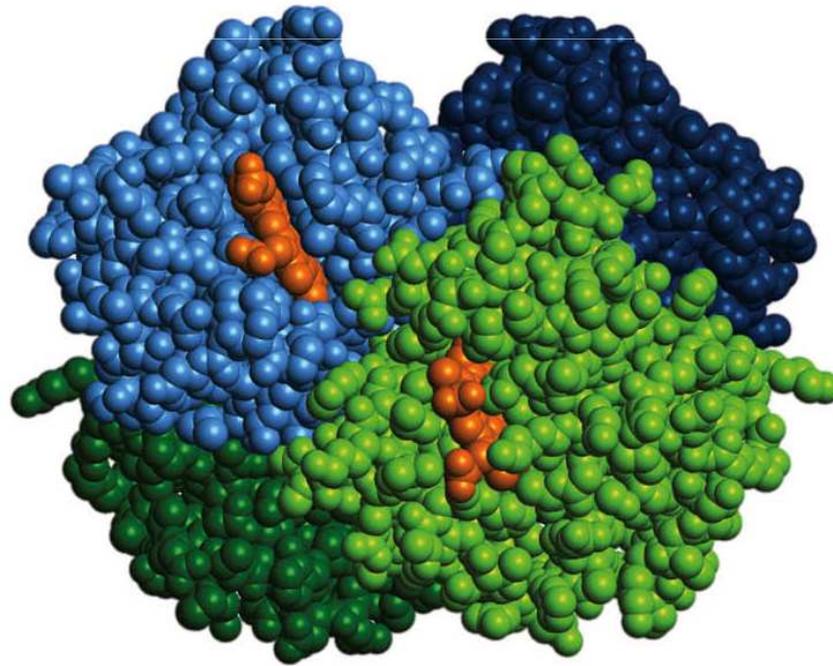
Hémophilie, Purpura, Thrombasthénie

## Maladies infectieuses

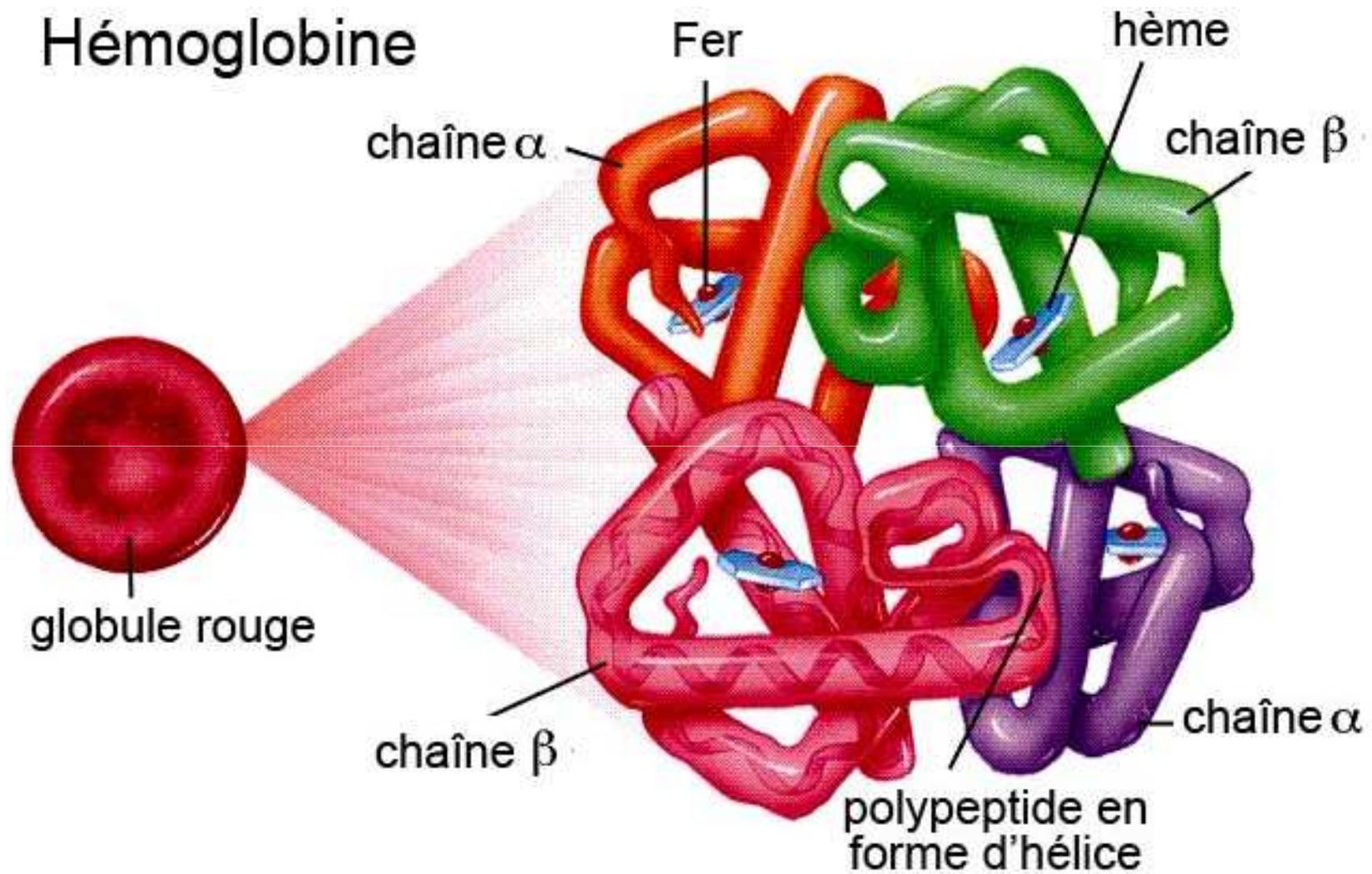
SIDA, Paludisme...

# I- LES HEMOGLOBINOPATHIES

Quand les gènes s'en mêlent...



# Hémoglobine



# Hémoglobinopathies

## La Drépanocytose (Anémie falciforme)

**Maladie Génétique** (autosomale récessive)

**Fréquence** 1/6000 (populations Africain)

**Cause** déficit **qualitatif** de l'hémoglobine dû à une **mutation** du gène de la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine (malade homozygote)

