





Programme d'enseignement d'hématologie

5eme année de médecine



Université
de Limoges

FACULTÉ
DE MÉDECINE

PROGRAMME (1)

1- PATHOLOGIE DE LA CELLULE SOUCHE HEMATOPOIETIQUE

1 - APLASIE : *aplasie médullaire*

2 - HYPERPLASIE: *syndromes myéloprolifératifs*

* Chronique :

- *Vaquez*

- *Leucémie Myéloide Chronique*

- *Thrombocythémie Essentielle*

- *Splénomégalie Myeloide*

* Aigue : *Leucémie Aigue*

3 - DYSPLASIE : *Myélodysplasies MDS
ou anémies réfractaires.*

2- PATHOLOGIE LYMPHOIDE

1- *Leucémie lymphoide chronique LLC*

2- *lymphomes*

3- *lymphome de hodgkin*

4- *myélome*

PROGRAMME (2)

3 - LES ANEMIES

- 1 - *les anémies carencielles : maladie de Biermer*
- 2 - *les anémies hémolytiques auto-immunes*
- 3 - *les anémies hémolytiques constitutionnelles*

4 - PATHOLOGIE DE L'HEMOSTASE et de la COAGULATION

- 1 - *purpuras et thrombopénies*
- 2 - *pathologies de l'hémostase*
 - * Coagulation et hémophilie
 - * CIVD et sd de défibrination

5- TRANSFUSION SANGUINE

- 1- les différents produits sanguins labiles et leurs indications
- 2- les incidents et accidents de la transfusion sanguine

PANCYTOPENIES et APLASIES MEDULLAIRES

Définition

I - DIAGNOSTIC POSITIF

- 1 - Clinique
- 2 - Biologie
- 3 - Bilan pronostic et prétraitement

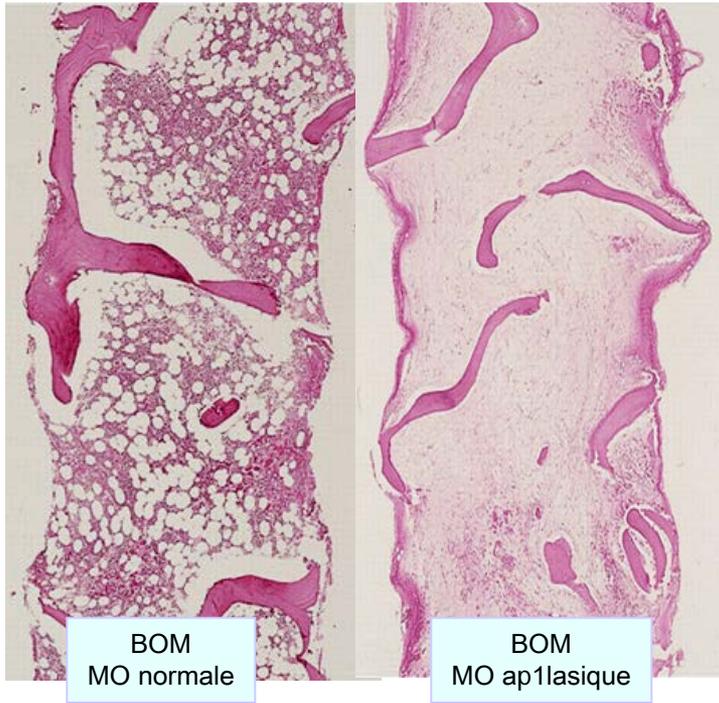
II - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

III - DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

IV - TRAITEMENT

PANCYTOPENIES et APLASIES MEDULLAIRES

DEFINITION :



- **pancytopénie** =
diminution des 3 lignées sanguines dans le sang périphérique quelque soit l'étiologie centrale (aplasie) ou périphérique.
- **aplasie** =
disparition ou raréfaction (hypoplasie) du tissu hématopoïétique normal de la moelle.
- ↪ La moelle n'est:
 - ni fibreuse
 - ni envahie par un processus malin
 - ni siège d'une hématopoïèse inefficace.
- ↪ maladie rare: 0,5/ 100 000 habitants/an

I - DIAGNOSTIC POSITIF

A - SIGNES CLINIQUES

- **Signes d'insuffisance médullaire**
- **PAS** de syndrome tumoral hématopoïétique

