

FACULTE DE MEDECINE
TOULOUSE-RANGUEIL

DCEM1

SEMEIOLOGIE HEMATOLOGIQUE

E. DELABESSE
J. CORRE
L. YSEBAERT
P. LAHARRAGUE
G. LAURENT

Actualisation: février 2010

Table des matières

1. Le Sang	1
1.1. Les constituants du sang	1
1.2. Le plasma et le sérum	1
1.3. Les cellules du sang	1
2. L'hématopoïèse	5
2.1. Localisation de l'hématopoïèse	5
2.2. Les cellules souches hématopoïétiques	5
2.3. La myélopoïèse	6
2.4. La lymphopoïèse	6
3. Étude du sang.....	7
3.1. Signes cliniques.....	7
3.2. Hémogramme	7
3.3. Myélogramme et biopsie médullaire	13
4. Diminution du nombre des cellules sanguines normales	15
4.1. Anémie.....	15
4.2. Thrombopénie.....	25
4.3. Neutropénie et agranulocytose.....	27
4.4. Pancytopénie	29
4.5. Monocytopénie	32
4.6. Lymphopénie	32
5. Augmentation du nombre des cellules sanguines normales.....	33
5.1. Polyglobulie	33
5.2. Thrombocytose	37
5.3. Hyperleucocytose	39
5.4. Polynucléose neutrophile	40
5.4. Hyperéosinophilie	41
5.5. Basocytose	44
5.6. Monocytose	45
5.7. La lymphocytose.....	45
6. Présence de cellules habituellement absentes du sang	49
6.1. La blastose	49
6.2. La myélémie	49
6.3. La plasmocytose.....	50
6.4. L'érythroblastose	50
7. Anomalies de l'hémogramme associées à certaines situations physiologiques ou pathologiques	51
7.1. Grossesse.....	51
7.2. Cirrhose	51
7.3. Insuffisance rénale chronique.....	51
7.4. Insuffisance endocrinienne	52
7.5. Syndrome inflammatoire.....	52
8. Adénopathies.....	53
8.1. Définition.....	53
8.2. Rappel anatomique.....	53
8.3. Pathogénie.....	53
8.4. Adénopathies superficielles	54
8.5. Adénopathies profondes.....	56
9. Splénomégalie	58
9.1. Comment reconnaître une grosse rate?.....	58
9.2. Avec quoi peut-on confondre une grosse rate?	58
9.3. Quelle est la cause de cette splénomégalie?	59
ANNEXES.....	62

1. Le Sang

1.1. Les constituants du sang

Le sang est un tissu liquide, circulant à l'intérieur d'un système vasculaire clos. Il assure le transport des cellules spécialisées mais aussi d'éléments dissous : protéines, nutriments, hormones, vitamines, minéraux, déchets (catabolites), médicaments... Pour que ce transport soit assuré correctement certaines conditions sont requises :

- une pompe de bonne qualité ;
- le maintien d'un volume sanguin circulant à un niveau suffisant ;
- une circulation aisée à l'intérieur des vaisseaux, à tous les niveaux et plus particulièrement pour les organes "nobles" avides en O₂ (cerveau, cœur), ce qui suppose qu'il n'y ait aucun obstacle, soit du fait d'une vasoconstriction excessive et permanente (spasme prolongé), soit du fait de thrombi (caillots) et aucune gêne à l'écoulement que peut créer :
- une augmentation de la viscosité sanguine dans les vaisseaux, surtout aux stades d'artériole et de veinule,
- une anomalie de déformabilité cellulaire dans la micro circulation capillaire.

Le sang est composé de deux parties, le plasma et les cellules.

1.2. Le plasma et le sérum

La phase liquide du sang, le plasma, est composée d'eau (90 %) et de substances solubles : protéines (albumine, globulines), glucides, lipides, sels minéraux. Sorti du système vasculaire ou sous l'effet de certains stimuli, le plasma coagule : l'une de ses protéines, le fibrinogène, soluble, se transforme en une molécule insoluble, la fibrine. Ce qui reste liquide après coagulation du plasma est le sérum.

Le plasma assure la pression oncotique par le biais des protéines en général et de l'albumine en particulier, assurant le maintien du plasma dans le système vasculaire. Une baisse importante de l'albumine entraîne des œdèmes par fuite hydrique extra vasculaire. Différentes protéines du plasma participent à l'hémostase, à la défense de l'organisme vis-à-vis des agents infectieux (immunoglobulines) et participent au transport des molécules comme le fer (transferrine).

Lorsqu'un tube de sang rendu incoagulable est centrifugé, deux phases se séparent, les cellules tassées dans la partie inférieure du tube, le plasma au-dessus. La hauteur de la colonne de cellules par rapport à la hauteur totale de la colonne de sang définit l'hématocrite.

1.3. Les cellules du sang

Le sang contient des cellules anucléées, les hématies (également nommées globules rouges ou érythrocytes), de cellules nucléées, les leucocytes (ou globules blancs) et de fragments de cytoplasme, les plaquettes (ou thrombocytes). Leur origine est médullaire, provenant d'une même cellule souche hématopoïétique totipotente, après intervention directe ou indirecte de facteurs de croissance hématopoïétiques agissant sur la différenciation et la maturation de lignées cellulaires médullaires, avec passage dans le sang d'éléments ayant fini leur maturation.

1.3.1. Les hématies

L'hématie, cellule anucléée, a pour fonction première de transporter l'oxygène dans l'organisme. Sa production est finement régulée par la production d'une hormone, l'érythropoïétine (EPO), par les cellules du rein selon la concentration d'oxygène disponible dans ce tissu.

Elle se compose d'une membrane et d'un cytoplasme.

La membrane de l'hématie est très complexe composée d'une bi-couche lipidique, de glycoprotéines membranaires dont certaines supportent les antigènes de groupes sanguins et de protéines de soutien dont la spectrine, véritable cytosquelette au rôle prépondérant dans le maintien de la forme en disque biconcave, indispensable à la survie de la cellule. Cette membrane permet les échanges entre plasma et cytoplasme. À sa surface, les charges électronégatives assurent une certaine force répulsive empêchant les hématies de s'agglomérer (potentiel Zêta).

Le cytoplasme, outre de l'eau (65% du poids de la cellule), contient des ions minéraux (K^+ , Na^+ , Ca^{++} ...), du glucose en provenance du plasma (nécessaire au métabolisme énergétique) et deux constituants essentiels de nature protéique : l'hémoglobine (Hb) et l'ensemble des enzymes érythrocytaires.

L'hémoglobine (environ 34% du poids du globule, 300 millions de molécules par cellule) est un tétramère constitué de deux dimères associant 1 chaîne α et 1 chaîne autre que α (dans les conditions physiologiques β et δ ou γ selon l'âge). À chacune des 4 chaînes de globine est accroché un groupe prosthétique (non protéique), l'hème contenant un atome de Fer. . C'est sur cet atome de fer que vient se fixer la molécule d' O_2 transportée.

Les enzymes érythrocytaires de la glycolyse fournissent l'énergie nécessaire à la survie de l'hématie. Cette énergie, sous forme d'ATP, joue un rôle essentiel dans le maintien structural et fonctionnel de la membrane érythrocytaire tandis que d'autres nucléotides associés à d'autres enzymes protègent l'hémoglobine de l'oxydation. Un métabolite intermédiaire de la glycolyse intra-érythrocytaire, le 2-3 diphosphoglycérate (2-3 DPG) joue un rôle capital dans la régulation de la fixation de l'oxygène à l'hémoglobine en influençant la courbe de dissociation de l'hémoglobine.

La survie de l'hématie dans la circulation est d'environ 120 jours dans les conditions physiologiques. Elle nécessite l'aptitude de l'hématie à se déformer pour traverser les capillaires les plus étroits de la circulation, en particulier dans la rate, le foie et la moelle osseuse. Cette déformabilité exige le maintien des propriétés de la membrane et la fourniture d'énergie dont la disponibilité est limitée dans le temps (épuisement du stock d'enzymes érythrocytaires). A terme, les cellules vieilles deviennent rigides et sont retenues, dans les conditions physiologiques, au niveau de la moelle osseuse essentiellement. Elles sont alors phagocytées par les macrophages : c'est l'hémolyse physiologique (ou érythrolyse).

1.3.2. Les leucocytes

Plusieurs types de cellules nucléées circulent dans le sang, environ 1000 fois moins que les hématies en quantité..

1.3.2.1. Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

Les polynucléaires participent à la défense anti-bactérienne non spécifique, grâce à leurs propriétés de déplacement (chimiotactisme), d'englobement (phagocytose) et d'extinction de la vie bactérienne (bactéricidie). La granulopoïèse neutrophile se déroule dans la moelle osseuse, sous l'influence de facteurs de croissance (G- et GM-CSF) en deux phases de durée équivalente (5 à 7 jours) : l'une de multiplication

(divisions cellulaires) et de maturation (stades des myéloblastes, promyélocyte et myélocyte) ; l'autre de maturation sans division (métamyélocyte et PNN) où les PNN qui viennent d'être produits restent en réserve mobilisable. Arrivé à maturité, le PNN quitte la moelle pour le système vasculaire.

Dans les vaisseaux, les PNN se répartissent en deux compartiments en équilibre permanent dans les conditions physiologiques : le pool circulant, seul accessible au comptage après prélèvement sanguin (hémogramme) ; et le pool marginé, correspondant aux PNN adhérant aux parois des veinules et des capillaires. Les PNN ne sont qu'en transit dans le système vasculaire (en 12 h on estime que 50% de la production l'a quitté). A terme, ils gagnent les tissus par diapédèse pour y remplir leur rôle.

1.3.2.2. Les polynucléaires éosinophiles (PNEo)

Ils ont une structure similaire à celle des PNN et en diffèrent par leurs granulations spécifiques. Ils ont un rôle préférentiel dans la défense anti-parasitaire.

1.3.2.3. Les polynucléaires basophiles (PNB)

Ils sont de structure globalement comparable à celle des polynucléaires neutrophiles. Ils en diffèrent par leurs granulations spécifiques. Leur contenu est le support de leurs fonctions particulières en matière d'hypersensibilité immédiate et de lutte anti-parasitaire.

1.3.2.4. Les Monocytes (Mono)

Ces cellules constituent la forme circulante du système des « phagocytes mononucléés » dont le progéniteur médullaire est commun à la lignée granuleuse (ce qui explique la monocytose annonciatrice d'une "reprise" d'aplasie granulocytaire). Après leur séjour intravasculaire, les monocytes se rendent vers les différents tissus (moelle osseuse, rate, ganglions, tissus conjonctifs, tissus sous-cutanés, poumons, séreuses) où ils évoluent en histiocytes, ostéoclastes ou macrophages.

1.3.2.5. Les Lymphocytes (Ly)

Issues de la moelle osseuse, les cellules lymphoïdes mûrissent dans les organes lymphoïdes centraux : moelle osseuse pour les lymphocytes B, thymus pour les lymphocytes T puis migrent ensuite vers les organes lymphoïdes périphériques, lieux de rencontre avec les antigènes. À partir des ganglions, les lymphocytes vont recirculer dans la circulation périphérique, via les vaisseaux lymphatiques, pour revenir aux ganglions. Cette circulation des lymphocytes entre systèmes sanguin et lymphatique assure une redistribution permanente de leurs différentes populations.

Les lymphocytes circulants ne sont pas le terme d'une lignée cellulaire mais, seulement un aspect de cellules au repos, capables de se transformer pour jouer leur rôle (immunoblastes, plasmocytes).

La détermination quantitative des lymphocytes à l'hémogramme regroupe la numération des lymphocytes T et des lymphocytes B. Seules des études spécialisées portant sur les marqueurs de membrane permettent de différencier les lymphocytes B et T ainsi que leurs différentes sous-populations.

1.3.3. Les plaquettes (Pq)

Les plaquettes (ou thrombocytes) proviennent de la fragmentation du cytoplasme d'une très grande cellule médullaire, le mégacaryocyte. Ceux-ci proviennent eux-mêmes de la différenciation d'une cellule souche, puis de progéniteurs particuliers, selon un mode de division et de maturation unique, marquée par l'endomitose : le noyau se multiplie sans que la cellule se divise ; 2N étant le nombre de chromosomes de la

cellule précurseur, les mégacaryocytes des générations successives vont contenir 4N, 8N, 16N, 32N, 64N. En même temps, le cytoplasme s'agrandit et les plaquettes se forment. Les mégacaryocytes qui libèrent des plaquettes sont habituellement au stade 32N, mais des formes 16N et 64N libèrent également des plaquettes. Celles-ci représentent de petits territoires du cytoplasme du mégacaryocyte délimités par des membranes de démarcation. Plus le noyau est jeune, plus le territoire délimité est grand (grosses plaquettes). Elles ne possèdent donc pas de noyau. Chaque mégacaryocyte produit plusieurs milliers de plaquettes.

La thrombopoïèse est régulée par un facteur de croissance hématopoïétique présentant des homologies avec l'érythropoïétine, la thrombopoïétine produite principalement par le foie et le rein. La thrombopoïétine se fixe sur un récepteur présent sur les mégacaryocytes (Mpl).

La membrane qui entoure les plaquettes est de composition lipidique comme celle des autres cellules sanguines mais en diffère par la répartition des phospholipides et surtout par la présence d'un certain nombre de glycoprotéines au rôle fondamental dans les phénomènes de l'hémostase. Son organisation intérieure avec un cytosquelette, des granulations de différents types, un système de communication avec l'extérieur, est très complexe et justifie qu'on puisse la considérer comme une véritable cellule.

Cette "cellule" circule dans le système vasculaire pendant 7 à 10 jours et ses fonctions multiples en font un élément indispensable aux phénomènes de l'hémostase et de la coagulation ; dans les conditions pathologiques elle est impliquée dans les processus de thrombose, artérielle plus particulièrement.

2. L'hématopoïèse

L'hématopoïèse - dont le nom signifie « production du sang » - est la fonction par laquelle l'organisme produit et renouvelle les éléments figurés du sang (hématies, leucocytes et plaquettes). Cette production, très finement régulée, est issue de cellules souches hématopoïétiques, capables de s'autorenouveler, ce qui permet le maintien d'un nombre constant de cellules souches, et de se différencier pour assurer le renouvellement des cellules qui meurent physiologiquement (et même assurer un renouvellement encore plus rapide en cas d'accroissement des besoins).

Au sein de l'hématopoïèse, on distingue la myélopoïèse, permettant la production des cellules myéloïdes (hématies, polynucléaires, monocytes, plaquettes), et la lymphopoïèse permettant la production des lymphocytes. La régulation de l'hématopoïèse est sous le contrôle de nombreux facteurs de croissance.

2.1. Localisation de l'hématopoïèse

Pendant la période embryonnaire, trois localisations distinctes de l'hématopoïèse ont été caractérisées correspondant chacune approximativement à un trimestre.

La première phase a lieu dans une région mal définie appelée AGM (Aorta-Gonado-Mesonephros) localisée au niveau du mésoderme, exclusivement érythroblastique.

La deuxième phase a lieu essentiellement dans le foie et la rate.

À partir du sixième mois, l'hématopoïèse devient médullaire. À la naissance, l'hématopoïèse est quasi exclusivement médullaire. Elle se fait dans tous les os, y compris le crâne et les phalanges. La moelle est, à cet âge, presque entièrement hématopoïétique, avec très peu de cellules graisseuses. Au cours du vieillissement, l'hématopoïèse subit une régression « centripète » qui, chez l'adulte, se limite aux os plats : sternum, côtes, vertèbres et bassin.

Chez le sujet âgé, la richesse médullaire décroît progressivement, surtout après 70 ans, mais sans diminution notable du nombre de cellules sanguines circulantes. Il n'y a pas d'aplasie physiologique du sujet âgé.

2.2. Les cellules souches hématopoïétiques

Il s'agit de cellules rares (ne représente qu'un très faible pourcentage des cellules médullaires), caractérisée par des capacités d'autorenouvellement et d'engagement en différenciation (totipotentes, c'est-à-dire qu'une seule cellule souche va pouvoir donner naissance à des globules rouges, des polynucléaires, des monocytes, des mégacaryocytes et des lymphocytes). Une population de cellules souches hématopoïétiques caractérisée par des marqueurs antigéniques spécifiques peut-être purifiée ; des cellules souches sélectionnées CD34+ greffées chez l'homme après irradiation corporelle totale sont capable de reconstituer l'hématopoïèse lymphoïde et myéloïde.

Les cellules souches humaines sont généralement quiescentes (hors cycle cellulaire), ce qui leur confère une grande résistance aux effets toxiques des radiations et des chimiothérapies. Ces cellules souches sont localisées essentiellement dans la moelle. Cependant, on en retrouve aussi un pourcentage très faible dans la circulation, ce qui permet leur isolement à partir de sang stimulé par des facteurs de croissance ou de sang du cordon ombilical récupéré à la naissance des nouveau-nés.

2.3. La myélopoïèse

2.3.1. Les progéniteurs myéloïdes

Entre les cellules souches et les cellules différenciées a lieu une étape de différenciation, sous forme de progéniteurs détectables en culture en milieu semi-solide. Des colonies de cellules s'y développent à partir d'une seule cellule. Ces progéniteurs subissent de très nombreuses divisions et sont caractérisés par l'acquisition progressive d'une différenciation fonctionnelle graduelle, se manifestant par la perte progressive des potentialités jusqu'à la spécialisation dans une seule lignée (érythroïde, granuleuse, monocytaire ou mégacaryocytaire). L'engagement d'une cellule souche dans la différenciation résulte des lois du hasard (phénomène dit stochastique), ce hasard dépendant de l'acquisition ou de la perte par ces cellules de récepteurs spécifiques pour les facteurs de croissance. C'est pourquoi la concentration de facteurs de croissance et la localisation de cellules mésenchymateuses supportant la différenciation hématopoïétique (niches hématopoïétiques) permet l'ajustement du nombre des cellules en fonction des besoins.

2.3.2. Les facteurs de croissance hématopoïétiques

Les facteurs de croissance de la lignée myéloïde sont principalement le *stem cell factor* (SCF), l'interleukine 3 (IL 3), le GM-CSF (CSF signifie colony stimulating factor), le M-CSF, le G-CSF, l'érythropoïétine et la thrombopoïétine. Dans la lignée rouge, l'érythropoïétine, est indispensable à la différenciation définitive en érythroblastes. Dans les lignées granuleuses, l'IL 3 suffit à induire une différenciation définitive en granuleux ou en monocytes mais moins efficacement que le GM-CSF. Les facteurs de croissance spécifiques (M-CSF pour les monocytes, G-CSF pour les granuleux) augmentent le nombre de colonies respectivement monocytaires et granuleuses. La thrombopoïétine favorise la différenciation terminale des plaquettes. L'IL 5 est une cytokine essentielle de la différenciation et l'activation des polynucléaires éosinophiles. Certains de ces facteurs sont depuis devenus des molécules fréquemment utilisées en thérapeutique comme l'érythropoïétine.

2.4. La lymphopoïèse

La lymphopoïèse est caractérisée par des étapes de différenciation successives. La différenciation des cellules lymphoïdes est caractérisée par l'importance des échanges intercellulaires (présentation de l'antigène,...). Une première différenciation très précoce se fait entre la cellule lymphoïde B (qui va participer à la réponse humorale en produisant des anticorps) et la cellule lymphoïde T (qui va participer à la régulation de la réponse immunitaire). La lettre B vient du nom de l'organe de production des cellules lymphoïdes B chez les oiseaux, la bourse de Fabricius. La lettre T quant à elle provient de thymus, organe de production et de différenciation des cellules lymphoïdes T.

Les cellules lymphoïdes B se différencient successivement en lymphoplasmocytes, puis en plasmocytes et sécrètent successivement des immunoglobulines IgD et IgM puis IgG, IgA ou IgE. Les cellules lymphoïdes T se différencient principalement en cellules dites auxiliaires, en cellules tueuses ou suppressives.

3. Étude du sang

La dérégulation de l'homéostasie sanguine, physiologique ou pathologique, aboutit à une atteinte de l'intégrité de l'organisme, touchant à l'oxygénation des tissus, à la défense de l'organisme contre les agents infectieux et à la dérégulation de l'hémostase.

3.1 Signes cliniques

La dérégulation de l'homéostasie sanguine est évoquée sur des signes que l'on peut recueillir lors de l'interrogatoire du patient et de son examen clinique. Ils peuvent être physiques, fonctionnels ou généraux.

3.1.1. Signes physiques

Ce sont les signes que l'on voit (ex. pâleur), que l'on palpe (ex. splénomégalie), que l'on percute (ex. matité).

3.1.2. Signes fonctionnels

Ce sont les signes que ressent le malade, ses plaintes (ex. douleurs, céphalées, vertiges).

3.1.3. Signes généraux

Ce sont les signes qui accompagnent une affection sur le plan général : fièvre, sueurs, amaigrissement...

Plusieurs signes cliniques et symptômes peuvent être regroupés autour d'un même processus pathologique formant un syndrome (ex. syndrome anémique, infectieux, hémorragique, polyglobulique, hémolytique).

3.2. Hémogramme

3.2.1. Définition

L'hémogramme constitue l'expression du résultat de la numération des éléments cellulaires du sang circulant (hématies, leucocytes et plaquettes) accompagné de paramètres permettant de caractériser la population érythrocytaire (constantes érythrocytaires) et de la proportion des différents types de leucocytes (polynucléaires [neutrophiles, éosinophiles et basophiles], lymphocytes, monocytes et la détection éventuellement d'autres cellules anormalement rencontrées dans le sang ; l'expression de cette proportion étant désignée par le terme de formule leucocytaire).

Bien souvent l'hémogramme est désigné sous le terme de NFS (Numération-Formule Sanguine). Cependant, dans la pratique médicale, il arrive que seule la numération (sans la formule) ou une partie de la numération (ex : numération des plaquettes) soit nécessaire. En raison du poids économique que représente l'hémogramme, il est nécessaire de prescrire judicieusement ces actes et d'éviter d'utiliser le terme de NFS lorsque l'on veut parler de numération.