**Hémoglobine**

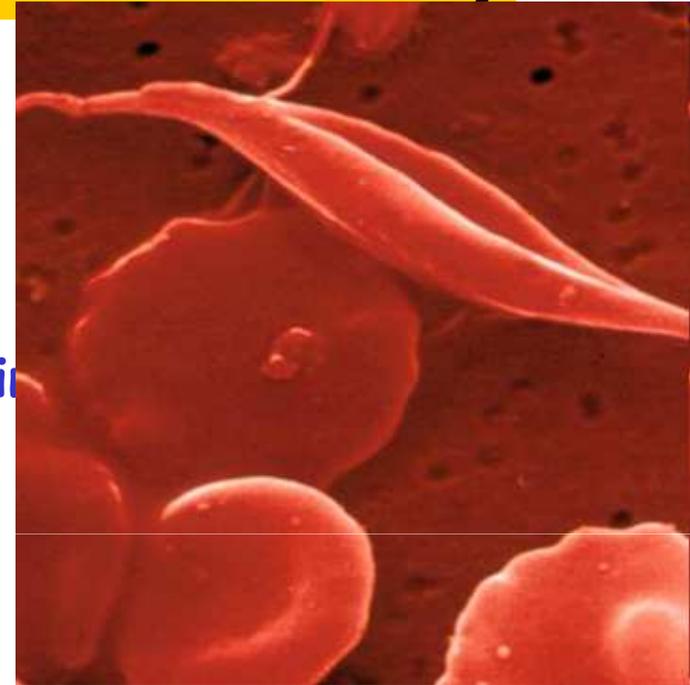
Val au lieu de A. Glu en 6

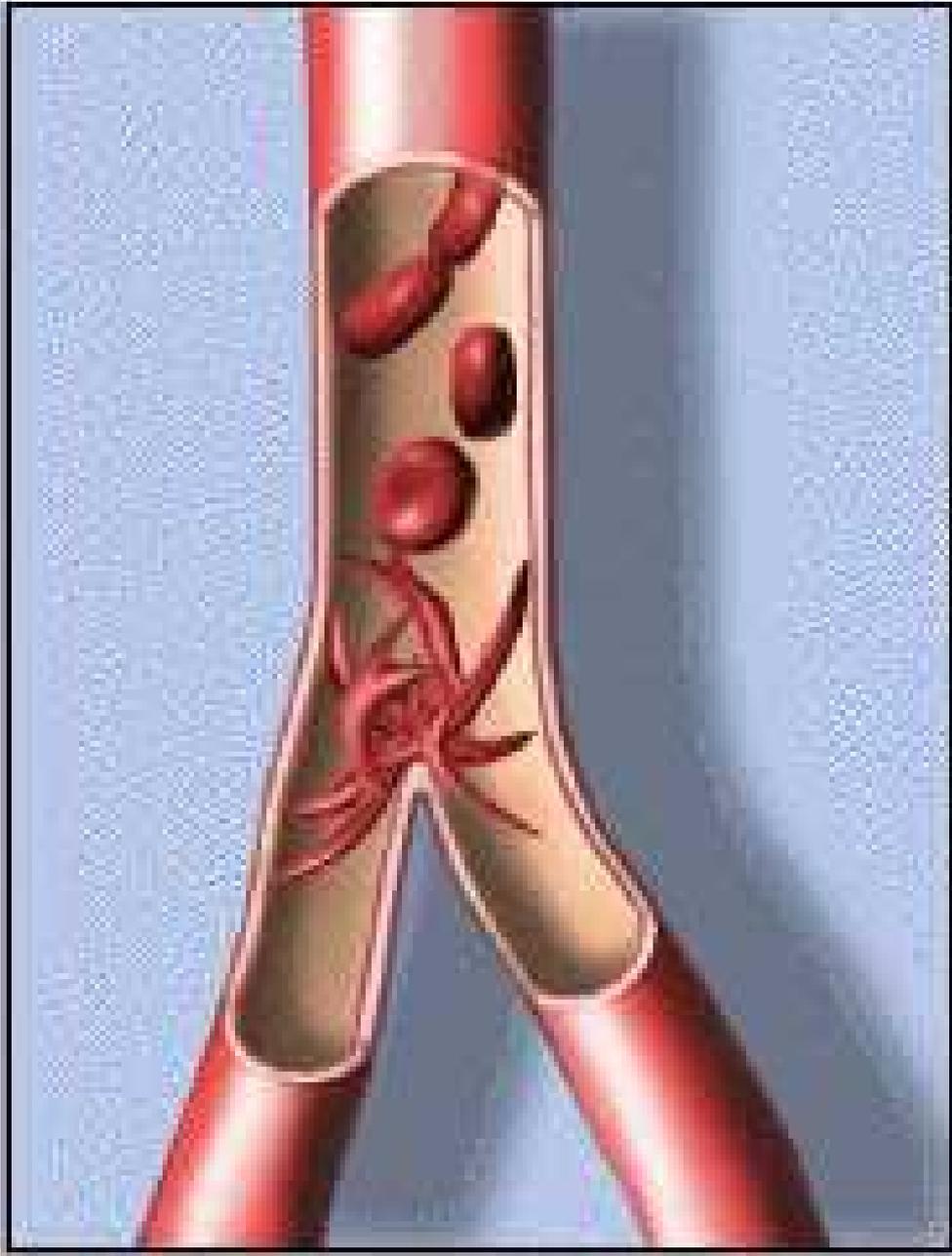
**Hémoglobine S**

<http://drugster.info>

**Symptômes** Crises vaso-occlusives, anémie hémolytique  
Retard de taille et de poids, déficit nutritionnel (folates), rate hyper ou hypotrophiée, problèmes cardio-pulmonaires, urines foncées, coloration jaune de la peau...

**Traitement** Mesures prophylactiques (allogreffe)



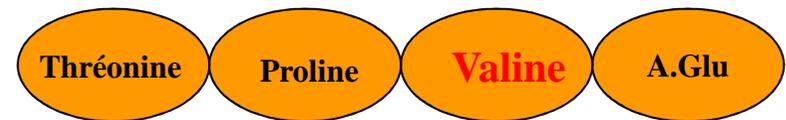
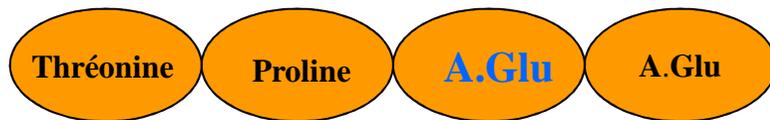


