

Sémiologie hématologique

J.-L. LEJONC
M. KUENTZ

Sémiologie hématologique

L'hématologie est la discipline qui étudie la pathologie des éléments figurés du sang (globules rouges, plaquettes, leucocytes) et des structures qui leur donnent naissance (moelle osseuse) ou interfèrent avec leur régulation (ganglions et rate : système lymphoïde) ainsi que les troubles de l'hémostase.

Très schématiquement, nous envisagerons successivement les affections de chacune des lignées sanguines, de la moelle osseuse, du système lymphoïde et de l'hémostase.

Hémogramme

L'hémogramme est l'étude quantitative des éléments figurés du sang. La plupart des données fournies par l'hémogramme sont obtenues à l'aide de compteurs électroniques (toutes les constantes globulaires, la numération des leucocytes et éventuellement des plaquettes). En revanche, l'établissement de la formule sanguine, c'est-à-dire des proportions relatives de chaque catégorie de leucocytes, est obtenu manuellement par examen du frottis sanguin. Cet examen permet également de déceler les anomalies morphologiques des cellules. Le compte des réticulocytes exige une coloration spéciale (cf. « Pathologie du globule rouge »).

Les données quantitatives normales chez l'adulte seront seules envisagées ici.

L'hémoglobine sanguine, c'est-à-dire la quantité d'hémoglobine présente dans 100 ml de sang, est normalement de :

- 13 à 18 g/100 ml chez l'homme,
- 12 à 16 g/100 ml chez la femme.

La numération des globules rouges (nombre de globules rouges par mm^3) et la mesure du volume de l'hématocrite permettent de calculer les trois principales constantes globulaires : volume globulaire moyen (VGM), concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) (cf. « Pathologie du globule rouge »).

Normalement :

- VGM = 85 à 95 μm^3 ;
- CCMH = 32 à 38 % ;
- TCMH = 27 à 31 pg.

Ces trois principales données concernant les globules rouges (hémoglobine, VGM, CCMH ou TCMH) permettent, dans la plupart des cas, de reconnaître les anomalies quantitatives des globules rouges (baisse de l'hémoglobine : anémie ; augmentation de l'hémoglobine : polyglobulie).

En cas d'anémie, l'enquête diagnostique est fortement orientée par l'existence ou non d'une modification du volume des globules rouges (microcytose ou macrocytose) et par l'existence éventuelle d'une baisse de la CCMH et de la TCMH (hypochromie). Il n'est pas nécessaire de prendre en considération l'hématocrite et le nombre de globules rouges, car ces deux données interviennent dans le calcul des constantes. Éventuellement, ces données peuvent être trompeuses (tableau I).

	Valeurs normales	Anémie microcytaire hypochrome	Anémie macrocytaire
GR (/mm ³)		4 500 000	1 700 000
VGM (μm ³)	80 - 100	60	118
CCMH (%)	32 - 36	26	35
Ht (%)		27	20
Hb (g/100 ml)	13,5 - 16 11,5 - 15	7	7

Tableau I. — Exemples d'héogrammes pathologiques.

Le chiffre total des leucocytes est exprimé en nombre de leucocytes par millimètre cube. Il a peu d'intérêt en lui-même mais permet d'établir, en connaissant la formule sanguine, la quantité respective de chaque famille de leucocytes.

Les limites normales chez l'adulte sont les suivantes :

- polynucléaires neutrophiles : 1 800 à 8 000/mm³ ;
- polynucléaires éosinophiles : 50 à 500/mm³ ;
- polynucléaires basophiles : inférieurs à 100/mm³ ;
- lymphocytes : 1 500 à 5 000/mm³ ;
- monocytes : 100 à 1 000/mm³.

Tenir compte isolément du nombre total de leucocytes ou de la formule (c'est-à-dire du pourcentage de chaque catégorie de leucocytes) ne peut qu'exposer à des erreurs grossières d'interprétation.

Par exemple, examinons les deux héogrammes suivants :

Leucocytes	: 50 000/mm ³
Poly. neutro.	: 5 %
Poly. éosino.	: 0,5 %
Poly. baso.	: 0 %
Monocytes	: 0,5 %
Lymphocytes	: 94 %

Leucocytes	: 5 000/mm ³
Poly. neutro.	: 5 %
Poly. éosino.	: 0,5 %
Poly. baso.	: 0 %
Monocytes	: 0,5 %
Lymphocytes	: 94 %

Dans le premier cas, il existe 2 500 polynucléaires neutrophiles par mm³. Ce chiffre est normal. En revanche, il existe 47 000 lymphocytes par mm³, ce qui indique une hyperlymphocytose très importante (cf. « Pathologie du système immunitaire »). Il s'agit très vraisemblablement d'une leucémie lymphoïde chronique, maladie relativement bénigne, ne nécessitant souvent pas de traitement, mais une simple surveillance.

Dans le deuxième cas, il existe 4 700 lymphocytes, ce qui est normal. En revanche, il existe 250 polynucléaires neutrophiles par mm³, ce qui indique une neutropénie extrêmement profonde (cf. chapitre « Pathologie du polynucléaire ») et implique des mesures thérapeutiques d'urgence en raison du risque infectieux considérable.

Néanmoins, les deux « formules » sont identiques.

La numération des plaquettes indique des chiffres compris normalement entre 150 000 et 450 000/mm³ chez l'adulte. Le compte des plaquettes est souvent délicat et un chiffre pathologique isolé implique une vérification par la pratique d'un nouvel héogramme.

Globule rouge

POUR COMPRENDRE

Le globule rouge est une cellule dont la fonction unique est le transport de l'oxygène (et du gaz carbonique) assuré par l'hémoglobine qu'il contient.

En raison de l'absence de noyau, le globule rouge ne peut assurer d'activités de synthèse. La seule exception concerne le globule rouge très jeune, ou réticulocyte, qui contient quelques organites intracellulaires et en particulier des ribosomes, lui permettant une certaine activité de synthèse. Néanmoins, le réticulocyte se transforme très rapidement (en un ou deux jours) en globule rouge adulte.

En conséquence, toutes les protéines contenues dans le globule rouge (hémoglobine et enzymes) proviennent de la synthèse ayant eu lieu auparavant au sein du précurseur médullaire nucléé du globule rouge : l'érythroblaste. Le globule rouge ne peut que conserver ce stock protéique durant toute sa vie, qui est brève (cent vingt jours). Les enzymes présentes dans le globule rouge lui permettent de produire de l'énergie par dégradation du glucose provenant du plasma. Cette glycolyse intra-érythrocytaire, par la voie principale anaérobie et par la voie des pentoses, permet la production d'ATP, assurant un rôle essentiel dans le maintien de la membrane érythrocytaire, de NADPH⁺ et de NADH⁺ qui sont les coenzymes des enzymes protégeant l'hémoglobine de l'oxydation (méthémoglobine-réductase et glutathion-réductase). D'autres métabolites intermédiaires jouent un rôle important dans la fonction oxyphorique de l'hémoglobine, en particulier le 2-3-diphosphoglycérate. En effet, l'augmentation de la quantité de 2-3-diphosphoglycérate entraîne une déviation vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine (cf. « Sémilogie respiratoire »).

Les enzymes du globule rouge sont indispensables à sa survie. Un déficit dans l'une quelconque d'entre elles fragilise le globule rouge et l'expose à une mort prématurée.

Les globules rouges sont produits dans la moelle osseuse à partir des érythroblastes. Ces cellules, qui présentent différents aspects morphologiques en fonction de leur stade de maturation, proviennent d'une cellule souche commune à toutes les lignées sanguines. Elles se divisent plusieurs fois et, arrivées au stade ultime de leur maturation, perdent leur noyau et passent dans la circulation sous forme de réticulocytes. En se divisant successivement, les érythroblastes diminuent régulièrement de taille. Leur production est stimulée par une hormone d'origine rénale, l'érythropoïétine, dont la production est stimulée par l'hypoxie. La maturation et la multiplication des érythro-

blastes (l'érythropoïèse) nécessitent la présence de facteurs particuliers (autres que ceux indispensables à toute maturation cellulaire : acides aminés, énergie) : le fer, la vitamine B₁₂, et l'acide folique essentiellement.

Le fer est indispensable à la synthèse de l'hémoglobine, chaque molécule d'hémoglobine contenant quatre atomes de fer. Le fer est absorbé dans l'intestin proximal (duodénum et jéjunum). Cependant, une partie seulement du fer pénétrant dans l'entérocyte est réellement délivrée à l'organisme en se fixant sur une protéine plasmatique qui assure son transport : la transferrine ou sidérophiline.

Le fer plasmatique, fixé sur la transferrine, est délivré aux érythroblastes et aux réserves. Il provient, comme nous l'avons vu, de l'absorption digestive mais également de l'hémolyse physiologique (cf. infra). Des réserves de fer sont présentes dans le système réticulo-endothélial du foie, de la rate et de la moelle osseuse ; le fer y est fixé sur des protéines et en particulier sur la ferritine qui constitue la réserve rapidement disponible. La ferritine circule en très faible quantité. La concentration plasmatique de ferritine est proportionnelle à l'importance des réserves en fer. Les réserves en fer sont relativement faibles, eu égard à l'importance du fer hémoglobinique. Or, les possibilités d'augmentation de l'absorption digestive du fer sont limitées s'il n'y a pas de supplémentation dans l'alimentation. En conséquence, une déperdition chronique de fer (telle celle réalisée par les hémorragies minimes chroniques récidivantes) ne sera pas compensée par l'absorption digestive en régime normal, mais seulement en procurant au tube digestif du fer en grande quantité sous forme de fer médicamenteux. Lorsque les érythroblastes ne disposent pas de fer en quantité normale, le nombre de mitoses augmente entre la cellule souche et le globule rouge, ce qui est à l'origine d'une production de globules rouges plus petits que normalement (microcytose). Ils sont également moins chargés en hémoglobine (hypochromie).

L'acide folique et la vitamine B₁₂ sont indispensables à la synthèse de l'ADN qui est très importante dans l'érythroblaste en raison du grand nombre de divisions successives de cette cellule. La vitamine B₁₂ est absorbée dans l'intestin terminal (iléon) après conjugaison avec une protéine d'origine gastrique, le facteur intrinsèque, qui est indispensable à cette absorption. La réserve de vitamine B₁₂ dans l'organisme est considérable, essentiellement dans le foie. Une carence complète de l'absorption ne se manifeste qu'après environ cinq ans en raison de l'importance de ces réserves.

En revanche, les réserves d'acide folique sont très faibles et épuisées en quelques semaines en cas de carence. L'absorption de l'acide folique est jéjunale, sans mode de transport original, indépendante du facteur intrinsèque. Lorsque les érythroblastes ne disposent pas de vitamine B₁₂ ou d'acide folique en quantité normale, le nombre de mitoses diminue entre la cellule souche et le globule rouge, ce qui est à l'origine d'une production de globules rouges plus gros que normalement (macrocytose). Ils sont normalement chargés en hémoglobine (normochromie).

Les globules rouges meurent en moyenne après cent vingt jours par épuisement progressif des stocks enzymatiques. Cette hémolyse physiologique a lieu dans les macrophages du système réticulo-endothélial, essentiellement dans la moelle osseuse. Le fer des globules rouges est capté par la transferrine et transporté à la moelle et aux réserves. La partie protéique de l'hémoglobine est dégradée en acides aminés. Le catabolisme de l'hème conduit à la production de bilirubine. Cette bilirubine est fixée sur l'albumine plasmatique (bilirubine non conjuguée). Dans le foie, la bilirubine est captée par les hépatocytes et conjuguée à l'acide glucuronique par la glucuronyl-transférase. La bilirubine conjuguée est hydrosoluble et excrétée dans la bile. C'est un pigment foncé dont les métabolites stercoraux rendent compte de la coloration normale des selles. Il existe une réabsorption intestinale de la bilirubine conduisant à l'élimination de métabolites dans les urines. En cas d'obstacle à l'écoulement biliaire (cholestase), la bilirubine conjuguée repasse en grande quantité dans le plasma et rend compte de l'existence d'un ictère avec urines foncées. En revanche, la bilirubine non conjuguée n'est pas hydrosoluble et ne peut donc pas être éliminée par voie urinaire. Elle est liposoluble et cela explique le danger de son accumulation chez le nouveau-né à l'origine d'une encéphalopathie (ictère nucléaire) par dépôt de bilirubine dans les noyaux gris centraux qui sont riches en lipides. Cette complication est particulière au cerveau immature du nouveau-né et ne se produit jamais chez l'enfant et l'adulte.

Les constantes globulaires normales

On appelle constantes globulaires (fig. 1) les caractéristiques du globule rouge calculées à partir de la mesure de la concentration de l'hémoglobine sanguine, de l'hématocrite et de la concentration en globules rouges sanguins.

L'hématocrite exprime la répartition plasma-globules rouges dans le sang. (Les leucocytes et les plaquettes étant en nombre très réduit par rapport aux globules rouges, ils ne sont pas pris ici en considération.) Un hématocrite à 45 % signifie que, dans 100 ml de sang, il y a 55 ml de plasma et 45 ml de globules rouges. L'hématocrite est donc un volume.

En rapportant à ce volume le nombre de globules rouges qu'il contient, on peut calculer le volume globulaire moyen (VGM) :

$$\text{VGM} = \frac{\text{hématocrite}}{\text{nombre de globules rouges}}$$

En uniformisant les unités, le calcul donne un chiffre normalement compris entre 85 et 95 μm^3 . Il s'agit d'une moyenne ne rendant pas compte d'une possible hétérogénéité de volume des hématies entre elles (anisocytose). Lorsqu'il est inférieur à 85 μm^3 , il s'agit d'une microcytose. Lorsque le VGM est normal, il y a normocytose. Lorsqu'il est élevé, il y a macrocytose.

La concentration corpusculaire (ou globulaire) moyenne en hémoglobine (CCMH) représente la concentration en hémoglobine dans le stroma globulaire (et non dans chaque globule rouge). Elle est calculée en rapportant l'hématocrite à la concentration sanguine en hémoglobine :

$$\text{CCMH} = \frac{\text{hémoglobine}}{\text{hématocrite}}$$

En uniformisant les unités, le chiffre obtenu est compris entre 32 et 38 g d'hémoglobine pour 100 ml de globules rouges.