3.2.2. Aspect économique

Les analyses de la CNAM révèlent que l'hémogramme est le plus prescrit des examens complémentaires hématologiques. Il arrive en deuxième position des examens complémentaires prescrits par les médecins, toutes spécialités confondues.

Sa cotation à la dernière nomenclature des actes de biologie médicale est B35, ce qui représente pour la valeur actuelle du B (0.27€) une somme de 9.45€.

MYELOGRAMME, ADENOGRAMME OU SPLENOGRAMME	B100	27€
ETUDE COMPLEMENTAIRE DE CYTOCHIMIE	B25	6,75€
HEMOGRAMME Y COMPRIS PLAQUETTES	B35	9,45€
DIAGNOSTIC HEMOPATHIE MALIGNE	B100	27€
SUIVI HEMOPATHIE MALIGNE CONNUE	B50	13,50€
PLAQUETTES (THROMBOCYTES) : ETUDE ISOLEE	B20	5,40€
RETICULOCYTES (RC) : NUMERATION	B25	6,75€
VITESSE DE SEDIMENTATION (VS)	B10	2,70€

Ces quelques données justifient l'attention que l'on doit porter à la prescription judicieuse de ces actes, en termes d'économie de santé.

3.2.3. Réalisation pratique

Il est, dans la grande majorité des cas, effectué sur sang veineux (veine du pli du coude) rapidement après mise en place d'un garrot peu serré; chez le nourrisson, il est le plus souvent effectué après une petite entaille cutanée soit au niveau de la pulpe d'un doigt, soit au niveau du talon ; dans ce cas, le sang recueilli est essentiellement capillaire dont la composition (rapport cellules / plasma) est très légèrement différente de celle du sang veineux. Ce type de prélèvement requiert une technique rigoureuse.

En pratique, cet examen est prélevé sur anticoagulant sec (EDTA calcique). Lors du prélèvement, le tube doit être agité par retournements successifs pour éviter la formation de micro-caillots. De plus, pour avoir une analyse cytologique correcte et une numération plaquettaire exacte, l'examen doit être réalisé rapidement (<2h) après le prélèvement. Le sang peut-être conservé jusqu'à 24h à +4°C sans modifications notables de la numération mais la cytologie des cellules peut évoluer.

La numération et la formule sanguines sont maintenant réalisées sur des automates de façon suffisamment fiable. Cependant, ces appareils ne détectent pas toujours les cellules dont la présence dans le sang est anormale (cellules malignes par exemple). En conséquence, en cas d'anomalie quantitative ou qualitative détectée par l'automate, une étude morphologique du frottis de sang est indispensable. Elle est réalisée par étalement d'une goutte de sang sur une lame de verre et coloration au May-Grünwald-Giemsa.

L'analyse microscopique permet au biologiste:

- d'étudier la morphologie des globules rouges, des leucocytes et des plaquettes. L'examen microscopique du frottis sanguin permet au biologiste de donner des informations sur la morphologie des cellules pouvant rapidement faire ou suspecter le diagnostic. Ces commentaires sont traditionnellement apportés après l'expression de la formule leucocytaire. Ils peuvent, selon le cas, porter sur :
 - les hématies, par exemple : poïkilocytose, drépanocytes, schizocytes...
 - les leucocytes, par exemple : absence de granulations dans les PNN...
 - les plaquettes, par exemple : plaquettes géantes...
- d'établir une formule leucocytaire avec détection d'éventuelles cellules anormales non identifiées par l'automate (blastes, myélémie, cellules lymphomateuses...),
- d'apprécier la présence d'éventuels agrégats plaquettaires permettant de détecter une fausse thrombopénie.

3.2.4. Valeurs normales

Elles sont variables en fonction de l'âge (nouveau-né, enfant, adulte), du sexe, de la race, de la grossesse, de la consommation d'alcool, du tabagisme, de l'effort physique, des rythmes nycthéméraux et de l'altitude. Chez l'adulte, en l'absence de pathologie, il n'y a pas de modification physiologique de l'hémogramme avec le vieillissement. Les seuils pathologiques peuvent parfois être difficiles à déterminer comme par exemple la limite supérieure des plaquettes.

3.2.4.1. Hématies

Les hématies sont nécessaires à la respiration cellulaire et sont les éléments les plus nombreux du sang. Le sang va passer dans un automate afin de mesurer trois principaux paramètres concernant les hématies :

- le nombre de globules rouges (GR) par unité de volume ($10^{12}/L$ ou T/L) ;
- la concentration en hémoglobine (Hb) en g/dL ;
- le volume globulaire moyen (VGM) en fL ($10^{-15}L$ ou fL). C'est une valeur très utile dans le diagnostic des anomalies de la lignée rouge. Il faut la regarder même quand il n'existe pas d'anémie (valeur sémiologique)

L'automate dérive ensuite par calcul d'autres valeurs :

- l'hématocrite (Hte) en % [= VGM x GR], le volume total occupé par les hématies dans le sang, qui n'est donc plus mesuré mais calculé ;
- le taux corpusculaire moyen en Hb (TCMH) en pg [= Hb / GR] ;
- la concentration corpusculaire moyenne en Hb par GR en g/dL [CCMH=Hb (g/dL)/Hte(%)] ;
- l'indice de répartition de la taille des globules rouges (IDR).

Les valeurs érythrocytaires les plus utiles dans l'appréciation d'une anémie sont la concentration en hémoglobine, reflet direct de la capacité de l'organisme à transporter de l'oxygène, le VGM et la CCMH.

La constante la plus utile dans l'appréciation de la sévérité d'une polyglobulie est l'hématocrite, valeur la plus représentative de la viscosité du sang et donc du risque thrombotique.

	Unités	Homme	Femme	Enfant	Nouveau-né	Modifications physiologiques
GR	T/L	4,5-6,2	4,0-5,4	3,6-5,0	5,0-6,0	
Hb	g/dL	13-18	12-16		14-20	Grossesse 3ème trimestre : <10,5
Hte	%	40-54	35-47	36-47	44-62	
VGM	fL	80-100	80-100	75-85	100-120	Alcool
CCMH	g/dL	32-36				

Chez la femme enceinte, à partir du second trimestre, l'Hb est physiologiquement plus basse : 10,5-14 g/dL. À la naissance, l'enfant présente une polyglobulie physiologique (augmentation de l'hématocrite) et une macrocytose (augmentation du VGM) qui disparaissent en quelques jours. Chez le nourrisson, on observe souvent une diminution de l'hémoglobine (plus bas entre le 1er et le 6ème mois puis augmentation progressive jusqu'à la puberté où apparaît une différence entre les deux sexes), du VGM, du nombre d'hématies et des paramètres qui en dépendent.

Un examen utile dans la démarche diagnostique des anémies normocytaires est représenté par la quantification des réticulocytes. Les réticulocytes sont des globules rouges jeunes, identifiables dans le sang pendant 24 heures environ par la présence de résidus d'ARN, alors que la durée de vie des globules rouges est d'environ 120 jours. Ces réticulocytes représentent donc environ 1 % des globules rouges, ils permettent d'évaluer approximativement l'activité actuelle de la lignée érythroblastique. Pendant longtemps, ils ont été mis en évidence sur frottis de sang à l'aide de certains colorants comme le bleu de méthylène qui font précipiter les résidus d'ARN, absents des globules rouges plus âgés. Actuellement, des techniques automatiques sont disponibles sur tous les analyseurs, reposant sur le marquage des résidus d'ARN par des produits fluorescents et sur l'analyse des cellules par cytométrie en flux. En pratique clinique, il faut exprimer le résultat en nombre absolu, en rapportant le pourcentage de réticulocytes au nombre total de globules rouges. Le nombre normal des réticulocytes est compris entre 25G/L et 100G/L pour un taux d'hémoglobine normal. On distingue les anémies avec réticulocytose non augmentée dites arégénératives (<100G/L) et les anémies régénératives (>150G/L). Les situations intermédiaires justifient plusieurs mesures des réticulocytes pour établir leur valeur.

3.2.4.2. Leucocytes

Les différentes cellules de la formule leucocytaire sont rendues en pourcentage ce qui permet de calculer leur nombre absolu à partir du nombre absolu de leucocytes. Les valeurs absolues sont un reflet beaucoup plus exact de la normalité que les pourcentages. Seules les valeurs absolues doivent être utilisées pour définir les différentes anomalies quantitatives de la formule, les pourcentages sont une source de confusion. Ces derniers ne devraient plus figurer dans les comptes-rendus.

	Unités	Adulte (2 sexes)	Enfant	Nouveau-né	Modifications physiologiques
Leucocytes	G/L	4-10	4-12	10-25	Fumeurs : >12
Neutrophiles (PNN)	G/L	1,7-7			Ethnie noire : 0,8

			Grossesse
Eosinophiles (PNE)	G/L	0,05-0,5	
Basophiles (PNB)	G/L	0-0,05	
Lymphocytes	G/L	1,5-4	Enfant <10 ans : >4
Monocytes	G/L	0,1-1,2	

Le nourrisson et l'enfant ont un nombre élevé de lymphocytes en valeur absolue. Il en découle une augmentation du pourcentage ce qui explique l'expression courante et abusive de "formule inversée" (par rapport à celle de l'adulte). Ceci est la conséquence du développement progressif du système immunitaire. Le passage à la formule de l'adulte se situe entre 4 et 10 ans. Les valeurs de leucocytes (surtout les polynucléaires neutrophiles et les monocytes) sont légèrement supérieures chez l'homme que chez la femme. Chez les sujets noirs, les valeurs des PNN peuvent être physiologiquement plus basses. Dans ce cas-là, les valeurs inférieures normales sont 0,8 G/L.

3.2.4.3. Plaquettes

Les plaquettes sont des fragments de cytoplasme dérivés de mégacaryocytes de la moelle qui participe à la coagulation et à l'hémostase. Les valeurs normales des plaquettes sont de 150 à 400 G/L. Le seuil supérieur du taux normal de plaquettes est difficile à déterminer précisément du fait de chevauchement entre les valeurs normales et celles pathologiques. Il n'y a pas de variations physiologiques dépendantes de l'âge et du sexe.

3.2.5. Causes d'erreurs

Ces erreurs sont normalement "corrigées" par le laboratoire. Cependant, elles doivent être connues du clinicien afin que, d'une part, il ait une notion des limites de validité des résultats rendus et que, d'autre part, il comprenne pourquoi dans certains cas, seule une partie de l'hémogramme peut être rendue.

3.2.5.1. Hématies

Les lectures erronées de valeurs mesurées (GR, Hb, VGM) entraînent des modifications des valeurs calculées (Hte, CCMH, TCMH). Les causes d'erreurs peuvent être dues à :

- l'agglutination des globules rouges ou une hémolyse : seule l'Hb est juste ;
- un plasma lactescent ou un trouble du milieu (hyperleucocytose); seuls les GR, l'Hte et le VGM sont justes.

Dans ces cas-là, les autres paramètres ne peuvent être rendus.

L'hyperchromie est exceptionnelle : une CCMH > 36 peut s'observer en cas de sphérocytose (correction après passage à 37°C) ou d'erreur technique du laboratoire.

3.2.5.2. Leucocytes

L'automate compte, après lyse des GR, le nombre de cellules nucléées et non directement le nombre de leucocytes. Or, il peut y avoir dans le sang des érythroblastes (précurseurs nucléés de la lignée des hématies) qui sont comptabilisés dans les leucocytes, la numération est donc faussée. Dans ce cas, les érythroblastes sont identifiés en établissant la formule leucocytaire (dans laquelle ils ne sont pas inclus) au microscope, ce qui permet de les déduire du nombre des éléments nucléés et de corriger la formule.

3.2.5.3. Plaquettes

L'automate compte les plaquettes dans des limites de taille définies. Les agrégats plaquettaires peuvent entraîner de fausses thrombopénies. Ces agrégats peuvent être la conséquence d'un prélèvement difficile, d'un délai trop long entre le prélèvement et la mesure (dans ce cas, reprélever directement au laboratoire) ou être induits par l'anticoagulant (EDTA); dans ce dernier cas, il faut reprélever le patient sur d'autres anticoagulants (citrate ou héparine).

En règle générale, en cas de thrombopénie insolite, d'anomalie du nombre des globules blancs, ou de leur répartition ne correspondant pas au contexte clinique, il faut pratiquer une vérification (formule au microscope, contrôle de la numération plaquettaire...) sur le frottis sanguin.

3.2.6. Interprétation de l'hémogramme

Une interprétation correcte de l'hémogramme permet d'orienter vers des pistes diagnostiques et vers la prescription rationnelle d'examen complémentaires. Ces données doivent être intégrées aux données de l'interrogatoire, de l'examen clinique ainsi qu'aux autres résultats biologiques. Les anomalies dépistées à l'hémogramme peuvent toucher différentes lignées. L'interprétation de l'hémogramme comporte plusieurs étapes simultanées.

3.2.6.1. Analyse des données quantitatives

On exprime ces anomalies sous les termes de :

- polynucléose neutrophile, éosinophilie, basocytose, pour l'excès des différents polynucléaires,
- neutropénie en cas de diminution des PNN ; agranulocytose si les PNN sont presque absents,
- lymphocytose et monocytose pour les excès de lymphocytes et monocytes,
- lymphopénie et monocytopénie en cas de baisse des lymphocytes ou des monocytes.

Ces anomalies peuvent être isolées ou associées et, modérée ou profonde.

3.2.6.2. Analyse des données qualitatives

- présence dans le sang de cellules "physiologiques" de la moelle osseuse comme la myélémie consistant en la présence dans le sang circulant de cellules immatures physiologiques de la lignée granulocytaire (métamyélocyte, myélocyte, promyélocyte, myéloblaste ; si à ces cellules s'associent des érythroblastes, on emploie le terme d'érythro-myélémie) ou la plasmocytose consistant en la présence de plasmocytes à l'hémogramme,

- cellules pathologiques issues d'un clone malin proliférant comme la leucoblastose consistant en l'apparition dans le sang périphérique de cellules pathologiques issues d'une prolifération maligne clonale médullaire (blastes). Il n'existe pas de terme spécifique pour qualifier la présence de cellules lymphomateuses dans le sang périphérique (dissémination sanguine des lymphomes malins).

3.2.6.3. Orientation diagnostique

La lecture "intelligente" de l'hémogramme conduit à individualiser, selon son contenu, soit des diagnostics plus ou moins précis, soit des cadres syndromiques qui peuvent orienter vers des pistes diagnostiques.

Les diagnostics suspectés, peuvent être par exemple une leucémie aiguë, une leucémie myéloïde chronique (LMC), une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou un lymphome malin à dissémination sanguine. Le diagnostic formel repose sur des analyses complémentaires.

L'analyse de l'hémogramme peut restreindre la démarche diagnostique à l'intérieur d'un syndrome, permettant une démarche diagnostique simple et rapide comme les anémies, les polyglobulies, les polynucléoses neutrophiles, les neutropénies, les éosinophilies, les lymphocytoses, les lymphopénies, les monocytoses, les syndromes mononucléosiques, les myélémies et érythro-myélémies, les thrombocytoses, les thrombopénies, et les pancytopénies.

Bien entendu, ces données doivent être intégrées aux autres informations obtenues, qu'il s'agisse des données de l'examen clinique, des autres informations biologiques ou des résultats d'imagerie.

3.2.7. Indications de l'hémogramme en urgence

L'hémogramme doit être prescrit en urgence en cas de suspicion de :

- anémie aiguë : asthénie majeure avec pâleur, polypnée, tachycardie, voire souffle systolique, céphalées, "mouches volantes" et soif intense;
- granulopénie majeure : fièvre, syndrome infectieux, surtout accompagné d'une angine et/ou d'ulcérations buccales;
- thrombopénie profonde : syndrome hémorragique avec purpura.

Donc devant les symptômes suivants:

- État de choc ;
- Pâleur intense ;
- Angine ulcéro-nécrotique ou résistante aux antibiotiques ;
- Fièvre élevée après prise de médicament, surtout après chimiothérapie anti-mitotique ;
- Fièvre résistante aux antibiotiques ;
- Purpura pétéchial avec syndrome hémorragique.

La constatation

- d'une anémie sévère (< 6 g/dL ou mal tolérée),
 - d'un hématicrite supérieur à 60%,
 - d'une neutropénie majeure (< 200/ μ L),
 - d'une hyperleucocytose faite de cellules immatures supérieure à 20 G/L ou
 - d'une thrombopénie inférieure à 10 G/L, même sans syndrome hémorragique,
- impose la prise en charge en urgence en milieu spécialisé.

3.3. Myélogramme et biopsie médullaire

3.3.1. Exploration morphologique de la moelle osseuse

Deux examens apportent des informations différentes, parfois complémentaires:

3.3.1.1. Le myélogramme

Le myélogramme se réalise par ponction aspiration sternale ou iliaque (épinos postérieures ou antérieures) ; acte peu douloureux (lorsqu'il est réalisé par un praticien aguerri) sous anesthésie locale. Cette aspiration de suc médullaire permet :

- une étude cytologique fine et rapide (résultat disponible en quelques heures) des cellules indépendamment de leur architecture, permettant d'établir les pourcentages des différentes lignées,

- des explorations complémentaires éventuelles : coloration spécifique du fer (Perls), colorations cytochimiques utiles à la classification des leucémies aiguës (myéloperoxydase, butyrates estérases), études immunocyto-chimiques (mise en évidence de marqueurs par l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques),
- l'analyse cytogénétique avec établissement du caryotype de cellules médullaires,
- la culture de progéniteurs myéloïdes (lignées granulocytaire, érythroblastique et mégacaryocytaire) qui, même si elle repose sur des techniques d'identification microscopique, correspond à une étude fonctionnelle de la moelle osseuse,
- des analyses de biologie moléculaire.

3.3.1.2. La biopsie ostéo-médullaire (BOM)

Ce prélèvement consiste en un fragment ostéo-médullaire ("carotte") au niveau de l'épine iliaque postéro-supérieure, sous anesthésie locale avec un trocart de Jamshidi ; elle permet :

- une étude histologique moins détaillée sur le plan cyto-morphologique mais apportant plus de précision sur la richesse cellulaire, la répartition du tissu hématopoïétique, l'architecture du tissu de soutien et ses modifications pathologiques (fibrose, sclérose), la présence de cellules anormales (métastases...), avec un délai de réponse plus long (3 à 5 jours)
- les différentes colorations de l'anatomie pathologique dont certaines sont très utiles au diagnostic des hémopathies (imprégnation argentique...)
- une analyse immuno-histochimique (anticorps monoclonaux spécifiques de marqueurs membranaires)

3.3.2. Exploration fonctionnelle de la moelle osseuse

Ces analyses portent principalement sur les investigations isotopiques avec la cinétique du radio-fer (^{59}Fe) permettant l'étude de l'érythropoïèse (indications exceptionnelles), mais aussi la durée de vie des hématies (marquées au ^{51}Cr) et des plaquettes (^{111}In) ou la recherche d'une séquestration splénique et la culture de cellules souches hématopoïétiques. Toutes ces investigations, tant morphologiques que fonctionnelles, ne peuvent être valablement réalisées que dans des laboratoires très spécialisés.

4. Diminution du nombre des cellules sanguines normales

4.1. Anémie

L'anémie est un symptôme biologique correspondant à une diminution de la fonction de transport de l'oxygène dévolue aux hématies. L'anémie est la modification hématologique la plus fréquente en pathologie. Elle représente environ la moitié des anomalies constatées sur un hémogramme. La physiopathologie, éclairée par la connaissance de la physiologie du globule rouge et de la lignée érythroblastique, permet d'organiser une approche logique du diagnostic. On envisagera le cas habituel dans lequel une seule cause d'anémie intervient.

4.1.1. Généralités

4.1.1.1. Définition d'une anémie

Les globules rouges sont mesurés sur trois valeurs de l'hémogramme : leur nombre, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite. Ce qui est important pour l'organisme, ce n'est pas le nombre de globules rouges, mais la quantité d'oxygène qu'ils transportent et par conséquent le taux d'hémoglobine par unité de volume. On ne définit donc pas l'anémie par la diminution du nombre des globules rouges, mais par la diminution du taux de l'hémoglobine par unité de volume de sang au-dessous des valeurs physiologiques.

Anémie : diminution du taux d'hémoglobine au-dessous des valeurs normales pour l'âge et le sexe

On parle d'anémie au-dessous de

- 13 g/dL chez l'homme adulte (normales : 13 à 18 g/dL),
- 12 g/dL chez la femme et l'enfant (normales : 12 à 16 g/dL),
- 14 g/dL chez le nouveau-né (normales : 14 à 20 g/dL).

La mesure du taux d'hémoglobine ne reflète pas toujours la mesure de la masse globulaire totale dans la déshydratation (hémoglobine surestimée), l'hémorragie aiguë (perte parallèle GR et plasma) et l'hémodilution (hémoglobine sous-estimée). Les causes d'hémodilution sont :

- la **grossesse** à partir du 2e trimestre, où le volume globulaire et le volume plasmatique augmentent, mais le volume plasmatique augmente plus vite que le volume globulaire, d'où anémie à l'hémogramme au troisième trimestre. Cette fausse anémie est physiologique tant que le volume globulaire reste normal, et que le taux d'hémoglobine est supérieur à 10,5 g/dL;
- les **splénomégalies** volumineuses où le volume plasmatique augmente de façon parfois considérable. La mesure du volume globulaire total est alors nécessaire pour savoir si la baisse du taux d'hémoglobine témoigne d'une anémie vraie ou d'une hémodilution;
- certaines immunoglobulines monoclonales, en particulier les IgM de la maladie de Waldenström, peuvent entraîner une augmentation du volume plasmatique et une baisse du taux d'hémoglobine, sans anémie vraie.