Gène de la  $\beta$  globine

MUTATION

TGG TCT **GAC** GAC

TGG TCT **GCC** GAC



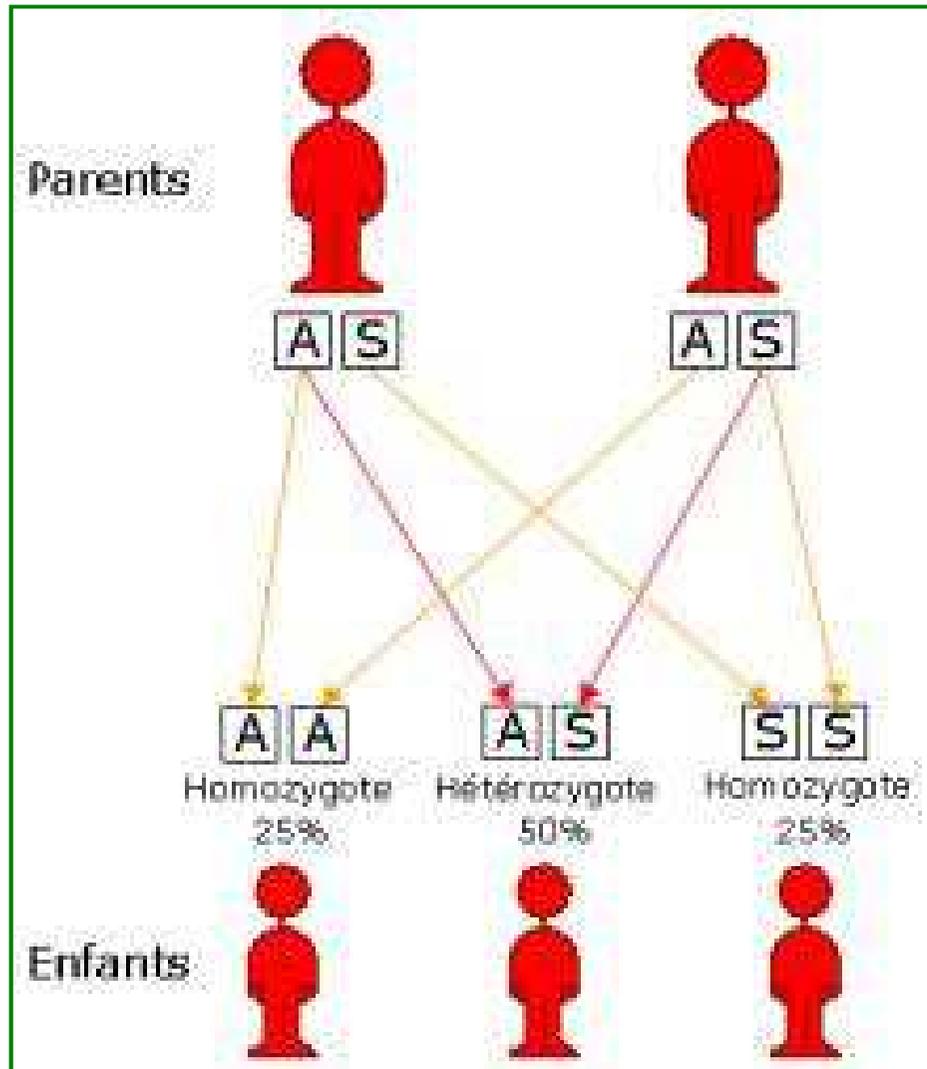
Hématies normales



Drépanocytes

# Première maladie génétique dans le monde (50 millions)

Seul l' **homozygote** est malade (S/S)



Chez l'individu  
**hétérozygote (A/S)**

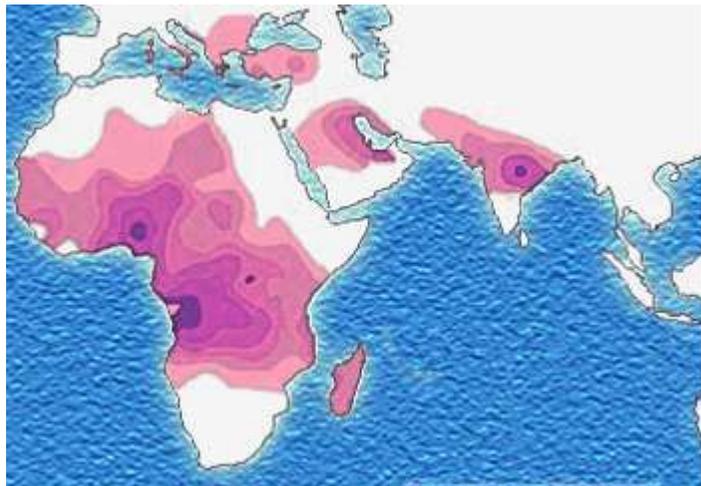
pas de symptômes

(possède des hématies  
falciformes mais forme  
atténuée de la maladie)



Porteur non malade

La présence élevée de cette maladie en Afrique semble être un cas de **polymorphisme génétique équilibré** entraîné par une sélection naturelle :  
en effet, les personnes porteuses saines hétérozygotes (A/S) ou atteintes de la drépanocytose homozygotes (S/S) sont protégées des affections neurologiques de *Plasmodium*, le parasite responsable du paludisme aussi appelé malaria.



Distribution  
de la  
drépanocytose



Distribution  
du  
paludisme

Pour couples à risque



Éviter de mettre au monde un enfant  
atteint de drépanocytose



Sélection génétique de l'embryon avant implantation



DPI

ou

Diagnostic préimplantatoire

# Les Thalassémies

formes d'anémies héréditaires associées à une hémoglobinopathie

## $\beta$ Thalassémie

Maladie récessive, elle est caractérisée par une mutation portée par le chromosome 11 qui entraîne l'altération de la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine. Dans ces conditions, le complexe protéique de l'hémoglobine ne se forme pas correctement et le transport de l'oxygène est alors altéré.

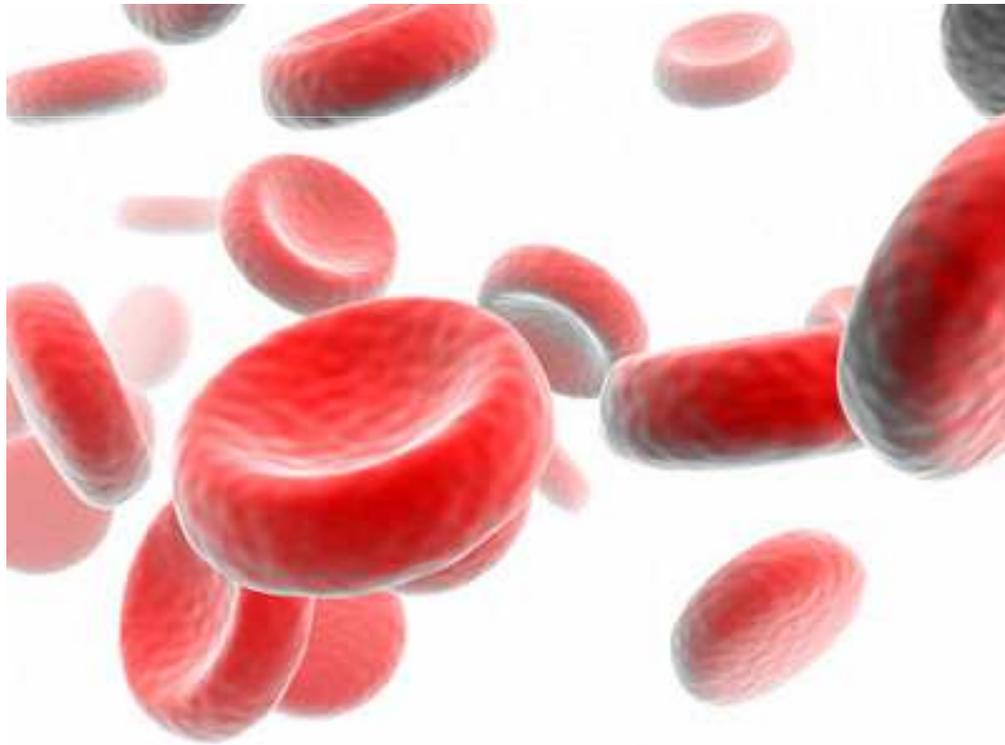
Greffe de moelle

ou

thérapie génique

Des cellules souches de la moelle osseuse du patient sont prélevées, puis "corrigées" par insertion d'un gène-médicament en laboratoire, et ensuite réinjectées au patient.

## II- LES ANOMALIES DU NOMBRE DE CELLULES SANGUINES



Quand le  
compte  
n'y est pas...