Il est usuel de l'exprimer en pourcentage (32 à 38 %). Lorsque la CCMH est inférieure à 32 %, il y a hypochromie. Lorsque la CCMH est normale, il y a normochromie. La CCMH ne peut être supérieure à 38 % ; c'est la concentration d'hémoglobine

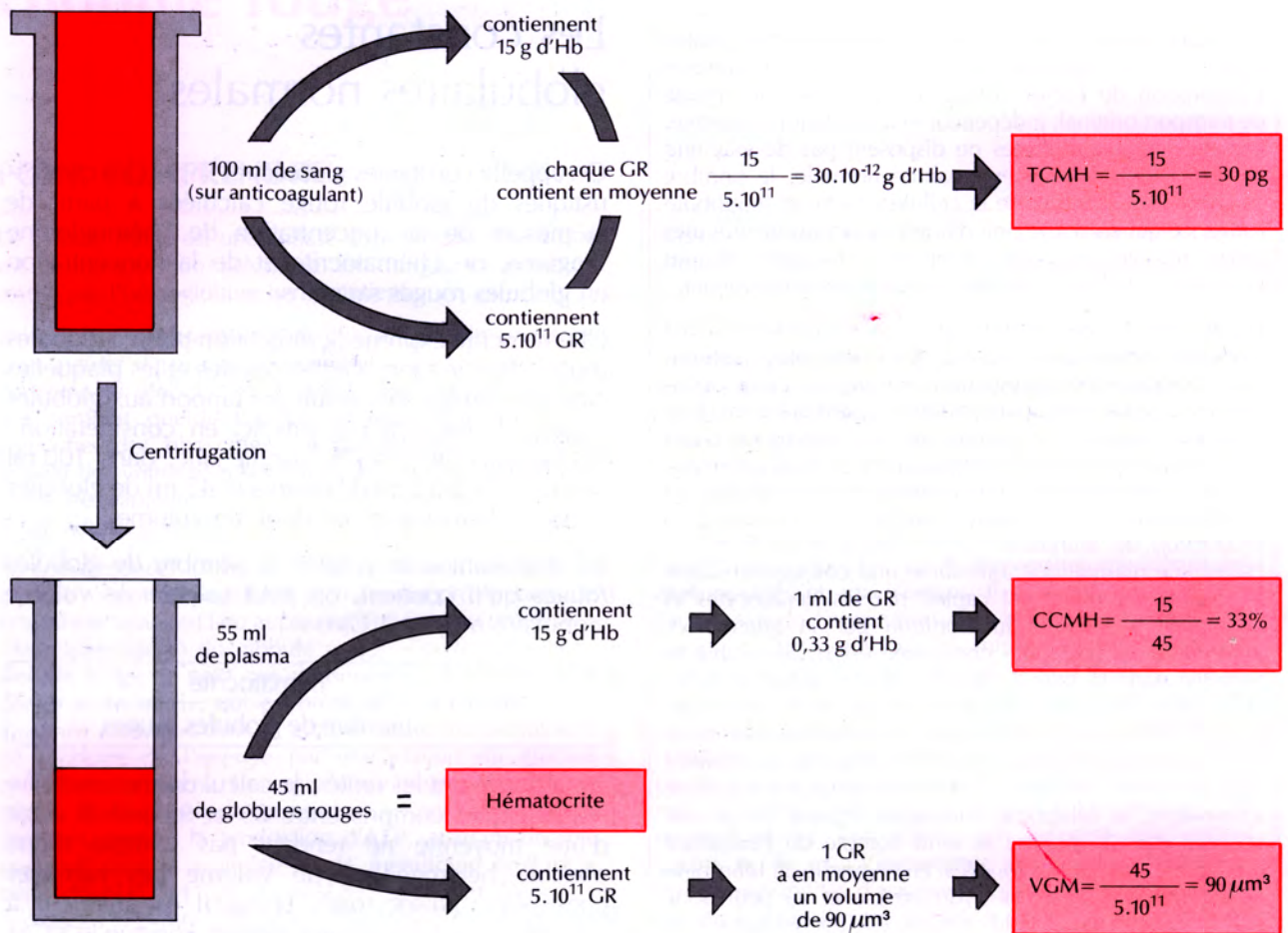


Figure 1. — Constantes globulaires.

qui limite la synthèse de l'hémoglobine dans l'érythroblaste.

La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) est calculée par le rapport hémoglobine/nombre de globules rouges dans 100 ml de sang. Elle est normalement comprise entre 27 et 31 pg/GR. Elle s'abaisse en cas d'hypochromie.

Lorsque la CCMH et la TCMH sont diminuées, les globules rouges examinés sur le frottis sanguin coloré sont anormalement pâles (hypochromie sur lame). Cet examen des hématies au microscope sur la lame de frottis sanguin permet de constater des anomalies concernant la taille, la coloration ou la forme des globules rouges ne se traduisant pas nécessairement par des modifications des constantes globulaires :

- inégalité de taille des globules rouges (anisocytose) ;
- inégalité de coloration des globules rouges (anisochromie) ;
- présence de globules de forme sphérique (et non en disque biconcave) (sphérocytose) ;
- présence de fragments de globules rouges (schizocytose) ;
- etc.

En outre, l'application de certains colorants peut permettre d'estimer la quantité de globules rouges très jeunes, encore pourvus d'organites intracellulaires visibles sous forme d'un réseau avec la coloration et pour cette raison dénommés réticulocytes. Le nombre de réticulocytes est un bon reflet de la production érythroblastique. Il est normalement compris entre 50 et 100 000 réticulocytes par mm^3 .

Les anémies

L'anémie est la diminution de la quantité d'hémoglobine circulante. Habituellement, elle se traduit par une diminution de la concentration sanguine en hémoglobine au-dessous de 12 g pour 100 ml.

Cependant, des variations de la masse sanguine peuvent également modifier cette concentration. C'est ainsi qu'une augmentation de la masse plasmatique entraîne une diminution de la concentration sanguine en hémoglobine, pouvant faire porter à tort le diagnostic d'anémie ou artificiellement majorer une anémie concomitante (hémodilution rencontrée par exemple dans les états œdémateux). A l'inverse, une hémococoncentration (par déshydratation extracellulaire) peut masquer une anémie concomitante ou faire croire à tort à une augmentation de la quantité d'hémoglobine. Habituellement, ces situations sont facilement reconnues ou suspectées cliniquement. Pour en faire la part, on peut réaliser une mesure isotopique de la masse globulaire totale à l'aide de globules rouges marqués au ^{51}Cr .

Le diagnostic de l'anémie est donc toujours biologique : dosage de la concentration de l'hémoglobine sanguine en première approximation, éventuellement dosage de la masse sanguine isotopique.

A - Les signes de l'anémie

Les signes de l'anémie peuvent être classés selon deux catégories.

1. Les signes en rapport avec l'hypoxie

La diminution de la quantité du transporteur d'oxygène disponible (l'hémoglobine) entraîne une hypoxie tissulaire. Celle-ci rend compte de trois signes essentiels :

- la tachycardie,
- la polypnée,
- l'asthénie.

Ces signes apparaissent ou se majorent lors de l'effort.

Leur importance dépend de trois facteurs qui conditionnent la **tolérance de l'anémie**.

a) **L'importance de l'anémie** : plus l'anémie est profonde, moins elle est tolérée ; ce premier facteur

est très accessoire par rapport aux deux autres, car il existe des mécanismes d'adaptation à l'anémie : augmentation du débit cardiaque, déviation vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, augmentant le pouvoir oxyphorique du sang. Ces mécanismes d'adaptation permettent de diminuer l'hypoxie tissulaire.

b) **La rapidité de constitution de l'anémie** est le facteur essentiel. En effet, une anémie d'installation rapide (hémorragie **aiguë**, hémolyse **aiguë**) est mal tolérée, car les mécanismes d'adaptation ne peuvent se mettre en place instantanément. A l'inverse, une anémie d'installation progressive (insuffisance rénale chronique, par exemple) est souvent remarquablement tolérée, même quand la masse d'hémoglobine circulante est très diminuée.

c) **Le terrain** : l'anémie est mal tolérée quand elle coexiste avec une pathologie également responsable d'une hypoxie : insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire. D'autre part, deux parenchymes tolèrent très mal l'hypoxie : le cœur et le cerveau. S'il existe une pathologie locale (vasculaire) les affectant (insuffisance coronaire, insuffisance circulatoire cérébrale), l'anémie va concourir à exagérer ou à provoquer les manifestations en rapport :

- angor d'effort,
- vertiges, acouphènes, phosphènes, troubles de la vigilance ou du jugement.

Ces signes de mauvaise tolérance cardiaque ou cérébrale s'observent tout particulièrement en cas d'anémie d'installation rapide chez le sujet âgé.

2. Les autres signes de l'anémie

Les autres signes de l'anémie sont proportionnels à l'importance de celle-ci et n'ont aucune relation avec la tolérance. Ce sont la pâleur et le souffle systolique.

a) **La pâleur** est en rapport avec la diminution du pigment qu'est l'hémoglobine, qui concourt à la coloration rosée des téguments et des muqueuses ; en cas d'anémie modérée, cette pâleur est surtout visible en examinant la conjonctive de la paupière inférieure qui apparaît décolorée.

b) **Le souffle systolique**, en rapport avec la diminution de la viscosité du sang, est parfois audible à la pointe ou dans toute l'aire précordiale et proportionnel à l'importance de l'anémie. Bien entendu, un souffle systolique organique préexistant (valvulopa-

thie, par exemple) est augmenté d'intensité en cas d'anémie).

En conclusion : les signes de l'anémie (pâleur, fatigue, tachycardie, polypnée, mauvaise tolérance à l'effort) font évoquer le diagnostic qui est porté biologiquement.

La tolérance à l'anémie (qui conditionne l'attitude thérapeutique immédiate) est uniquement clinique et appréciée sur :

- l'importance des signes d'hypoxie ;
- l'éventualité d'un retentissement cérébral et/ou cardiaque, tout particulièrement chez le sujet âgé.

B - Le diagnostic étiologique des anémies

Deux mécanismes peuvent expliquer l'existence d'une anémie : l'insuffisance de production des globules rouges ou la perte brutale de globules rouges.

• **L'insuffisance de production** peut n'affecter que la lignée érythroblastique ou, plus souvent, les trois principales lignées sanguines (globules rouges, polynucléaires neutrophiles, plaquettes). Cette insuffisance de production peut être en rapport avec une diminution de la quantité d'érythroblastes présents dans la moelle (érythroblastopénie) ou avec un trouble de leur maturation faisant qu'ils ne produisent pas de globules rouges (érythropoïèse inefficace ou avortement intramédullaire ou dysérythropoïèse). Dans tous les cas, les réticulocytes ne sont pas augmentés (inférieurs à 100 000/mm³), car la production est diminuée.

• **La perte brutale de globules rouges**, non compensée par une production médullaire accrue, est rencontrée dans deux circonstances :

- l'hémolyse pathologique : anémie hémolytique ;
- l'hémorragie aiguë.

Dans ce cas, la moelle fonctionne normalement et augmente la production de globules rouges en réponse à l'anémie et à la synthèse accrue d'érythropoïétine par le rein. En conséquence, le nombre de réticulocytes circulants augmente de manière très importante, franchement au-dessus de 100 000 par mm³. Il est à noter que l'hémorragie aiguë peut entraîner une anémie extrêmement brutale qui ne se traduira pas par une chute de la concentration en hémoglobine, en raison de la perte plasmatique

concomitante. Il faut, en effet, quelques heures pour que le plasma perdu dans l'hémorragie soit reconstitué et permette l'observation de la diminution de la concentration en hémoglobine. Nous ne reviendrons pas sur l'hémorragie aiguë responsable d'anémie (cf. p. 96).

1. Les anémies par insuffisance de production

Une anémie par insuffisance de production peut être observée dans trois circonstances.

• **Une carence en une substance indispensable à la synthèse de l'hémoglobine**

Il s'agit essentiellement de carence en fer, en vitamine B₁₂, ou en acide folique. Dans ce cas, la quantité d'érythroblastes présents dans la moelle osseuse n'est pas diminuée, mais il existe des anomalies de leur morphologie et de leur métabolisme entraînant leur mort dans la moelle sans production de globules rouges (érythropoïèse inefficace). Les anomalies morphologiques sont étudiées en réalisant un frottis de moelle osseuse par ponction osseuse (myélogramme).

• **Une carence en érythropoïétine**

Cette anémie est observée dans l'insuffisance rénale chronique (cf. « Néphrologie »).

• **Une maladie de la moelle osseuse**

Ces maladies sont représentées essentiellement par les affections malignes de la moelle (par exemple : leucémie aiguë) et par les affections caractérisées par une disparition de la lignée érythroblastique, disparition isolée (érythroblastopénie) ou plus souvent associée à une atteinte des deux autres lignées (aplasie médullaire). Ces affections seront étudiées dans le chapitre « Pathologie de la moelle osseuse ».

Nous n'aborderons donc ici que les anémies par insuffisance de production liées à une carence en une substance indispensable à la synthèse des globules rouges.

a) **La carence en vitamine B₁₂**

La carence en vitamine B₁₂ est représentée essentiellement par la maladie de Biermer. La maladie de Biermer est une affection de l'estomac, d'origine inconnue, caractérisée par un défaut en sécrétion d'acide chlorhydrique et surtout en sécrétion de facteur intrinsèque. Cette absence de facteur intrinsèque entraîne l'absence d'absorption dans l'iléon de la vitamine B₁₂. Un manque de vitamine B₁₂ dans

L'organisme se traduit par des signes hématologiques et neurologiques.

Cliniquement, l'anémie est généralement très bien tolérée, car d'installation progressive. Les signes neurologiques sont rarement observés, car au second plan et surtout d'installation tardive. Leur constatation est le fruit d'une méconnaissance du diagnostic. Il s'agit de signes associant, aux membres inférieurs, un syndrome pyramidal et des signes d'atteinte de la sensibilité proprioceptive (syndrome de sclérose combinée de la moelle).