4.1.1.2. Signes cliniques et éléments de tolérance.

Seuls sont envisagés ici les signes communs à toute anémie chronique. Ces signes dépendent de plusieurs paramètres :

- le degré de l'anémie,

- les modalités d'installation,
- le terrain : l'âge mais surtout l'état vasculaire conditionnant certains mécanismes d'adaptation.

4.1.1.2.1. Atteintes cardio-vasculaire et pulmonaire

Les mécanismes cardiovasculaires d'adaptation de l'organisme à l'anémie sont :

- L'augmentation du débit cardiaque ;
- La diminution de la circulation dans certaines zones, en particulier la peau (vasoconstriction).

L'augmentation du débit cardiaque se caractérise par une polypnée et une tachycardie pour une hémoglobine < 7,5 g/dl : d'abord provoquées par des efforts, importants au début (par exemple, la montée d'un escalier), puis par des efforts de plus en plus minimes ; enfin, elles deviennent permanentes, même au repos, à un stade avancé.

Cette augmentation du débit peut s'accompagner à un stade avancé de l'anémie ou chez un insuffisant cardiaque, de signes cardio-vasculaires tels que des palpitations traduisant l'augmentation de l'activité cardiaque, perçues par le patient (généralement déclenchées par l'effort) et de souffle anémique, lié à la diminution de la viscosité sanguine, pouvant apparaître sous forme de douleurs coronariennes ou d'artérites. L'insuffisance de l'ajustement cardio-vasculaire dans une situation associant état vasculaire déficient et anémie importante se manifeste sous forme de crise d'angor (l'anémie révèle alors une coronaropathie sous jacente) et d'une insuffisance cardiaque congestive avec œdèmes des membres inférieurs, dilatation des vaisseaux de la base du cou, râles des bases pulmonaires, hépatomégalie de stase.

Des signes d'hypoxie cérébrale peuvent apparaître comme une asthénie nette et une fatigabilité accrue, des signes "neurosensoriels" céphaliques (céphalées, lipothymies ou éblouissements, vertiges, mouches volantes, acouphènes) et des troubles du comportement (irritabilité) ou du sommeil (sommolence), coma à l'extrême (pour des taux de 2 ou 3 g/dl chez un sujet sain par ailleurs).

Il est donc important de rechercher des signes d'anémie et de disposer rapidement d'un hémogramme chez les patients dans ces situations qui semblent a priori "cardiologiques".

4.1.1.2.2. Pâleur

Elle est liée d'une part à la diminution de la couleur moins foncée du sang transporté dans la circulation superficielle et, d'autre part, à la vasoconstriction cutanée réactionnelle. Elle est évidente au niveau du visage le plus souvent, mais ne doit pas être confondue avec une carnation pâle héréditaire ou une vasoconstriction émotive, peut-être masquée parfois, soit par une rubéfaction d'origine émotionnelle ou secondaire à un exercice physique, soit par un hâle solaire ou simplement du maquillage. Elle peut-être nuancée éventuellement par un subictère ou un ictère.

Il est donc nécessaire de la rechercher ou de la confirmer :

- au niveau des muqueuses (conjonctive de la paupière inférieure, gencives, lèvres) et au niveau d'autres territoires cutanés (lit des ongles, paume de la main dont la couleur rouge des plis disparaît en général pour une hémoglobine < 7 g/dL).

4.1.1.2.3. Autres signes

D'autres signes comme l'anorexie, la chute des cheveux, l'aménorrhée, la splénomégalie et l'ictère sont liés à certaines étiologies et ne s'observent pas dans toute anémie.

Les signes cliniques particuliers d'une anémie aiguë hémorragique sont la pâleur, l'état de choc, la soif et l'hypotension.

4.1.1.2.4. Tolérance

La tolérance clinique d'une anémie chronique est parfois étonnante et peut durer longtemps (même pour des taux d'hémoglobine de l'ordre de 5 à 6 g/dL) lorsque son installation très progressive ; les mécanismes d'adaptation de l'organisme à l'anémie (voir 4.1.1.3) peuvent alors se mettre correctement en place.

Donc, en présence d'une anémie supposée chronique, pas de traitement intempestif et prendre le temps de faire un diagnostic étiologique ou, au moins, les prélèvements biologiques indispensables à cette démarche.

Les facteurs qui influencent la tolérance clinique d'une anémie sont :

- **L'âge**. La tolérance tissulaire est moins bonne, en particulier au niveau du cerveau et du cœur chez les sujets âgés ;
- **L'activité physique**, qui explique la révélation plus précoce des anémies chez le sujet jeune que chez le sujet âgé ;
- **Le degré** de l'anémie ;
- **La rapidité** d'installation.

4.1.1.3. Physiopathologie

La baisse du taux d'hémoglobine peut résulter de deux mécanismes fondamentaux :

- une augmentation des pertes à laquelle une augmentation compensatrice de la production médullaire ne parvient pas à faire face ;
- une diminution de la production médullaire.

La physiopathologie est en rapport avec la diminution de l'hémoglobine et fait intervenir des mécanismes d'adaptation à l'anémie, pour maintenir une oxygénation tissulaire convenable au niveau des organes gros consommateurs.

Ces mécanismes sont :

- l'ajustement cardio-vasculaire par redistribution de la masse sanguine grâce à une vasoconstriction, marquée en particulier au niveau du tissu cutané, puis au prorata des besoins tissulaires en oxygène : augmentation de la ventilation pulmonaire et augmentation de la fréquence cardiaque.
- l'adaptation intra-érythrocytaire à l'hypoxie par augmentation du 2-3 DPG avec, pour conséquence, déviation de la courbe d'affinité de l'hémoglobine vers la droite assurant une meilleure délivrance de l'oxygène aux tissus.
- une réaction compensatrice de l'organisme à l'hypoxie tissulaire sous forme d'augmentation de la sécrétion d'érythropoïétine (EPO) par le rein, très sensible à cette hypoxie. La stimulation de l'érythropoïèse médullaire sous l'effet de l'EPO aboutit à une érythropoïèse accrue, une régénération compensatrice.

Cette régénération ne peut s'effectuer correctement que sous trois conditions :

- un tissu rénal fonctionnel capable de produire de l'EPO,
- une moelle osseuse fonctionnelle, capable de multiplier par 7 à 10 son activité érythropoïétique,
- des matériaux en quantité suffisante pour la synthèse de l'hémoglobine (fer) et la multiplication cellulaire (vitamine B12 et folates).

La régénération aboutit à une augmentation de la réticulocytose au niveau du sang périphérique, après un délai de cinq jours au moins, qui signe le caractère régénératif de l'anémie.

Si la moelle est incapable de répondre correctement, la baisse du taux des réticulocytes est le *primum movens* de l'anémie (caractère central de l'anémie).

Les anémies du premier groupe sont des anémies régénératives, et celles du deuxième groupe des anémies arégénératives.

Les anémies peuvent ainsi être divisées en trois grandes catégories:

- Anémies périphériques, qui comprennent l'hémolyse et les hémorragies
- Insuffisances médullaires quantitatives, comprenant l'érythroblastopénie, les insuffisances rénale et endocrinienne
- Insuffisances médullaires qualitatives, comprenant les dysérythropoïèses et celles dues à la diminution de synthèse de l'hémoglobine (par défaut de fer ou de synthèse de l'hémoglobine ou de l'hème)

De cette classification physiopathologique, les anémies sont regroupées en trois grandes classes diagnostiques :

- Les anémies microcytaires ou hypochromes;
- Les anémies normochromes (normocytaires ou macrocytaires) arégénératives;
- Les anémies normochromes régénératives.

4.1.1.4. Paramètres fondamentaux à la démarche diagnostique

Le diagnostic de toute anémie repose sur la détermination du VGM, de la CCMH et du nombre de réticulocytes et sur la connaissance de la physiopathologie théorique

4.1.1.4.1. Le volume globulaire moyen (VGM)

La norme du VGM se situe entre 80 et 100 fL. En dessous de 80 fL, on parlera de **microcytose**, au-dessus de 100 fL de **macrocytose**. Le VGM permet de séparer les anémies microcytaires de toutes les autres. La microcytose signe un déficit de la synthèse de l'hémoglobine et oriente d'emblée l'enquête étiologique. La diminution pathologique du nombre des mitoses (trouble de la synthèse de l'ADN) aboutit à une augmentation du VGM (macrocytose).

4.1.1.4.2. La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)

La CCMH donne la même signification que le VGM dans la microcytose mais apparaît plus tardivement. Elle représente la quantité d'hémoglobine par unité de volume de globules rouges. Le résultat normal est compris entre 0,32 et 0,36. Il y a **hypochromie** quand la CCMH est en dessous de 0,32.

4.1.1.4.3. Taux des réticulocytes

(Voir 3.2.4.1)

Le nombre normal des réticulocytes est compris entre **25G/L et 100G/L** pour un taux d'hémoglobine normal. On distingue les anémies avec réticulocytose non augmentée dites **arégénératives** (<100G/L) et les anémies **régénératives** (>150G/L).

4.1.2. Anémies microcytaires ou hypochromes

La constatation d'une microcytose (VGM < 80 fL) et/ou d'une hypochromie (CCMH < 32%) oriente vers une perturbation de la synthèse de l'hémoglobine. Un seul examen complémentaire est logique : le dosage du fer sérique, toujours complété par le dosage de la capacité totale de fixation de la transferrine, permettant de distinguer 2 cas :

- un cas habituel (plus de 90% des cas), celui où le fer sérique est bas (fer sérique < 11 μ M (Femme), < 12,5 μ M (Homme))
 - Transferrine élevée : carence martiale;
 - Transferrine basse + VS accélérée et CRP élevée : anémie inflammatoire.
- un cas peu fréquent, celui où le fer sérique est élevé ou normal (fer sérique > 11 μ M (Femme), > 12,5 μ M (Homme))
 - Anomalie de l'hémoglobine;
 - Anémie sidéroblastique génétique.

4.1.2.1. Carence martiale

C'est le cas le plus fréquent, dans tous les pays et à tous les âges. Le capacité totale de fixation transferrine est élevée (>75 μ M). Un saignement chronique est en cause dans 90% des cas environ, mais il est souvent difficile à trouver.

Chez la femme réglée, la cause est le plus souvent gynécologique. Chez l'homme et la femme ménopausée, il y a presque obligatoirement une cause digestive. Les prises de sang répétées en milieu hospitalier peuvent parfois être responsables. La malabsorption est une cause rare.

L'enfant de moins de 1 an est assez souvent atteint d'anémie par carence martiale, souvent par carence d'apport (en particulier si le régime lacté est prolongé au-delà de 6 mois).

4.1.2.2. Anémie inflammatoire

Le diagnostic d'anémie inflammatoire repose sur l'association :

- d'un syndrome inflammatoire clinique et biologique (VS accélérée, CRP et fibrinogène élevés);
- d'une capacité totale de saturation de la transferrine souvent basse (<60 μ M), en tous les cas non élevée.

Il peut y avoir association d'une inflammation et d'une carence martiale.

4.1.2.3. Thalassémie et hémoglobinopathies C et E

C'est une hypothèse que l'on ne doit jamais exclure sur la base de l'origine géographique du sujet, étant donnée la fréquence des mutations thalassémiques. Les β -thalassémies hétérozygotes représentent une cause fréquente d'anémie modérée (10-12 g/dL), avec une microcytose de degré variable, selon les mutations (65-75 μ L) et généralement arégénérative. Le diagnostic repose dans tous les cas sur l'électrophorèse de l'hémoglobine.

En l'absence d'anémie, une microcytose avec fer sérique normal et électrophorèse de l'hémoglobine normale représente un ensemble de symptômes suffisant pour affirmer le diagnostic d' α -thalassémie mineure.

Certains syndromes liés la présence d'une hémoglobine C ou E peuvent être légèrement microcytaires.

4.1.2.4. Anémie sidéroblastique

Devant une anémie microcytaire avec fer sérique normal, et électrophorèse de l'hémoglobine normale, un autre diagnostic à évoquer, à côté de l' α -thalassémie mineure, chez un homme (transmission liée à l'X) est celui d'anémie sidéroblastique génétique (très rare). Il repose sur la coloration de Perls sur le myélogramme et sur l'enquête familiale.

4.1.3. Anémies normochromes arégénératives

On ne peut parler d'anémie arégénérative que si l'anémie existe avec certitude depuis plus d'une semaine. L'absence d'élévation du taux des réticulocytes malgré l'existence d'une anémie signifie qu'il existe un défaut de production médullaire. La sanction logique de ce raisonnement devrait être la pratique systématique d'un myélogramme. L'expérience montre cependant que les anémies normochromes non microcytaires les plus fréquentes ne s'accompagnent d'aucune modification du myélogramme et que celui-ci ne doit donc pas être systématique en première intention. Les anémies de l'insuffisance rénale, les anémies inflammatoires au début, les anémies du myxoedème et du panhypopituitarisme sont normochromes normocytaires arégénératives et sans anomalies au myélogramme. Il est facile d'en faire le diagnostic par le dosage de la créatinine, du fer sérique et de la transferrine, ou par les dosages hormonaux, si la clinique oriente vers le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne ou antéhypophysaire.

Le **myélogramme** s'impose donc:

1. Devant une anémie normochrome normocytaire arégénérative si
 - Insuffisance rénale, inflammation, insuffisance endocrinienne ont été écartées,
 - Absence de cause d'hémodilution (splénomégalie volumineuse, Ig monoclonale, ou insuffisance cardiaque);
2. Devant une anémie macrocytaire normochrome arégénérative si:
 - Myxoedème et alcoolisme exclus,
 - Quelle que soit la clinique si le VGM est supérieur à 105 fL
3. Que l'anémie soit macrocytaire ou normocytaire, s'il y a passage de cellules anormales dans le sang ou s'il associe à l'anémie une neutropénie ou une thrombopénie.

4.1.3.1. Anémies mégaloblastiques

Quelles que soient les éventuels signes d'orientation cliniques et biologiques, notamment le VGM souvent très élevé (supérieur à 110 fL), le diagnostic d'une anémie mégaloblastique repose sur la mise en évidence d'une mégaloblastose au myélogramme. Il faut commencer par rechercher à l'interrogatoire des causes évidentes des carences foliques ou mixtes : carence d'apport, carence d'absorption, carence relative chez les multipares, carence d'utilisation.

Un dosage de l'acide folique et de la vitamine B12 du sérum est toutefois nécessaire pour confirmer le diagnostic et il doit être prélevé avant tout traitement.

S'il n'existe aucune cause évidente, le diagnostic à soupçonner en priorité est celui de maladie de Biermer. Il existe d'autres causes plus rares : anémie botriocéphalique ou de malabsorption non évidente (dans les maladies du collagène surtout).

4.1.3.2. Erythroblastopénies

Facilement reconnues sur l'absence ou l'extrême rareté des érythroblastes et un taux de réticulocytes voisin de 0, ces anémies ne posent qu'un problème étiologique et pronostique. Les causes possibles sont l'infection par le parvovirus B19, l'érythroblastopénie aiguë idiopathique, l'intoxication iatrogène (pénicillines, acide valproïque, AINS...), insuffisance rénale aiguë, la maladie de Blackfan-Diamond, une tumeur du thymus, leucémie lymphoïde chronique, érythroblastopénie chronique idiopathique de l'adulte (les plus fréquentes).

4.1.3.3. Myélogramme envahi

Le problème est généralement simple, la nature des cellules anormales présentes sur le myélogramme permet de savoir quel tissu pathologique infiltre la moelle normale :

- Leucémie aiguë,
- Myélome,
- Métastase d'un cancer,
- Lymphome malin et autres hémopathies lymphoïdes.

4.1.3.4. Myélogramme pauvre

La constatation d'un myélogramme pauvre en cellules correspond presque toujours à une anémie arégénérative associée à une atteinte des autres lignées, et rejoint donc le problème du diagnostic des insuffisances médullaires globales. Si l'anémie est isolée, il faut suspecter un problème technique ou une myélofibrose.

Dans tous les cas, la découverte d'un myélogramme pauvre impose la biopsie de moelle qui, seule, affirmera s'il s'agit réellement d'une moelle pauvre, ou s'il s'agit d'une erreur technique du myélogramme. En outre la biopsie médullaire permet parfois de découvrir un envahissement de la moelle par des cellules lymphomateuses ou cancéreuses, ou révèle une fibrose médullaire. Si la pauvreté de la moelle est confirmée, c'est le diagnostic d'une aplasie médullaire.

4.1.3.5. Anomalies de structure des érythroblastes

Il s'agit de myélogramme riche avec érythroblastes anormaux mais non mégalo-blastiques. On trouve en particulier des noyaux multiples, fragmentés (anomalies de dénucléation). Ces dysérythro-poïèses peuvent être dues à :

- Un traitement par antimétabolites ou antirétroviraux (AZT);
- Des anomalies congénitales rares, de mécanisme encore mal connu;
- Surtout une dysérythro-poïèse acquise idiopathique : anémies réfractaires ou myélodysplasies.

4.1.3.6. Myélogramme normal

Si la moelle est réellement riche, un certain nombre d'hypothèses doivent être envisagées successivement avant de passer à des explorations complexes. Ces hypothèses sont :

- L'anémie inflammatoire, l'anémie normochrome arégénérative de l'insuffisance rénale, des insuffisances thyroïdiennes et antéhypophysaires, toutes les causes qui devraient avoir été recherchées avant de faire le myélogramme;

- Une cause méconnue d'hémodilution négligée : cirrhoses, maladie de Waldenström, insuffisance cardiaque etc;
- Vérifier qu'il ne s'agit pas en fait d'une anémie régénérative en recontrôlant les réticulocytes;
- Savoir que les anémies mégaloblastiques déjà traitées peuvent donner ce tableau.

4.1.4. Anémies normochromes régénératives

Le caractère régénératif est affirmé d'emblée ou après quelques jours par le taux de réticulocytes franchement supérieur à 150G/L. Elles sont dues à une disparition accélérée des hématies circulantes, l'hyperdestruction dépasse les possibilités de compensation. L'hémorragie et l'hyperhémolyse sont les deux mécanismes des anémies par excès de perte. Ces anémies par excès de perte sont en principe toujours normochromes. Elles peuvent être normocytaires mais aussi macrocytaires, ce dernier caractère étant fréquent et dû à la régénération.

4.1.4.1. Hémorragie aiguë

La démarche initiale la plus importante est la recherche d'une hémorragie aiguë qui peut ne pas être encore extériorisée. Le toucher vaginal, le toucher rectal et la recherche d'un méléna sont indispensables dans tous les cas, ainsi que l'interrogatoire soigneux à la recherche d'un saignement extériorisé.

4.1.4.2. Anémie hémolytique

Sous le terme de syndrome hémolytique sont réunis tous les signes cliniques et biologiques correspondant à une diminution de la durée de vie des hématies circulantes, détruites prématurément :

- soit par des macrophages (hémolyse intra tissulaire) ;
- soit directement dans le système vasculaire (hémolyse intra vasculaire).

L'hyperhémolyse ne peut être retenue comme cause, que s'il existe des signes d'hémolyse intravasculaire ou si le taux de bilirubine non conjuguée du sérum est élevé, à condition que toute hémorragie ait été d'abord éliminée.

4.1.4.2.1. Hémolyse intra-tissulaire

a. Physiopathologie

La circulation à travers la rate, le foie et la moelle osseuse comporte des filtres de 3 à 4 µm. Le sang traversant ces organes, les cellules sanguines ont donc une obligation de plasticité, de déformabilité pour les hématies. La plupart de ces filtres sont bordés de macrophages.

La plasticité d'une hématie est conditionnée par sa forme de disque biconcave, la qualité de sa membrane et de son cytosquelette, de la capacité de l'hémoglobine à rester soluble et enfin de son énergie encore disponible.

En cas d'anomalie au niveau de l'hématie comme la perte de plasticité liée à une anomalie de forme et/ou à une rigidité cellulaire liée à la membrane ou au contenu ou la reconnaissance par des macrophages d'une atteinte membranaire (fixation d'anticorps ou du complément sérique, précipitats intracellulaires comme les corps de Heinz), les hématies sont retenues au niveau des microfiltres puis sont phagocytées par les macrophages. A l'occasion de la phagocytose, les macrophages peuvent laisser échapper de l'hémoglobine capable de se fixer sur l'haptoglobine circulante.

La destruction des hématies, si elle est exagérée, aboutit à l'hémolyse, d'où diminution de l'hémoglobine circulante (parfois compensée d'où un nombre de réticulocytes pouvant être très élevé) et catabolisme de l'hémoglobine se fixant sur l'haptoglobine (d'où diminution de l'haptoglobine) et transformation de l'hème en bilirubine, essentiellement non conjuguée (libre). La bilirubine liée à l'albumine, circule dans le système vasculaire puis diffuse vers les conjonctives d'abord puis vers la peau, voire dans le cerveau chez le nouveau-né, si la capacité de liaison à l'albumine est dépassée. Du fer est libéré, en grande partie récupéré par les érythroblastes permettant la synthèse de nouvelles molécules d'hémoglobine.

L'hémolyse de longue durée stimule le système macrophagique de la rate entraînant son hypertrophie, la splénomégalie, et conduit à la précipitation de bilirubinate de calcium, au niveau de voies biliaires, entraînant la formation de lithiase.

La régénération érythrocytaire est poussée à son maximum entraînant une érythropoïèse médullaire multipliée par 7 à 10 se traduisant en périphérie par une hyper-réticulocytose. De plus, au cours de cette stimulation des stades de maturation peuvent être sautés produisant des cellules mûres plus volumineuses (augmentation du VGM). Le plus souvent la régénération est insuffisante, ne compensant pas le processus hémolytique, l'anémie se démasquant. Si la régénération est légèrement perturbée, l'anémie peut se révéler très rapidement comme dans les crises "d'érythroblastopénie aiguë" transitoire, secondaire à une atteinte virale (parvovirus B19) des cellules souches érythroblastiques. A long terme, l'extension du tissu hématopoïétique intra-osseux peut-être responsable de déformations osseuses chez le sujet jeune (anémies constitutionnelles), voire d'hématopoïèse ectopique au niveau de la rate et du foie qui s'hypertrophient.

b. Signes cliniques

Les signes cliniques sont fonction de l'importance du processus hémolytique et de sa durée. Le tableau commun d'anémie hémolytique chronique se présente sous deux aspects :

- pour une hémolyse modérée ou débutante, pâleur cutanéomuqueuse isolée ;
- pour une hémolyse intense et/ou ancienne, la triade associant pâleur, subictère le plus souvent conjonctival, parfois généralisé avec coloration normale des selles (voire hyper coloration) et splénomégalie plus ou moins marquée.