Baisse du nombre de GR

## L'anémie



**Cause** diminution de la concentration en hémoglobine intra-érythrocytaire et/ou du nombre d' érythrocytes

→ plusieurs origines possibles

**Diagnostic** Numération globulaire :

nombre GR	< 4.5 millions/ml Homme
	< 4.5 millions/ml Femme
<b>Taux d'hémoglobine</b>	< 14g/dl Homme
	< 12g/dl Femme
<b>Hématocrite</b>	< 40 % Homme
	< 37 % Femme

**Symptômes** pâleur, asthénie, dyspnée, vertiges, tachycardies, perte d'appétit, aménorrhée

Baisse du nombre de GR

## Classification des anémies

Trois causes principales :

- Diminution de la production de globules rouges



Anémie  
centrale

- Augmentation de la destruction des globules rouges (anémie hémolytique)

- Hémorragie aiguë ou chronique

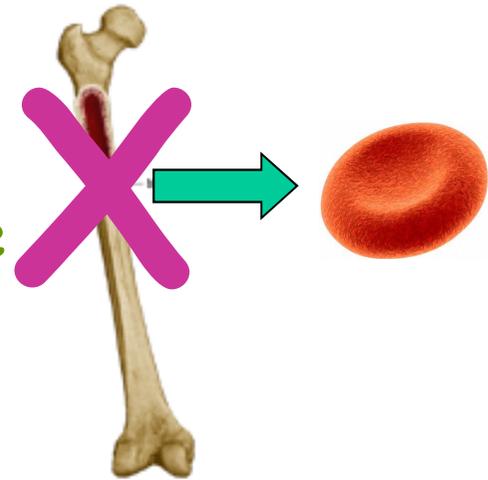
Anémie  
périphérique



## Baisse du nombre de GR

### 1) Diminution de la production des globules rouges :

→ Anémie Centrale ou arégénérative



#### Causes :

1) Aplasie médullaire

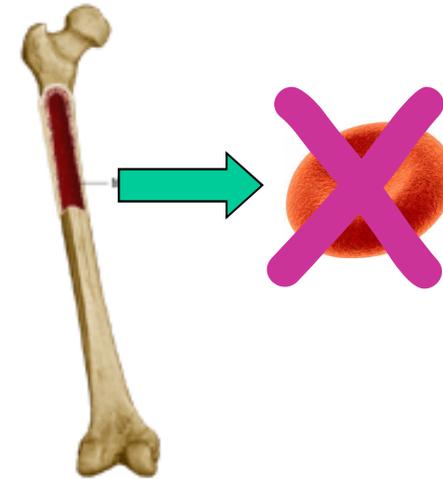
2) Synthèse d'hémoglobine limitée par un manque de fer (carence, malabsorption...) → Anémie microcytaire, anémie ferriprive

3) Carence en B12 ou en Folates → Anémie mégaloblastique ou macrocytaire

4) Manque d'EPO ou excès d'inhibiteurs de l'hématopoïèse (inflammation)

## Baisse du nombre de GR

### 2) Augmentation de la destruction des globules rouges



Anémie Périphérique (ou régénérative) et hémolytique

Causes :

Héréditaire

Sphérocytose (altération d'origine génétique de certaines protéines de la memb du GR)

Métabolique

Carences en enzymes de la glycolyse

Hémoglobine

Hémoglobine anormale : Drépanocytose et Thalassémie

Acquise

Auto-immune

Allo-immune (hémolyse transfusionnelle ou maladie hémolytique du NN)

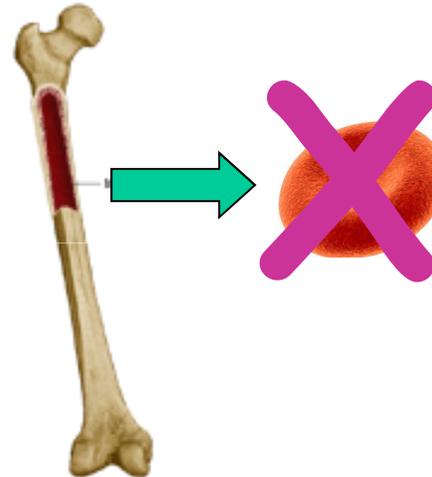
Fragmentation intravasculaire des GR

(Infections, agents chimiques et physiques)

## Baisse du nombre de GR

### 3) Hémorragie aiguë ou chronique :

→ **Anémie Périphérique ou régénérative**  
(Nombre de GR normal ou élevé car production de GR augmentée)



#### Causes :

- Hémorragie aiguë (blessure ...)
- Hémorragie chronique (fibrome, cancer du côlon...)

## Diminution du nombre de Plaquettes

Thrombocytopénie : Voir Pathologies de l'hémostase

Diminution de toutes les cellules sanguines

## L'Aplasie Médullaire



Appauvrissement de la moelle osseuse qui ne produit quasiment plus de cellules sanguines



**Pancytopenie**

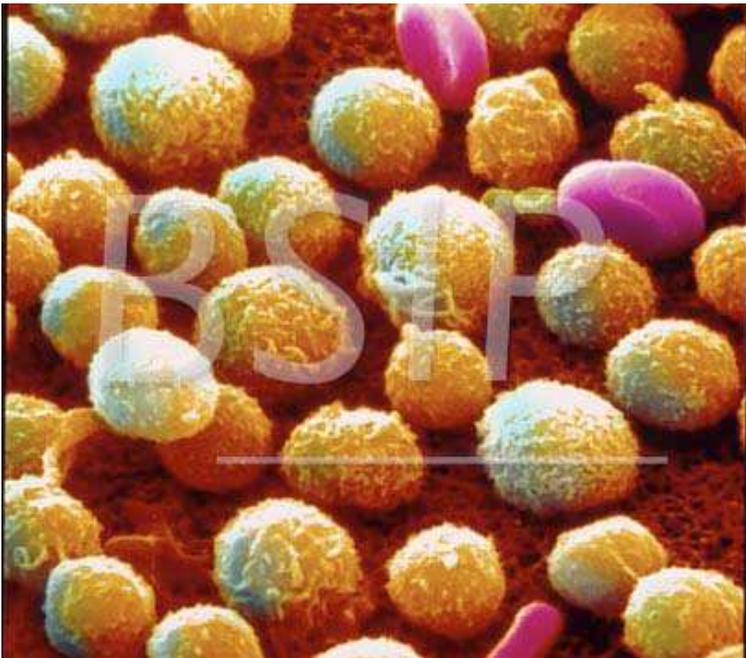
**Causes :** Auto-immune

Congénitale

Secondaire (infections, radiations, médicaments...)

**Symptômes :** Anémie, infections, hémorragies...

# III- LES HEMOPATHIES MALIGNES

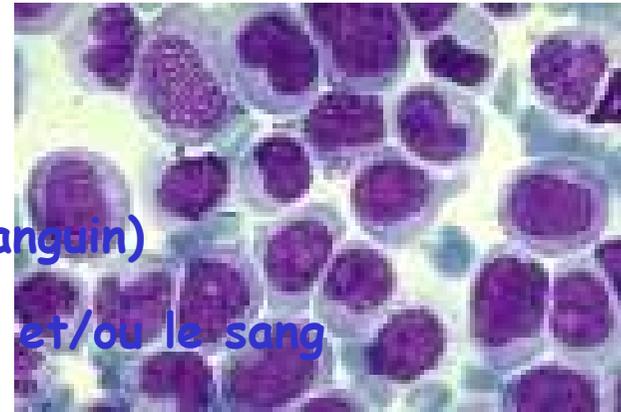


Quand les leucocytes  
envahissent le sang...