1 - Syndrome anémique

◆ de signes Cardiovasculaires:

↳ *dyspnée d'effort ou de repos.*

↳ *palpitations, lipothymies*

↳ *douleurs liées à l'ischémie,*

dans les territoires où les artères sont sténosées :

↳ *artérite, angor*

↳ *souffle systolique.*

◆ de signes neurosensoriels:

↳ *acouphènes, scotomes*

↳ *vertiges, céphalées*

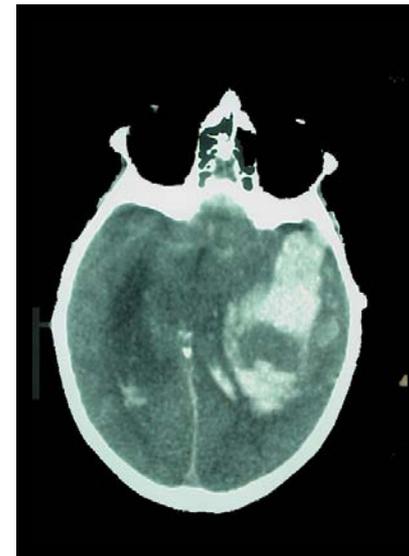
◆ paleur

2 - Syndrome infectieux :

- Fièvre
- Angine ulcéro-nécrotique typique
- Complications infectieuses à répétition
sièges multiples, à germes atypiques
- ↳ Septicémies sans splénomégalie.

3 - Syndrome hémorragique :

- Pupura pétéchiial, echymotique
- Hémorragies muqueuses : épistaxis, gingivorragies
- Hémorragies graves qui met en jeu:
 - ↳ le pronostic fonctionnel (oculaire)
 - ↳ le pronostic vital (HSD)



B - SIGNES BIOLOGIQUES

B 1 - NFS :

- **pancytopénie** complète ou dissociée

↳ **Anémie** : femme: Hg < 12g/dl homme < 13g/dl
normochrome normocytaire - macrocytaire
arégénérative (Reticulocytes < 20 000/mm³)
sans sg hémolyse

↳ **Leucopénie** par neutropénie < 1800/mm³
+/- monocytopénie
lymphocytes sont normaux ou abaissés

↳ **Thrombopénie** < 150000 /mm³
sans signe de CIVD

- Absence de cellules anormales sur les frottis

↳ blastes, érythromyélocytémie.

B 2 - Myélogramme

indispensable devant toute pancytopénie+++

↳ *Frottis de richesse normale ou augmentée*

→ interprétation possible

↳ *Frottis de richesse diminuée*

→ hémodilution ?

→ aspiration impossible : suspicion de myélofibrose

→ faire BOM

B 3 - BOM

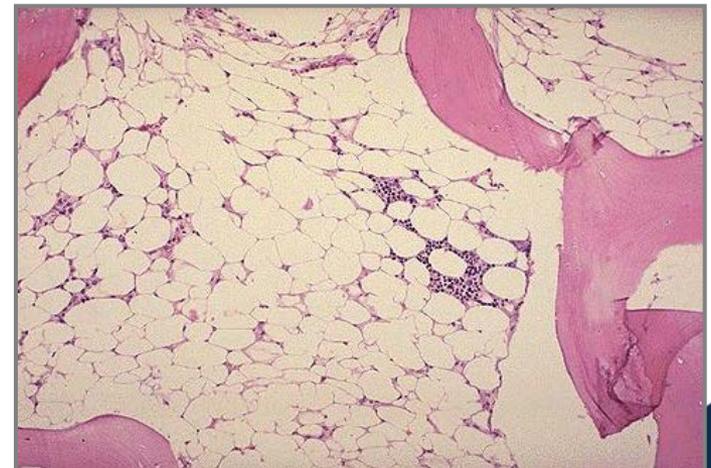
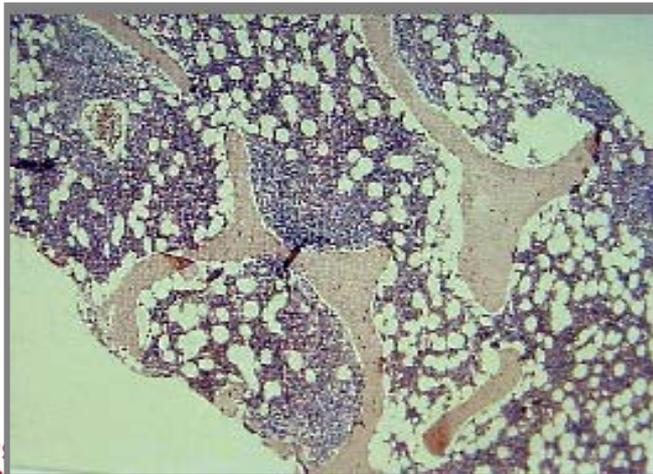
↪ Seul examen qui permet la confirmation du diagnostic d'aplasie