Les complications cliniques concernent l'hémolyse congénitale s'exprimant dès la naissance et existant déjà *in utero*, faisant courir le risque d'encéphalopathie bilirubinique avec ictère nucléaire et les hémolyses constitutionnelles, de longue durée avec lithiase des voies biliaires, splénomégalie encore majorée et hépatomégalie (dus à l'hématopoïèse ectopique), déformations osseuses (radio en "poils de brosse") responsables d'un aspect mongoloïde (tableau historique), crises de déglobulisation, en cas de "panne" de l'érythropoïèse, ulcères trophiques de jambe et retard staturo-pondéral (actuellement exceptionnel dans les pays riches).

c. Signes biologiques

Seuls sont envisagés ici les signes biologiques communs à toutes ces anémies hémolytiques intratissulaires. Ce sont des signes de destruction globulaire, une anémie plus ou moins marquée classiquement normocytaire normochrome mais souvent macrocytaire du fait que les réticulocytes et les nouvelles hématies ont un volume plus élevé (forte régénération).

L'augmentation de la bilirubine libre est notable, pouvant rester très discrète en cas de faible hémolyse inférieure à trois fois l'érythrolyse physiologique (elle est alors entièrement conjuguée). Elle n'est pas

toujours synonyme d'hyperhémolyse, par exemple lors d'une insuffisance de glycuco-conjugaison passagère ou permanente (syndrome de Gilbert).

L'haptoglobine est souvent diminuée, voire effondrée, le fer sérique est souvent élevé, les réticulocytes sont augmentés, supérieurs à 150G/L.

L'examen approfondi du frottis sanguin à la recherche d'anomalies de formes ou d'inclusions intracytoplasmiques et le test de Coombs à la recherche d'anticorps présents à la surface des hématies sont deux examens essentiels dans la démarche diagnostique des hyperhémolyses.

4.1.4.2.2. Hémolyse intra-vasculaire

Cette situation est bien plus rare que la précédente. Elle peut survenir isolément ou en association avec l'hémolyse tissulaire quand l'hémolyse est massive.

Le modèle en est l'accident transfusionnel dans le système ABO.

a. Physiopathologie

Certains événements (composé chimique, toxine, fractions du complément sérique lors de son activation totale jusqu'à C9, certains parasites intra-cellulaires) produisent des lésions cellulaires, particulièrement de la membrane. Il s'en suit la libération d'hémoglobine directement dans la circulation sanguine et l'intrusion d'eau dans la cellule d'où l'hémolyse osmotique.

Les dimères d'hémoglobine $\alpha\beta$ se fixent sur l'haptoglobine et l'albumine pour former des complexes ultérieurement éliminés par les macrophages, ce qui conduit à une diminution de l'haptoglobine par consommation et une augmentation secondaire de la bilirubine non conjuguée. Après débordement de ces systèmes de sécurité, l'hémoglobine libre circule dans le plasma, passe dans le rein où elle est filtrée, puis réabsorbée. Dans les cellules tubulaires, l'hémoglobine est dégradée mais y laisse des dépôts d'hémosidérine. Après desquamation de ces cellules (4 à 6 jours), des grains de fer sont détectables dans l'urine par une coloration spéciale (Perls), c'est l'hémosidérinurie. Quand le seuil rénal de réabsorption est dépassé, l'hémoglobine est directement éliminée dans les voies urinaires. Répétée ou abondante, l'hémoglobinurie entraîne une fuite de fer.

b. Signes cliniques

La "crise hémolytique" (aiguë), est caractérisée par un signe constant mais fugace, l'hémoglobinurie. Les urines ont une couleur rose, rouge ou "marc de café" selon le degré de dégradation de l'hémoglobine. Il faut savoir la différencier d'une hématurie où les hématies sédimentent dans le bocal de recueil (ou après centrifugation).

A côté de l'hémoglobinurie, des signes inconstants peuvent être retrouvés :

- soit liés à la cause, comme des signes de choc (douleurs lombaires) et d'insuffisance rénale aiguë avec oligurie voire anurie dans l'hémolyse immunologique ou par toxine microbienne
- soit liés à la rapidité d'installation de l'anémie, comme des signes cardio-vasculaires ou d'hypoxie cérébrale (pour un taux d'hémoglobine bas) sous forme d'asthénie intense, voire de coma.

c. Signes biologiques

Ce sont ceux d'une hémolyse aiguë.

Les signes biologiques peuvent être immédiats comme :

- la chute de l'hémoglobine,

- une hémoglobinémie plasmatique passagère (macroscopiquement, après centrifugation, le plasma est rosé ou "laqué", à distinguer selon le contexte d'une hémolyse liée à une difficulté de prélèvement),
- l'effondrement de l'haptoglobine,
- l'augmentation des LDH (+++), signe non spécifique liée à la destruction cellulaire,
- on peut également observer au niveau des urines, une hémoglobinurie (+++) pouvant passer inaperçue. Le diagnostic différentiel doit être fait avec l'hématurie mais aussi avec une myoglobinurie ou une coloration des urines d'origine alimentaire ou médicamenteuse.

En 48 heures, la bilirubine non conjuguée augmente.

Après 4 à 6 jours, la régénération débute avec apparition de l'hypermaturité. On peut observer également une hématurie.

4.1.4.2.3. Hémolyse mixte

Ce type d'hémolyse résulte d'une fragmentation mécanique des hématies sur des obstacles intraluminaux (micro-angiopathie) ou du matériel de prothèses cardiaques (anciennes valves, surtout), du fait de turbulences, plus marquées lors de la désinsertion de la prothèse. Cette fragmentation des hématies est responsable de la libération d'hémoglobine dans les vaisseaux et de l'apparition de schizocytes, hématies fragmentées et peu déformables, candidates à l'hémolyse intra-tissulaire. En fonction de son intensité elle peut entraîner une anémie chronique.

L'hémolyse mixte est donc associée à une schizocytose visible sur le frottis sanguin, une hyperbilirubinémie non conjuguée avec diminution variable de l'haptoglobine et une réticulocytose variable en fonction de la cause (nulle en cas d'insuffisance rénale chronique liée à une micro-angiopathie thrombotique), des réserves nécessaires à la formation de nouvelles hématies et de l'ancienneté de l'hémolyse mixte.

4.1.4.3. Régénération débutante

Dans un certain nombre de cas, on ne trouve ni signes hémorragiques, ni signes d'hyperhémolyse (bilirubine non conjuguée et haptoglobine normales). Il faut alors penser à la réparation d'une insuffisance d'érythropoïèse (arégénérative au moment du diagnostic) soit due à l'introduction d'une thérapeutique corrigeant une carence (en vitamine B12, ou en acide folique par exemple) ou à l'arrêt d'un toxique pour l'érythropoïèse (alcool, par exemple).

4.1.5. Anémies de mécanismes multiples

L'association d'un défaut de production et d'une augmentation des pertes n'est pas exceptionnelle. Hormis le cas particulier des thalassémies, il s'agit généralement de l'association de deux causes différentes, par exemple inflammation et hémolyse, insuffisance rénale et hémolyse, etc.

4.1.6. Conclusion

Sur le plan sémiologique, une anémie est généralement visible, presque toujours ressentie par le patient, et doit être obligatoirement affirmée et qualifiée par le laboratoire.

4.2. Thrombopénie

Elle est définie par un chiffre de plaquettes < 150 G/L confirmé après vérification sur frottis sanguin : il peut en effet s'agir d'une fausse thrombopénie par agrégation des plaquettes en présence d'EDTA (anticoagulant

chélateur du calcium habituellement utilisé pour la numération sanguine) et il faut impérativement éliminer cet artefact. Les risques hémorragiques deviennent importants en dessous de 50 G/L.

4.2.1. Physiopathologie

Les causes de thrombopénies sont nombreuses.

4.2.1.1. Diminution de la production médullaire des plaquettes en raison d'un nombre diminué de mégacaryocytes (précurseurs des plaquettes)

Aplasie, prolifération maligne d'une autre lignée cellulaire (leucémies), envahissement par des métastases cancéreuses.

4.2.1.2. Hyperdestruction périphérique des plaquettes

- Thrombopénies virales

Surtout chez l'enfant et l'adulte jeune. Un syndrome infectieux modéré peut passer inaperçu. Principaux virus en cause : rougeole, rubéole, varicelle, plus souvent mononucléose infectieuse, cytomégalovirus, VIH et VHC.

- Thrombopénies immunoallergiques médicamenteuses

Les principaux médicaments en cause sont la quinine, la quinidine, les diurétiques de la famille des Thiazidiques, la digitoxine, la rifampicine et la vancomycine. Les réactions à l'héparine sont les seules à être fréquentes et justifient la surveillance systématique de la numération plaquettaire au cours du traitement.

- Thrombopénies auto-immunes (Purpura thrombocytopenique idiopathique)

4.2.1.3. Séquestration des plaquettes dans une rate hypertrophiée

Fréquents et souvent modérées.

4.2.2. Signes cliniques

Les hémorragies spontanées surviennent quand le nombre de plaquettes est inférieur à 30 G/l.

Les facteurs de risques sont :

- Intensité du syndrome hémorragique cutané : purpura ecchymotique disséminé, surtout si il est associé à des hémorragies des muqueuses : épistaxis, ménométrorragies, hémorragies buccales.
- La constatation d'hématomes, d'hémorragies viscérales ou d'hémorragies aux points de piqures, évoquant un trouble de la coagulation associé.

La présence de céphalées ou de signes cliniques neurologiques impose un scanner cérébral.

Le contexte clinique est important comme l'âge, la présence de vasculopathie, une HTA, un traitement anticoagulant ou antiagrégant en cours, un déficit acquis ou congénital des facteurs de la coagulation.

4.2.3. Signes biologiques

Importance de la thrombopénie et des anomalies associées (leucocytes et hématies).

Le myélogramme est important dans le diagnostic étiologique, même si il est parfois délicat à réaliser dans un contexte de thrombopénie, à la recherche d'un envahissement médullaire.

La voie de la coagulation doit être explorée à la recherche de CIVD.

4.3. Neutropénie et agranulocytose

4.3.1. Physiopathologie

Elle correspond à un nombre de PNN < 1,7 G/L. Le risque infectieux devient important au-dessous de 0,5 G/L. L'agranulocytose est une diminution isolée et très profonde des PNN en dessous de 0,2 G/L. Une agranulocytose constitue une urgence diagnostique et thérapeutique majeure.

La diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles peut être due à :

- une diminution du pool circulant par excès de margination ou par hypersplénisme,
- un défaut de production médullaire lié à l'absence de progéniteurs granuleux souvent d'origine toxique, de troubles de maturation des progéniteurs (dysgranulopoïèse) ou d'envahissement médullaire par d'autres cellules, malignes le plus souvent.
- une destruction immunologique (processus auto-immun) ou immuno-allergique (médicaments).

Une neutropénie fait courir un risque infectieux corrélé grossièrement au degré du déficit et à sa durée. Parfois l'infection se manifeste sous forme de lésions ulcéro-nécrotiques car l'absence de polynucléaires ne permet pas la formation de pus. En cas d'agranulocytose (PNN < 0,2 G/L) l'infection, par la nature des agents infectieux en cause et la localisation des foyers, peut entraîner la mort du patient.

La neutropénie peut-être isolée ou associée à d'autres cytopénies. Il existe une neutropénie ethnique physiologique chez les sujets noirs (PNN jusqu'à 0,8 G/L). Si la neutropénie est très profonde (agranulocytose), un myélogramme doit être réalisé en urgence, afin de distinguer une atteinte périphérique d'une atteinte centrale et de distinguer une atteinte granuleuse pure d'une atteinte centrale de plusieurs lignées. L'agranulocytose est une atteinte centrale granuleuse pure. Une atteinte centrale de plusieurs lignées rentre dans le cadre du diagnostic d'une pancytopénie ou d'une bicytopénie (voir plus bas).

4.3.1.1. Agranulocytoses toxiques

Dans cette forme, la cytotoxicité directe du médicament (ou de ses métabolites) sur les progéniteurs granuleux est dose-dépendante. Il n'y a pas de sensibilisation antérieure, l'apparition de l'agranulocytose est progressive. Cette forme survient au cours de traitement prolongé. L'association d'une thrombopénie ou d'une anémie est rare. La liste des médicaments incriminés est longue, incomplète et évolue sans cesse. Généralement, lorsqu'un nouveau médicament est mis sur le marché, il est d'abord décrit comme non toxique et son utilisation se répand progressivement. Puis un cas d'agranulocytose apparaît, puis un second, puis un troisième. L'association devient marquante. Le médicament en cause devient moins populaire ou est retiré du marché. Le nombre de cas diminue fortement. Ce sont donc souvent les études de pharmacovigilance qui mettent en évidence l'effet neutropéniant de certains médicaments. Toute agranulocytose doit donc impérativement être déclarée au centre de pharmacovigilance.

4.3.1.2. Agranulocytoses immuno-allergiques

Les accidents immuno-allergiques relèvent de 3 mécanismes distincts :

- Fixation initiale du médicament (qui se comporte comme un haptène) sur le polynucléaire, induisant ainsi la synthèse d'un anticorps;
- Liaison du médicament avec un anticorps spécifique et formation d'un complexe immun ;
- Induction d'auto-anticorps par le médicament.

Le début est brutal, immédiatement après la réexposition au médicament (quelques heures à 2 jours) ou après un délai de 7 à 15 jours s'il s'agit du premier contact. Il existe souvent un syndrome infectieux sévère avec fièvre élevée, frissons, voire état de choc. L'hémogramme montre une leucopénie importante (< 2 G/L) avec agranulocytose ($< 0,2$ G/L) sans anomalie des autres lignées (une thrombopénie modérée n'est cependant pas exceptionnelle).

Le myélogramme montre une moelle peu riche, avec atteinte de la lignée granuleuse soit complète, soit avec un début de régénération marqué par la présence de promyélocytes. En effet il peut exister un aspect de « blocage de maturation » au stade promyélocytaire, les promyélocytes sont proportionnellement plus nombreux que normalement et il n'y a aucune cellule plus différenciée dans la lignée myéloïde. Cet aspect de « blocage » correspond à un début de régénération et peut faire espérer une régénération plus rapide avec l'arrêt du médicament. À l'inverse, la moelle peut être extrêmement pauvre pratiquement sans cellules myéloïdes, ce qui correspond à un stade plus éloigné de la régénération. Les autres lignées sont normales, il existe souvent une plasmocytose réactionnelle.

Voici quelques médicaments responsables d'agranulocytose pures, toxiques ou immuno-allergiques : amygdopyrine, phénothiazines, certains sulfamides, mphénylindanedione, antithyroïdiens, carbamazépine, bêta-lactamines à fortes doses.

4.3.1.3. Agranulocytoses auto-immunes non toxiques

4.3.1.3.1. Neutropénie néonatale iso-immune

C'est l'équivalent de la maladie auto-immune hémolytique lié au groupe Rhésus du nouveau-né pour les antigènes des polynucléaires.

4.3.1.3.2. Neutropénie chronique auto-immune

Isolée ou entrant dans le cadre d'un lupus érythémateux disséminé, d'une arthrite rhumatoïde, d'un syndrome de Sjögren, d'une granulomatose de Wegener ou d'une hépatite chronique.

4.3.1.3.3. Lymphocytose à grands lymphocytes à grains

Prolifération clonale de lymphocytes T cytotoxiques/suppresseur.

4.3.1.3.4. Syndrome de Felty

C'est l'association d'une polyarthrite de type rhumatoïde, d'une neutropénie et d'une splénomégalie. La plupart des syndromes de Felty correspondent à une prolifération chronique de grands lymphocytes à grains, généralement T et clonales. Dans ce syndrome, il faut éliminer une autre cause de neutropénie, en particulier médicamenteuse (sels d'or).

4.3.1.4. Agranulocytose constitutionnelle (syndrome de Kostmann)

C'est une maladie rare autosomale récessive résultant de la mutation de quatre gènes, ceux de la neutrophile élastase (ELA2), le gène GFI1, le gène HAX1 et les mutations activatrices du gène de la maladie de Wiskott-Aldrich (WASP). Elle débute dans les premiers jours de vie par des infections graves, pouvant aboutir à la mort en quelques mois. L'administration de G-CSF en sous-cutanée est efficace et représente

un progrès important. La moelle montre un blocage à la transition promyélocyte-myélocyte avec une absence de formes matures.

4.3.1.5. Agranulocytose cyclique

C'est une maladie rare autosomale dominante caractérisée par une agranulocytose cyclique se reproduisant tous les 21 jours (atteinte de l'élastase à des sites différents du syndrome de Kostmann). La neutropénie parfois très profonde dure 3 à 10 jours. Sa transmission est dominante. Elle est aussi améliorée par le G-CSF.

4.3.1.6. Neutropénie chronique idiopathique sévère

Chez certains patients, la neutropénie peut être très sévère sans identification d'étiologies. Avant de classer un patient dans cette catégorie, il est essentiel de bien exclure toute autre étiologie, en particulier la recherche d'autoanticorps.

4.3.2. Signes cliniques

Lors d'une neutropénie, on peut noter une fièvre ou non parfois associée à une atteinte des organes hématopoïétiques. L'anamnèse est également importante en particulier les médicaments pris récemment et la situation psychologique (margination excessive des polynucléaires)

Les signes cliniques sont beaucoup plus marqués en cas d'agranulocytose, à titre d'angine ulcéro-nécrotique ou d'ulcérations buccales, d'infection sévère (poumons, tractus gastro-intestinal, sang, peau) avec mauvaise tolérance hémodynamique et/ou résistance à une antibiothérapie de première intention bien conduite et fièvre élevée. L'agranulocytose n'est pas associée à un syndrome tumoral (ni hépatosplénomégalie, ni adénopathie).

Les signes classiques d'infection, comme l'inflammation, la radio ou la fièvre sont moins évidents chez un sujet neutropénique en raison de l'absence de polynucléaires responsables de la réaction inflammatoire et de la formation de pus décapitant ainsi les signes cliniques et radiologiques d'inflammation.

4.3.3. Signes biologiques

La neutropénie peut-être isolée, en particulier dans le cas d'une agranulocytose ou être associée à d'autres anomalies de l'hémogramme : bi- ou pancytopenie, monocytopenie, leucoblastose...

4.4. Pancytopenie

Elle est définie comme la diminution simultanée des 3 lignées myéloïdes (hématies, polynucléaires neutrophiles, plaquettes) au-dessous des valeurs normales pour l'âge et le sexe. La gravité dépend de la profondeur de chaque cytopenie. Une neutropénie inférieure à 0.5G/L peut être responsable d'une infection bactérienne grave et une thrombopénie inférieure à 20 G/L, d'un syndrome hémorragique. L'anémie est généralement de constitution progressive et, de ce fait, mieux tolérée. La pancytopenie peut se limiter à une bicytopenie, surtout au début (durée de vie : hématies, 120 jours ; polynucléaires, 48-72 heures; plaquettes, 10 jours), mais impose la même démarche diagnostique. Le diagnostic dépend du contexte et du type de cytopenie et relève essentiellement du myélogramme (dans certains cas comme un hypersplénisme, celui-ci peut-être évité). La symptomatologie clinique est liée à l'anémie (dyspnée de repos, angor), à la neutropénie

(infections sévères provoquant septicémie, choc, pneumopathie) et à la thrombopénie (syndrome hémorragique avec hémorragies au fond d'œil, hémorragies viscérales).

4.4.1. Pancytopénie centrale

La pancytopénie peut être d'origine centrale par trouble de la production médullaire (insuffisance médullaire quantitative ou qualitative ou envahissement). La biopsie ostéo-médullaire doit être réalisée dans la mesure où l'aspiration médullaire seule ne peut apporter de certitude sur des anomalies telles que la désertion du tissu myéloïde, la présence de cellules métastatiques ou l'existence d'une myélofibrose. Cette analyse peut donc ouvrir vers les diagnostics d'aplasie médullaire, de fibrose ou d'envahissement tumoral.

4.4.1.1. Aplasie

Ce sont toujours des affections graves. La biopsie ostéo-médullaire est indispensable au diagnostic, surtout en cas de doute diagnostique ou de moelle normale au myélogramme. C'est une pathologie rare caractérisée par un déficit quantitatif de la production de cellules myéloïdes. Elle réalise en général le tableau complet de l'insuffisance médullaire globale avec atteinte des trois lignées.

Les aplasies d'origine congénitale sont la maladie de Fanconi (autosomale récessive), à rechercher jusqu'à 45 ans, de pénétrance variable, associant une anémie, une leucopénie, une thrombopénie par aplasie médullaire, des malformations diverses osseuses et rénales et des taches pigmentaires, la dyskératose congénitale (syndrome de Zinsser-Engman-Cole), la thrombocytopénie amégacaryocytaire et le syndrome de Schwachman-Diamond.