## Leucémie (cancer du sang)

**Foyer:** moelle osseuse (se déverse dans le secteur sanguin)

Prolifération précurseurs globules blancs dans moelle et/ou le sang

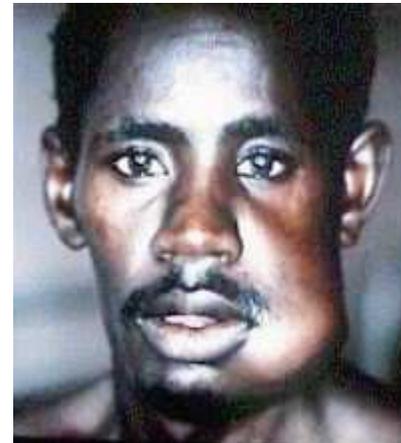


## Lymphome (cancer du système lymphatique)

**Foyer:** ganglions lymphatiques et organes lymphoïdes secondaires  
(envahissement secondaire: moelle et sang)

Lymphome de Burkitt (endémique Afrique)

Lymphome de Hodgkin (virus d'EB)



# Malignités hématologiques

## Les Leucémies

« Cancer du sang »: prolifération incontrôlée dans la moelle osseuse de cellules hématopoïétiques à l'origine des globules blancs

Cellules de la lignée des lymphocytes



Leucémie lymphoïde

Cellules de la lignée des polynucléaires



Leucémie myéloïde

Adultes et enfants  
(70% au delà de 50 ans)

**Causes** : inconnues, mais facteurs favorisants :

Exposition massive à des radiations

Chimiothérapies

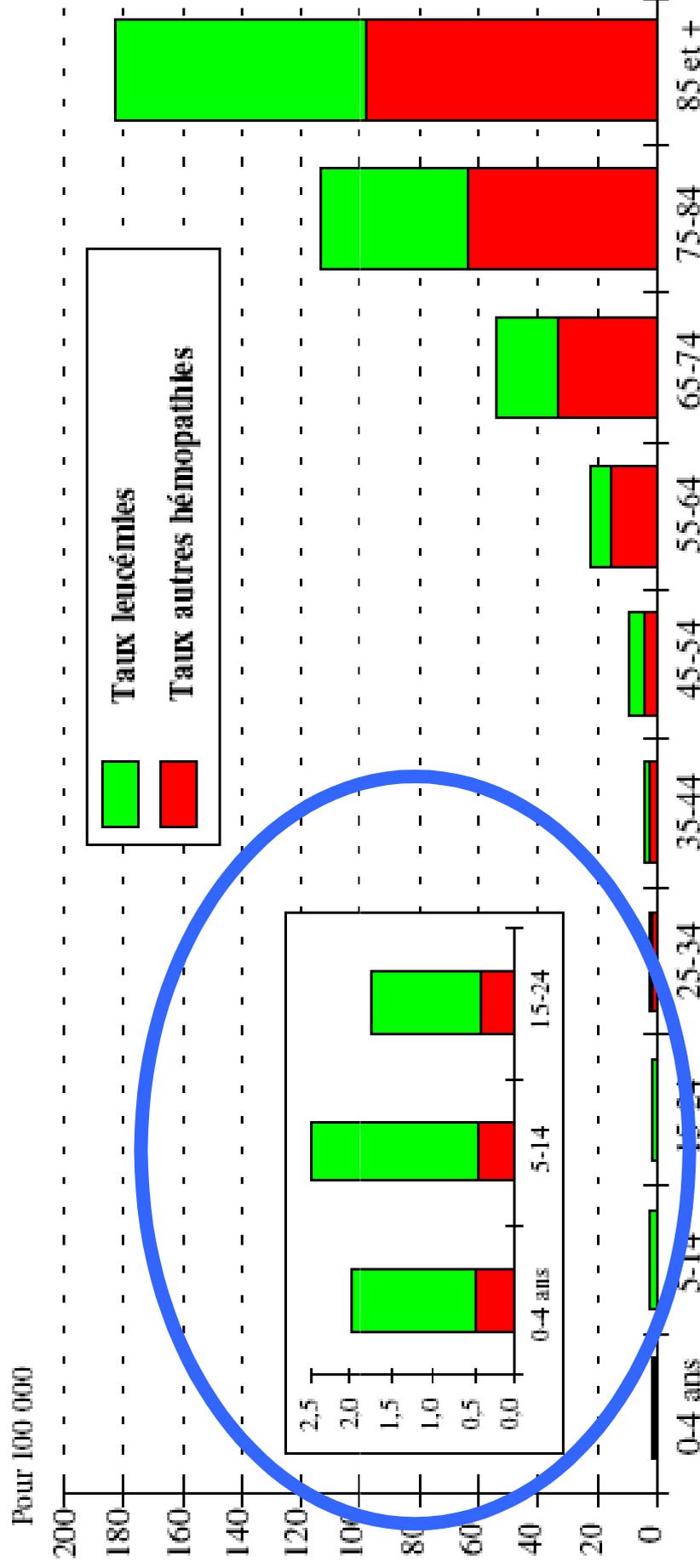
Génétiques (chromosome de Philadelphie)

Substances chimiques (benzène)

Virus HTLV(Human T cell leukemia virus)



# Mortalité par leucémies et autres hémopathies malignes en Basse-Normandie pendant la période 1988-1994 - Evolution selon l'âge



Source : INSERM, INSEE

Exploitation ORS

# Hémopathies malignes

## Les Leucémies

### Leucémie chronique

cellules en stade de différenciation avancé

Cellules lymphocytaires

Leucémie lymphoïde chronique LLC

Taux de **lymphocytes** B dans le sang très élevé

Cellules myéloïdes

Leucémie myéloïde Chronique LMC

« Chromosome de Philadelphie »  
(Taux de **polynucléaires** et/ou de **blastes** dans le sang très élevé)

### Leucémie aiguë

cellules à un stade précoce

Lymphoblastes

Leucémie aiguë lymphoblastique

**Lymphoblastes** très nombreux dans le sang  
(80 % sont des **enfants**)

Myéloblastes

Leucémie aiguë myeloblastique

**Myéloblastes** nombreux dans le sang

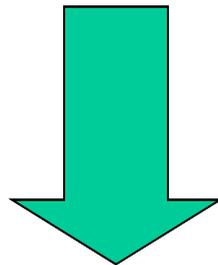
Hémopathies malignes

## Les Leucémies

Traitement : Chimiothérapie

→ But : détruire les cellules anormales de la moelle osseuse.

Lourd...mais **80%** de guérison chez les enfants !



Si insuffisant : **greffe** de moelle osseuse.

# La greffe de moelle osseuse

## Principe

remplacer chez le malade les cellules souches hématopoïétiques malades par des cellules souches hématopoïétiques saines

Dans tous les cas

Traitement **myéloablatif** du malade avant la greffe pour détruire toutes les cellules de la moelle