- Espaces médullaires vides
- Moelle hématogène raréfiée:
absence de cellules hématopoïétique
- Moelle adipeuse: riche en cellules graisseuses

➤ Un piège : hétérogénéité de la moelle hématogène d'un espace médullaire à l'autre.

➤ Signes négatifs +++

- jamais de fibrose réticulinique / collagène
- jamais de prolifération maligne.



B 4 - Les autres examens utiles au diagnostic



1) *Cytogénétique*

difficile+++

recherche de cassures multiples

2) *Etude cytofluorométrique du CD 55 et CD59*

recherche d'un clone HPN

3) *IRM* : confirme le diagnostic

spect hétérogène de la moelle « léopard »

4) *Culture de CFU-GM*

Intérêt pour comprendre le mécanisme :

- Atteinte directe des précurseurs
- Atteinte immunologique de la pousse des CFU-GM
- Déficit du micro-environnement cellulaire

II - DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

A - Pancytopénie périphérique

→ évoquée devant une *réticulocytose élevée*

1 - *Troubles de la répartition = hypersplénisme*

- présence d' une splénomégalie
- NFS: *augmentation des réticulocytes*
- Moelle: richesse +++
- hépatopathies alcooliques fréquentes en France

2 - *Syndrome d'Evans*

- Lupus avec cytopénies auto-immunes
- faire un test de Coombs.

3 - *Microangiopathie thrombotique:*

- Sd urémique hémolytique de Moschcowitz

B - Pancytopénie centrale

1 - Moelle riche:

➤ myélodysplasie :

- NFS: réticulocytes bas
- Moelle **riche mais dysmorphique**
 - => insuffisance médullaire qualitative
 - ➔ primitive: syndrome préleucémique
 - ➔ secondaire: carence en B12 ou en folate

➤ attention au syndrome hémophagocytaire viro-induit lié à l'activation pathologique des macrophages

2- Moelle pauvre:

➤ envahissement par des cellules malignes

- hématopoiétique: leucémie aigüe, lymphome
- non hématopoiétique: métastases
sein , thyroïde, prostate

➤ Myélofibrose:

- NFS : pancytopénie, MO déserte

- BOM : **myélofibrose** :