L'hémogramme met en évidence une anémie normochrome mégalo-cytaire. En effet, la macrocytose est d'une telle importance qu'elle justifie ce terme de mégalo-cytose.

Les réticulocytes ne sont pas augmentés.

Il existe une diminution modérée des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes qui témoigne de l'atteinte globale de la moelle.

Le myélogramme met en évidence une moelle très riche contenant de nombreux érythroblastes très dysmorphiques et, en particulier, très volumineux (mégalo-blastose). Il s'agit donc à l'évidence d'une intense érythropoïèse inefficace.

La fibroscopie gastrique révèle une atrophie de la muqueuse gastrique témoignant de l'origine réelle de la maladie. Cet examen est important à réaliser et à surveiller par la suite, car la maladie de Biermer s'accompagne d'une fréquence augmentée de cancer gastrique.

La confirmation du diagnostic est apportée par le dosage biologique de la vitamine B₁₂ sanguine qui est très diminuée.

Un traitement à vie par vitamine B₁₂ injectable en quantité modérée assure la guérison de la maladie.

Un traitement irrégulier ou intempestif par vitamine B₁₂ peut grandement atténuer la symptomatologie hématologique sans la faire disparaître et rendre le diagnostic plus difficile ; il faut alors faire appel à des techniques diagnostiques plus élaborées (tests d'absorption de la vitamine B₁₂ marquée par un isotope : test de Schilling).

b) La carence en acide folique

La carence en vitamine B₁₂ est habituellement due à une maladie de l'estomac. Il n'y a pas de carence d'apport en vitamine B₁₂ en raison de l'importance des réserves. En revanche, les réserves en acide

folique sont très peu importantes et la carence va se manifester beaucoup plus fréquemment. Les causes en sont :

- la carence d'apport, en particulier celle de tous les états de dénutrition ;
- les maladies du tube digestif comportant une malabsorption intestinale (l'acide folique étant absorbé dans le jéjunum) ;
- la prise de certains médicaments ou de certains toxiques (l'alcool) qui interfèrent avec le métabolisme de l'acide folique et entraînent parfois un tableau identique à celui de la carence proprement dite.

Indépendamment des signes en rapport avec la cause (diarrhée d'une malabsorption, signes d'éthylisme, dénutrition), la carence en acide folique se manifeste par une anémie macrocytaire normochrome avec réticulocytes non augmentés, généralement bien tolérée. Il existe une neutropénie et une thrombopénie modérée.

La moelle étudiée par myélogramme est riche, avec signes de dysérythropoïèse.

Il s'agit donc d'un tableau hématologique proche de celui de l'anémie de Biermer, mais avec troubles moins marqués. En particulier, il n'existe habituellement pas de véritable mégalo-cytose.

Le diagnostic repose sur le dosage biologique de l'acide folique plasmatique et globulaire qui est abaissé.

c) Les troubles du métabolisme du fer avec hyposidérémie

Les troubles du métabolisme du fer avec hyposidérémie représentent le mécanisme de loin le plus fréquent à l'origine d'une anémie. Avant d'aborder ce chapitre, différents termes doivent être définis avec précision :

- sidérémie : fer sérique ;
- hyposidérémie : abaissement du fer sérique ;
- sidéropénie : carence martiale vraie, avec épuisement des réserves en fer dans l'organisme, responsable d'une anémie sidéropénique (dite ferriprive) ;
- transferrine ou sidérophiline : protéine plasmatique assurant le transport du fer ; elle est normalement saturée au tiers de sa capacité de transport (coefficient de saturation = 30 %) ;
- ferritine : une des protéines de réserve du fer ; elle circule en faible quantité ; elle est dosable par dosage radio-immunologique ; le taux sérique de la

ferritine est un reflet direct de l'état des réserves en fer de l'organisme.

Les anémies hyposidérémiques se répartissent en deux catégories.

1) **La carence martiale vraie ou sidéropénie :** la carence martiale vraie est due à des hémorragies répétées de faible volume. L'anémie est due à la perte de fer entraînée par la perte des globules rouges et non à l'hémorragie elle-même qui, en raison de son faible volume, serait normalement compensée par une augmentation de la production médullaire en érythroblastes s'il n'existait pas de carence en fer. La preuve en est que, tout en laissant persister le saignement chronique, on peut obtenir une correction complète de l'anémie simplement par le traitement martial. Les causes de ce type d'hémorragie (saignement dit « distillant ») sont essentiellement représentées chez l'adulte par les hémorragies répétées d'origine utérine (règles abondantes, ménométrorragies répétées des fibromes utérins) et les hémorragies d'origine digestive (ulcères gastro-duodénaux, cancer de l'estomac ou du côlon). Ces petites hémorragies digestives répétées de faible volume ne donnent aucun signe par elles-mêmes et sont habituellement méconnaissables cliniquement.

L'anémie hyposidérémique est habituellement bien tolérée, car d'installation progressive. Elle a pour caractéristiques essentielles la microcytose et l'hypochromie. Les réticulocytes ne sont pas élevés. Les autres lignées sanguines sont habituellement normales.

Il s'agit donc d'une anémie microcytaire hypochrome.

Le dosage de la ferritine circulante montre une diminution très importante témoignant de l'épuisement des réserves.

2) **L'anémie du syndrome inflammatoire** (anémie inflammatoire, anémie des maladies chroniques) est due à une hyposidérémie sans diminution des réserves en fer. Il s'agit ici d'un trouble du métabolisme du fer qui s'accumule dans les réserves mais ne peut être délivré normalement aux érythroblastes. Son mécanisme intime est inconnu. Cette anémie est observée très fréquemment lorsqu'il existe une affection chronique responsable d'un syndrome biologique inflammatoire (augmentation de la vitesse de sédimentation, hyper-alpha 2-globulinémie, hyperfibrinémie, hypergammaglobulinémie polyclonale). Il existe parallèlement une altération

souvent importante de l'état général, avec asthénie, amaigrissement, anorexie et souvent fièvre prolongée. Les affections au cours desquelles est observée une anémie inflammatoire sont essentiellement les cancers, les lymphomes malins, les rhumatismes inflammatoires, les suppurations chroniques, etc.

L'anémie inflammatoire a un profil comparable à celui de l'anémie sidéropénique. Cependant, les anomalies sont moins marquées : la microcytose et l'hypochromie sont souvent très modérées ou même inexistantes, et bien souvent il s'agit d'une anémie normocytaire normochrome. Les réticulocytes ne sont pas élevés.

Il existe, bien sûr, un syndrome biologique inflammatoire.

La ferritine circulante est normale ou élevée en rapport avec l'état des réserves.

Si un traitement martial était entrepris, il serait sans aucune efficacité.

2. Les anémies hémolytiques

Les anémies hémolytiques sont mal tolérées en cas d'hémolyse aiguë responsable d'une anémie brutale mal supportée. Les anémies hémolytiques chroniques sont en revanche bien supportées.

a) Les signes communs aux anémies hémolytiques

L'anémie est habituellement normocytaire normochrome. Elle peut être macrocytaire. Cependant, cette macrocytose est habituellement modérée.

Surtout, il existe une augmentation très importante du nombre des réticulocytes circulants, témoignant de l'hyperproduction médullaire de globules rouges.

Les leucocytes et les plaquettes sont habituellement à un chiffre normal ou un peu élevé (hyperproduction dite « d'entraînement » accompagnant l'hyperproduction de globules rouges). Il existe des signes témoignant de la destruction excessive des globules rouges dans le système réticulo-endothélial :

- splénomégalie,
- ictère, en rapport avec une élévation de la bilirubine non conjuguée (en conséquence, les urines ne sont pas foncées),
- diminution du taux de l'haptoglobine circulante ; l'haptoglobine est une protéine plasmatique qui se lie à l'hémoglobine lorsque celle-ci est libérée dans le plasma.

Parfois, survient une hémolyse intravasculaire, très

brutale, à l'origine d'un tableau clinique associant :

- asthénie intense,
- tachycardie, polypnée,
- pâleur,
- ictère,
- douleurs abdominales et lombaires,
- hémoglobinurie (urines rouges sans hématurie).

Cette situation rare s'observe dans les accidents de transfusion, les déficits enzymatiques (en G6-PD par exemple).

b) Les causes des anémies hémolytiques

Elles se répartissent en deux grandes catégories :

- les anomalies génétiques du globule rouge : anémies hémolytiques corpusculaires,
- les anémies hémolytiques acquises : anémies hémolytiques extracorporelles.

1) Les anémies hémolytiques corpusculaires : maladies héréditaires du globule rouge

Les anémies hémolytiques corpusculaires sont la conséquence d'une anomalie héréditaire d'un constituant du globule rouge.

Il peut s'agir :

- **d'un déficit enzymatique**, perturbant la production de différents métabolites nécessaires à la survie du globule rouge ; il peut s'agir, par exemple, des enzymes protégeant l'hémoglobine de l'oxydation ou protégeant la membrane ; la cause la plus fréquente est le déficit constitutionnel héréditaire en glucose 6-phosphate déshydrogénase, entraînant un défaut de production de NADPH⁺ par la voie des pentoses ;
- **d'une anomalie structurale de l'hémoglobine**, en altérant la stabilité physicochimique ; une des plus fréquentes est la drépanocytose (hémoglobinose S) où la mutation d'un acide aminé de la chaîne bêta entraîne une modification de l'hémoglobine, responsable d'une déformation du globule rouge en faucille (anémie à hématies falciformes) ;
- **d'une anomalie de la régulation de la production des chaînes de globine** : syndrome thalassémique ;
- **d'une anomalie de la membrane de l'hématie** : maladie de Minkowski-Chauffard.

La plupart de ces anémies hémolytiques héréditaires sont autosomiques récessives. Seuls les sujets ayant le gène en double dose font une maladie grave. Les sujets ayant le gène en simple dose (c'est-à-dire

les parents du malade) présentent des anomalies mineures et sans conséquences graves.

Plus rarement, la transmission est autosomique dominante (cas de la maladie de Minkowski-Chauffard) et, dans ce cas, un des deux parents du sujet malade est porteur de la même maladie, nécessairement.

2) Les anémies hémolytiques extracorporelles : maladies acquises du globule rouge

Ces maladies ont un mécanisme tout à fait différent des précédentes. Elles sont dues à une agression du globule rouge par un agent extérieur qui peut être :

- une toxine bactérienne (septicémie à *perfringens*),
- un parasite (paludisme),
- un anticorps qui peut être un allo-anticorps (accident transfusionnel) ou un auto-anticorps : anémie hémolytique auto-immune en rapport avec une affection du système immunitaire ou avec la fixation d'un médicament sur l'hématie (anémie hémolytique auto-immune médicamenteuse),
- une agression mécanique avec fragmentation des globules rouges (schizocytose), observée par exemple chez les sujets porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque.

Les polyglobulies

La polyglobulie est l'augmentation de la masse globulaire totale.

Elle se traduit sur l'hélogramme par une augmentation de la concentration sanguine en hémoglobine, du nombre de globules rouges et de l'hématocrite, en l'absence de déshydratation extracellulaire avec hémococoncentration, situation aiguë facilement reconnaissable. Il convient d'exiger une augmentation parallèle de ces trois paramètres pour porter le diagnostic et de confirmer celui-ci par une mesure isotopique de la masse sanguine.

A - Le mécanisme des polyglobulies

Une polyglobulie peut être en rapport avec trois situations différentes :

- **une maladie de la moelle** qui produit des globules rouges en excès : c'est la polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez ;
- **une sécrétion excessive d'érythropoïétine** en réponse à une hypoxémie chronique ;
- **une sécrétion excessive mais autonome d'érythropoïétine**, sans hypoxémie : tumeurs sécrétant de l'érythropoïétine.

B - Les signes des polyglobulies

Une polyglobulie entraîne deux ordres de signes :

- **des signes en rapport avec l'hyperviscosité du sang** :
 - céphalées, vertiges,
 - thromboses vasculaires, qui sont la principale complication des polyglobulies ;
- **une accentuation de la coloration rosée de la peau** (érythrose des téguments) qui intéresse essentiellement la face.

C - Le diagnostic étiologique des polyglobulies

1. La polyglobulie primitive

La polyglobulie primitive est une maladie des cellules de la moelle osseuse qui est caractérisée par la production exagérée des cellules des trois principales lignées sanguines (globules rouges, polynucléaires neutrophiles et plaquettes). Elle atteint les sujets de plus de 40 ans. Cependant, cette hyperproduction porte essentiellement sur les globules rouges.

Les signes de la polyglobulie primitive sont :

- les signes de polyglobulie, avec risque important de thromboses ;
- l'existence sur l'hémogramme d'une hyperleucocytose et d'une hyperplaquettose modérées ;
- l'existence fréquente d'une splénomégalie, en rapport avec la prolifération des cellules hématopoïétiques ;
- l'existence, parfois, d'un prurit, de mécanisme inconnu ;
- l'absence de cause et, en particulier, l'absence d'hypoxémie.

L'évolution de cette maladie est lente et le pronostic relativement favorable. Néanmoins, il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif (cf. infra) avec risque de survenue d'une leucémie aiguë.

2. Les polyglobulies d'hypoxémie

Les polyglobulies d'hypoxémie sont reconnues par la mesure des gaz du sang qui met en évidence l'abaissement de la PaO_2 . Il n'y a pas d'hyperleucocytose, ni d'hyperplaquettose. Il n'y a pas de splénomégalie, ni de prurit.

Surtout, il existe une cause à l'hypoxémie :

- insuffisance respiratoire chronique,
- shunt droit → gauche,
- polyglobulie d'altitude.

3. Les polyglobulies tumorales

Les polyglobulies tumorales sont évoquées en l'absence d'hypoxémie et en l'absence de signes évocateurs de polyglobulie primitive. Les tumeurs pouvant occasionner cette situation sont rares et essentiellement représentées par le cancer du rein.