Les aplasies acquises sont variées mais il faut noter que d'assez nombreuses aplasies médullaires ne font pas la preuve de leur étiologie. La maladie de Marchiafava-Micheli (hémoglobinurie paroxystique nocturne) caractérisée par l'association d'une hémolyse intra-vasculaire, de thromboses veineuses et d'une aplasie médullaire. Elle est due à un déficit de fonction du gène PIGA situé sur le chromosome X, participant à l'ajout de chaîne de glycophosphatidylinositol. Cette ancre permet l'association de certaines protéines à la membrane cytoplasmique. L'aplasie liée à un thymome est rare. La pancytopénie peut être liée à une destruction physiologique accélérée par les macrophages dans le cadre d'un syndrome d'activation macrophagique. Les aplasies toxiques sont variées dues à des médicaments comme les antimétabolites, les antimétabolites, la phénylbutazone, l'amidopyrine, l'hydantoïne, les sulfamides, les anti-thyroïdiens de synthèse, les sels d'or, la pénicillamine, la colchicine, la ticlopidine ou l'interféron. D'autres toxiques comme le benzène, toluène, solvants volatils industriels, des insecticides, des agents physiques (radiations ionisantes, rayons γ , rayons X, radio-isotopes en fonction de la dose reçue) induisent des aplasies. Des infections virales peuvent également induire des aplasies (hépatites non A, non B, non C ; rares cas d'infections à EBV, CMV et HIV).

4.4.1.2. Myélofibrose

La pancytopénie est liée à l'augmentation de la réticuline médullaire conduisant à une exclusion des précurseurs hématopoïétiques de la moelle osseuse. Elle relève de causes multiples dont les principales sont la splénomégalie myéloïde, certaines leucémies aiguës, la leucémie à tricholeucocytes, rarement des cancers métastatiques, voire des fibroses post-radiothérapeutiques.

4.4.1.3. Envahissement tumoral

La pancytopénie est liée au remplacement des cellules hématopoïétiques par des cellules tumorales comme dans les leucémies aiguës, les myélomes, les lymphomes, les leucémies lymphoïdes chroniques ou des métastases de tumeurs solides. La pancytopénie peut se retrouver dans les myélodysplasies, associant une moelle riche avec un avortement intra-médullaire.

4.4.1.4. Carence vitaminique (folates, vitamine B12)

Le caractère très macrocytaire des anémies mégalo-blastiques n'est absolument pas caractéristique puisqu'il peut se rencontrer dans des dysmyélopoïèses acquises. Seule la présence de mégalo-blastes sur le myélogramme permet le diagnostic.

4.4.1.5. Maladies de surcharge

Rarement, une pancytopénie peut se retrouver au cours de maladies de surcharges lysosomales comme la maladie de Gaucher (déficit enzymatique en glucocérébrosidase, caractérisée par des dépôts de glucocérébroside notamment dans les macrophages de la moelle osseuse) et la maladie de Niemann-Pick (déficit de l'activité de la sphingomyélinase acide, surcharge des cellules en sphingomyéline).

4.4.1.6. Signes biologiques

Il existe une relation entre la sévérité de la cytopénie et le pronostic. La profondeur de la pancytopénie est évaluée sur le taux d'hémoglobine (< 8 g/dL), le nombre de polynucléaires neutrophiles (< 0,5 G/L) et de plaquettes (< 20 G/L). D'autres éléments de l'hémogramme peuvent suggérer une orientation des investigations comme le VGM (très augmenté (>120 fL) : évoquer en premier une mégalo-blastose ; modérément augmenté (<110 fL) : rechercher une myélodysplasie) et les réticulocytes très diminués (<25G/L) : penser à une aplasie médullaire).

La présence d'une érythromyélie doit faire penser à une myélofibrose primitive ou à un envahissement métastatique d'un cancer. La présence de cellules anormales à la formule sanguine oriente vers différents diagnostics selon la nature des cellules (leucémie aiguë en présence de blastes, myélodysplasie en présence d'anomalies morphologiques caractéristiques des polynucléaires).

4.4.2. Pancytopénie d'origine périphérique

4.4.2.1. Hypersplénisme (cause n°1)

L'hypersplénisme est un syndrome dû à l'existence d'une splénomégalie, mais sans lien direct avec le volume de celle-ci. L'augmentation du volume de la rate entraîne ce syndrome, surtout lorsqu'il s'agit de rate vasculaire (hypertension portale) ou de rates réactionnelles diverses avec hyperplasie de la pulpe rouge (splénomégalie des infections, etc.). Il est beaucoup plus rare au cours des splénomégalies malignes, mais il peut exister dans les hémopathies les plus diverses. Quel qu'en soit le mécanisme, le retentissement clinique n'est que modéré (neutropénie par margination dans la rate rarement < 1 G/L et la thrombopénie par accumulation des plaquettes dans la pulpe rouge est en général > 50 G/L) et l'anémie est au contraire exceptionnelle (dans ce cas, c'est une pseudo anémie par hémodilution). Il faut rechercher une hépatopathie.

4.4.2.2. Auto-immunité (bicytopenie plus fréquente)

Il y a hyperdestruction des cellules comme dans le syndrome d'Evans (anémie et thrombopénie) et le lupus érythémateux disséminé. Les réticulocytes sont alors augmentés.

4.5. Monocytopénie

Une diminution du nombre des monocytes circulants est classiquement observée au cours de la leucémie à tricholeucocytes, associée à une neutropénie.

4.6. Lymphopénie

Elle correspond à un nombre de lymphocytes inférieur à 1 G/L chez l'adulte et 2 G/L chez l'enfant.

4.6.1. Lymphopénie acquise

Dans l'immense majorité des cas, il s'agit d'une lymphopénie acquise :

- aiguë lors des agranulocytoses toxiques (mais c'est alors le nombre des PNN qui prime dans l'interprétation sémiologique !),
- iatrogène, lors de radiothérapie et de chimiothérapie anti néoplasique ou immunosuppressive, prescrites pour des affections hématologiques ou non,
- dans le cadre d'une immunodépression recherchée pour favoriser une greffe d'organe (SAL, anti-CD3...)
- lors d'affections virales et, en particulier, celles dues au HIV (dans ce cas, la lymphopénie est un élément constitutif du SIDA avec un déficit quantitatif et qualitatif des lymphocytes T CD4, constituant un élément majeur du pronostic).

4.6.2. Lymphopénie constitutionnelle

Ces lymphopénies constitutionnelles sont exceptionnelles et constituent l'expression sanguine d'un état d'immunodépression profonde mettant en jeu la vie des enfants qui en sont atteints. Ce sont le syndrome de Di George (hypoplasie ou d'aplasies thymiques) et les déficits immunitaires combinés sévères (DICS).

5. Augmentation du nombre des cellules sanguines normales

5.1. Polyglobulie

5.1.1. Physiopathologie

La polyglobulie est caractérisée par une élévation de l'hématocrite associée à une augmentation du volume globulaire ou érythrocytaire total (ou masse sanguine).

- Homme : Hématocrite > 54% ;
- Femme : Hématocrite > 47%.

Il faut d'emblée éliminer les fausses polyglobulies dans lesquelles l'augmentation de l'hématocrite ne s'accompagne pas d'une augmentation du volume érythrocytaire total comme les sujets de grande taille et pléthoriques, la fausse polyglobulie microcytaire avec augmentation du nombre d'hématies sans augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite, hémococoncentration (déshydratation) avec diminution du volume plasmatique.

Le diagnostic de polyglobulie vraie suggéré par l'hématocrite est affirmé par la mesure du volume globulaire total.

Étymologiquement, le terme de polyglobulie signifie "beaucoup de globules" (sous-entendu : "rouges"). Le syndrome polyglobulique correspond à l'ensemble des signes (cliniques et biologiques) provoqués par l'augmentation volume globulaire total (>36mL/kg chez l'homme, 32mL/kg chez la femme).

L'excès d'hématies circulantes retrouvé dans les polyglobulies provient d'une production accrue sous l'effet soit d'une hypersécrétion d'érythropoïétine secondaire à une hypoxie (insuffisance respiratoire chronique, cardiopathies, séjour prolongé en altitude, tabagisme) ou à une sécrétion inappropriée d'EPO (maladies rénales), soit d'une transformation d'une cellule souche engagée dans la différenciation érythroïde (Maladie de Vaquez ou polyglobulie primitive).

5.1.1.1. Hypersécrétion d'érythropoïétine

L'érythropoïétine (EPO) est l'hormone de régulation de l'érythropoïèse. Elle est sécrétée par le rein pour 90% au moins, et par le foie pour 5 à 10%. Le stimulus physiologique de sa sécrétion est l'état d'oxygénation tissulaire de ces organes. Cette hypersécrétion est retrouvée dans le cas des polyglobulies secondaires.

5.1.1.1.1. Hypersécrétion réactionnelle

Elle est liée à une hypoxie tissulaire prolongée, l'hypersécrétion pouvant être qualifiée « d'appropriée ». Elle est, due le plus souvent à une hypoxie sanguine (désaturation artérielle en oxygène et $\text{SaO}_2 < 92\%$), provoquée par :

- une diminution de l' O_2 diffusé à travers la paroi alvéolaire, dans l'insuffisance respiratoire chronique, cause la plus fréquente des polyglobulies secondaires ;
- une diminution de l' O_2 inspiré chez un sujet vivant en haute altitude (> 3.000 mètres, situation quasi-impossible à rencontrer en pratique) ;
- un shunt droit gauche entre circulation veineuse et artérielle.

Elle peut être due également à la présence d'une hémoglobine hyper-affine pour l'oxygène avec SaO₂ normale, responsable d'une délivrance moindre d'oxygène aux tissus.

5.1.1.1.2. Hypersécrétion pathologique

L'hypersécrétion d'EPO peut être "inappropriée", n'obéissant pas à un mécanisme réactionnel mettant en jeu l'hypoxie et la réponse par le rein dans le cas d'affections touchant des organes aptes à sécréter des facteurs érythropoïétiques dans les conditions normales comme le rein surtout (certains cancers, certaines polykystoses, certains kystes), le foie très rarement (hépatome) et exceptionnellement, des tumeurs affectant d'autres organes, capables par leur transformation maligne de sécréter des substances à activité érythropoïétique (hémangioblastome du cervelet, par exemple).

5.1.1.2. Anomalie primitive et clonale d'une cellule souche pluripotente

Elle a pour conséquences :

- une prolifération érythroblastique indépendante de la présence d'EPO, aboutissant à un excès d'hématies dans la circulation ;
- une prolifération associée, plus ou moins marquée, des lignées granulocytaire et mégacaryocytaire (mais parfois absente).

Il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif appelé polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez.

5.1.1.3. Physiopathologie commune à toute polyglobulie

L'augmentation du volume érythrocytaire total et l'encombrement cellulaire ainsi créé aboutit à une hyperviscosité sanguine corrélée à l'hématocrite (exponentielle au-delà de 60%) qui favorise le ralentissement circulatoire responsable à terme :

- d'une diminution du transport d'oxygène et de l'oxygénation tissulaire au niveau du cerveau surtout,
- d'un risque de thrombose : la stase est propice au développement d'un thrombus à partir de facteurs activés de la coagulation non entraînés, non éliminés par le flux sanguin ralenti.

L'augmentation du volume érythrocytaire total aboutit également à une distension du lit vasculaire au niveau des vaisseaux distaux, surtout capillaires et petits vaisseaux, dans les territoires cutanés et muqueux conduisant à un travail cardiaque accru.

5.1.1.4. Physiopathologie spécifique à la polyglobulie primitive

La polyglobulie primitive est liée dans plus de 90% des cas à la mutation du gène JAK2 dans un précurseur des lignées érythroïdes et plaquettaires. Le produit de ce gène est un élément essentiel de la cascade de signalisation intracellulaire de l'érythropoïétine. La mutation JAK2 V617F aboutit à l'activation de cette signalisation de manière constitutive dans les précurseurs des hématies et des plaquettes. L'activation des plaquettes est exacerbée par cette mutation d'où majoration du risque de thrombose, surtout en cas de thrombocytose associée. Dans ce cas, les thromboses s'expriment sous forme de :

- thrombose cérébrale (fréquente, c'est la complication à redouter),
- petits embols d'agrégats plaquettaires migrant dans les capillaires distaux, à l'origine de douleurs brutales des extrémités.

Le risque hémorragique est accru dans les polyglobulies primitives en cas de plaie cutanée ou muqueuse du fait de la distension capillaire et des anomalies fonctionnelles plaquettaires.

La splénomégalie est fréquemment retrouvée, à l'instar des syndromes myéloprolifératifs, quand la rate devient le siège d'une érythropoïèse ectopique.

5.1.2. Signes cliniques

5.1.2.1. Signes cliniques liés à la polyglobulie

L'érythrose, c'est-à-dire la couleur rouge des tissus, est liée à l'association de la concentration accrue en hémoglobine et de l'augmentation du volume sanguin total. Elle doit être observée au niveau des localisations suivantes :

- la peau : sur les parties découvertes, c'est-à-dire le visage, les oreilles, le cou, la face palmaire des mains,
- les muqueuses : la conjonctive oculaire est injectée, la langue, le palais, le pharynx surtout qui prend une couleur carminée.

Il est important de noter que l'intensité de l'érythrose n'est pas corrélée à l'hématocrite et il faut différencier l'érythrose de la couperose avec son fin réticulé de petits vaisseaux et de la "trogne enluminée" de l'alcoolique.

5.1.2.2. Signes cliniques liés à l'hypoxie

L'érythrose se double de cyanose dans les cas de désaturation majeure en oxygène.

5.1.2.3. Signes cliniques liés à l'hyperviscosité

Ces signes sont souvent regroupés sous le terme de signes fonctionnels "neurosensoriels". Ces signes peuvent être :

- cérébraux à titre d'asthénie, de céphalées, d'acouphènes, de mouches volantes, de vertiges représentant de fréquents signes d'appel d'une polyglobulie ;
- périphériques comme des paresthésies des extrémités (fourmillements des doigts).

5.1.2.3. Signes cliniques liés à la distension vasculaire

Il justifie l'examen du fond d'œil. Les veines y sont dilatées et la rétine sombre.

5.1.2.4. Signes cliniques spécifiques à la polyglobulie primitive

- douleurs de type érythroméalgique au niveau des orteils à type de brûlure ou de striction, calmées pour deux ou trois jours par de petites doses d'aspirine, ce qui laisse supposer qu'il s'agit bien d'embols d'agrégats plaquettaires ;
- prurit au contact de la chaleur ou de l'eau (mécanisme inconnu) ;
- splénomégalie dans 75% des cas.

5.1.2.5. Signes cliniques spécifiques des polyglobulies secondaires à une hypoxie sanguine majeure

- cyanose de couleur violacée liée à l'excès de déoxyhémoglobine, touchant la peau et les muqueuses (lèvres) d'où le nom de "maladie bleue" dans son expression extrême,
- hippocratisme digital, c'est-à-dire déformation des doigts en "baguettes de tambour".

5.1.2.6. Signes cliniques spécifiques des autres causes de polyglobulie

On peut rencontrer selon l'organe en cause :

- une hépatomégalie,
- un gros rein,
- un syndrome cérébelleux.

5.1.3. Signes biologiques

5.1.3.1. Signes biologiques communs à toutes les polyglobulies

5.1.3.1.1. Dépistage

L'hématocrite est le critère le plus utilisé pour réaliser le dépistage des polyglobulies, étant le reflet le plus proche de l'augmentation de la masse sanguine et de ses conséquences.

- Homme : Hématocrite > 54% ;
- Femme : Hématocrite > 47%.

5.1.3.1.2. Confirmation

Le diagnostic repose historiquement sur la mesure isotopique de la masse sanguine totale : le volume globulaire total est augmenté de plus de 20 % de la valeur théorique, soit > 36 ml/kg chez l'homme et > 32 ml/kg chez la femme. Cet élément permet de différencier les polyglobulies vraies des polyglobulies relatives liées avec une diminution du volume plasmatique.

La confirmation d'une polyglobulie primitive peut être également apportée par la présence de la mutation JAK2 V617F (voir ci-dessous).

5.1.3.2. Signes biologiques spécifiques à l'étiologie

5.1.3.2.1. Mutation JAK2 V617F

Récemment, une mutation unique de l'enzyme à activité tyrosine kinase JAK2 a été identifiée dans des syndromes myéloprolifératifs dont la polyglobulie primitive, la myélofibrose idiopathique et la thrombocytémie essentielle. Cette mutation remplace au niveau de l'acide aminé 617 de JAK2 une valine par une phénylalanine (mutation V617F) et est associée fréquemment à une perte d'hétérozygotie du chromosome 9 sur lequel se trouve ce gène. La mutation V617F de JAK2 aboutit à une activation constitutive de la voie d'activation passant par le récepteur de l'érythropoïétine. Cette mutation est retrouvée principalement dans les polyglobulies primitives (incidence de l'ordre de 95 %), mais est également détectée dans la moitié des myélofibroses et des thrombocytémies essentielles. Le diagnostic de cette mutation est exclusivement moléculaire. La recherche de cette mutation est devenue la porte d'entrée des investigations des polyglobulies remplaçant la mesure isotopique de la masse sanguine totale faite *in vivo* tandis que la recherche de la mutation se fait *in vitro* sur le sang.

5.1.3.2.2. Biopsie médullaire

Une augmentation des 3 lignées myéloïdes à l'hémogramme (GR, GB, Pq) est en faveur d'une polyglobulie primitive mais n'est ni spécifique (l'infection chronique pouvant entraîner hyperleucocytose et hyperthrombocytose et l'insuffisance respiratoire chronique pouvant augmenter son activité médullaire pour compenser), ni constante (des formes d'érythrocytose isolée de la maladie de Vaquez existent).

5.1.3.2.3. Gaz du sang

Une SaO₂ < 92% oriente vers une polyglobulie par hypoxie sanguine.

5.2. Thrombocytose

5.2.1. Physiopathologie

Une thrombocytose (ou hyperplaquettose) est définie par un chiffre de plaquettes en général supérieur à 450 G/L. La valeur seuil est mal définie du fait d'un chevauchement du nombre de plaquettes en physiologie et dans les conditions pathologiques. Des seuils de 400 ou 500 G/L sont parfois utilisés. La thrombocytose entraîne un risque de thromboses. Le risque hémorragique n'est important que pour des chiffres de plaquettes très élevés, supérieur à 1.000 G/L. En règle générale, absence de complications thrombotiques dans les thrombocytoses réactionnelles < 1.000 G/L.

5.2.1.1. Thrombocytoses secondaires

Elles sont réactionnelles, transitoires, fréquentes, le plus souvent modérées (<1.000 G/L). Les causes de ces thrombocytoses secondaires sont variées, de mécanisme plus ou moins clair, et parfois associées chez un même patient :

- Absence de rate (splénectomie surtout, asplénie rare); la présence de corps de Jolly sur le frottis sanguin constitue un fort argument en faveur de cette hypothèse. Dans les heures qui suivent une splénectomie, quelle qu'en soit la cause, le nombre des plaquettes tend à s'élever pour atteindre un maximum qui peut dépasser 1.000 G/L en une semaine et régresser en un à deux mois. Il reste parfois élevé de manière permanente, aux alentours de 500 à 700 G/L, surtout lorsque persiste une cause de stimulation myéloïde, comme une anémie hémolytique non guérie par la splénectomie. Il est rare que des chiffres plus élevés persistent, posant le problème d'une thérapeutique spécifique. Pendant la phase de thrombocytose précoce après la splénectomie, il est prudent de prévenir les thromboses par des antiagrégants plaquettaires. Le syndrome d'asplénie, constitutionnel ou acquis (thromboses spléniques répétées) peut s'accompagner d'une thrombocytose permanente souvent élevée.
- Carence martiale, quelle qu'en soit l'étiologie.
- Maladies inflammatoires (connectivite, polyarthrite rhumatoïde...). Dépassant rarement 800 G/L, elles se voient au cours de diverses maladies infectieuses et de syndromes inflammatoires. Elles sont généralement associées à une polynucléose neutrophile.
- Cancer. Elles sont assez fréquentes, généralement modérées, Elles se rencontreraient plus particulièrement au cours de cancers broncho-pulmonaires. Elles sont pratiquement toujours expliquées par le syndrome inflammatoire associé au cancer.
- Hémolyses importantes et hémorragies aiguës, où la thrombocytose est directement liée à la régénération médullaire.
- Corticothérapies prolongées.
- Thrombocytoses de rebond à la suite du traitement d'une thrombopénie périphérique ou d'une stimulation médullaire franche (hémorragies abondantes, anémie hémolytique aiguë ou chronique, facteurs de croissance).

5.2.1.2. Thrombocytoses primitives

Ces thrombocytoses "essentiels", primitives, chroniques, plus rares et habituellement plus élevées (jusqu'à 2.000 G/L) avec risque thrombotique accru sont la conséquence d'un syndrome myéloprolifératif, plus rarement d'un syndrome myélodysplasique.

- Thrombocytémie essentielle (TE), en premier,

La thrombocytémie essentielle est associée à la mutation de JAK2 V617F dans la moitié de ces cas et du récepteur de la thrombopoïétine MPL au niveau du tryptophane 515 dans 5% des cas.

- Autres syndromes myéloprolifératifs comme la leucémie myéloïde chronique, la polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) et la myélofibrose primitive.
- Certains syndromes myélodysplasiques (anémies sidéroblastiques, syndrome 5q-).

5.2.2. Signes cliniques

La principale conséquence des thrombocytoses permanentes est l'augmentation de risque de thromboses dû à la formation d'agrégats plaquettaires dans la circulation. Le risque devient très important au-dessus de 1.000 G/L. Les complications vasculaires, thrombotiques et hémorragiques représentent les causes principales de morbidité et de mortalité de la thrombocytémie.

5.2.2.1. Manifestations vasculaires

Les manifestations cliniques les plus caractéristiques sont les manifestations vasculaires. Il s'agit tantôt de manifestations vasculaires intéressant la microcirculation, tantôt de thromboses qui peuvent survenir dans les territoires artériels ou veineux.