↳ Leucémie à tricholeucocytes

- Splénomégalie
- NFS : monocytopénie
- BOM : infiltration de tricholeucocyte

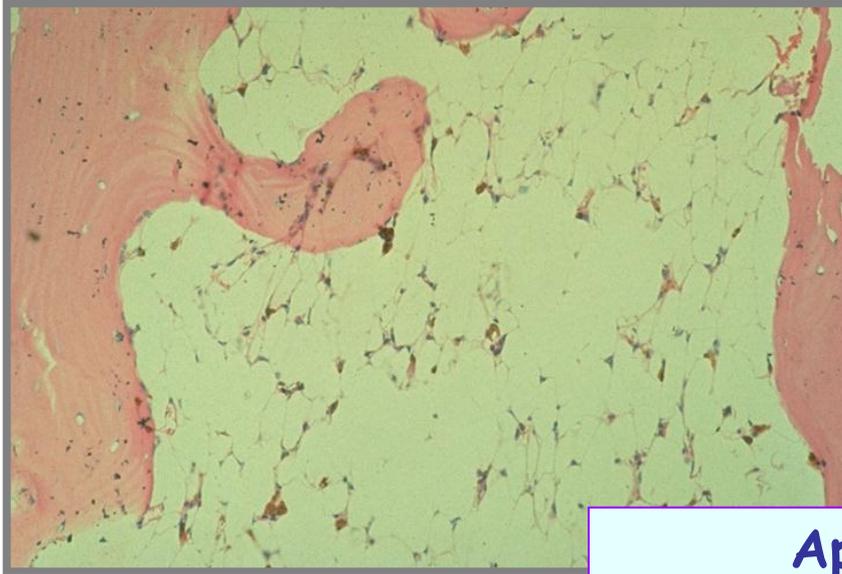
↳ Myélofibrose maligne

- Pas splénomégalie
- BOM : MO très riche + fibreuse

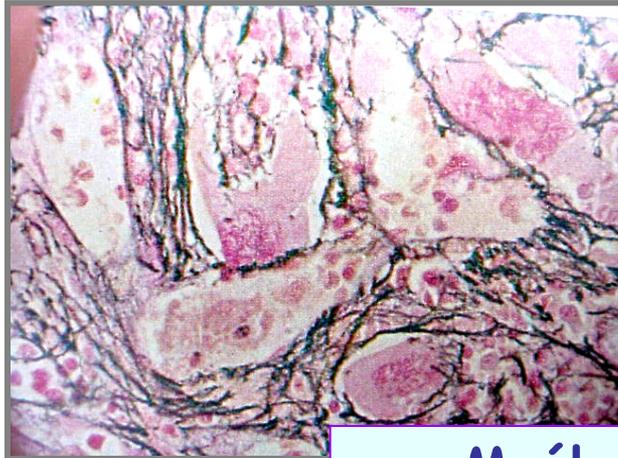
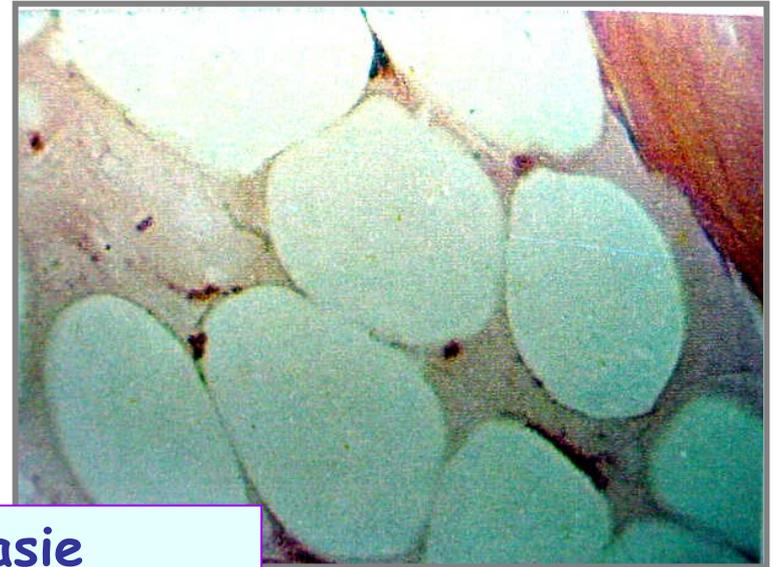
↳ Fibroses associées à leucémie aigüe, MDS

➤ Causes rares:

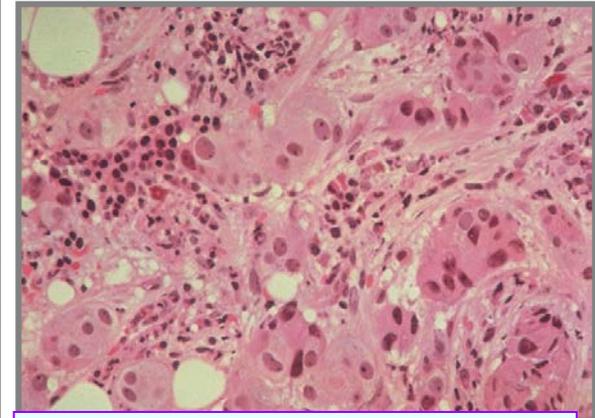
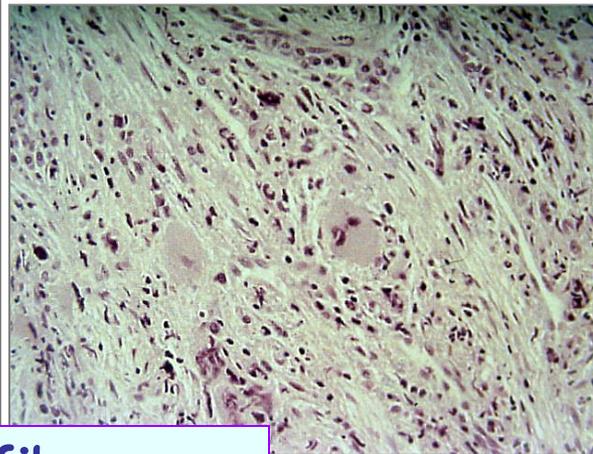
- tuberculose, kala azar
- surcharge de type Gaucher
- nécrose médullaire