Pathologie du polynucléaire

POUR COMPRENDRE

Il existe trois variétés de polynucléaires que l'on distingue sur les affinités tinctoriales des granulations cytoplasmiques qu'ils contiennent. Les plus nombreux sont les polynucléaires neutrophiles. Les polynucléaires basophiles circulent en très faible nombre. Les polynucléaires éosinophiles sont également en faible quantité, inférieure à 500 par mm^3 de sang. Ces deux catégories de polynucléaires jouent un rôle dans les manifestations de l'hypersensibilité et, en particulier, de l'hypersensibilité immédiate à médiation réaginique (IgE).

Les principales situations au cours desquelles existe une hyperéosinophilie supérieure à 500 par mm^3 sont :

- les affections allergiques ;
- les parasitoses (surtout les parasitoses à vers) ;
- beaucoup plus rarement, certaines maladies malignes et certaines maladies de système.

Nous nous attacherons ici uniquement aux polynucléaires neutrophiles.

Tous les polynucléaires sont produits à partir de précurseurs de la moelle osseuse (myéloblastes, promyélocytes, myélocytes) qui se différencient et mûrissent pour produire les polynucléaires (granulopoïèse).

Après son passage dans le sang, le polynucléaire neutrophile a une durée de vie brève ; il est incapable de se multiplier. Les polynucléaires peuvent adhérer à la paroi des vaisseaux (margination), d'où ils sont susceptibles de passer dans les tissus pour effectuer leur fonction. Après le passage dans les tissus, le polynucléaire neutrophile ne retourne jamais dans le sang. Il est détruit sur place. Les polynucléaires détruits en grande quantité localement sont le constituant essentiel du pus.

Le polynucléaire neutrophile est donc une cellule mobile, capable de passer entre les cellules des endothéliums vasculaires (diapédèse). Les grains cytoplasmiques qu'il contient sont des lysosomes, sacs bourrés d'enzymes (peroxydases, phosphatases alcalines). Le polynucléaire neutrophile est capable de phagocytose et de chimiotactisme, c'est-à-dire qu'il est attiré par certaines substances (en particulier d'origine bactérienne) et qu'il peut ingérer des corps étrangers (en particulier les bactéries), qu'il inclut dans des vacuoles où se déversent les enzymes lysosomiales qui détruisent les bactéries. Bien que le rôle du polynucléaire neutrophile ne soit pas limité à la défense antibactérienne, et que d'autres processus puissent entraîner son hyperproduction, c'est cette fonction qui est son rôle essentiel et rend compte de la plus grande partie de la pathologie du polynucléaire :

- une affection bactérienne entraîne fréquemment une hyperleucocytose à polynucléaires ;
- une diminution importante du nombre des polynucléaires entraîne un risque d'infection bactérienne grave.

Les neutropénies

La neutropénie se définit par la diminution du nombre des polynucléaires neutrophiles circulants au-dessous de 1 800 par mm^3 .

A - Les mécanismes

Trois mécanismes peuvent rendre compte d'une neutropénie.

1) **Il peut s'agir d'une augmentation de la margination des polynucléaires** sur les parois des vaisseaux. Cette situation ne comporte donc pas une diminution de la quantité de polynucléaires présente à l'intérieur des vaisseaux, mais une anomalie de la répartition entre polynucléaires circulants et polynucléaires marginés. Cette anomalie est sans conséquence sur la fonction des polynucléaires et n'expose donc pas au risque infectieux. On la dénomme volontiers « fausse neutropénie par hypermargination ». Une neutropénie de mécanisme voisin est parfois observée lorsqu'il existe une splénomégalie importante, indépendamment de la cause de celle-ci (hypersplénisme).

2) **Il peut s'agir d'une destruction des polynucléaires** par un auto-anticorps. Cette situation est très rare et est observée au cours de certaines maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé).

Ces deux premiers mécanismes de neutropénie correspondent aux neutropénies dites « périphériques ».

3) **La neutropénie peut être la conséquence d'un défaut de production** par disparition des précurseurs médullaires de la granulopoïèse, soit dans le cas d'une insuffisance médullaire globale, soit

réduite à la seule lignée granuleuse : neutropénie centrale isolée.

Les principales causes des neutropénies centrales isolées sont toxiques et médicamenteuses.

Par exemple, l'amidopyrine (Pyramidon®), qui est un antalgique, peut occasionner, mais rarement, une disparition complète des précurseurs des polynucléaires par un mécanisme immuno-allergique. Cette situation entraîne une disparition complète des polynucléaires neutrophiles dans le sang (agranulocytose) qui comporte un risque très grave d'infection bactérienne majeure.

B - Les conséquences de la neutropénie

Lorsque la neutropénie est profonde, inférieure à 500 polynucléaires neutrophiles par mm^3 , le risque d'infection bactérienne grave est considérable. Ce risque existe, mais à un moindre degré, lorsque le chiffre de polynucléaires circulants est compris entre 500 et 1 500 par mm^3 . Il n'y a pas de risque d'infection bactérienne particulier si le chiffre des polynucléaires neutrophiles circulants est supérieur à 1 500 par mm^3 .

En cas de neutropénie profonde, l'infection bactérienne va se développer dans certaines localisations privilégiées : essentiellement les endroits de l'organisme qui comportent une colonisation bactérienne normale, en particulier l'oropharynx et la bouche d'une part, le tube digestif d'autre part, le périnée enfin. Le problème infectieux le plus fréquent, dans ces cas, est la septicémie à bacille Gram négatif à point de départ digestif. Il faut souligner que ces

malades étant incapables de fabriquer du pus du fait de la neutropénie, ces infections vont avoir un aspect particulier avec, par exemple, un aspect nécrotique de l'angine, une difficulté au diagnostic d'infection pulmonaire car il n'y a pas d'image radiologique typique, mais une fièvre au premier plan. Ces infections du sujet neutropénique doivent être distinguées des infections dites « opportunistes » qui ne sont pas nécessairement bactériennes et se développent chez des sujets porteurs d'un déficit immunitaire (cf. infra).

Les hyperleucocytoses à polynucléaires neutrophiles (polynucléose)

La polynucléose (hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles) se définit par l'augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles circulants au-dessus de 8 000 par mm^3 .

Les principales causes en sont :

- **les infections bactériennes** (à l'exception de cas particuliers rares : brucellose, salmonellose) ;
- **les syndromes inflammatoires** (par exemple : rhumatismes inflammatoires, cancers, lymphomes malins) ;
- **les nécroses tissulaires** : infarctus du myocarde, pancréatite aiguë, par exemple ;
- **les syndromes myéloprolifératifs** (cf. infra).

Pathologie des plaquettes

POUR COMPRENDRE

Les plaquettes sanguines sont produites dans la moelle par les mégacaryocytes. Elles passent ensuite dans le sang où leur chiffre est normalement de l'ordre de 150 000 par mm^3 environ. Il faut savoir que la précision d'une numération de plaquettes est considérablement moindre que celle d'une numération de polynucléaires ou de globules rouges, étant donné la petite taille et l'agrégation spontanée de ces éléments. La constatation d'un chiffre anormal imposera donc, pratiquement toujours, un contrôle de ce chiffre pour vérifier qu'il n'y a pas d'artéfact.

Dans le sang, la durée de vie normale des plaquettes est de l'ordre de huit à dix jours. Elles sont ensuite détruites dans le système réticulo-endothélial. Dans certains cas exceptionnels où la durée de vie doit être mesurée avec précision, une épreuve isotopique permettra de la déterminer.

Le rôle essentiel des plaquettes est d'assurer le premier temps de l'hémostase primaire, grâce à leur propriété d'agrégation qui permet la formation du clou plaquettaire chargé d'obtenir les brèches vasculaires. Ce premier temps de la coagulation ou hémostase primaire est donc exploré par la mesure du temps de saignement.

Les situations pathologiques des plaquettes peuvent être, très rarement, un excès de plaquettes (thrombocytose) qui peut s'observer au cours de certains syndromes myéloprolifératifs mais également au cours de syndromes inflammatoires ou au cours de la carence martiale ainsi qu'après splénectomie (il existe, en effet, à l'état normal un pool de plaquettes séquestré dans la rate). Les conséquences pathologiques de la thrombocytose lorsqu'elle est franche, supérieure à 800 000 ou 1 million de plaquettes par mm^3 , sont une tendance aux accidents thrombo-emboliques.

Dans d'autres situations, les plaquettes peuvent être à un chiffre normal mais avec leur fonction altérée, on parle alors de thrombopathie. Ces situations s'observent avec certains médicaments anti-agrégants, en particulier l'aspirine.

Enfin, les plaquettes peuvent être en chiffre diminué (thrombopénie). Comme pour les autres lignées, le mécanisme général d'une thrombopénie peut être soit un manque de production (thrombopénie d'origine centrale), soit une destruction accrue des plaquettes (thrombopénie d'origine périphérique). Il est clair qu'une transfusion de plaquettes peut logiquement corriger, au moins transitoirement, une thrombopénie d'origine centrale. En revanche, une thrombopénie d'origine périphérique a peu de

chances d'être corrigée par la transfusion de plaquettes, car les plaquettes transfusées seront détruites par le même mécanisme que les propres plaquettes du malade.

Les thrombopénies

Une thrombopénie est une diminution des plaquettes circulantes, contrôlée à plusieurs reprises, inférieure à $150\,000/\text{mm}^3$. Une thrombopénie entraîne un syndrome hémorragique lorsqu'elle est importante, inférieure à $40\,000/\text{mm}^3$.

Le syndrome hémorragique est constitué essentiellement par un purpura (cf. chapitre « Dermatologie »).

Le temps de saignement est allongé (un purpura avec temps de saignement normal est dit purpura vasculaire).

Le purpura thrombopénique est habituellement péti-chial ou ecchymotique. Il comporte également fréquemment des saignements muqueux (épistaxis, gingivorragies). Lorsque la thrombopénie est très importante, inférieure à $10\,000$ plaquettes/ mm^3 , il existe un risque d'hémorragie viscérale et, en particulier, d'hémorragie cérébro-méningée. L'existence d'une hémorragie au fond d'œil témoigne de ce risque et met en jeu également la fonction visuelle. Le fond d'œil est donc un élément de surveillance très important au cours des thrombopénies profondes.

Les causes des thrombopénies

1) **Les thrombopénies peuvent être périphériques**, en rapport avec une destruction excessive des plaquettes. Dans ce cas, la production médullaire est augmentée, pour tenter de compenser la thrombopénie, et la moelle est riche en mégacaryocytes sur le myélogramme et la biopsie médullaire. Généralement, les autres lignées (polynucléaires neutrophiles et globules rouges) sont normales.

Pathologie de la moelle osseuse

Les principales causes des thrombopénies périphériques sont :

- les thrombopénies virales, guérissant spontanément en deux à quatre semaines ;
- les thrombopénies médicamenteuses (par un mécanisme immuno-allergique) ;
- les coagulations intravasculaires disséminées (cf. « Troubles de la coagulation ») ;
- l'hypersplénisme (cf. « Diagnostic des splénomégalias ») ;
- le purpura thrombopénique idiopathique, de mécanisme immunologique.

2) **Les thrombopénies d'origine centrale**, conséquence d'une insuffisance de production, sont presque toujours observées dans le cadre d'une insuffisance médullaire (cf. « Pathologie de la moelle osseuse »). Dans ce cas, la moelle est pauvre en mégacaryocytes, ce qui explique l'insuffisance de production.

POUR COMPRENDRE

Les éléments figurés du sang proviennent tous de la moelle osseuse. Néanmoins, en raison de leur physiologie très particulière et de leur rapport étroit avec les organes lymphoïdes (thymus, rate, ganglions), nous n'envisagerons pas dans ce chapitre la pathologie des immunocytes.

Les trois lignées sanguines (lignée granuleuse, lignée érythroblastique, lignée plaquettaire) proviennent toutes trois de cellules souches communes. Ce fait explique vraisemblablement l'existence de nombreuses affections comportant une atteinte simultanée des trois lignées, qu'il s'agisse d'une diminution ou d'une augmentation de la production cellulaire.

Dans ces situations, l'étude de la moelle osseuse est d'un grand intérêt, qu'elle soit réalisée par ponction simple permettant le prélèvement de suc médullaire et la confection d'un frottis (le myélogramme), ou par biopsie osseuse qui permet une étude histologique de la moelle et le recueil d'un fragment plus important (c'est la biopsie médullaire).

Les insuffisances de production (insuffisance médullaire)

Toutes les insuffisances médullaires s'expriment par des signes en rapport avec la pancytopenie, c'est-à-dire avec la diminution des éléments figurés du sang : globules rouges, polynucléaires, plaquettes.

Il s'ensuit la constatation :

- d'une anémie ;
- d'une neutropénie avec risque d'infection bactérienne ;
- d'une thrombopénie avec syndrome hémorragique.

Les mécanismes

L'insuffisance médullaire peut être en rapport avec trois mécanismes différents.

1) **La disparition de toutes les lignées hématopoïétiques normales** est établie par l'étude du myélogramme qui est désertique et par la biopsie médullaire qui confirme l'absence ou la diminution considérable des cellules myéloïdes ; celles-ci sont remplacées par des cellules grasseuses. Cette situation est l'aplasie médullaire.

Les principales causes des aplasies médullaires sont :

- les toxiques (benzène) et les radiations ionisantes ;
- les médicaments : chimiothérapie anticancéreuse, par exemple, mais aussi certains antibiotiques, certains médicaments psychotropes, certains anti-épileptiques, etc.

Néanmoins, très souvent l'aplasie ne reconnaît pas de cause : aplasie idiopathique. Son pronostic est très défavorable.

2) **Dans les dyshématopoïèses**, les cellules, bien que présentes, ne donnent pas naissance à un nombre suffisant de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes : c'est l'insuffisance médullaire à moelle riche, ou dyshématopoïèse, ou dysmyélopoïèse. Nous avons déjà envisagé un exemple de cette situation : la maladie de Biermer, où l'atteinte prédomine sur la lignée rouge, mais où il existe également une neutropénie et une thrombopénie. Il existe beaucoup d'états, de mécanismes comparables mais de cause inconnue : dysmyélopoïèses idiopathiques, affectant les trois lignées mais pouvant prédominer sur l'une ou l'autre.