Les accidents ischémiques transitoires sont liés à une obstruction passagère de la microcirculation, due à une activation in vivo des plaquettes à l'intérieur des artéριοles. Parmi ces accidents, ceux qui sont observés au niveau des extrémités des membres, nommés érythromélgie, méritent une mention toute particulière. Observés au niveau des orteils, plus rarement des doigts, ils sont caractérisés par une douleur, une sensation de brûlure, une augmentation de la chaleur locale et une modification de la couleur cutanée survenant dans le même territoire que la douleur et prédominant à la plante des pieds ou à la pulpe des orteils. Ces manifestations sont très souvent unilatérales ou prédominant au moins d'un côté.

A l'inverse, la rougeur pommelée peut faire place à une érythrocyanose puis à une zone de nécrose, le plus souvent limitée. Elle peut à l'inverse aboutir à la gangrène plus ou moins limitée d'un orteil. Ces manifestations ischémiques transitoires sont susceptibles de frapper d'autres territoires artériels, mésentériques (angor du grêle) ou vasculaires cérébraux. Il s'agit toujours d'accidents à début brutal, réversibles, durant quelques secondes à quelques minutes. Il s'agit tantôt de manifestations ne comportant pas de signes évidents de localisation : troubles de l'équilibre, dysarthrie, obscurcissement bilatéral de la vue. L'existence de crises convulsives a également été signalée. Il peut s'agir au contraire de manifestations localisées : mono- ou hémiparésie, troubles oculaires unilatéraux transitoires, amaurose, scotome scintillant, accès de diplopie.

5.2.2.2. Manifestations thrombotiques

Les manifestations thrombotiques proprement dites survenant dans les territoires artériels posent un autre type de problème en raison de la mise en jeu du pronostic vital, parfois dans l'immédiat, et du risque de séquelles graves à long terme. Il s'agit de thromboses pouvant intéresser les territoires coronaires, causes

d'infarctus du myocarde survenant parfois chez des individus jeunes sans facteur de risque ou responsables d'un angor instable. Elles peuvent intéresser les territoires cérébraux, responsables d'accidents vasculaires irréversibles. L'association d'une thrombocytemie essentielle à l'obstruction d'une artère carotidienne, la survenue de thromboses dans les territoires des artères périphériques, sont possibles.

Les thromboses veineuses sont plus rares. Elles sont superficielles ou profondes, alors sources d'embolie pulmonaire. Certaines localisations méritent une mention particulière : thrombose des corps caverneux avec priapisme, thrombophlébite cérébrale ou thrombose du sinus longitudinal supérieur avec céphalées et œdème papillaire chronique, surtout thrombose survenant dans les territoires splanchniques. Le syndrome de Budd-Chiari en constitue l'expression la plus caricaturale (lui-aussi associé dans la moitié des cas à la mutation JAK2 V617F). Il peut aussi s'agir de thrombose porte. Les syndromes myéloprolifératifs jouent, dans l'étiologie de l'obstruction des veines sus-hépatiques, un rôle prédominant une fois éliminées les autres grandes étiologies, tels une hémoglobinurie paroxystique nocturne ou un syndrome des antiphospholipides. La thrombocytemie y joue un rôle au même titre que la polyglobulie. Dans la moitié des cas, ce syndrome myéloprolifératif est latent, c'est-à-dire dépourvu des critères biologiques habituels.

5.2.2.3. Manifestations hémorragiques

Les hémorragies sont observées plus volontiers pour des chiffres très élevés de plaquettes (> 1.000-G/L). Les hémorragies spontanées sont le plus souvent cutanéomuqueuses et modérées : épistaxis, gingivorragies, ecchymoses. Les hémarthroses, les hématomes musculaires et les pétéchies sont pratiquement inconnus. Les hémorragies digestives sont parfois abondantes et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Leur exploration fibroscopique et coloscopique n'apportent généralement aucune explication satisfaisante sur l'origine du saignement. Elles peuvent être occultes, responsables d'anémie hypochrome hyposidérémique.

5.2.2.4. Signes spécifiques à la thrombocytemie essentielle

Il existe inconstamment une splénomégalie.

5.2.3. Signes biologiques

La thrombocytose est définie par une numération plaquettaire > 450 G/L (500 G/L pour certains : il existe des sujets normaux à un taux compris entre 450 et 500, ce qui n'est plus le cas au-dessus de 500). Les causes les plus fréquentes, même avec un niveau de plaquettes très élevé sont les thrombocytoses réactionnelles (88% avec 12% de syndromes myéloprolifératifs dans une série avec des plaquettes supérieures à 500 G/L et 82% avec 14% de syndromes myéloprolifératifs dans une série avec des plaquettes supérieures à 1.000 G/L).

5.3. Hyperleucocytose

Il s'agit d'une augmentation du nombre de GB au-dessus des valeurs normales pour l'âge, le sexe et l'état physiologique. L'hyperleucocytose peut-être plus ou moins importante (12-15 G/L jusqu'à 200-300 G/L) et doit bien entendu être interprétée avec les données de la formule. Elle peut être réactionnelle, bénigne (ex : hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile en réaction à une infection bactérienne) ou au contraire maligne (ex : hyperleucocytose avec blastes circulants dans le cadre d'une leucémie aiguë).

5.4. Polynucléose neutrophile

Elle correspond à un nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) > 7 G/L. Elle s'accompagne le plus souvent mais pas toujours d'une hyperleucocytose.

5.1.1. Physiopathologie

Dans certains cas, la polynucléose est physiologique et peut atteindre 15-20 G/L chez le nouveau-né dans la première semaine de vie et les prématurés, 9-15 G/L au cours du dernier trimestre de la grossesse, 9-12 G/L chez tout individu après un effort physique ou en période post-prandiale.

5.1.1.1. Polynucléose réactionnelle

Elle est l'expression d'un processus pathologique plus ou moins évident

- soit par mobilisation du pool marginé ou du pool médullaire de réserve, sous l'effet de certains stimuli : effort physique, adrénaline, hydrocortisone, endotoxines bactériennes, fraction du complément (C3a).
- soit par stimulation de la granulopoïèse au cours des processus infectieux bactériens, des états inflammatoires et des nécroses tissulaires.

Le contexte peut-être évocateur :

- Infections bactériennes (abcès, angine, appendicite, panaris, infections génitales et urinaires). En pratique, les polynucléoses survenant dans le cadre d'une infection aiguë, en particulier fébrile sont généralement de diagnostic évident. La polynucléose neutrophile est d'ailleurs un élément important du diagnostic de certaines infections aiguës (appendicite, pneumonies,...). La myélémie (passage sanguin de formes jeunes médullaires de la différenciation granuleuse) est possible. L'infection peut-être localisée (abcès, angine, panaris, appendicite) ou généralisée (septicémie);
- Maladie inflammatoire évolutive (polyarthrite rhumatoïde,...) ;
- Réaction allergique aiguë ;
- Nécrose tissulaire (infarctus du myocarde, pancréatite aiguë,...) ;
- Hémorragie ou hémolyse importantes ;
- Cancer ou maladie de Hodgkin évolués et connus ;
- Traitement par le lithium ou les corticoïdes ;
- Exposition au benzol et aux irradiations (métiers à risque) ;
- Tabagisme (> 15 cigarettes/jour). C'est une cause très fréquente, surtout chez les sujets qui inhalent la fumée. La polynucléose est fréquente pour une consommation supérieure à 15-20 cigarettes par jour. Elle reste en principe modérée. Elle cesse en 3 à 6 semaines à l'arrêt du tabac.

En l'absence de contexte évocateur, il faut rechercher un syndrome inflammatoire. L'augmentation de la VS, de la CRP, du fibrinogène pousse à rechercher une tumeur ou une infection profonde mais une infection latente peut s'accompagner d'une VS normale. Il existe de rares polynucléoses congénitales.

5.1.1.2. Polynucléose primitive

Elle correspond à la polynucléose neutrophile d'un syndrome myéloprolifératif. Cette situation où seuls les PNN seraient augmentés est rare. L'augmentation du nombre de PNN est généralement accompagnée de cellules granulocytaires immatures (myélémie).

Elle est retrouvée principalement dans la leucémie myéloïde chronique, des syndromes myéloprolifératifs / dysplasiques comme la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) de l'adulte et d'autres syndromes myéloprolifératifs.

5.1.2. Signes cliniques

Les principaux critères d'investigation des polynucléoses sont :

- l'âge (jusqu'à 20 G/L PNN chez le nouveau né) ;
- les circonstances d'apparition (jusqu'à 20 G/L PNN dans la 2ème moitié de la grossesse, après un traumatisme, une hémorragie ou une hémolyse aiguë) ;
- la fièvre (une infection bactérienne entraîne une polynucléose pouvant atteindre parfois 40 à 50 G/L) ;
- les douleurs (abcès, angine, appendicite, maladies inflammatoires, rhumatismales, RAA, infarctus du myocarde, pancréatite) ;
- les habitudes de vie (tabagisme) ;
- le métier (intoxication au benzol, radiations) ;
- les médicaments (corticoïdes, lithium).

5.1.3. Signes biologiques

Il est important d'établir si la polynucléose est isolée ou associée :

- à d'autres anomalies numériques et/ou qualitatives de l'hémogramme (myélémie...) et des plaquettes,
- à des signes biologiques d'inflammation (VS accélérée, CRP augmentée...) dans les infections chroniques et les cancers.

En l'absence de contexte évocateur, une polynucléose doit faire évoquer avant tout une infection bactérienne localisée ou généralisée (septicémie), plus volontiers aiguë mais aussi chronique. Il s'agit parfois d'un foyer «caché» nécessitant des investigations complémentaires plus ou moins complexes.

5.4. Hyperéosinophilie

Augmentation du nombre de polynucléaires éosinophiles (PNEo) circulants au-dessus de 0,5 G/L (vérifiée sur plusieurs numérations) quel que soit le pourcentage dans la formule sanguine.

5.4.1. Physiopathologie

Les principales causes sont les dermatoses prurigènes, les helminthiases et les allergies. On parle d'hyperéosinophilie "modérée" entre 0,5 et 1,5 G/L et d'hyperéosinophilie "majeure" au-delà de 1,5 G/L. Lorsqu'elle n'est pas très importante, elle ne constitue qu'un signe biologique, sans conséquence pathologique, dont l'intérêt est d'orienter le diagnostic. Dans certains cas, très rares, les PNEo en très grand nombre (plusieurs milliers), peuvent provoquer des lésions endothéliales vasculaires et tissulaires par toxicité des enzymes protéolytiques et des protéines contenues dans les granulations des polynucléaires éosinophiles. Les manifestations peuvent être cutanées, pulmonaires, neurologiques, cardiaques...

Le plus souvent, l'hyperéosinophilie sanguine (HES) est réactionnelle à :

- une parasitose, en soulignant que toute parasitose décelée n'explique pas l'hyperéosinophilie : seuls les vers peuvent être considérés comme responsables ; les protozoaires (amibe, plasmodium...) ne provoquent pas d'hyperéosinophilie (sauf toxoplasme : HES modérée et inconstante). Chez un sujet n'ayant jamais

quitté l'Europe, on recherchera les signes d'une ascaridose, oxyurose (surtout chez l'enfant), distomatose, hydatidose, infestation par le ténia et les larva migrans (surtout *Toxocara canis*). Chez un sujet ayant séjourné aux Antilles : bilharziose intestinale, anguillulose, ankylostomiase et filariose. Chez un sujet ayant séjourné en Afrique noire, en plus des diagnostics précédents, penser à la bilharziose urinaire et à l'onchocercose. Chez un sujet ayant séjourné en Afrique du nord, en plus des diagnostics européens, penser à la bilharziose urinaire et à l'échinococcose. Chez un sujet ayant séjourné en Asie, on évoquera surtout la distomatose et les filarioses.

- une affection allergique : asthme, rhinites et trachéo-bronchites allergiques, urticaire, allergie médicamenteuse (pénicilline, iode...).
- une affection cutanée : pemphigus, dermatite herpétiforme, eczéma, psoriasis, mycosis fungoïde.
- une infection : scarlatine, érythème multiforme.
- une collagénose : périartérite noueuse, angéite.
- un cancer profond.

Parfois, elle est "primitive", élément constitutif d'une hémopathie maligne, certaines leucémies aiguës (parfois l'hyper éosinophilie est uniquement médullaire) et syndromes myéloprolifératifs.

5.4.3. Valeur sémiologique

Une démarche méthodique d'investigation s'impose devant la découverte de toute hyperéosinophilie sanguine (PNEo > 0,5 G/L). L'anamnèse, le contexte clinico-biologique, mais aussi les caractéristiques de l'hyperéosinophilie (niveau, ancienneté, courbe évolutive) sont des éléments indispensables à l'enquête diagnostique. L'HES sanguine peut être associée à un nombre d'affections très varié. Elle peut n'être qu'un signe annexe ou représenter au contraire un élément caractéristique de la maladie (HES massive, HES persistante, dermatose, poumon à éosinophiles).

En raison de leur fréquence, les causes parasitaires, allergiques, médicamenteuses sont d'abord évoquées. L'hyperéosinophilie apparaît parfois au premier plan comme un élément caractéristique de la maladie (dermatoses, poumon éosinophile...). Dans d'autres circonstances, elle n'est qu'un signe associé à des affections très variées, parfois graves (maladies de système). Plus rarement, l'hyperéosinophilie ne s'accompagne d'aucun élément évocateur et l'enquête étiologique demeure infructueuse : syndrome d'hyperéosinophilie essentielle (SHE).

5.4.3.1. Hyperéosinophilies majeures (> 1,5 G/L)

La découverte d'une HES sanguine massive (> 1,5 G/L) isolée ou associée à des signes plus ou moins spécifiques doit d'abord faire rechercher une parasitose. En seconde intention, on évoque une hémopathie maligne sous-jacente ou un SHE.

5.4.3.1.1. Parasitoses tropicales et autochtones

Il s'agit le plus souvent d'helminthiases tissulaires, notamment digestives. Le diagnostic est confirmé par des examens complémentaires classiques (sérodiagnostic parasitaire réalisé à la phase précoce, examens répétés des selles réalisés à la phase d'état) ou plus spécifiques (examen endoscopique, biopsie...). La notion de séjour, même ancien, en zone d'endémie parasitaire, doit être recherchée. On peut différencier les parasitoses cosmopolites des parasitoses tropicales.

5.4.3.1.2. Hémopathies

Il n'est pas toujours aisé d'établir un lien entre une HES et le développement d'une hémopathie sous-jacente. L'HES est massive de manière inconstante.

L'HES peut être liée au clone malin dans les syndromes myéloprolifératifs, en particulier la rare leucémie à polynucléaires éosinophiles associée au réarrangement FIP1L1-PDGFR α , importante à diagnostiquer du fait de son extrême sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase comme l'imatinib. Une HES peut également être retrouvée dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) et la leucémie myélomonoocytaire chronique.

L'HES peut être réactionnelle comme dans la maladie de Hodgkin, les lymphomes malins non hodgkiniens et les lymphomes épidermotropes (syndrome de Sézary, mycosis fungoïdes) ou pléïomorphes.

5.4.3.1.3. Syndrome hyperéosinophilique idiopathique ou essentiel (SHE)

Dans certaines circonstances, l'enquête étiologique demeure infructueuse devant une HES sanguine massive. La situation devient préoccupante lorsque celle-ci reste élevée et persiste. Certains signes associés à l'HES chronique (hépatomégalie, splénomégalie, anémie, thrombopénie...) incitent à évoquer une hémopathie (syndrome myéloprolifératif, myélodysplasique), mais cette hypothèse ne peut être confirmée, ni par l'évolution clinique, ni par les résultats d'examens spécialisés.

Ce syndrome est défini par :

- une éosinophilie supérieure à 1,5 G/L ;
- persistant plus de 6 mois ;
- sans étiologie apparente ;
- avec lésions viscérales : fibrose endomyocardique, infiltrat pulmonaire ou localisations digestives à éosinophiles.

Certains cas se rapprochent de syndromes myéloprolifératifs, d'autres qui comportent élévation des IgE et angioedèmes sont plus bénins et sensibles aux corticoïdes. Le caractère d'entité pathologique attribué au SHE est, en fait, discutable en raison d'une expression clinique et de modalités évolutives très variables. C'est un diagnostic d'exclusion qui ne peut être évoqué qu'après une enquête étiologique rigoureuse. Ce syndrome est marqué par une nette prédominance masculine (80 %) avec un âge de survenue situé habituellement entre 20 et 50 ans.

5.4.3.2. Hyperéosinophilies modérées (0,5-1,5 G/L)

5.4.3.2.1. Parasitoses autochtones

Les principales causes sont les infections par les oxyures, le ténia, l'anisakis, l'échinocoque ou le trichocéphale. Les examens complémentaires (Scotch®-test, sérologie, examen des selles à la recherche d'oeufs ou d'anneaux...) contribuent souvent à orienter ou à confirmer le diagnostic.

5.4.3.2.2. Allergie

Le contexte est souvent très évocateur dans les maladies allergiques (notion de terrain atopique). L'HES est la conséquence d'une réaction d'hypersensibilité à différents allergènes (pollens, acariens, moisissures, phanères d'animaux, médicaments comme les β -lactamines...). L'HES sanguine est souvent modérée et fluctuante. En revanche, on peut noter l'afflux de PNEo dans certains tissus (muqueuse nasale, conjonctivale, bronchique, peau...) induisant des signes spécifiques (rhinite, conjonctivite, asthme, dermatite atopique, urticaire...).

5.4.3.2.3. Médicaments et toxiques

Une cause médicamenteuse doit être recherchée, de principe, devant toute HES sanguine. Le plus souvent, l'enquête est délicate et l'implication d'un médicament difficile à établir (liste non limitative : anti-infectieux, AINS, psychotropes, hypoglycémisants, anticoagulants...). Les mécanismes en cause sont variés et ne dépendent pas tous d'un processus allergique. C'est le plus souvent l'arrêt du traitement qui permet de confirmer l'origine médicamenteuse de l'HES.

Une HES peut aussi s'observer chez des sujets dialysés (emploi de membrane de cuprophane ou utilisation de formaldéhyde pour la stérilisation), ou après splénectomie ou radiothérapie.

Des intoxications chroniques peuvent aussi entraîner une HES (sulfate de cuivre, vapeur de mercure, benzène, huile toxique...).

5.4.3.2.4. Cancers

Une HES peut révéler l'existence d'un processus oncogène secondaire à la production de cytokines par le clone malin ou à un processus réactionnel lié au développement de la tumeur.

5.4.3.2.5. Maladies de système

L'HES peut n'être qu'un signe associé qui s'intègre dans un contexte de maladies de système. Dans ces circonstances, d'autres manifestations clinico biologiques apparaissent souvent au premier plan (syndrome inflammatoire, signes d'atteintes viscérales...) comme la périartérite noueuse, l'angéite de Churg et Strauss (dans ce cas, l'HES peut être massive, > 5 G/L) et la fasciite à éosinophiles (maladie de Schulman),

Dans les maladies auto-immunes, l'HES est rare, hormis le cas du pemphigus et de la pemphigoïde bulleuse.

5.4.3.2.6. Déficits immunitaires

L'HES peut accompagner les syndromes de Wiskott-Aldrich, de Job (hyperIgE) et d'Omenn.

5.4.3.2.7. Divers

- Radiothérapie, brûlures étendues.
- Maladie de Crohn, de Whipple, rectocolite hémorragique.
- Splénectomie.
- Maladie d'Addison.
- Infarctus du myocarde.

5.5. Basocytose

Les polynucléaires basophiles (PNB) sanguins sont peu nombreux chez le sujet normal (<0,1 G/L). On utilisera le terme de basocytose pour définir une élévation de leur nombre au-dessus de 0,1 G/L (à distinguer du terme basophilie qui traduit une nuance bleue du cytoplasme de cellules colorées au May-Grünwald-Giemsa sur frottis sanguin).

La basocytose est surtout observée au cours des syndromes myéloprolifératifs, avec un pourcentage des PNB qui reste < 5% dans la majorité des cas :

- rare dans la thrombocytémie essentielle ;
- fréquente mais discrète au cours de la polyglobulie primitive et de la myélofibrose primitive ;

- habituelle au cours de la leucémie myéloïde chronique (parfois associée à une hyper éosinophilie), dont elle est un élément important du diagnostic.

5.6. Monocytose

Elle correspond à un nombre de monocytes > 1 G/L.

5.6.1. Physiopathologie

5.6.1.1. Monocytose réactionnelle

Elle est retrouvée dans certaines maladies infectieuses bactériennes, virales ou parasitaires ou suite à une agranulocytose aiguë médicamenteuse où elle signe le démarrage d'une intense régénération granulocytaire.

5.6.1.2. Monocytose primitive

Dans ce cas, la monocytose est produite par un clone cellulaire malin en général médullaire dans de rares affections hématologiques, qu'elles soient aiguës ou chroniques (leucémies aiguës, leucémie myélo-monocytaire chronique).

5.6.2. Valeur sémiologique

Ici plus que jamais on s'attachera au contexte clinique, mais aussi biologique, avec le renfort que peut apporter la constatation d'autres anomalies hématologiques.

5.7. La lymphocytose

Elle correspond à une élévation du nombre absolu de lymphocytes > 4 G/L chez l'adulte et > 8 G/L chez l'enfant. La « lymphocytose relative », basée sur le pourcentage de lymphocytes dans la formule sanguine n'a aucun intérêt : il peut s'agir d'une hyperlymphocytose mais aussi d'une neutropénie et les deux problèmes sont entièrement différents.

Par ailleurs, il faut se rappeler que chez le jeune enfant le nombre de lymphocytes est nettement plus élevé physiologiquement, atteignant 6-7 G/L dans certains cas dans les deux premières années, et qu'il peut rester parfois supérieur à 4 G/L jusqu'à 8 à 10 ans.

5.7.1. Physiopathologie

La morphologie des cellules (normale ou non, avec présence ou non de cellules mononucléées hyperbasophiles) est fondamentale pour l'orientation du diagnostic.

5.7.1.1. Lymphocytose réactionnelle

La lymphocytose réactionnelle ne fait qu'exprimer un processus de défense de l'organisme entraînant une multiplication et une mobilisation des lymphocytes. Pour le biologiste, cet état réactionnel s'exprime par un polymorphisme de ces cellules (plus ou moins grandes, plus ou moins basophiles).