Aplasia



Myélobfibroses



Métastases

➤ Aplasie médullaire

A - ACQUISES

☞ Le plus fréquemment idiopathique, mais rechercher systématiquement:

1 - Médicaments :

- Chimiothérapies
- Très nombreuses molécules entraînant une hypoplasie médullaire connue mais aléatoire

- *Chloramphénicol (irréversible)*
- *Antiinflammatoires:*
- *Sels d'Or, Pyrazolés*
- *ABTT, Sulfamides,*
- *Antithyroïdiens de synthèse*
- *Hydantoïnes*
- *Colchicine*
- *Ticlopidine.....*

2 - Toxiques

- *irradiations*
- Solvants: *Benzène, toluène*
hydrocarbures aromatiques
colle
- *Insecticides organo-phosphorés*

3 - Infections

- *Viroses : HVB - HVC - HIV-CMV - rubéole*
EBV, Parvo Virus B19
- *Tuberculose hématopoiétique*

4 - Rares

- *Hémoglobinurie paroxystique nocturne*
(Hémolyse + aplasie médullaire)
- *Thymome*
- *Endocrinopathie (Syndrome de Sheehan)*
- *Fasciite eosinophile de SHULMAN*
- *Lymphoprolifération à Lymphocytes granuleux.*

B - CONGENITALE

1 - Maladie de Fanconi -

- Décrite en 1927 : FANCONI : 3 frères
anémie aplastique
multiples anomalies viscérales
- Incidence variable x 80 Afrique du Sud
- Transmission : **autosomale récessive**
- Début : 1ère décade de la vie
- **Prépondérance masculine** (5 G /1 F)
- Clinique :
 - 1 - **aplasie médullaire progressive**
 - 2 - **Anomalies constitutionnelles** :
 - pigmentation cutanée brune
 - hypoplasie rate, rein
 - hypoplasie du radius
 - microcéphalie, retard statural +intellectuel
 - bifidité du pouce

- Caryotype :

↳ multiples cassures chromosomiques,

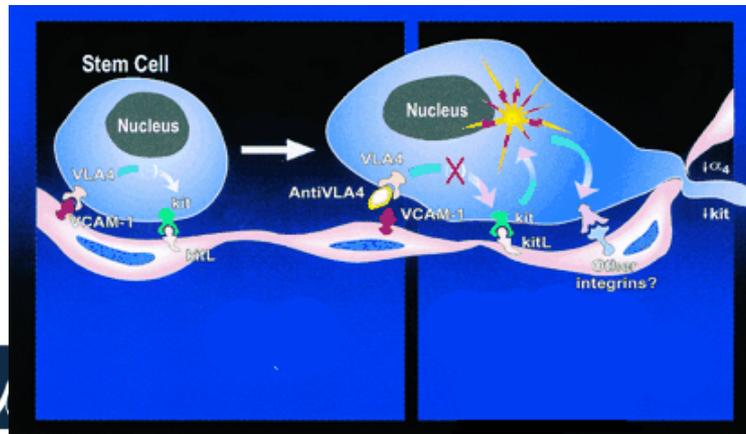
- Fragilité des chromosomes induite par alkylants
- Fibroblastes + Cellules hématopoïétiques
- découverte récente des gènes → clonage
→ protéines nucléaires FAA / FAC...

- Traitement : peu efficace car sensibilité excessive aux RXTT et aux alkylants.

=> *pathologie des réparases*

pour en savoir plus : <http://www.fanconi.org>.