Radiothérapie et chimiothérapie

# Types de greffes de moelle osseuse

## Greffe allogénique

Donneur et receveur différents mais **HLA-compatibles**

Généralement **25%** de chances frère ou sœur compatibles

Sinon donneur anonyme sélectionné après **typage HLA** si compatibilité

## Greffe autologue

Moelle prélevée chez le patient en cours de rémission complète



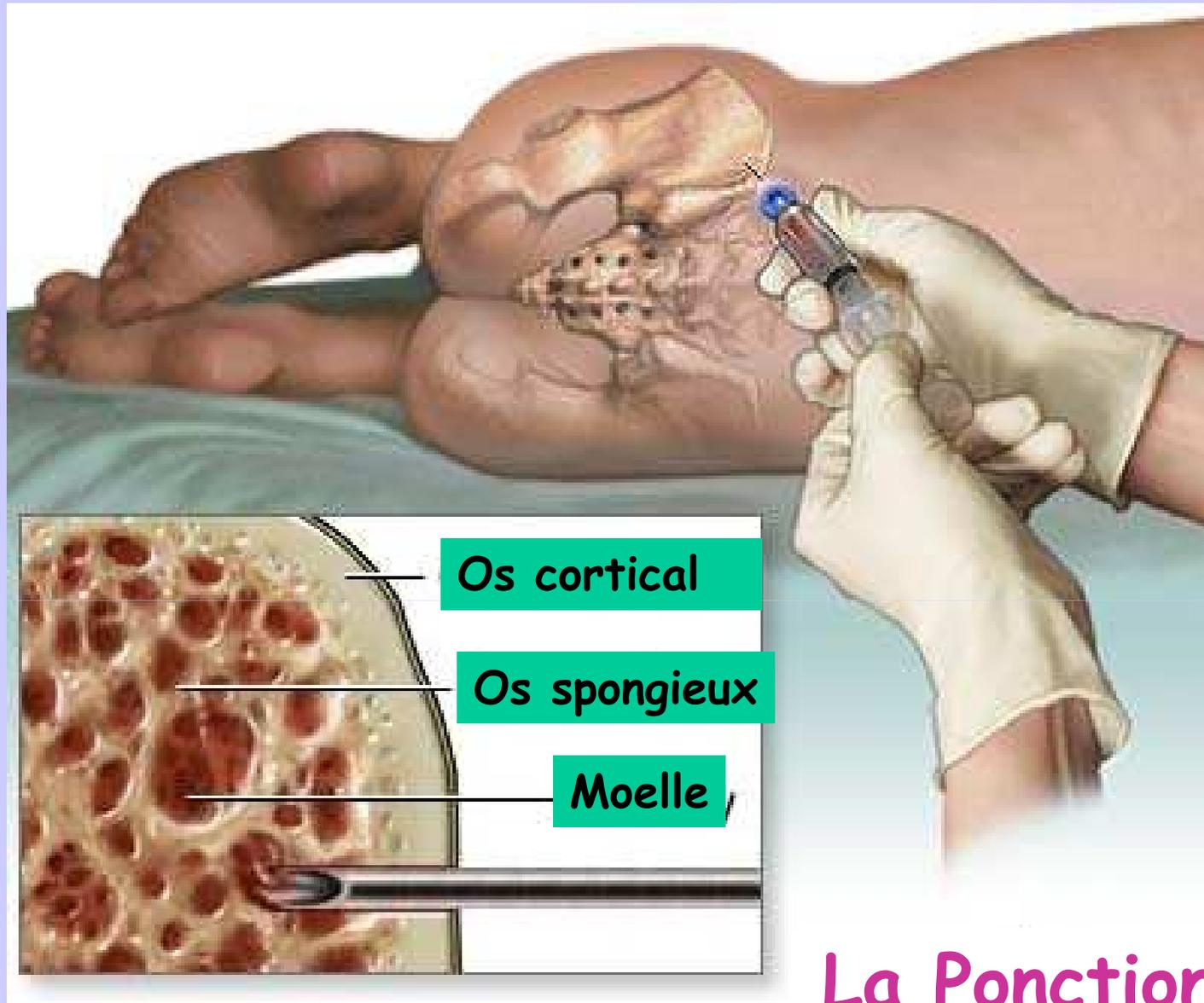
Congélation



**Auto-greffe**  
(après traitement myéloablatif du patient par chimiothérapie ou radiothérapie)



**Comment prélever la  
moelle osseuse chez le  
donneur ?**

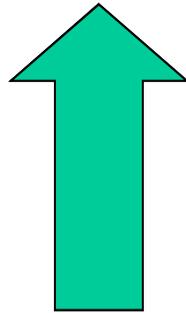


**La Ponction de  
moelle osseuse  
(crête iliaque)**

## Remarque

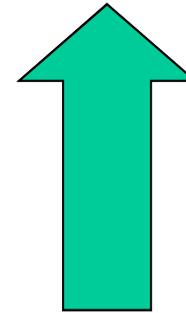
Actuellement :  
greffe de moelle osseuse de moins en moins pratiquée

Greffe de cellules souches GCS



Leucaphérèse

(Cellules souches circulantes)

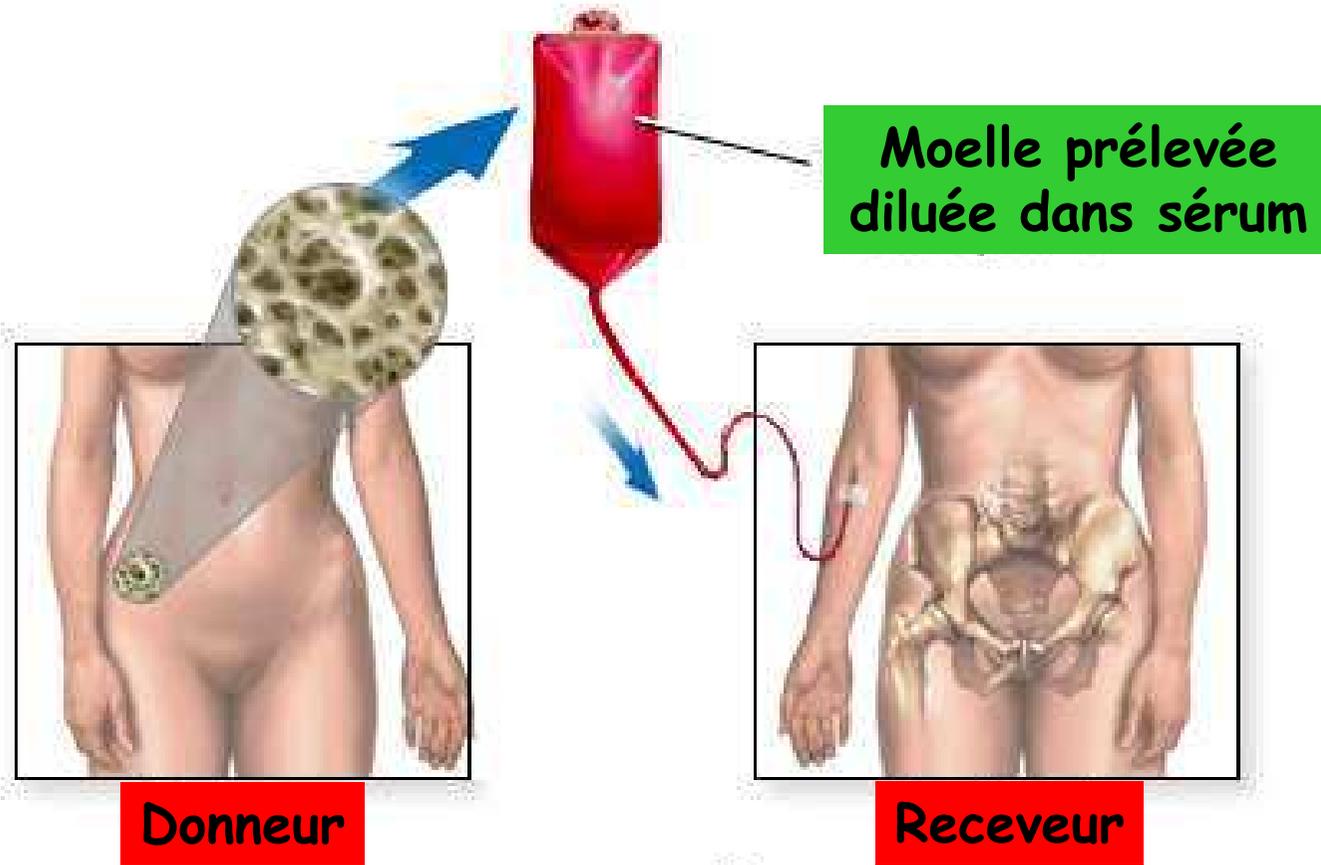


Sang de cordon



Comment greffer la  
moelle osseuse au  
receveur ?