5.7.1.1.1. Infections

Cause presque exclusive des lymphocytoses de l'enfant

Maladie de Carl Smith

Lymphocytose infectieuse aiguë bénigne de l'enfant et du jeune adulte, dans un contexte infectieux de type viral (rhino-pharyngite, gastro-entérite...). La lymphocytose est rarement > à 50 G/L.

Syndrome mononucléosique

Lymphocytose souvent modérée, parfois élevée (> 20 G/L), polymorphe, avec co-existence de lymphocytes normaux, lymphocytes à grains, lymphocytes hyperbasophiles, grandes cellules mononucléées à cytoplasme hyperbasophile (« CMHB », il s'agit de lymphocytes T en réaction immune contre différents antigènes), lymphoplasmocytes, plasmocytes, quelques cellules d'aspect " blastique ". Les étiologies sont la mononucléose infectieuse (primoinfection à EBV = mononucléose infectieuse), l'infection à CMV, la rubéole (nombreux plasmocytes), la toxoplasmose, les oreillons, la rougeole, la varicelle et plus rarement primoinfection à VIH, hépatites virales, herpès. Attention, ne pas confondre syndrome mononucléosique et monocytose.

Coqueluche

Toux et contexte (enfant non vacciné)

Lymphocytose élevée (15 à 30 G/L, parfois >100 !) avec petits lymphocytes matures, parfois clivés.

Autres infections bactériennes (rarement en cause)

Syphilis, rickettsioses, tuberculose...

5.7.1.1.2. Thyrotoxicose5.7.1.1.3. Maladies auto-immunes

Lupus, polyarthrite rhumatoïde

5.7.1.2. Syndromes lymphoprolifératifs

Les syndromes lymphoprolifératifs sont des proliférations malignes de lymphocytes tumoraux à partir du tissu lymphoïde (ganglions, rate, amygdales, moelle osseuse, plaques de Peyer...). Le terme regroupe plusieurs types de maladies, d'évolution chronique, plus ou moins agressive. La cytologie des lymphocytes permet une orientation du diagnostic confirmé par l'immunophénotypage de ces cellules.

Ce sont les étiologies dominantes des lymphocytoses de l'adulte. Le clone lymphocytaire engendre le plus souvent des cellules dont les propriétés d'immunocompétence sont altérées. Le déficit immunitaire se traduit par des infections répétées.

Le développement d'un clone cellulaire peut avoir comme point de départ la moelle osseuse ou le système lymphoïde (ganglion, rate, formations lymphoïdes autres). Une immunoglobuline monoclonale, le plus souvent IgM, est associée dans 10% des cas. Une auto-immunisation, généralement anti-érythrocytaire, avec ou sans anémie hémolytique et avec test de Coombs positif existe dans 10 à 25% des cas.

Ces affections apparaissent surtout chez les sujets âgés (au delà de 55 ans). La plus fréquente est la leucémie lymphoïde chronique (LLC). Toute lymphocytose de l'adulte qui persiste 2 mois sans régresser est très vraisemblablement une leucémie lymphoïde chronique.

5.7.1.2.1. Leucémie lymphoïde chronique

La LLC est une prolifération maligne de lymphocytes ayant le plus souvent la morphologie du petit lymphocyte. C'est une pathologie fréquente (1 nouveau cas par an pour 30.000 habitants) surtout après 60 ans. Il s'agit d'une prolifération monoclonale B dans 95% des cas exprimant des chaînes μ et CD19+, CD20+, CD5+ (marqueur T aberrant) et CD23+.

Le diagnostic est très habituellement celui d'une hyper-lymphocytose. Noter qu'elle est rare avant 40 ans, n'existe pas chez l'enfant, et qu'elle est exceptionnelle en Extrême-Orient.

La splénomégalie est inconstante. Plus rarement, on trouve une hépatomégalie, des tumeurs amygdaliennes ou salivaires, voire cutanées, digestives, ou pulmonaires. L'examen clinique est souvent tout à fait normal.

L'aspect morphologique des cellules (monomorphe) et leur immunophénotypage sont essentiels.

5.7.1.2.2. Maladie de Waldenström (ou lymphome lymphoplasmocytaire)

C'est une prolifération maligne monoclonale de lymphocytes B qui évoluent jusqu'aux plasmocytes, et sont responsables de la sécrétion dans le sérum d'une IgM monoclonale. Les lymphocytes sont CD10+, CD20+, CD5+, CD38+. C'est une affection rare, qui représente environ 2% des hémopathies malignes. L'envahissement lymphoïde de la moelle est la principale particularité hématologique, avec des lymphocytes, des plasmocytes, des « lymphoplasmocytes » très basophiles, et souvent des mastocytes. La macroglobulinémie monoclonale peut être soupçonnée devant la présence de rouleaux érythrocytaires sur frottis sanguin et une très forte accélération de la vitesse de sédimentation. L'électrophorèse du sérum met en évidence un pic, habituellement situé dans la zone des gammaglobulines, et l'immunofixation montre qu'il s'agit d'une IgM monoclonale.

5.7.1.2.3. Leucémie à tricholeucocytes

La leucémie à tricholeucocytes est une variante rare d'hémopathie chronique médullaire à cellule B dont le diagnostic est essentiellement morphologique. La cellule leucémique est un lymphocyte avec de nombreuses projections cytoplasmiques lui donnant un aspect chevelu. Elle est FMC7+, CD5-, à la différence des LLC. Le diagnostic est d'autant plus important que cette maladie bénéficie de traitements nouveaux spectaculairement efficaces.

Elle se traduit par une splénomégalie inconstante parfois volumineuse, rarement des adénopathies, de fréquentes infections sévères et récidivantes, parfois des vascularites ou des manifestations articulaires.

L'hémogramme montre une pancytopénie et particulièrement l'association neutropénie - monocytopénie. L'anémie est souvent majorée par une hémodilution. Les tricholeucocytes sont en nombre variable dans le sang,. La moelle est le siège d'une infiltration de tricholeucocytes plus ou moins importante associée à une fibrose qui explique la fréquente pauvreté du myélogramme.

5.7.1.2.4. Phases leucémiques des lymphomes à petites cellules

Parfois dits « indolents », ces lymphomes sont d'évolution lente mais progressive et la chimiothérapie n'en permet habituellement pas la guérison.

Lymphome folliculaire

Les lymphomes folliculaires représentent plus de 20% des LNH. Ils se traduisent par des adénopathies superficielles et/ou profondes avec une fréquente infiltration médullaire. L'architecture du ganglion est folliculaire, avec des cellules centroblastiques et centrocytiques comme dans un centre germinatif normal. Il

existe généralement une translocation t(14;18) qui transfère le gène *BCL2* du chromosome 18 vers la région des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines sur le chromosome 14, d'où une hyper-expression de la protéine BCL2 et une résistance à l'apoptose.

Lymphomes lymphocytiques

Les lymphomes lymphocytiques à petits lymphocytes ont une évolution spontanée longue (plus de 10 ans) comparable à celle d'une LLC, avec une évolution plus fréquente vers une transformation en lymphome à grandes cellules, comme dans le syndrome de Richter.

Lymphomes du manteau

Les lymphomes du manteau sont habituellement disséminés avec polyadénopathies, splénomégalie, atteinte médullaire, amygdalienne, voire colique réalisant l'aspect d'une polypose. Ils ont longtemps été considérés comme des lymphomes à petites cellules de bon pronostic. En fait, le pronostic est sévère avec un taux de survie à 5 ans de 25%, d'où l'importance de les reconnaître sur des arguments précis.

5.7.2. Signes cliniques

Pour l'interprétation d'une lymphocytose pathologique, il faut faire intervenir :

- l'âge (les lymphocytoses réactionnelles sont plus fréquentes dans l'enfance ou l'adolescence où n'existent pas de lymphocytoses prolifératives),
- la fièvre,
- les douleurs (angine...),
- l'état des organes hématopoïétiques (ganglions, rate, foie, amygdales).

5.7.3. Signes biologiques

Pour l'interprétation d'une lymphocytose pathologique, il faut faire intervenir :

- la valeur absolue de la lymphocytose (discrète, moyenne ou très marquée),
- la morphologie des cellules (normale ou non),
- la notion d'hyperbasophilie des lymphocytes et l'association de cellules mononucléées hyperbasophiles définissant un syndrome mononucléosique.,
- l'immunophénotypage des cellules, qui complète l'étude morphologique et joue un rôle décisif dans le diagnostic.

6. Présence de cellules habituellement absentes du sang

6.1. La blastose

La présence à l'hémogramme de (leuco)blastos signe une prolifération maligne monoclonale de cellules hématopoïétiques immatures. Certains critères morphologiques, cytochimiques et immunophénotypiques peuvent les apparenter aux premiers stades des progéniteurs myélo- ou lymphoblastiques.

Ces cellules sont incapables de se différencier et donc d'aboutir au terme d'une lignée, avec absence des stades intermédiaires entre les cellules blastiques malignes et les cellules mûres provenant des vestiges de la lignée normale (exemple, myéloblastes leucémiques et PNN) constituant le "hiatus leucémique", signe évocateur d'une leucémie aiguë. L'investigation à réaliser de manière urgente est l'étude de la moelle par ponction sternale.

6.2. La myélémie

Elle correspond à la présence dans le sang périphérique de cellules immatures de la lignée granulocytaire, normalement présentes exclusivement dans la moelle (métamyélocytes, myélocytes, voire promyélocytes). Elle peut être associée à la présence de cellules immatures de la lignée érythroblastique (érythroblastos acidophiles et polychromatophiles, essentiellement) ; on parle alors d'érythro-myélémie.

- Une myélémie modérée (jusqu'à 10-15%) accompagne les grandes polynucléoses neutrophiles réactionnelles : la stimulation médullaire intense (état infectieux grave, telle une septicémie, infection aiguë pulmonaire, intra péritonéale) entraîne une sortie médullaire plus rapide ;
- Une myélémie modérée et transitoire est fréquente après une hémorragie aiguë ou régénération d'agranulocytose ou récupération d'aplasie médullaire : la libération d'éléments du pool médullaire de maturation est plus précoce (« chasse médullaire ») ;
- Une myélémie modérée parfois accompagnée d'une érythroblastémie discrète accompagnent souvent les envahissements médullaires, notamment par cancers métastatiques ;
- Une myélémie apparaît lors d'une hématopoïèse ectopique intéressant soit la granulopoïèse seule, en particulier au niveau de la rate dans certains syndromes myéloprolifératifs, soit granulopoïèse et érythropoïèse dans la rate et le foie en cas de myélofibrose, pour donner une érythro-myélémie. Une hyperleucocytose importante avec splénomégalie doit faire penser à une leucémie myéloïde chronique. L'association d'une splénomégalie avec des hématies en larmes (dacryocytes) fait évoquer une myélofibrose primitive (splénomégalie myéloïde chronique). Dans une hématopoïèse ectopique, les mécanismes contrôlant la libération des cellules jeunes de la moelle vers le sang périphérique (diabase) sont altérés et les progéniteurs de différents stades peuvent avoir accès à la circulation. Une myélémie importante peut favoriser, du fait du volume élevé des cellules, une stase sanguine, propice à l'apparition d'une thrombose. L'étude d'une myélémie doit tenir compte conjointement :
 - du contexte clinique à la recherche d'un tableau clinique d'infection sévère ou de suppuration, de la constatation d'une splénomégalie, siège d'une éventuelle hématopoïèse ectopique,
 - du contexte biologique : importance et durée de la myélémie.

6.3. La plasmocytose

Elle correspond à la présence de plasmocytes dans le sang périphérique. Chez l'adulte, elle est toujours pathologique. Chez l'enfant, dans les premières années (jusqu'à 5/6 ans), la présence de quelques plasmocytes est normale (de l'ordre de 1 à 2 %). La plasmocytose peut être :

- réactionnelle à certaines affections virales (EBV, rubéole, hépatite virale). La plasmocytose, représente une modalité de réponse à certaines agressions (infections virales, en particulier). Elle est alors associée à une hyperlymphocytose.
- primitive : passage dans le sang d'un contingent élevé de plasmocytes d'origine médullaire monoclonale dans une forme très exceptionnelle de prolifération plasmocytaire maligne (phase leucémique du myélome multiple, habituellement strictement médullaire).

L'orientation diagnostique est réalisée par :

- le contexte clinique : âge, asthénie, éruption cutanée, état des organes hématopoïétiques.
- le contexte biologique : plasmocytose sanguine et discrète dans les plasmocytoses réactionnelles, associée à d'autres cellules atypiques (cellules mononucléées hyperbasophiles) dans certains syndromes mononucléosiques, accompagné d'un envahissement médullaire de plasmocytes et d'un pic monoclonal dans les formes malignes (myélome multiple),.

6.4. L'érythroblastose

Les érythroblastes, précurseurs de la lignée érythroblastique, sont normalement absents du sang. Leur présence dans le sang peut être isolée ou être associés à la myélémie (érythromyélie). On doit penser d'abord une hémolyse aiguë (régénération) ou à un envahissement médullaire (dans ce cas, il peut exister une leucopénie isolée ou associée à la diminution d'une autre lignée).

7. Anomalies de l'hémogramme associées à certaines situations physiologiques ou pathologiques

En l'absence de connaissance de ces situations, la découverte de ces anomalies doit conduire à les évoquer. Dans le cas contraire, la connaissance de ces situations doit permettre d'interpréter immédiatement l'anomalie. Ces notions doivent être connues pour éviter de passer à côté d'une pathologie évolutive ou de réaliser des investigations inutiles, source d'inquiétude pour le patient.

7.1. Grossesse

- L'anémie est fréquente au cours de la grossesse, il importe de distinguer la fausse anémie par hémodilution physiologique (augmentation du volume plasmatique supérieure à celle de l'Hb) à partir du second trimestre de la grossesse, des anémies vraies liées à la grossesse: microcytaires par déplétion martiale ou macrocytaires par carence en folates surtout chez les multipares.
- Il existe souvent une polynucléose neutrophile modérée, à n'affirmer qu'après s'être assuré de l'absence d'infection.
- Des thrombopénies modérées (supérieures à 100 G/L) peuvent être observées volontiers récidivantes à chaque grossesse, et disparaissant après l'accouchement. Elles n'entraînent pas de manifestations hémorragiques. Les thrombopénies plus importantes doivent faire rechercher une autre cause.

7.2. Cirrhose

L'anémie généralement macrocytaire et arégénérative est multifactorielle, elle peut associer:

- Une hémodilution (augmentation du volume plasmatique) ;
- Une carence vitaminique (folates) ;
- Une toxicité de l'alcool sur la moelle osseuse ;
- Un saignement gastro-intestinal occulte (ulcère, oesophagite, gastrite...) ;
- Une hyperhémolyse.

La neutropénie peut correspondre à:

- Un hypersplénisme (leucopénie sans modification de la formule leucocytaire) ;
- Une carence vitaminique (folates) avec hypersegmentation des PNN.

La thrombopénie où l'on retrouve les mécanismes précédents (hypersplénisme et carence vitaminique) mais peut être aussi secondaire à une CIVD.

Dans l'alcoolisme aigu, on peut retrouver des cytopénies régressant à l'arrêt de l'intoxication. Le mécanisme est essentiellement central (anémie sidéroblastique, neutropénie et thrombopénie), parfois périphérique (anémies hémolytiques avec acanthocytose).

7.3. Insuffisance rénale chronique

Une anémie normochrome, normocytaire ou légèrement macrocytaire, non régénérative, relativement bien tolérée, même à des valeurs de l'ordre de 6 g/dL, est un symptôme banal de l'insuffisance rénale dès que la

filtration glomérulaire atteint 40mL/min et ne justifie donc pas d'investigations complémentaires. Dans le cadre global de la prise en charge de l'insuffisance rénale, elle est traitée par l'érythropoïétine recombinante.

7.4. Insuffisance endocrinienne

L'hypothyroïdie est la principale cause endocrinienne d'anémie normochrome, normocytaire souvent, parfois macrocytaire (sans déficit vitaminique), toujours non régénérative. Elle reste modérée et disparaît à la correction du déficit hormonal.

Au cours de l'hyperthyroïdie, on peut observer une anémie discrètement microcytaire sans déficit en fer et assez fréquemment une neutropénie modérée.

L'insuffisance surrénalienne (Maladie d'Addison) s'accompagne d'une discrète anémie, normochrome, normocytaire, non régénérative.

L'insuffisance hypophysaire s'accompagne d'une anémie centrale, normochrome, normocytaire, non régénérative.

7.5. Syndrome inflammatoire

Au cours des syndromes inflammatoires chroniques (polyarthrites, collagénoses, angéites, abcès profonds, nécroses cutanées, cancers, infections virales chroniques...) ou plus aiguës mais intenses (infection bactérienne aiguë), différentes modifications de l'hémogramme peuvent être observées :

- une anémie normochrome, normocytaire arégénérative, qui peut devenir hypochrome microcytaire après quelques semaines. L'hyposidérémie avec capacité de fixation de la transferrine basse ou normale est caractéristique.
- une polynucléose neutrophile avec parfois myélémie.
- une thrombocytose généralement modérée, parfois importante (jusqu'à 1 000 G/L).

8. Adénopathies

8.1. Définition

Sous le terme d'adénopathie on désigne un ganglion lymphatique pathologique dont le caractère clinique le plus évident est l'hypertrophie (adénomégalie).

8.2. Rappel anatomique

Les ganglions sont des formations lymphoïdes "relais" branchées le long de la circulation lymphatique. Ils drainent la lymphe par le biais de plusieurs vaisseaux lymphatiques afférents pour la déverser dans des sinus sous capsulaires, intermédiaires, puis médullaires d'où elle quitte le ganglion par un vaisseau efférent. Les sinus bordent les cellules regroupées en follicules, en cordons ou disposées de façon diffuse. Ces cellules sont essentiellement des lymphocytes (B et T) et des macrophages. Ce tissu lymphoïde est aussi largement irrigué par du sang au moyen d'un dispositif vasculaire de type systémique : artère, capillaires et veine. Une capsule entoure le ganglion dont la taille est de 3 à 6 mm dans les conditions physiologiques. On estime à plusieurs centaines (500 à 1.000) le nombre total de ganglions de l'organisme, répartis entre les territoires superficiels et profonds.

8.3. Pathogénie

La double circulation intra-ganglionnaire, la nature et l'organisation cellulaires de cette formation, ses fonctions dans les processus immunitaires impliquent les ganglions dans de nombreuses situations pathologiques.

Schématiquement, une adénopathie correspond à :

- une hypertrophie réactionnelle à :
 - . une infection bactérienne localisée au territoire drainé :
 - lorsqu'elle est aiguë, à pyogènes (ex : adénopathie inguinale satellite d'une plaie infectée du pied) l'hypertrophie du ganglion associe des signes inflammatoires locaux avec douleur et, à un degré moindre, chaleur et rougeur.
 - lorsqu'elle est chronique (ex : adénopathie satellite d'un chancre syphilitique) les signes inflammatoires sont absents.
 - . une infection bactérienne générale chronique :
 - différentes localisations peuvent être observées (dont les ganglionnaires) ; c'est le cas de la tuberculose dont les adénopathies (satellites ou non) évoluent vers la fluctuation puis la fistulisation.
- une infection virale aiguë (rubéole, mononucléose infectieuse....)
- une infection virale chronique générale (SIDA)
- une infection parasitaire (toxoplasmose)
- des perturbations immunitaires (sarcoïdose)
- la prise de médicament (anticonvulsivants : hydantoïnes)
- des causes inconnues (adénopathies pseudo tumorales bénignes).
- une prolifération maligne clonale de cellules lymphoïdes à localisation ganglionnaire dans les lymphomes malins.

- un envahissement métastatique du ganglion lors de la dissémination d'un processus cancéreux, avec atteinte en premier du ganglion drainant le territoire touché ou d'une hémopathie maligne généralisée (leucémie aiguë). Dans les leucémies lymphoïdes chroniques, l'hypertrophie ganglionnaire correspond à un stade de la maladie où les lymphocytes circulants, produits en excès par une prolifération médullaire, s'accumulent dans les ganglions périphériques et profonds.

Pour l'étude sémiologique proprement dite, deux situations seront prises en considération : les adénopathies superficielles d'abord puis les adénopathies profondes.

8.4. Adénopathies superficielles

8.4.1. Signes d'appel

Dans la grande majorité des cas, le patient lui-même découvre par la vue et/ou le toucher, une tuméfaction sous-cutanée située dans une des aires d'examen clinique et va prendre l'avis de son médecin. Cependant, lorsqu'elle est indolente, elle peut être négligée et ne faire l'objet d'investigations diagnostiques qu'après un délai plus ou moins long ; ce qui peut être très préjudiciable. En effet pour les adénopathies chroniques des affections malignes un diagnostic précoce assure la mise en œuvre du traitement dans de meilleures conditions, en évitant ou en limitant l'extension du processus malin.

Parfois c'est le caractère douloureux spontané ou déclenché par les mouvements, la pression qui attire l'attention.

8.4.2. Interrogatoire

Il cherche :

- à préciser les modalités d'installation (par ex: succédant à une plaie cutanée, à une piqûre d'insecte plus ou moins évidente),
- à juger de l'évolution (augmentation progressive de volume, volume stable ou en voie de diminution),
- les éléments marquants du contexte dans lequel peut s'intégrer cette anomalie : signes généraux éventuels avec fièvre, asthénie marquée, anorexie, amaigrissement, sueurs et/ou signes fonctionnels sous forme de douleur, de gêne fonctionnelle ou de compression que peut entraîner l'adénopathie.