3) **Dans le cas de prolifération dans la moelle de cellules anormales**, différentes des éléments myéloïdes normaux et responsables d'une diminution de la production normale, le myélogramme met en évidence une moelle riche, mais cette richesse est due à la présence de cellules anormales presque toujours malignes. Il peut s'agir de cellules leucémiques (blastés), de cellules épithéliomateuses (métastases médullaires des épithéliomas), de plasmocytes malins (myélome), de lymphocytes (leucémie lymphoïde chronique). On en rapproche la multiplication excessive des fibroblastes responsables de la myélofibrose.

Les excès de production

Les excès de production se caractérisent par une production exagérée de globules rouges, de poly-

nucléaires neutrophiles et de plaquettes pouvant prédominer sur l'une ou l'autre lignée. Nous avons déjà envisagé l'exemple de la polyglobulie primitive. Les cellules qui prolifèrent ont une morphologie normale ou peu modifiée et toutes les étapes de la maturation des précurseurs médullaires sont respectées. L'ensemble de ces affections est dénommé syndromes myéloprolifératifs, dont les trois principaux sont la polyglobulie primitive, la leucémie myéloïde chronique et la splénomégalie myéloïde. Les syndromes myéloprolifératifs sont d'expression très différente des leucémies aiguës caractérisées par la prolifération excessive d'une seule catégorie de cellules malignes.

A - Les syndromes myéloprolifératifs

1. La polyglobulie primitive
(cf. chapitre « Polyglobulie »)

2. La leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie de l'adulte jeune, de diagnostic facile, qui se caractérise par une production intense de cellules médullaires portant quasi exclusivement sur la lignée granuleuse. Cependant, la lignée plaquettaire est également souvent affectée, mais à un moindre degré. En revanche, il n'y a pas de production excessive de globules rouges.

Cette prolifération granuleuse est d'une telle intensité qu'elle déborde la moelle osseuse et atteint également la rate, parfois le foie.

Les signes de la LMC sont des signes généraux : asthénie, anorexie, amaigrissement, et des signes fonctionnels en rapport avec la splénomégalie (pesanteur de l'hypocondre gauche). L'examen physique met en évidence une splénomégalie habituellement très volumineuse, débordant très largement le rebord costal et atteignant volontiers la fosse iliaque gauche et la région ombilicale. Il existe parfois une hépatomégalie.

L'hémogramme est très caractéristique en raison d'une hyperleucocytose considérable, supérieure à 100 000 leucocytes par mm^3 et atteignant souvent 300 ou 400 000. Cette hyperleucocytose est en rapport avec le passage dans le sang de polynucléaires neutrophiles en grande quantité, mais aussi des précurseurs médullaires de la lignée granuleuse :

métamyélocytes, myélocytes, promyélocytes, myéloblastes. Il existe donc une myélémie. La lignée rouge est normale habituellement. Les plaquettes sont normales ou élevées.

Le myélogramme met en évidence une grande richesse en cellules, due à l'hyperplasie de la lignée granuleuse dans son ensemble.

Un élément très original de cette affection est l'existence dans les cellules myéloïdes d'une anomalie acquise du caryotype, consistant en une délétion du bras court du chromosome 22.

Le pronostic est très défavorable, avec évolution fatale en quelques années due à la survenue constante d'une leucémie aiguë.

3. La splénomégalie myéloïde

La splénomégalie myéloïde est une affection d'expression très voisine de la LMC, caractérisée par une splénomégalie très volumineuse et une hyperleucocytose avec myélémie. Cependant, l'hyperleucocytose est moins importante que dans la LMC, inférieure à 100 000 leucocytes par mm^3 et, surtout, il existe une prolifération médullaire de fibroblastes, responsable d'une myélofibrose caractérisée par la dureté de l'os à la ponction et démontrée par l'étude histologique par biopsie médullaire. Son pronostic est sévère, mais moins défavorable que celui de la LMC.

B - Les leucémies aiguës

Les leucémies aiguës sont caractérisées par deux faits :

1) **une insuffisance médullaire**, responsable d'une pancytopenie avec ses conséquences habituelles :

- syndrome anémique ;
- syndrome infectieux (neutropénie) ;
- syndrome hémorragique (thrombopénie) ;

2) **la prolifération maligne** dans la moelle osseuse de cellules dénommées blastes, d'aspect morphologique variable d'un cas à l'autre ; en fonction de cet aspect morphologique, on distingue différentes variétés de leucémie aiguë :

- leucémie aiguë myéloblastique ;
- leucémie aiguë promyélocytaire ;
- leucémie aiguë monoblastique ;
- leucémie aiguë lymphoblastique.

Cependant, les rapports existant entre ces cellules et leur correspondant physiologique sont incertains.

Ces blastes peuvent passer dans le sang en grande quantité et occasionner ainsi une hyperleucocytose très différente de celle observée dans les syndromes myéloprolifératifs, car constituée d'une seule variété de cellules : les blastes. Cependant, la blastose sanguine est inconstante.

Le myélogramme permet d'établir le diagnostic en mettant en évidence la disparition des cellules médullaires normales qui sont remplacées par une accumulation massive de blastes.

Il peut exister une prolifération des blastes dans différentes structures, à l'origine de certaines particularités sémiologiques ; les structures atteintes peuvent être :

- la rate : splénomégalie ;
- les ganglions : adénopathies ;
- l'os : douleurs osseuses ;
- le système nerveux central : méningite blastique.

D'autre part, les blastes sont détruits et il peut survenir une hyperuricémie en rapport avec le catabolisme des acides nucléiques, en particulier lors d'un traitement par des médicaments cytotoxiques.

Le pronostic des leucémies aiguës est moins défavorable actuellement que par le passé et des rémissions complètes avec disparition des blastes sont obtenues par chimiothérapie. Cependant, il existe un risque de rechute et de résistance au traitement qui conditionne le pronostic.

Pathologie du système immunitaire

POUR COMPRENDRE

Le système immunitaire assure l'élimination par l'organisme des substances ou des particules qui lui sont étrangères. Il s'agit tout particulièrement, en pathologie courante, des bactéries, des virus, des parasites (agents infectieux) et vraisemblablement des cellules malignes (lutte antitumorale). Le système immunitaire est réparti dans tout l'organisme et comporte :

- les organes lymphoïdes ;
- les cellules immunitaires ou immunocytes (lymphocytes et plasmocytes) ;
- les cellules douées de phagocytose (polynucléaires neutrophiles et système des phagocytes mononucléés ou système réticulo-endothélial) ;
- des substances humorales produites par les cellules (immunoglobulines et médiateurs non spécifiques de l'immunité : complément, lymphokines, etc.).

Tous ces éléments coopèrent entre eux pour assurer les défenses de l'organisme. Il est vraisemblable que la survenue d'une pathologie, en particulier infectieuse, tumorale ou auto-immune témoigne, au moins partiellement, d'une défaillance du système immunitaire, transitoire ou définitive.

Bien que le système immunitaire soit présent dans tout l'organisme, il existe des zones où il se différencie plus particulièrement pour assurer des défenses locales. Ces zones sont représentées par les parties de l'organisme plus particulièrement exposées à des contacts répétés avec des substances ou des particules qui lui sont étrangères. Par exemple, les muqueuses digestives et respiratoires sont richement pourvues en immunocytes, et les liquides de sécrétion (sécrétion bronchique, sécrétion digestive) sont riches en anticorps (immunoglobulines sécrétoires).

La peau est exposée à des effractions fréquentes et donc à la pénétration d'agents infectieux. Ceux-ci sont drainés par la lymphe vers les ganglions, en particulier ceux situés à la racine des membres et au cou. C'est vraisemblablement pour cette raison qu'ils sont facilement palpables normalement, en particulier aux creux inguinaux (blessures aux membres inférieurs), ainsi que dans les régions sous-maxillaire et cervicale (infections dentaires et pharyngiennes répétées).

Les organes lymphoïdes sont primaires et secondaires.

Les **organes lymphoïdes primaires** sont la moelle osseuse et le thymus (ou les reliquats thymiques chez l'adulte) qui assurent la production des lymphocytes. Tous les lymphocytes viennent de la moelle osseuse. Certains

subissent l'influence du thymus (en y séjournant et/ou en subissant l'influence d'une hormone thymique) et sont pour cette raison dénommés lymphocytes T. Les autres lymphocytes, qui ne subissent pas l'influence du thymus, sont produits uniquement par la moelle osseuse et sont nommés lymphocytes B.

Tous les lymphocytes circulent et se localisent dans les **organes lymphoïdes secondaires** (rate et ganglions, plaques de Peyer du tube digestif, sous-muqueuse bronchique) où ils assurent leur fonction.

Cette fonction est la réponse immunitaire dite spécifique, c'est-à-dire dirigée contre des antigènes déterminés.

Les antigènes sont des constituants des substances ou des particules étrangères à l'organisme et dénommées pour cette raison immunogéniques, c'est-à-dire entraînant une réponse immunitaire. En effet, les propres constituants de l'organisme du sujet ne sont pas immunogéniques, c'est-à-dire ne déclenchent pas de réponse immunitaire chez le sujet.

Les antigènes peuvent être situés dans les parois bactériennes, les enveloppes des virus, les membranes des cellules malignes, etc. La réponse immunitaire spécifique implique qu'une population cellulaire, T ou B, soit conditionnée pour éliminer un antigène déterminé et un seul. Une telle population est un clone cellulaire, composé d'un certain nombre de cellules toutes identiques entre elles. Il existe donc autant de clones lymphocytaires qu'il y a d'antigènes, c'est-à-dire, en théorie, un nombre gigantesque. Ce polymorphisme est rendu possible par le réarrangement des gènes qui codent pour les immunoglobulines dans les lymphocytes B ou pour le récepteur de l'antigène dans les lymphocytes T.

Les cellules T jouent un rôle très central dans l'immunité en assurant par elles-mêmes l'élimination des antigènes (par sécrétion de substances solubles : les lymphokines) et en coopérant avec les cellules B et avec les cellules non spécifiques de l'immunité : polynucléaires neutrophiles et système des phagocytes mononucléés. Elles sont tenues pour directement responsables de l'immunité dite cellulaire.

Plusieurs catégories de lymphocytes T ont des fonctions différentes dans la réponse immunitaire. Ces différentes catégories peuvent être reconnues en immunofluorescence grâce à des antigènes de surface spécifiques (détermination du phénotype lymphocytaire par les anticorps monoclonaux). Les deux grandes catégories de lymphocytes T sont, d'une part, les lymphocytes T4 dont

la fonction est essentiellement « helper », c'est-à-dire qu'ils coopèrent avec les lymphocytes B pour la production des immunoglobulines et, d'autre part, les lymphocytes T8 qui comprennent, d'une part, les lymphocytes suppresseurs régulant de manière négative la production des immunoglobulines par les lymphocytes B et, d'autre part, les lymphocytes cytotoxiques capables de tuer directement les cellules exprimant des antigènes différents. La troisième catégorie de lymphocytes est essentiellement constituée de cellules cytotoxiques non spécifiques appelées NK (natural killer).

Les cellules B agissent essentiellement en tant que précurseurs des plasmocytes qui sont les cellules produisant les immunoglobulines, c'est-à-dire les anticorps. Ces anticorps sont, comme les cellules qui leur donnent naissance, doués de spécificité. Une immunoglobuline donnée est un anticorps dirigé contre un antigène et un seul. L'ensemble des cellules qui donnent naissance à des immunoglobulines identiques entre elles est donc un clone cellulaire B. Traditionnellement, les cellules B sont considérées comme responsables de l'immunité dite humorale.

Les lymphocytes, qu'il s'agisse de cellules T ou de cellules B, ont la même morphologie au microscope optique. Ce sont les petits lymphocytes du sang périphérique. Lorsqu'ils entrent en activité, en élaborant la réponse immunitaire, ils modifient leur morphologie et se transforment en cellules de plus grand volume, au cytoplasme plus abondant et basophile, c'est-à-dire riche en ribosomes synthétisant des protéines. Les cellules ayant cette morphologie sont dénommées immunoblastes, ou lymphocytes activés, ou lymphocytes hyperbasophiles, ou grands mononucléaires. L'immunoblaste B est le précurseur immédiat du plasmocyte.

Les polynucléaires et les macrophages ne sont pas doués de spécificité. Ils concourent à la réponse immunitaire essentiellement par leurs propriétés de phagocytose. Néanmoins, la mise en fonction de ces cellules est grandement conditionnée par l'action des cellules spécifiques T et B.

Le système des phagocytes mononucléés comporte les monocytes, qui sont des cellules circulantes d'origine médullaire, et les macrophages, qui sont des cellules présentes dans les tissus, en particulier dans le tissu conjonctif où ils forment, avec le réseau de réticuline, le système réticulo-endothélial. Il semble établi que la majorité des macrophages est issue de monocytes ayant migré à partir du sang dans les tissus.

Les déficits immunitaires

Les déficits immunitaires ont longtemps été considérés comme relevant de la médecine hautement spécialisée, mais cette question a été profondément modifiée depuis 1981, avec la caractérisation du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et l'extension de l'épidémie qui, en fait, aujourd'hui pose un problème majeur de santé publique.

En dehors du SIDA, on regroupait traditionnellement sous ce terme :

- d'une part, **les déficits immunitaires congénitaux** dont le diagnostic est évoqué devant la répétition d'épisodes d'infection grave chez des nouveau-nés ou des enfants ; la classification complexe de ces maladies et leur traitement restent l'apanage d'équipes spécialisées ;

- d'autre part, **les déficits immunitaires acquis** : il s'agissait essentiellement de maladies malignes des lymphocytes B (leucémie lymphoïde chronique ou myélome par exemple) ou, surtout, des conséquences des traitements immunosuppresseurs au long cours (corticothérapie ou chimiothérapie par exemple).

Aujourd'hui, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) responsable du SIDA occupe la place la plus importante (cf. Sémiologie des maladies infectieuses, p. 440).

Le syndrome mononucléosique

Le syndrome mononucléosique* est défini par la présence d'une grande quantité d'immunoblastes dans le sang périphérique.