2 - Syndrome de Zinsser-Cole-Engman



=> *pathologie des fibroblastes*

C - BILAN PRETHERAPEUTIQUE

↪ FACTEURS PRONOSTICS +++++ : **Forme grave:**

< 10 000 réticulocytes/mm³
< 500 poly neutrophiles/mm³
< 20 000 plaquettes/mm³

↪ Greffe de moelle en urgence

- autres facteurs de mauvais PN :
lymphopénie, monocytopénie
syndrome infectieux sévère

↪ BILAN PRETRANSFUSIONNEL et THERAPEUTIQUE

- Groupage érythrocytaire avec phénotype complet++
- Groupage HLA fratrie (<55 ans)++++
- Bilan Viral complet

↪ ENQUETE BACTERIOLOGIQUE :

ORL, stomatologique, cutané, gynécologique....
attention au stérilet ++

III - EVOLUTION

☞ des complications peuvent survenir

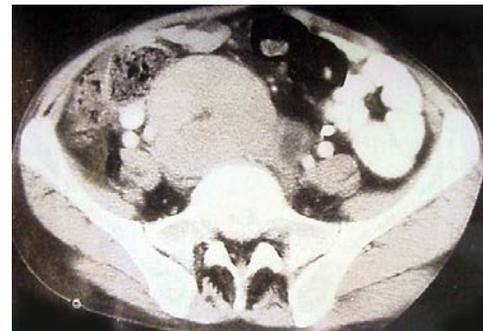
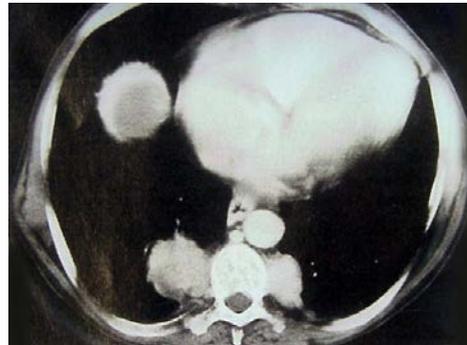
1 - liées au syndrome aplasique et son traitement

- complications infectieuses
- complications hémorragiques.....

2 - Emergence de clones médullaires

- clone déficitaire en PIG-linked protéine membranaire
Hémoglobinurie nocturne paroxystique
CD55 et CD59 en cytofluorométrie
- clone myélodysplasique avec anomalies cytogénétiques
évolution lente vers une leucémie aigue

3 - Foyers d'hématopoïèse extra médullaire



IV - TRAITEMENT

☞ Survie spontanée des aplasies sévères
< 20 % à 1 an

1 - Traitement symptomatique :

- Transfusions prophylactiques
 - * GR phénotypées, déleucocytées, * ,CMV-
 - * Plaquettes unitaires * CMV-
- ABTT à large spectre avec antifongiques

2 - traitement de fond

- Androgénothérapie
 - délai de réponse 3 mois
 - effets secondaires: virilisation, hépatopathie
- Immunosuppresseurs
 - Corticothérapie
 - (20 mg/kg/jour de méthylprednisolone)
 - Ciclosporine
 - risque rénal, gigivopathie, HTA, arthralgie, LNH EBV
 - Sérum antilymphocytaire
 - risque maladie sérique, choc, immunosuppression
- Facteurs de croissance: EPO, G-CSF, IL3

3 - Allogreffe de moelle

1- Si < 55 ans

2 - HLA compatible fratrie ou fichier de donneurs
de moelle bénévoles

Espérance de vie > 70 %



Pour les futurs pédiatres:

FOCUS ON RESEARCH

Lessons from the Wiskott–Aldrich Syndrome

Jennifer M. Puck, M.D., and Fabio Candotti, M.D.