# Par simple transfusion !



Les cellules de la moelle osseuse du donneur repeuplent les cavités osseuses du receveur



**Fouzia Msefer Alaoui**

**Chef de l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique à Rabat**  
**Présidente Association L'Avenir**



Mars 2010 :  
Première allogreffe de moelle osseuse au Maroc



Ayoub, 2 ans  
déficits immunitaire primitif

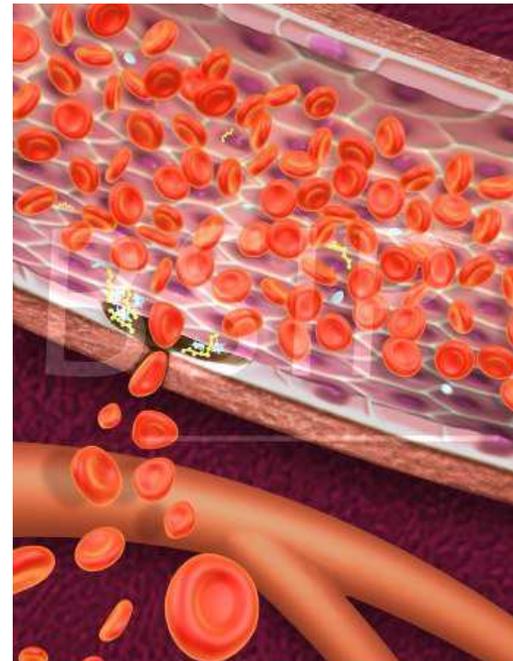
Equipe médicale du service  
d'hématologie et d'oncologie  
pédiatrique du CHU Ibn Rochd de  
Casablanca dirigée par le Pr  
Said BENCHEKROUN

Association HAJAR

# IV - LES TROUBLES DE L'HEMOSTASE

Quand le sang coagule...

trop...



ou pas assez...

# Hémostase déficiente

Protéine de la coagulation absente ou inactive

Déficiences au niveau des plaquettes (héréditaire ou acquise)

Thrombocytopénie (aplasie médullaire, destruction auto-immune, splénomégalie...)



**Risque hémorragique**

# Hypercoagulation

Augmentation d'un facteur de la coagulation

Déficiences d'un inhibiteur de la coagulation

Ralentissement de la circulation du sang

Thrombocytose (Myélofibrose)



**Risque Thrombotique**

**Maladies de l'hémostase**

**Hémostase déficiente**

**1) Protéine de la coagulation absente ou inactive**

## Maladies de l'hémostase

<b>FT</b>	<b>Facteur tissulaire ou Thromboplastine</b>
<b>I</b>	<b>Fibrinogène</b>
<b>II</b>	<b>Prothrombine (active I, V, XIII, C, Plaquettes)</b>
<b>III</b>	<b>Co-facteur VIIa</b>
<b>IV</b>	<b>Ca<sup>++</sup></b>
<b>V</b>	<b>Proaccélerine, co-facteur X</b>
<b>VII</b>	<b>Proconvertine, active IX et X</b>
<b>VIII</b>	<b>Facteur antihémophilique A, co-facteur IX</b>
<b>IX</b>	<b>Facteur antihémophilique B, active X</b>
<b>X</b>	<b>Facteur de Stuart, active II (prothrombine)</b>
<b>XI</b>	<b>Facteur Rosenthal ou PTA, active XII, IX et PK</b>
<b>XII</b>	<b>Facteur Hageman, active PK et fibrinolyse</b>
<b>XIII</b>	<b>Facteur stabilisant de la Fibrine</b>
<b>PK</b>	<b>Facteur de Fletcher ou Prékallicroïne, active XII</b>
<b>KHPM</b>	<b>Kininogène, active PK</b>

Facteur de Willebrand

Dysfibrinogénémie  
Maladie autosomique récessive

Maladie autosomique récessive  
Maladie autosomique récessive

**Hémophilie A**

**Hémophilie B**

Maladie autosomique récessive  
Syndrome hémorragique modéré

Risque de thromboses

Troubles cicatrisation cutanée

Maladie autosomique dominante

Maladie autosomique récessive

Maladie de Willebrand



**Traitement : Remplacement du facteur manquant**

## L' Hémophilie

Maladie héréditaire récessive liée au sexe

**Cause :** Déficit en facteur VIII pour l'hémophilie A | Mutation  
Déficit en facteur IX pour l'hémophilie B | génétique

**Symptômes :** Épisodes hémorragiques fréquents surtout au niveau des articulations des coudes et des genoux (hémarthroses)

**Fréquence :** 1 homme sur 8000 (A) et 4 hommes sur 100 000 (B)

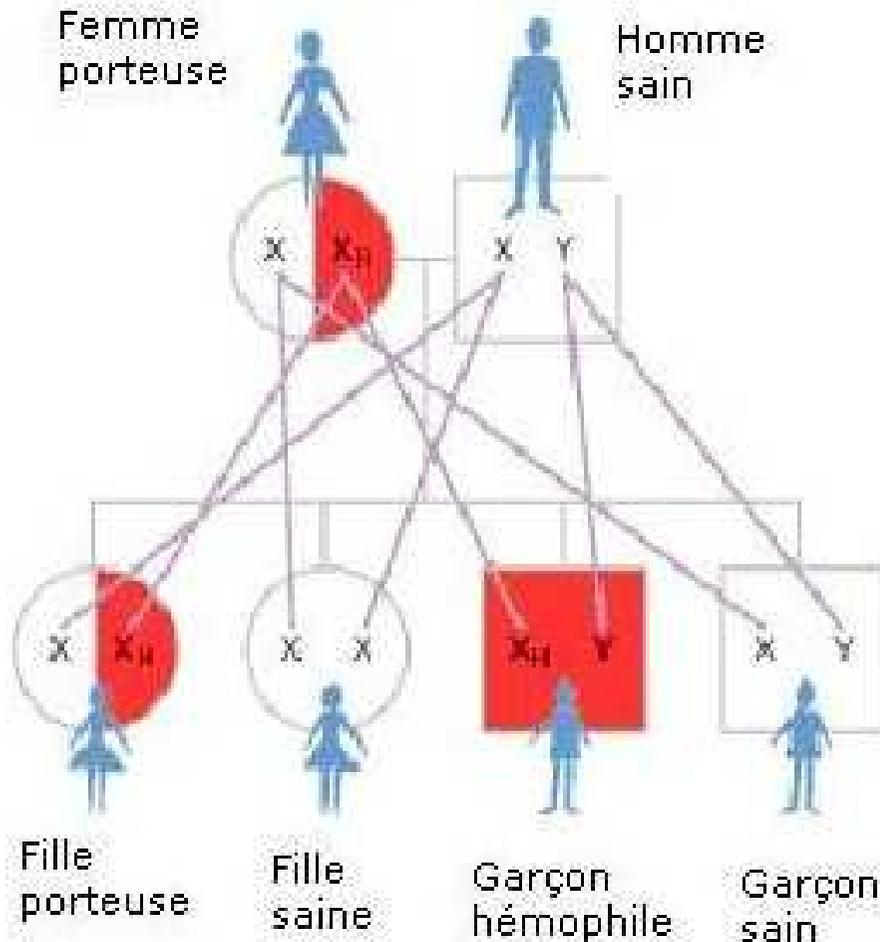
**Traitement** de substitution par le facteur VIII ou IX





## Maladies de l'hémostase

### Hémophilie



Mutation portée par le chromosome X, **récessive**

Seuls les hommes sont atteints

Femmes conductrices

Si mère conductrice et père sain :

50 % de chance fils **hémophile**

50 % de chance fille **conductrice**

Tous les fils d'un hémophile sont sains ?