Ces immunoblastes sont, comme nous l'avons vu, des lymphocytes activés.

Il existe plusieurs situations pouvant conduire à la création du syndrome mononucléosique. Néanmoins, les plus fréquentes sont de loin les infections

* Le syndrome mononucléosique n'a rien à voir avec la présence de monocytes en excès.

virales, tout particulièrement l'infection due à un virus du groupe herpès (le virus d'Epstein-Barr), responsable de la maladie dénommée mononucléose infectieuse.

La mononucléose infectieuse

Cette maladie infectieuse virale bénigne est caractérisée par :

- des signes généraux : fièvre, asthénie ;
- des signes pharyngés : angine et érythème (éruption purpurique du voile du palais) ;
- une hypertrophie des organes lymphoïdes secondaires : polyadénopathie prédominant dans les aires ganglionnaires cervicales et splénomégalie très fréquemment.

L'hémogramme met en évidence une hyperleucocytose modérée (vers 15 000 leucocytes par mm³) due à la présence d'immunoblastes. C'est le syndrome mononucléosique*. Les lignées cellulaires normales (polynucléaires, globules rouges et plaquettes) ne sont pas modifiées habituellement.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'anticorps sériques dirigés contre l'Epstein-Barr virus : il s'agit d'un test sérologique. L'existence de ces anticorps (dits anticorps hétérophiles) est probablement due à l'existence de déterminants antigéniques communs entre le virus d'Epstein-Barr et les hématies de mouton et de cheval.

L'évolution se fait vers la guérison spontanée en une à trois semaines. Il est habituel de constater une asthénie persistante durant plusieurs semaines après la guérison.

Les proliférations monoclonales de cellules B

POUR COMPRENDRE

Les proliférations monoclonales de cellules B donnent lieu aux trois maladies bien individualisées que sont la leucémie lymphoïde chronique, la macroglobulinémie de Waldenström et le myélome.

Bien que d'expression différente, ces maladies ont en partie une physiopathologie commune. Elles sont dues, en effet, à la prolifération (ou à l'accumulation) de lymphocytes B. Lorsque ce clone produit en quantité suffisante une immunoglobuline, on constate dans le sérum la présence, en grande quantité, d'une immunoglobuline dite monoclonale. Elle est reconnue, lorsqu'elle est en quantité suffisante, par l'électrophorèse des protéides. Dans ce cas, le tracé électrophorétique est modifié, généralement dans la zone des gammaglobulines, par la présence d'un « pic » dû à l'homogénéité physicochimique de la globuline produite (fig. 2). En effet, le tracé électrophorétique normal dans la zone des gammaglobulines est une bosse largement étalée qui traduit le grand nombre d'immunoglobulines de caractéristiques physicochimiques différentes. Lorsqu'il existe une immunoglobuline monoclonale, toutes les molécules étant produites par un même clone ont les mêmes propriétés physicochimiques et migrent au même endroit de la bande d'acétate de cellulose. Cette modification protidique entraîne une augmentation très importante de la vitesse de sédimentation.

Parfois, le clone lymphocytaire B ne produit pas d'immunoglobuline monoclonale en grande quantité (cas de la leucémie lymphoïde chronique), mais la nature monoclonale du trouble peut être démontrée par des techniques particulières qui mettent en évidence l'immunoglobuline monoclonale à la surface des cellules.

On peut donc concevoir l'ensemble de ces maladies de la manière suivante :

1°) **leucémie lymphoïde chronique** : accumulation monoclonale de lymphocytes B peu différenciés n'exportant pas ou très peu d'immunoglobuline monoclonale ;

2°) **maladie de Waldenström** : prolifération monoclonale de lymphocytes B différenciés, produisant en grande quantité une immunoglobuline monoclonale de nature IgM ;

3°) **myélome** : prolifération très différenciée de cellules B (plasmocytes) produisant en grande quantité une immunoglobuline monoclonale de type IgG ou IgA.

La classe de l'immunoglobuline monoclonale (IgM, IgG, ou IgA) ne peut pas être déterminée par l'électrophorèse simple, mais uniquement par l'immunoélectrophorèse.

Une autre technique permet de doser les trois principales classes d'immunoglobuline (IgG, IgA, IgM). C'est l'immuno-diffusion semi-quantitative de Mancini. Cette technique permet seule de juger de la diminution de synthèse éventuelle d'une ou deux classes d'immunoglobuline lorsque l'immunoglobuline monoclonale porte sur la troisième classe.

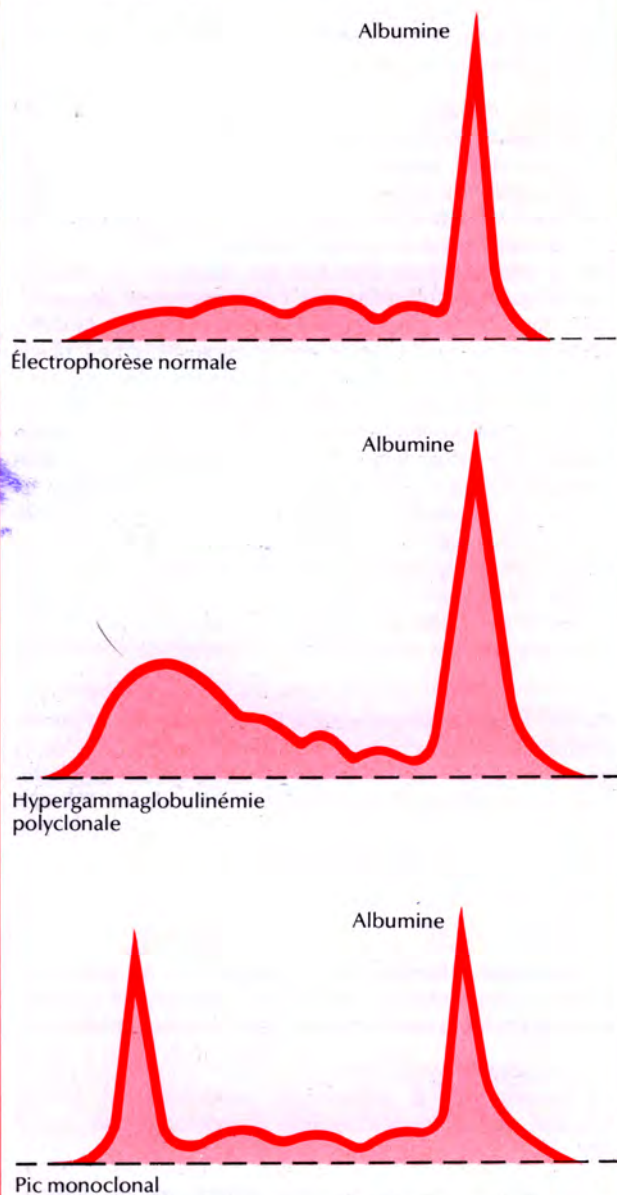


Figure 2. — Tracés électrophorétiques : normal et pathologiques.

A - La leucémie lymphoïde chronique

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une maladie des sujets de plus de 50 ans, souvent remarquablement bien supportée durant très longs temps et donc de pronostic relativement favorable.

L'accumulation d'un clone de lymphocytes B est responsable d'une hyperlymphocytose sanguine et d'une hypertrophie des organes lymphoïdes secondaires (rate et ganglions).

Les signes sont :

- une polyadénopathie, affectant toutes les aires ganglionnaires, faite de ganglions mobiles et indolores, symétriques,
- une splénomégalie,
- une hyperleucocytose en rapport avec un excès de lymphocytes.

L'expression symptomatique est variable, avec tous les intermédiaires entre la maladie s'exprimant par l'ensemble des signes cliniques et une hyperleucocytose importante, supérieure à 100 000 lymphocytes par mm^3 , et les formes modérées comportant uniquement une lymphocytose sanguine modérée.

Le myélogramme met en évidence une infiltration lymphocytaire de la moelle.

Il existe parfois des signes patents de dysfonctionnement immunitaire dont les rapports avec l'accumulation du clone lymphocytaire B sont difficiles à établir. L'ensemble de ces manifestations est vraisemblablement en rapport avec un dysfonctionnement global du système immunitaire.

Ces manifestations associées sont :

- une hypogammaglobulinémie,
- la présence d'une immunoglobuline monoclonale sérique en faible quantité,
- l'existence de phénomènes d'auto-immunisation avec production d'anticorps dirigés contre les propres antigènes du sujet, en particulier du globule rouge (anémie hémolytique auto-immune) ou des plaquettes (purpura thrombopénique idiopathique),
- la survenue d'un cancer ou d'un lymphome malin.

Enfin, l'accumulation des lymphocytes dans la moelle peut s'accompagner d'une insuffisance médullaire.

B - La macroglobulinémie de Waldenström

La maladie de Waldenström est une affection voisine de la leucémie lymphoïde chronique, mais de pronostic souvent moins favorable, caractérisée par l'accumulation d'un clone de lymphocytes B à différenciation plasmocytaire, sécrétant en grande quantité une immunoglobuline monoclonale de classe IgM.

Les signes de la maladie associent :

- une polyadénopathie,
- une splénomégalie,
- une hyperlymphocytose sanguine.

Cependant, ces signes sont souvent beaucoup plus discrets que dans la leucémie lymphoïde chronique et peuvent manquer.

Le myélogramme met en évidence une grande richesse en lymphocytes mais, à la différence de la LLC, un polymorphisme associant petits lymphocytes, immunoblastes et plasmocytes et témoignant de la différenciation cellulaire particulière à cette maladie.

La vitesse de sédimentation globulaire (VS) est très augmentée.

L'électrophorèse des protides met en évidence un pic monoclonal. L'immunoélectrophorèse indique que ce pic est de classe IgM.

Les mêmes complications immunologiques que dans la LLC peuvent survenir.

C - Le myélome

Bien que possédant une physiopathologie superposable à celle de la LLC ou de la maladie de Waldenström, le myélome ou maladie de Kahler est d'expression clinique totalement différente et de pronostic beaucoup plus péjoratif.

Le myélome est caractérisé par une prolifération tumorale monoclonale de plasmocytes sécrétant une immunoglobuline de classe généralement IgG ou IgA.

Les signes sont :

1) **des signes généraux** : asthénie, anorexie, amaigrissement ;

2) **des signes osseux**, de physiopathologie complexe, caractérisés par l'existence de zones de déminéralisation circonscrites ; cette déminéralisation est responsable :

- de douleurs osseuses,
- de fractures spontanées (ou pour un traumatisme minime),
- radiologiquement, de lacunes circonscrites à l'emporte-pièce,
- quelquefois d'une hypercalcémie.

Le myélogramme met en évidence une infiltration médullaire par les plasmocytes.

La vitesse de sédimentation globulaire est très augmentée.

L'électrophorèse met en évidence un pic monoclonal. L'immunoélectrophorèse en démontre la classe IgG ou IgA.

Les immunoglobulines normales (d'une classe différente de celle du pic) sont diminuées constamment. Cette hypogammaglobulinémie est responsable d'un risque infectieux important.

D'autre part, il existe une production par les plasmocytes pathologiques non seulement de l'immunoglobuline monoclonale entière, mais également de fragments d'immunoglobuline (les chaînes légères) qui sont éliminés en grandes quantités dans les urines et détectables. Ces chaînes légères sont à l'origine d'une protéinurie dénommée classiquement protéinurie de Bence-Jones. La protéinurie de Bence-Jones peut induire un dysfonctionnement du tubule rénal et éventuellement une insuffisance rénale. Le rein est très souvent affecté par le myélome, non seulement en raison de la protéinurie à chaînes légères, mais également en raison des infections urinaires récidivantes et de l'hypercalcémie.

D - Les lymphomes malins

Les lymphomes malins sont des proliférations malignes des immunocytes se manifestant par une prolifération tumorale ganglionnaire, initialement localisée, mais pouvant s'étendre à l'ensemble des organes lymphoïdes secondaires et éventuellement primaires, ainsi qu'aux viscères. Il en existe différentes variétés ayant des caractéristiques histologiques et un pronostic différents. Le plus fréquent des lymphomes malins est la maladie de Hodgkin,

caractérisée par la présence, dans les ganglions atteints, de cellules pathologiques d'aspect caractéristique : les cellules de Sternberg.

1. La maladie de Hodgkin

Les signes de la maladie de Hodgkin peuvent être considérés comme un modèle de lymphome malin. Ces signes sont très variables en fonction de l'extension de la maladie et également de la variante histologique de celle-ci. Il peut s'agir :

1) de signes tumoraux :

- adénopathie(s) qui peut être superficielle et palpable, mais aussi médiastinale et visible seulement sur les radiographies du thorax, ou abdominale, affectant les ganglions lombo-aortiques et non évaluable cliniquement ou par la radiographie simple,
- splénomégalie,
- signes d'atteinte hépatique, pulmonaire, médullaire, osseuse, etc. ;

2) de signes généraux :

- fièvre,
- asthénie, anorexie, amaigrissement,
- sueurs nocturnes,
- prurit généralisé ;

3) d'un syndrome biologique inflammatoire :

- VS augmentée,
- hyperfibrinémie, hyper-alpha 2-globulinémie, hypergammaglobulinémie,
- fer sérique abaissé et anémie inflammatoire.

Le diagnostic nécessite absolument l'examen histologique d'un ganglion prélevé chirurgicalement. Il est porté lorsque la cellule de Sternberg est reconnue. Néanmoins, il existe différentes variantes histologiques de la maladie de Hodgkin conditionnant en partie le pronostic.

Ce pronostic dépend donc de l'aspect histologique du ganglion, mais également de deux autres éléments :

- l'étendue de l'atteinte anatomique ; l'atteinte d'un seul ganglion ou d'un seul groupe ganglionnaire est généralement de très bon pronostic et définitivement curable par cobalthérapie ; à l'inverse, une atteinte de l'ensemble des aires ganglionnaires et de la rate et/ou une atteinte viscérale sont de pronostic généralement beaucoup plus défavorable ;
- l'existence ou non de signes généraux et/ou d'un syndrome biologique inflammatoire ; la présence de l'un ou l'autre de ces éléments est de plus mauvais pronostic.