Clinical Features



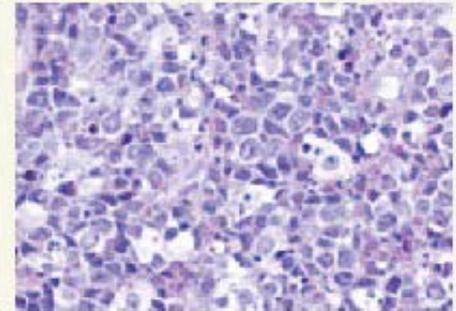
Petechiae due to thrombocytopenia



Eczema



Pneumonia and other infections



B-cell lymphoma and other cancers

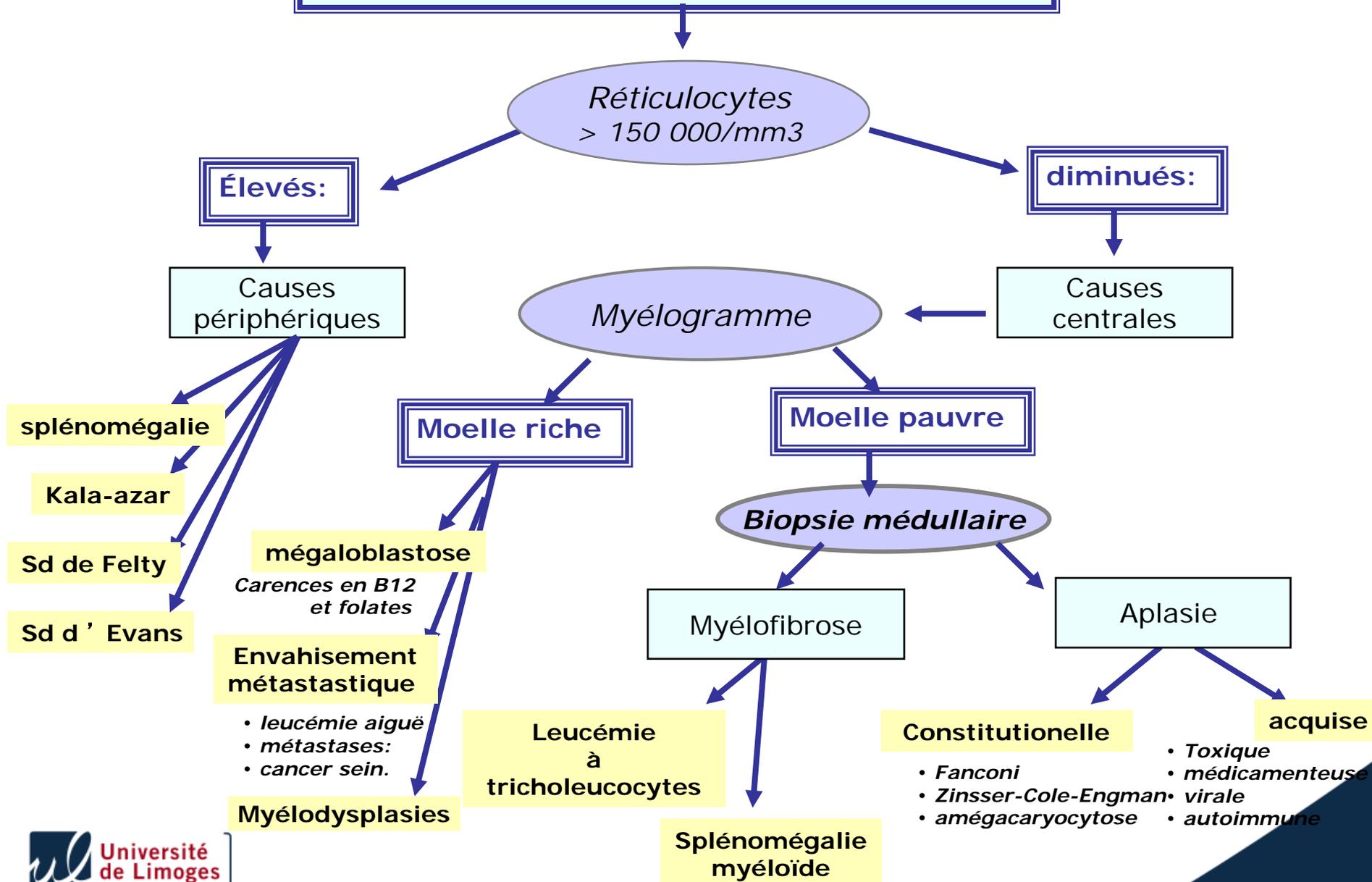
WASP Structure



The Wiskott–Aldrich Syndrome.

N ENGL J MED 355:17 WWW.NEJM.ORG OCTOBER 26, 2006

DIAGNOSTIC d'une PANCYTOPENIE



Conclusion

« ce qu'il faut retenir »

- La différence entre pancytopénie et aplasie
- La BOM est nécessaire au diagnostic
- Les critères de gravité sur la NFS
 - < 10 000 *réticulocytes/mm³*
 - < 500 *polynucléaires neutrophiles/mm³*
 - < 20 000 *plaquettes/mm³*
- Une aplasie médullaire est une urgence thérapeutique