Toutes les filles d'un hémophile sont conductrices ?

(femmes hémophiles ?)

30 % des cas sans antécédents familiaux



**Mutation de novo**

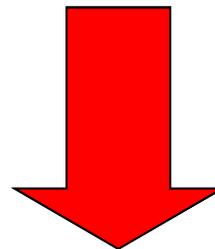
Hémostase déficiente

2) Déficience au niveau des plaquettes

Thrombasthénie de Glanzmann (héréditaire homozygote)

Absence du récepteur GPIIb-IIIa du fibrinogène sur les plaquettes

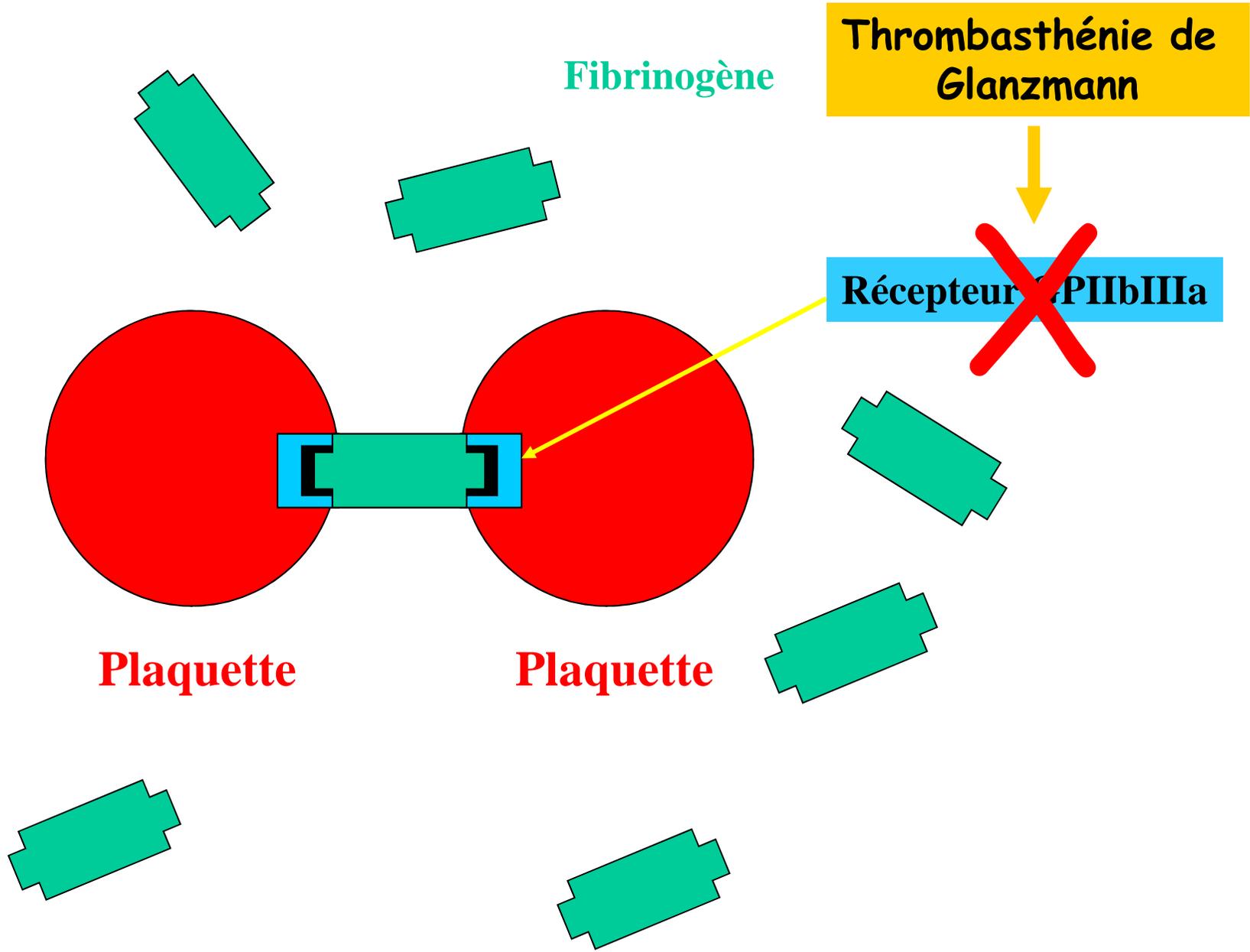
 Agrégation plaquettaire impossible



**Hémorragies**



# L'agrégation plaquettaire



## Hémostase déficiente

### 3) Variation du nombre de plaquettes

#### ↘ Purpura thrombopénique idiopathique

Maladie **auto-immune** correspondant à la destruction des plaquettes par des anticorps

**Symptômes :** Thrombopénie

Lésions cutanées sous forme de micro-hémorragies surtout sur les membres inférieurs

Saignements divers (bouche, poumons, appareil digestif...)



Figure—Discrete, coalescing HSP lesions over the arm and leg.

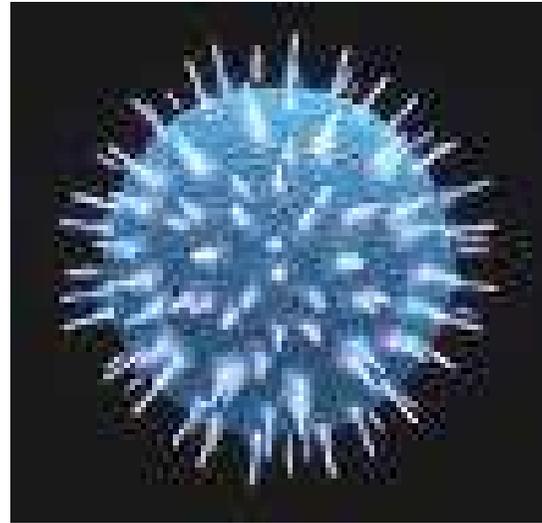


Henoch-Schonlein purpura



ADAM.

# V- LES MALADIES INFECTIEUSES DU SANG

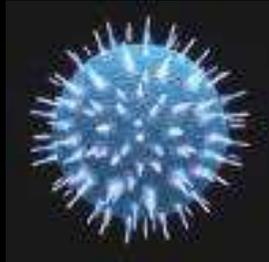


Les cellules du sang  
pour cibles...

## Maladies infectieuses du sang

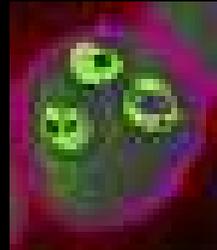
### Exemples

Le SIDA



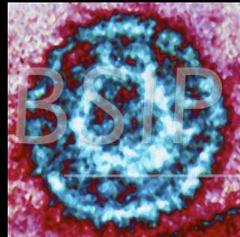
Lymphocytes T4

Le Paludisme



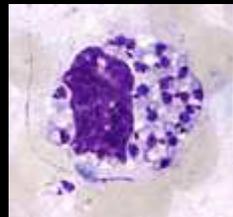
Hématies

La mononucléose infectieuse



Lymphocytes B  
Virus d'Epstein-Barr

La Leishmaniose



Macrophages