2. Lymphomes malins non hodgkiniens

Il s'agit d'un groupe de maladies très hétérogène dont la présentation habituelle comporte des adénopathies périphériques ou médiastinales ou abdominales, et qui peuvent également envahir la plupart des organes non lymphoïdes du fait de l'existence normale de lymphocytes dans la plupart des tissus. On peut donc avoir des présentations extraganglionnaires, par exemple digestives ou cérébrales.

Le diagnostic repose toujours sur l'examen histologique d'un tissu envahi, si possible un ganglion, examen qui sera complété par l'étude du phénotype des lymphocytes malades. On distingue trois groupes de lymphomes malins d'agressivité et de pronostic très différents :

- les lymphomes nodulaires ou folliculaires, de bon pronostic ;
- les lymphomes à grandes cellules ou à cellularité mixte, d'architecture diffuse, de pronostic intermédiaire ;
- le lymphome de Burkitt et le lymphome lymphoblastique de l'enfant et de l'adulte jeune, d'une gravité et d'une rapidité évolutive particulières.

Splénomégalias

POUR COMPRENDRE

L'existence d'une splénomégalie, c'est-à-dire d'une hypertrophie splénique, est toujours pathologique chez l'adulte.

La splénomégalie peut être due à quatre mécanismes différents.

1) La rate est un organe lymphoïde secondaire. Elle participe donc de l'ensemble du système immunitaire, et son hypertrophie peut être constatée lorsque celui-ci réagit intensément à une stimulation antigénique. Ce fait est observé dans les infections bactériennes ou virales sévères, ainsi que dans certaines parasitoses induisant une réponse immunitaire importante. Dans ce cas, la splénomégalie témoigne de la réponse de l'organisme à l'agression immunogénique et non pas d'une maladie du système immunitaire.

En revanche, lorsque survient une pathologie du système immunitaire, telle celle qui a été évoquée au chapitre précédent, il peut être constaté une splénomégalie en rapport avec une affection primitive des organes lymphoïdes, comme dans la leucémie lymphoïde chronique, ou avec une pathologie maligne des immunocytes, comme dans les lymphomes malins.

2) La rate, outre les cellules lymphoïdes, est également riche en cellules du système des phagocytes mononucléés (monocytes et macrophages) et représente une partie importante du système réticulo-endothélial. De par sa conformation vasculaire particulière, elle constitue un site privilégié de destruction des cellules sanguines touchées par un processus pathologique. C'est ainsi que la rate s'hypertrophie au cours des anémies hémolytiques et au cours des thrombopénies immunologiques, simplement en raison d'une mise en jeu importante de la fonction macrophagique.

3) La rate est un organe très vasculaire dont le sang veineux est drainé dans le système porte par la veine splénique. Quand il existe un obstacle à l'écoulement du sang portal (hypertension portale), la rate s'hypertrophie par congestion veineuse (par exemple : cirrhose du foie).

4) Enfin, certaines tumeurs peuvent se développer dans la rate, qu'il s'agisse de tumeurs malignes, rares en dehors des lymphomes malins, ou de tumeurs bénignes comme certains kystes (kyste hydatique).

Le diagnostic d'une splénomégalie

Le diagnostic d'une splénomégalie est essentiellement clinique.

Le diagnostic est facile quand la splénomégalie est volumineuse. On palpe dans cette circonstance une masse de l'hypocondre gauche, au pôle inférieur arrondi, au grand axe oblique et en bas et en dedans et possédant trois caractères essentiels :

- elle est superficielle : la main ne peut s'insinuer entre elle et le rebord costal ni a fortiori palper le pôle supérieur ;
- elle est mobile avec la respiration ;
- son bord antéro-interne crénelé est caractéristique.

Dans certains cas, la rate atteint la fosse iliaque droite, plonge dans le bassin et occupe la quasi-totalité de l'abdomen. Ces splénomégalias très volumineuses peuvent s'accompagner de signes fonctionnels :

- pesanteur de l'hypocondre gauche,
- troubles du transit,
- douleurs avec parfois irradiation scapulaire gauche.

Plus souvent, l'hypertrophie splénique est modérée et sa recherche exige une technique particulière :

- soit le sujet est à plat dos ou en léger décubitus latéral droit ; l'examineur se place à sa droite et examine avec la main droite posée à plat sur l'hypocondre gauche, l'autre main déprimant la fosse lombaire gauche ;
- soit le sujet est en décubitus latéral droit incomplet, jambes semi-fléchies, bras gauche levé au-dessus de la tête. L'examineur se place à sa gauche et palpe avec la main recourbée sous le rebord costal gauche.

Il convient alors de demander au patient de respirer calmement et profondément. La main abdominale, déprimant la paroi sous les fausses côtes, perçoit le pôle inférieur de la rate hypertrophiée qui s'abaisse à chaque inspiration.

Les examens radiographiques aident au diagnostic de splénomégalie lorsqu'il persiste un doute sur la nature de la masse palpée ou lorsque l'examen clinique est impossible (grande obésité, ascite). La radiographie simple de l'hypocondre gauche révèle une opacité débordant les côtes gauches, au pôle inférieur arrondi.

Toute splénomégalie, indépendamment de sa cause, peut donner lieu à une neutropénie, une thrombopénie modérée ($100\,000/\text{mm}^3$ sans syndrome hémorragique) et une anémie : c'est l'hypersplénisme. Cette pancytopénie témoigne habituellement d'une séquestration des éléments cellulaires dans la rate et non pas d'une insuffisance de production.

Adénopathies

POUR COMPRENDRE

Les ganglions jouent un rôle dans les défenses de l'organisme (cf. chapitre « Pathologie du système immunitaire »).

Leur hypertrophie pathologique peut être observée dans quatre grandes circonstances.

1) En cas d'infection localisée dans le territoire que draine(nt) le (ou les) ganglion(s) hypertrophié(s). Par exemple, il peut s'agir d'adénopathies cervicales au cours d'une angine, d'adénopathies inguinales au cours d'un chancre syphilitique du gland, d'adénopathies axillaires en cas de plaie infectée du membre supérieur, d'adénopathies médiastinales en cas de primo-infection tuberculeuse, etc.

2) Il peut s'agir d'un cancer dans le territoire que draine(nt) le (ou les) ganglion(s) hypertrophié(s). En effet, beaucoup de cancers ont une diffusion lymphatique et les cellules malignes envahissent les ganglions situés dans le territoire d'aval. Il peut s'agir par exemple d'une adénopathie axillaire accompagnant un cancer du sein, d'une adénopathie cervicale accompagnant un cancer de la sphère ORL, d'une adénopathie du creux sus-claviculaire gauche accompagnant un cancer digestif, etc.

3) Il peut s'agir d'une affection généralisée avec hypertrophie de l'ensemble du système lymphoïde : polyadénopathie plus splénomégalie. Cela est souvent le cas dans certaines infections virales bénignes comme, par exemple, la mononucléose infectieuse. C'est également le cas au cours de la phase prodromique du SIDA au cours de l'infection par le VIH (ARC) (cf. chapitre correspondant).

4) Enfin, il peut s'agir d'une pathologie primitive du système lymphoïde avec :

- soit une atteinte ganglionnaire localisée, avec extension possible secondaire à tout le système lymphoïde mais initialement une pathologie touchant un ganglion : c'est le cas des lymphomes malins ;
- soit une atteinte d'emblée diffuse de l'ensemble du système lymphoïde, comme dans la leucémie lymphoïde chronique.

Le diagnostic d'une adénopathie

La palpation permet de reconnaître l'hypertrophie ganglionnaire dans les principales aires où sont situés les ganglions physiologiques :

- **aires cervicales** (aires occipitale, sous-mandibulaire, rétromandibulaire, jugulo-carotidienne, spinale, sus-claviculaire) ; ces ganglions drainent le territoire cutané de la face, du cuir chevelu et toute la sphère ORL ; en outre, les ganglions des creux sus-claviculaires drainent le médiastin et, pour le creux sus-claviculaire gauche, les viscères sous-diaphragmatiques ;

- **aires axillaires**, qui drainent les membres supérieurs, la paroi thoracique et le sein ;

- **aires inguinales et rétrocrurales** qui drainent les membres inférieurs, les organes génitaux externes et la marge anale.

Une hypertrophie modérée, inférieure à un demi-centimètre, est banale en particulier pour les ganglions cervicaux et inguinaux et témoigne de plaies cutanées nombreuses et d'infections ORL récidivantes avec hypertrophie réactionnelle physiologique du ganglion.

En revanche, une adénopathie volumineuse est toujours pathologique. Il est parfois difficile de trancher, car il n'y a pas de norme absolue régulière.

Dans ce cas, l'évolution est un élément déterminant : une adénopathie qui augmente progressivement de volume nécessite impérativement d'être ponctionnée et surtout biopsiée afin de préciser la nature de la pathologie qui l'affecte.

C'est dire l'importance qu'il y a à noter scrupuleusement sur un schéma la taille, le siège et le nombre des adénopathies.

En outre, on précisera le caractère sensible ou indolore, fixé ou adhérent, dur ou ramolli qui permet d'orienter le diagnostic : une adénopathie dure et fixée est très souvent maligne, une adénopathie sensible et mobile est plus volontiers d'origine infectieuse.

Les ganglions profonds ne peuvent pas être explorés cliniquement. Les ganglions médiastinaux sont explorés par la radiographie thoracique, éventuellement complétée par les tomographies qui recherchent des opacités inter-trachéo-bronchiques et latéro-trachéales.

Les ganglions lombo-aortiques sont explorés par la lymphographie, examen radiologique qui consiste à injecter un produit de contraste dans les lymphatiques du dos du pied et à réaliser les jours suivants des clichés de l'abdomen sans préparation. Le drainage dans les lymphatiques du produit de contraste opacifie ceux-ci et permet leur visualisation.

Pathologie de l'hémostase

POUR COMPRENDRE

L'hémostase est l'ensemble des processus physiologiques qui permettent le contrôle d'une hémorragie consécutive à une brèche vasculaire. L'hémostase comprend :

- l'hémostase primaire qui met en jeu essentiellement les plaquettes et accessoirement la paroi des vaisseaux ;
- la coagulation qui permet la formation du caillot et met en jeu des protéines plasmatiques appelées facteurs de la coagulation.

L'hémostase primaire est essentiellement étudiée in vivo par le temps de saignement, et in vitro par la numération des plaquettes.

En revanche, la coagulation est étudiée exclusivement in vitro. Tous les phénomènes observés dans le processus de coagulation sont donc le reflet très indirect des phénomènes réels se produisant in vivo et doivent être interprétés en fonction de cet élément. La séparation des différents « temps » de la coagulation ne reflète que des méthodes de mesure. In vivo, tous les « temps » de la coagulation se déroulent parallèlement et surtout, il existe des interactions multiples entre les différentes « voies » de la coagulation d'une part, et entre la coagulation et l'hémostase primaire d'autre part, ainsi qu'entre tous les phénomènes de l'hémostase et les médiateurs solubles de l'inflammation (complément, kinines, etc.).

L'hémostase primaire

L'hémostase primaire est l'ensemble des réactions qui permettent la création d'un agrégat plaquettaire (clou plaquettaire ou thrombus blanc) assurant une obturation rapide de la brèche vasculaire, que viendra compléter ultérieurement le caillot de fibrine.

L'hémostase primaire est favorisée par la vasoconstriction immédiate du vaisseau lésé, mais ce sont essentiellement les plaquettes qui en sont le support. Les plaquettes sont de très petites cellules anucléées d'origine médullaire. Leurs précurseurs

sont les mégacaryocytes, cellules volumineuses qui donnent naissance aux plaquettes par fragmentation de leur cytoplasme. Les plaquettes ont une durée de vie très brève (une semaine). Leur nombre normal est de 150 000 à 450 000/mm³.

Lorsque se crée une brèche vasculaire, les plaquettes adhèrent immédiatement au collagène exposé consécutivement à la lésion de l'endothélium. Elles libèrent alors certains constituants :

- catécholamines, qui entraînent une vasoconstriction immédiate ;
- ADP (cf. infra) ;
- substances intervenant dans la coagulation (cf. infra) dont essentiellement un phospholipide : le facteur 3 plaquettaire.

Ensuite, les plaquettes s'agrègent entre elles pour former progressivement le clou plaquettaire. Cette agrégation est provoquée par l'ADP provenant des cellules endothéliales lésées et des plaquettes elles-mêmes, et par la thrombine produite lors de la coagulation.

L'exploration de l'hémostase primaire

L'hémostase primaire est explorée par le **temps de saignement**, réalisé dans des conditions standardisées, soit par incision du lobule de l'oreille (méthode de Duke, normale inférieure à 5 mn), soit par incision au niveau de l'avant-bras (méthode d'Ivy, normale inférieure à 10 mn).

C'est la seule méthode d'étude globale de l'hémostase primaire.

La numération des plaquettes est un complément indispensable à l'étude de l'hémostase primaire.

La coagulation

La coagulation est l'ensemble des phénomènes permettant la formation d'un caillot de fibrine, substance solide renforçant le clou plaquettaire et obturant définitivement la brèche vasculaire.

La nomenclature des facteurs de la coagulation est la suivante :

- I : fibrinogène (peu usité),
- II : prothrombine,
- IIa : thrombine,
- III : inusité,
- IV : inusité,
- V : proaccélérine,
- VI : inusité,
- VII : proconvertine,
- VIII : facteur anti-hémophilique A,
- IX : facteur anti-hémophilique B,
- X : facteur Stuart,
- XI : PTA (plasma thromboplastin antecedent),
- XII : facteur Hageman.

Le fibrinogène, protéine soluble circulante d'origine hépatique, est transformé en fibrine sous l'action de la thrombine (IIa) qui est une enzyme protéolytique détachant de petits fragments peptidiques de la molécule de fibrinogène. Cette modification entraîne la polymérisation des molécules de fibrinogène en fibrine, substance insoluble (fig. 3).

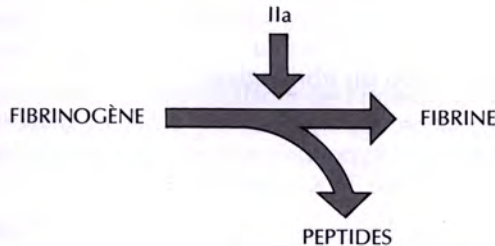


Figure 3. — Transformation du fibrinogène en fibrine.

Physiologiquement, il ne peut y avoir de thrombine circulante (sinon une coagulation intravasculaire disséminée se produirait). La thrombine est formée localement à partir de la prothrombine (II) sous l'action d'un complexe moléculaire enzymatique dénommé prothrombinase et comportant un phospholipide, le facteur V activé, le facteur X activé et du calcium. Le phospholipide physiologique est le facteur 3 plaquettaire (fig. 4).

La prothrombinase peut être produite par deux voies différentes in vitro. L'activation de la première voie, dite voie endogène, est déclenchée par le contact du sang avec une surface mouillable (tube de verre). L'autre voie, dite exogène, est mise en action par certains extraits tissulaires ajoutés au tube de sang et dénommés « thromboplastine exogène ».

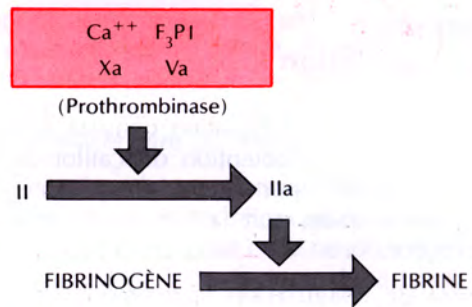


Figure 4. — Formation de la thrombine.

In vitro, la voie exogène permet l'obtention du caillot de fibrine beaucoup plus rapidement que la voie endogène.

La voie endogène comporte une cascade de réactions enzymatiques faisant intervenir les facteurs XII, XI, IX, VIII, en présence du calcium.

La voie exogène comporte uniquement l'activation, par les extraits tissulaires ajoutés, du facteur VII qui permet directement la création du complexe macromoléculaire prothrombinasique (fig. 5).

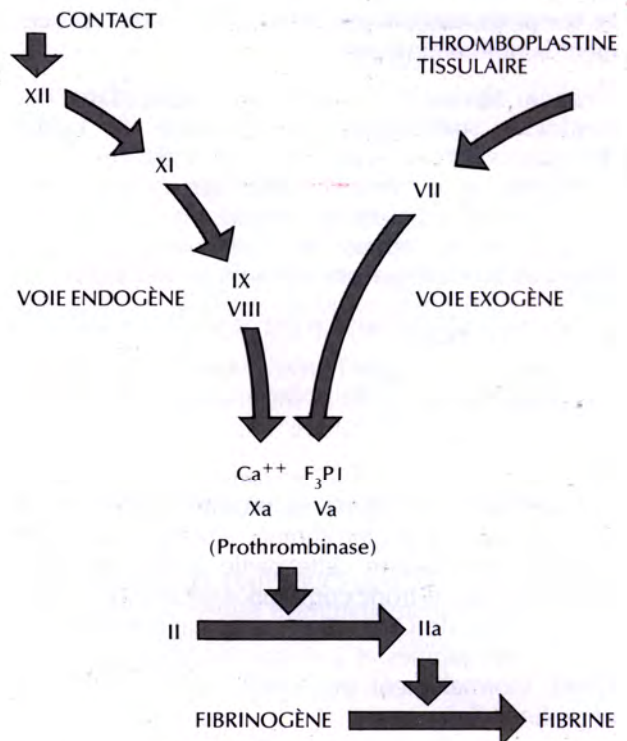


Figure 5. — Formation de la prothrombinase.

L'exploration de la coagulation

L'exploration de la coagulation consiste à mesurer *in vitro* les temps d'obtention du caillot dans des conditions variées permettant d'explorer soit la coagulation globale, soit la voie endogène ou la voie exogène.

Le temps de coagulation proprement dit est peu utilisé car difficilement standardisable.

Le temps de Howell est une standardisation du temps de coagulation par recueil du sang sur chélateur du calcium (en l'absence de calcium, la coagulation ne peut se produire).

La coagulation est obtenue au laboratoire dans des conditions standardisées, en particulier de température, par recalcification. Le temps de Howell est normalement compris entre une minute trente et deux minutes trente.

Le temps de Howell, comme le temps de coagulation, exige la présence de plaquettes qui fournissent le facteur 3 plaquettaire, phospholipide indispensable à la création de la prothrombinase.

Le temps de céphaline-kaolin (TCK) étudie uniquement la voie endogène.

C'est un temps de coagulation réalisé dans des conditions standardisées en présence de kaolin qui sensibilise le « contact » (car c'est un agent mouillant), et en présence de céphaline, qui est une substance lipidique remplaçant le facteur 3 plaquettaire. Le temps de céphaline-kaolin n'est donc pas modifié par une thrombopénie isolée.

Sa normale est comprise entre 50 et 70 secondes.

Il est diminué lorsque l'un des facteurs de la voie endogène est en quantité insuffisante : facteur XII, facteur XI, facteur IX, facteur VIII.

Bien entendu, pour que le caillot soit obtenu, il faut que les facteurs de la prothrombinase (V et X), ainsi que la prothrombine, soient en quantité normale. Néanmoins, cette partie finale commune aux deux voies (« tronc commun ») est mieux étudiée par le temps de Quick (cf. infra), car les réactions sont ici très rapides et perturbent plus le temps de Quick (normalement très court) que le temps de céphaline-kaolin.

La voie exogène et le tronc commun sont essentiellement étudiés par **le temps de Quick**.

Il s'agit d'un temps de coagulation réalisé en présence de certains extraits tissulaires standardisés qui activent le facteur VII.

Le temps de Quick normal est compris entre 12 et 14 secondes.

Il est donc allongé en cas de diminution des facteurs VII, X, V, II ou du fibrinogène.

Traditionnellement, l'allongement du temps de Quick est exprimé en pourcentage par rapport à un témoin.

En conclusion, la pratique du temps de céphaline-kaolin et du temps de Quick permet de localiser un éventuel déficit en un ou plusieurs facteurs de la coagulation :

- un temps de céphaline-kaolin allongé, avec un temps de Quick normal, indique une diminution du XII ou du XI, ou du IX, ou du VIII ;
- un allongement isolé du temps de Quick, avec un temps de céphaline-kaolin rigoureusement normal, indique un déficit en facteur VII ;
- un allongement des deux temps à la fois (temps de Quick et temps de céphaline-kaolin) indique une diminution du facteur V, ou du facteur X, ou du facteur II, ou du fibrinogène.

Le fibrinogène étant facilement dosable isolément, le diagnostic d'hypofibrinogénémie est facile, sans même réaliser de TCK ou de Quick.

Pour préciser les facteurs pathologiques, on peut réaliser des dosages différentiels. En pratique courante, il est aisé de doser le II, le V, le VII et le X le VIII et le IX, et les anomalies portant sur ces facteurs rendent compte de l'immense majorité de la pathologie courante.

Les facteurs II, VII, IX et X sont synthétisés par le foie en présence de vitamine K. Leur baisse globale et homogène témoigne donc d'un déficit de synthèse en rapport avec une carence hépatique en vitamine K, ou d'un traitement par médicament antivitamine K (anticoagulant par voie orale).

Le facteur V est synthétisé par le foie, indépendamment de la vitamine K. Sa diminution témoigne donc généralement d'une insuffisance hépato-cellulaire.

Dans ce cas, les facteurs dépendant de la vitamine K sont également abaissés, non pas en raison d'une carence vitaminique, mais en raison de l'insuffisance de synthèse par le foie.

Les troubles de la coagulation

Les troubles de la coagulation sont soit acquis, soit héréditaires.

A - Les troubles de la coagulation acquis

Les troubles acquis de la coagulation s'expriment cliniquement par un syndrome hémorragique comportant des ecchymoses, essentiellement, provoquées par de faibles traumatismes, des saignements muqueux (épistaxis, gingivorragies) et plus rarement des saignements viscéraux (hématurie, hémorragie digestive).

1. La carence hépatique en vitamine K

Lorsque la cellule hépatique ne dispose pas de vitamine K, il apparaît un déficit des quatre facteurs exigeant de la vitamine K pour leur synthèse. Les situations cliniques au cours desquelles est observé ce phénomène sont :

- les malabsorptions (maladie de l'intestin grêle) ;
- la cholestase chronique, car la vitamine K est liposoluble et nécessite la présence de bile pour son absorption intestinale ;
- le surdosage en médicaments antivitamine K.

Dans ces cas, il existe un allongement du temps de céphaline-kaolin et surtout un allongement du temps de Quick avec facteur V normal.

2. L'insuffisance hépato-cellulaire

L'insuffisance hépato-cellulaire importante (hépatite grave, cirrhose grave) est à l'origine d'un allongement du temps de céphaline-kaolin et d'un allongement du temps de Quick avec facteur V abaissé. En effet, tous les facteurs synthétisés par le foie sont diminués : II, VII, IX, X et V.

3. La coagulation intravasculaire disséminée

La coagulation intravasculaire disséminée est un syndrome hémorragique dû à la présence de thrombine circulante, ou d'une substance ayant une activité identique à celle de la thrombine.

Les principales causes en sont les septicémies avec sécrétion d'endotoxine ayant une activité thrombinique, certaines tumeurs malignes (cancer de la prostate, leucémie aiguë promyélocytaire) et l'ischémie placentaire (accidents obstétricaux).

L'existence d'une substance thrombinique circulante entraîne la formation de microcaillots dans tous les petits vaisseaux avec, pour cette raison, consommation des plaquettes et des facteurs de la coagulation entraînant une baisse de ceux-ci dans le sang périphérique.

Les troubles biologiques sont :

- une thrombopénie modérée, vers 50 000 ;
- un allongement du temps de céphaline-kaolin et du temps de Quick avec baisse de tous les facteurs mesurables et en particulier du facteur V ;
- une baisse du fibrinogène.

B- Les troubles héréditaires de la coagulation

Les troubles héréditaires de la coagulation sont représentés essentiellement par l'hémophilie.

L'hémophilie est un déficit héréditaire, soit en facteur VIII, soit en facteur IX, lié au sexe : le facteur VIII et le facteur IX sont en effet synthétisés par un gène présent sur le chromosome X. Les filles possédant deux chromosomes X, la maladie ne s'exprime pas chez elles car le chromosome X normal assure la synthèse du facteur. En revanche, le garçon possédant le chromosome X pathologique ne peut compenser par le chromosome Y et est donc atteint de la maladie. Il s'agit en fait non pas de l'absence de fabrication de la protéine mais de la synthèse d'une protéine anormale, dépourvue de son activité biologique coagulante (fig. 6).

Le syndrome hémorragique de l'hémophilie comporte :

- **des hématomes**, provoqués pour des traumatismes minimes, avec risque éventuellement d'hématomes compressifs, en particulier au niveau du psoas ou du plancher buccal ;
- **des hémarthroses** récidivantes, à l'origine de séquelles ankylosantes,
- **des hématuries**,

- **des hémorragies** provoquées par une intervention chirurgicale ou une avulsion dentaire.

Le diagnostic est facilement évoqué en raison de l'allongement du temps de céphaline-kaolin avec

temps de Quick normal. Il est confirmé par le dosage du facteur VIII ou du facteur IX.

Le temps de saignement est bien entendu normal, car il n'y a pas d'atteinte de l'hémostase primaire.

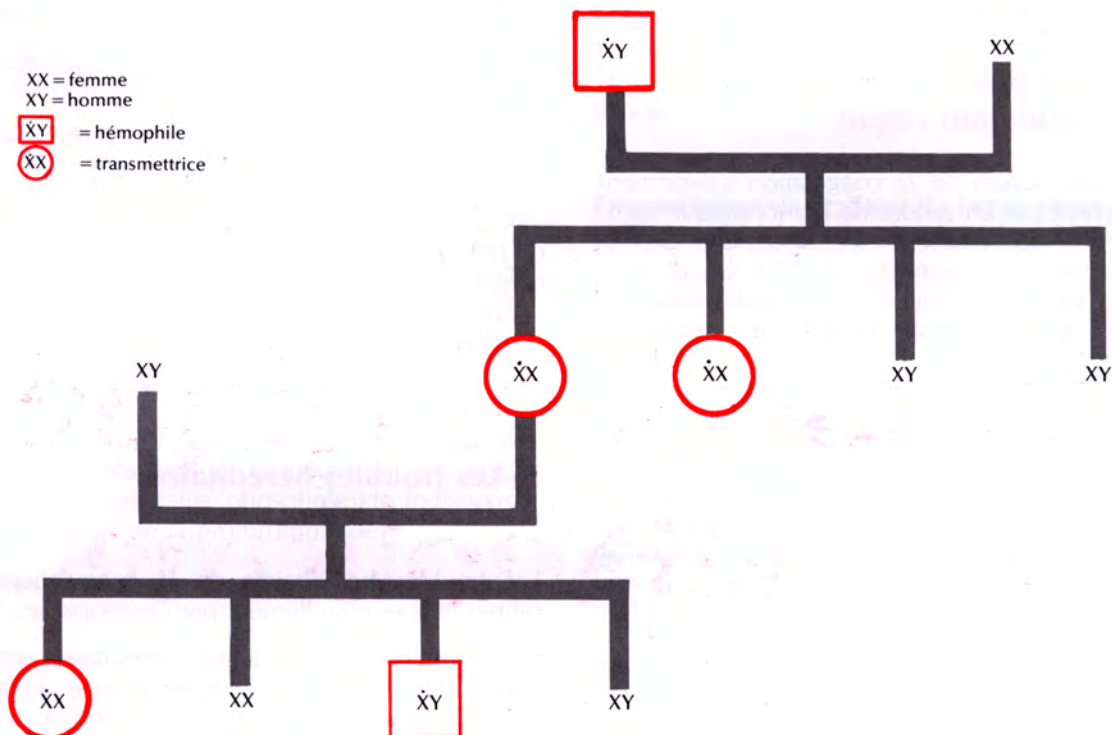


Figure 6. — Génétique de l'hémophilie.