8.4.3. Examen clinique

Il s'attache à repérer de façon précise la topographie de l'adénopathie pour renseigner éventuellement sur le territoire anatomique drainé. On distingue à gauche comme à droite :

- la **région cervicale** avec les chaînes jugulo-carotidienne, spinale, trapézienne, sous-maxillaire, et les ganglions rétro-angulo-maxillaire, sous-digastrique, sous-occipital. L'examen complet de cette région nécessite de faire asseoir le malade; la palpation s'effectue avec les deux mains, la droite explorant le côté gauche et vice-versa.
- la **région sus-claviculaire** dont l'examen peut se faire par derrière, chez le patient assis, en lui demandant d'amener les épaules vers l'avant pour accentuer les creux sus-claviculaires, au besoin le faire tousser pour faire remonter une adénopathie sus-claviculaire douteuse. Cette région est parfois associée à la précédente.
- la **région axillaire** dont l'examen se fait en palpant successivement le gril costal, le sommet de l'aisselle, les faces antérieure et postérieure du creux axillaire. Pour faciliter cet examen chez

un patient en décubitus dorsal, il faut ouvrir suffisamment le creux axillaire et réduire les obstacles que crée une tension musculaire à ce niveau. Un moyen consiste à tenir le membre supérieur du patient au niveau du coude avec la main qui n'examine pas, tout en incitant le patient à un relâchement musculaire maximum (le bras doit devenir ballant à partir du poignet maintenu dans une position légèrement surélevé par rapport au plan du corps). C'est l'examineur qui doit pouvoir mobiliser, sans aucune contrainte l'humérus et faciliter l'accès au sommet du creux axillaire et à chacune de ses faces. Dans l'impossibilité d'assurer le décubitus, on peut examiner le patient assis, les deux membres supérieurs allongés en avant, reposant sur les épaules de l'examineur, assis lui aussi.

- la **région inguinale** où l'examen porte sur toute la longueur de l'arcade crurale mais aussi au niveau du triangle de Scarpa du patient en décubitus dorsal ; l'examen de la région se termine par la recherche d'adénopathies rétro-crurales (palpation des fosses iliaques droite et gauche au-dessus de l'arcade crurale ; au besoin faire plier les genoux pour assouplir la paroi abdominale).

Les autres aires sont moins fréquemment touchées : prétragienne, épitrochléenne, intercostales, bord externe du pectoral, poplité.

Il est de bon usage, lorsqu'il y a plusieurs adénopathies, de faire une représentation schématique du corps avec indication des différentes localisations.

L'examen clinique cherche également à apprécier les caractéristiques des adénopathies :

- taille (de quelques mm à plusieurs cm) ; il convient de toujours noter ces dimensions en n'hésitant pas à les mesurer au moyen d'un pied à coulisse,
- nombre (unique isolé ou multiple),
- caractère unilatéral ou bilatéral, symétrique (les mêmes aires sont touchées de chaque côté) ou non,
- aspect inflammatoire (rougeur, chaleur et douleur), l'adénopathie étant satellite d'un foyer infectieux patent,
- consistance (mollasse, élastique, ferme, dure, ligneuse),
- mobilité par rapport aux plans superficiels et profonds; adhérence entre différentes masses ganglionnaires plus ou moins bien perçues (périadénite),
- signes de compression éventuelle.

Cette appréciation est absolument essentielle pour l'orientation étiologique d'une adénopathie.

8.4.4. Diagnostic différentiel

Il dépend évidemment de la topographie de la masse observée :

- chaîne jugulo-carotidienne : kyste cervical, anévrysme artériel, apophyse transverse d'une vertèbre cervicale
- chaîne sous-maxillaire : glande sous-maxillaire (infection, tumeur, calcul)
- région rétro-maxillaire : tumeur parotidienne ou parotidite
- région inguinale : hernie inguinale
- quel que soit le siège : lipome, fibrome...

8.4.5. Explorations para-cliniques

La mise en évidence des adénopathies superficielles est essentiellement clinique et le seul examen para-clinique de diagnostic positif auquel on puisse avoir recours est l'échographie, capable de donner une image

mesurable de formations ganglionnaires groupées rétro-claviculaires ou rétro-sternales dont seule l'adénopathie supérieure émerge sous la peau.

Pour le diagnostic étiologique d'une adénopathie cervicale ou inguinale, mais plus difficilement pour une adénopathie axillaire, on est souvent amené à proposer en première intention :

8.4.5.1. La cytoponction

En général, ce geste simple et anodin se réalise avec une aiguille intramusculaire : on tente de récupérer du suc "ganglionnaire" dans le canon de l'aiguille en transperçant le ganglion dans plusieurs axes et en imprimant à l'aiguille un mouvement de vrille alternatif. En cas de fluctuation ou de doute sur un contenu liquidien de la tuméfaction, cette ponction se fait avec la même aiguille montée sur une seringue en réalisant une aspiration douce. Le suc recueilli peut être analysé sur le plan cytologique et bactériologique. Bien entendu ce geste requiert des conditions d'asepsie très rigoureuses pour éviter tout risque d'infection secondaire.

Il est important de préciser que ce geste s'applique à tous les types d'adénopathies superficielles, mais seulement comme moyen d'orientation (seule une réponse positive peut être prise en compte; une réponse négative ne permet en aucun cas d'éliminer une pathologie maligne).

On doit aussi souligner que la ponction ganglionnaire n'augmente ni ne provoque de risque de dissémination néoplasique en cas d'atteinte cancéreuse du ganglion.

8.4.5.2. La biopsie exérèse

Sous anesthésie locale ou si nécessaire sous anesthésie générale, destinée à l'examen anatomo pathologique avec diverses techniques (conventionnelles, immuno-histochimie...) est complémentaire de la cyto-ponction. Elle est indispensable au diagnostic de certitude des lymphomes. Elle, peut représenter un danger de dissémination dans le cas de métastases cancéreuses.

Il faut se souvenir que dans la mesure du possible le ganglion doit être prélevé en entier et qu'il faut rejeter la technique biopsie en côte d'orange, pour les adénopathies superficielles.

8.5. Adénopathies profondes

8.5.1. Signes d'appel

En général, aucun.

Parfois signes de compression :

- médiastinale avec signes respiratoires (dyspnée sifflante) ou digestifs (dysphagie).
- intra-abdominale avec ictère par rétention en cas de compression des voies biliaires, trouble du transit lié à des adénopathies mésentériques.
- intra-ganglionnaire entraînant un blocage lymphatique responsable de lymphoedème du membre inférieur.

8.5.2. Interrogatoire

Il recherche, comme pour les adénopathies superficielles, d'éventuels signes généraux (ou symptômes B : sueurs nocturnes profuses (à changer de pyjama !), fièvre vespérale >38°C sans cause infectieuse évidente sur au moins 15 jours, et/ou perte de poids >10% du poids de forme). Il convient d'apprécier également une

atteinte rhumatismale (adénopathies dans la maladie de Still ou le lupus). Les facteurs de risque de cancer ou de HIV/syphilis/BK doivent être recherchés (ex : ADP cervicale de cancer ORL, ADP axillaire de cancer du sein), la présence d'animaux de compagnie également (bartonellose). L'examen clinique doit donc être complet.

8.5.3. Examen clinique

Il décèle parfois des adénopathies intra-abdominales profondes chez des sujets particulièrement maigres à paroi abdominale facile à déprimer (ou en cas de très grosse masse ganglionnaire : lymphome agressif). En cas d'adénopathies médiastinales, rechercher le syndrome cave supérieur (TOC TOC : télangiectasies basi-thoraciques, Œdème cérébral (céphalées), Circulation veineuse collatérale thoracique, Turgescence jugulaire, Œdème de la face et du cou, Cyanose), qui s'il est très marqué doit faire rechercher une thrombose secondaire à la compression (par Doppler).

8.5.4. Examens d'imagerie

La mise en évidence d'adénopathies profondes fait appel à des techniques para-cliniques différentes selon le territoire en cause.

- adénopathies médiastinales

. cliché pulmonaire de face et de profil

. tomographie pulmonaire

. scanner thoracique.

- adénopathies abdominales

. échographie abdominale

. scanner abdominal et pelvien

. Tomographie par émission de positons (PET scan) : technique scintigraphiques suivant la fixation pathologique (lymphome ou infection) du 18-Fluoro-DeoxyGlucose (18-FDG). Cet examen est le complément idéal du scanner TAP (thoraco-abdomino-pelvien) dans le bilan d'extension et de suivi de la réponse thérapeutique dans les pathologies lymphoïdes malignes.

8.5.5. Exploration cytologique et anatomo-pathologique

Elle repose actuellement sur deux types d'accès : la ponction-biopsie guidée (échographie, TDM) et l'exérèse chirurgicale :

- dans le premier cas, seul un fragment ganglionnaire peut être obtenu. Il en est de même pour les biopsies réalisées en médiastinoscopie.

- dans le second cas, l'ensemble du ganglion pathologique est obtenu, qu'on y accède par thoracotomie ou par laparotomie.

La cytoponction simple à l'aiguille fine (faite à la consultation) peut orienter vers un diagnostic, mais devra de toutes façons être complétée par la biopsie/exérèse, car c'est elle seule qui assoit un diagnostic de certitude (en permettant une analyse large du ganglion, et des techniques d'immuno-histochimie).

9. Splénomégalie

(conduite pratique du diagnostic d'une splénomégalie)

Toute rate palpable est pathologique et justifie qu'on en recherche la cause.

9.1. Comment reconnaître une grosse rate?

La palpation seule suffit au diagnostic quelles que soient les circonstances de découverte :

- malade fébrile,
- douleurs de l'hypochondre gauche exagérées par l'inspiration profonde, irradiant vers l'épaule gauche,
- chez un malade qui a constaté de lui-même une masse de la région, parce que quelques vagues pesanteurs ou troubles digestifs avaient pu l'alarmer,
- de façon systématique (visite de Médecine de Travail par exemple).

La palpation se fait en décubitus dorsal. On retrouve une tuméfaction dure de l'hypochondre gauche :

- ovale à sommet inférieur,
- se continuant sous l'auvent costal,
- avec un bord antérieur parfois crénelé,
- se continuant par une zone de matité face à la partie inférieure et axillaire de la paroi costale,
- et surtout, mobile à l'inspiration profonde.

Lorsque la palpation est incertaine (malade obèse, ou splénomégalie modérée) on peut s'aider d'examens complémentaires :

- échographie abdominale (+++) permet facilement et sans risque, de reconnaître une splénomégalie, de la mesurer, d'en apprécier la structure et éventuellement de la différencier d'une autre masse de l'hypochondre gauche (rein).
- Tomodensitométrie abdominale (mêmes avantages).

9.2. Avec quoi peut-on confondre une grosse rate?

Notre expérience nous a montré que les gros reins gauches sont le piège diagnostique le plus fréquent. Certes, un gros rein donne le contact lombaire, n'est pas mobile à l'inspiration profonde, est barré en avant par la sonorité colique. Mais ces données séméiologiques peuvent faire défaut; en particulier, une grosse rate donne très souvent un contact lombaire et se trouve parfois fixée dans l'hypochondre gauche, car environnée de "périsplénite". C'est dire l'importance de l'échographie et éventuellement une urotomographie rénale.

Les autres pièges de diagnostic sont plus rares :

- gros lobe gauche hépatique,
- tumeur de la grande courbure gastrique ou de la queue du pancréas,
- cancer de l'angle gauche du colon,
- parfois, des adénopathies mésentériques volumineuses peuvent simuler une splénomégalie, les associations étant particulièrement fréquentes,
- tumeurs surrenaliennes.

9.3. Quelle est la cause de cette splénomégalie?

Les circonstances cliniques entourant la découverte de cette grosse rate orientent de façon très différente l'enquête étiologique :

- dans une atmosphère fébrile accompagnée éventuellement de manifestations articulaires, cardiovasculaires, digestives, on s'oriente vers une maladie infectieuse ou inflammatoire,
- dès lors que le malade a des adénopathies superficielles, un purpura cutanéomuqueux, une anémie, on pense volontiers hémopathie,
- un gros foie, une ascite discrète, des antécédents d'ictère ou un éthyisme chronique, une circulation veineuse collatérale de la paroi abdominale, des hémorragies digestives orientent vers une splénomégalie d'hypertension portale,
- si la grosse rate est isolée, il faut évoquer :
 - soit une hémopathie qui devrait s'accompagner de modifications hématologiques (hémogramme et myélogramme)
 - soit des ganglions profonds (radiographie thoracique et TDT abdominale)
 - soit une maladie de l'axe veineux splénoportal (tests biologiques hépatiques explorant en particulier la traversée du foie, recherche de varices œsophagiennes par fibroscopie gastrique, biopsie du foie si les tests de l'hémostase le permettent).

Il est possible de reconnaître quatre ensembles de causes des grosses rates, tout en sachant que certaines étiologies pourront se retrouver sous des aspects différents dans un ou plusieurs de ces chapitres.

9.3.1. Les grosses rates évoluant dans un contexte fébrile ou riche en symptômes d'accompagnement.

Elles appartiennent au tableau clinique de certaines septicémies : maladie d'Osler, brucellose, typhoïde.

Un lupus érythémateux aigu disséminé avec ses manifestations cutanées, articulaires, rénales et cardiopéricardiques entraîne souvent une discrète splénomégalie.

La sarcoïdose (maladie de Besnier-Boeck-Schaumann) est une maladie inflammatoire systémique de cause inconnue, qui atteint préférentiellement les poumons, mais peut atteindre n'importe quel organe, y compris la rate.

Une très discrète splénomégalie accompagne la mononucléose infectieuse. Une grosse rate accompagne parfois les adénopathies d'un malade ayant une primo-infection par le HIV.

Une grosse rate reconnue chez un malade subictérique avec ascite et œdème des membres inférieurs, circulation collatérale abdominale évoque à l'évidence une cirrhose décompensée.

Parfois, c'est un malade fébrile, de retour d'un pays impaludé: la grosse rate doit faire penser à un paludisme et faire rechercher le parasite sur étalement de sang.

9.3.2. Les grosses rates isolées évoquant une hémopathie

La splénomégalie est fréquente dans certaines hémopathies facilement évoquées par ailleurs.

9.3.2.1. Les syndromes myéloprolifératifs

La splénomégalie myéloïde chronique (=myélofibrose idiopathique) et la leucémie myéloïde chronique ont souvent comme unique syndrome clinique, une volumineuse rate. L'hémogramme évoque le diagnostic qu'il faudra confirmer par des moyens complémentaires (biopsie de moelle pour la SMC, caryotype pour la LMC). Une grosse rate au cours d'une polyglobulie est un bon signe d'orientation en faveur d'une maladie de Vaquez; mais elle n'est présente que dans 75% des cas.

9.3.2.2. Lymphomes malins

La maladie de Hodgkin dans sa forme splénomégaly isolée est rare, souvent accompagnée d'une fièvre. Elle peut faire croire à une maladie infectieuse si on ne prend soin de faire une tomodensitométrie qui montrera de volumineux ganglions de la région rétro-péritonéale.

Il est par contre fréquent que les LMNH se manifestent par une grosse rate isolée (lymphomes centrocytiques nodulaires).

9.3.2.3. Syndromes lymphoprolifératifs

La splénomégalie est associée le plus souvent LLC si l'on retrouve une lymphocytose sanguine et médullaire, parfois, dans la maladie de Waldenström si, à une prolifération lymphoplasmocytaire sanguine et médullaire, s'associe une globuline IgM monoclonale dans le sérum.

Ces deux maladies ne doivent pas être confondues avec une leucémie à tricholeucocytes: la grosse rate est ici isolée; à l'hémogramme, on retrouve une pancytopenie avec un excès de cellules en apparence lymphocytaires (et une monocytopenie). Il s'agit en fait de cellules dénommées tricholeucocytes en raison de fins prolongements cytoplasmiques. L'étude en contraste de phase du sang périphérique, la biopsie de moelle et certaines réactions cytochimiques les caractérisent parfaitement. Cette affection est particulière par son évolution (infections sévères) et son traitement (Interféron ; 2-chloro-deoxyadénosine).

9.3.2.4. Une anémie hémolytique

Une hémolyse avec grosse rate doit faire évoquer une anémie hémolytique congénitale : Minkowski-Chauffard (la splénectomie y est la règle), les thalassémies et autres hémoglobinopathies telle une drépanocytose (une électrophorèse de l'hémoglobine en assurera le diagnostic).

Parfois si l'hémolyse est brutale ou si elle se prolonge, une anémie hémolytique acquise provoquée par des auto-anticorps anti-érythrocytaires (anémie hémolytique auto-immune) peut s'accompagner d'une splénomégalie.

9.3.2.5. L'hypersplénisme

C'est un syndrome dont la reconnaissance est loin de résoudre le diagnostic étiologique de cette grosse rate. Il est caractérisé par :

- une grosse rate présente depuis plusieurs mois,
- une cytopénie périphérique (le plus souvent leucopénie et thrombopénie modérée),
- une moelle riche,
- une séquestration dans la rate de cellules marquées par un isotope adéquat.

Les signes hématologiques sont ici secondaires à la grosse rate quelle que soit son étiologie : hématologique, HTP, parasitaire, etc...

9.3.3. Les grosses rates d'hypertensions portale (HTP)

- les cirrhoses sont les causes les plus fréquentes de ces splénomégalies par HTP. Il semblerait que les cirrhoses post-hépatitiques entraînent des splénomégalies plus importantes que celles entraînées par l'alcool.
- plus rarement, c'est un bloc supra hépatique qui est responsable de l'HTP : thrombose des veines sus-hépatiques ou syndrome de Budd Chiari (rare).
- parfois, la grosse rate accompagne les HTP par bloc pré-hépatique :
 - . compression extrinsèque de la veine porte ou splénique (cancer du pancréas, pancréatite chronique, adénopathies tuberculeuses ou métastatiques de la région) : HTP segmentaires.
 - . malformation congénitale veineuse : striction isolée et dilatation des veines collatérales (cavernome portal).

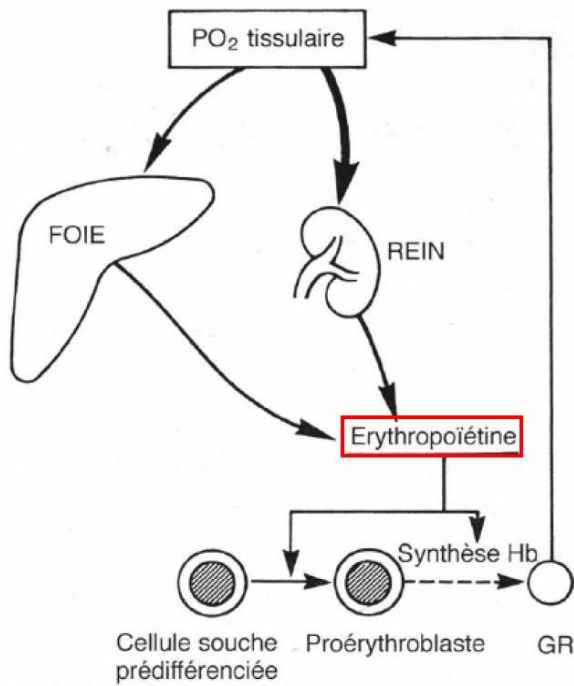
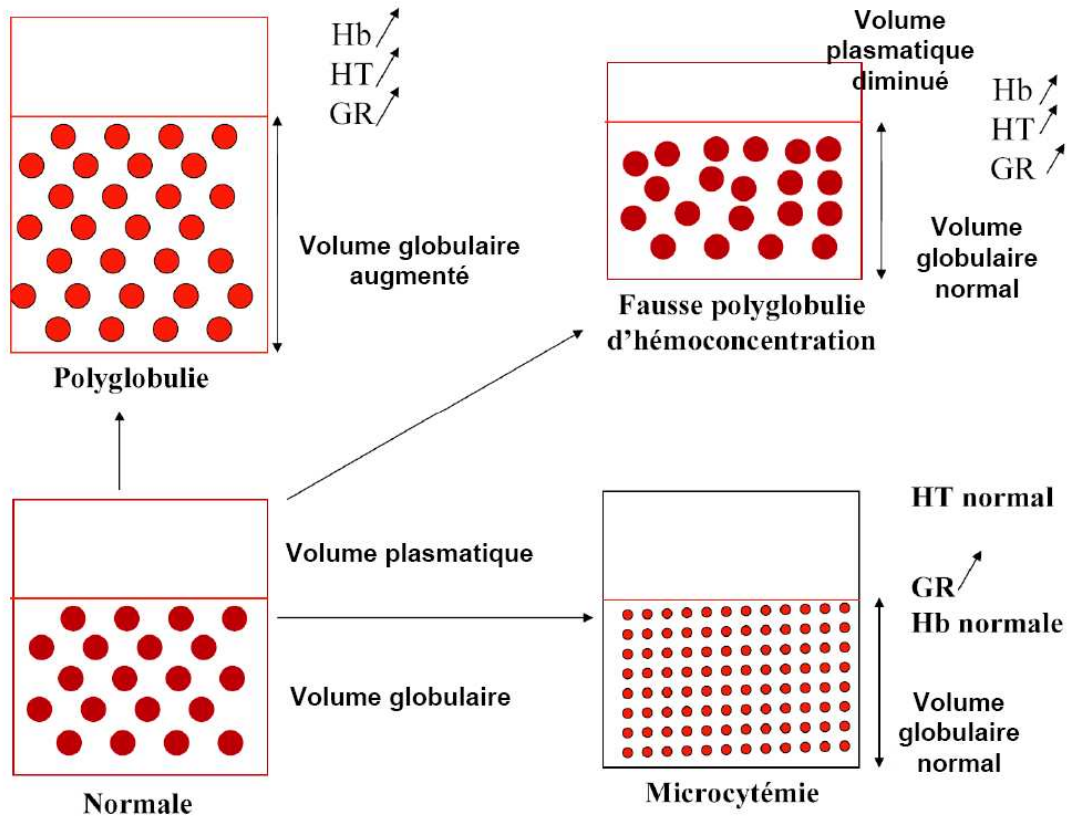
9.3.4. Les grosses rates isolées d'autres étiologies sont l'exception

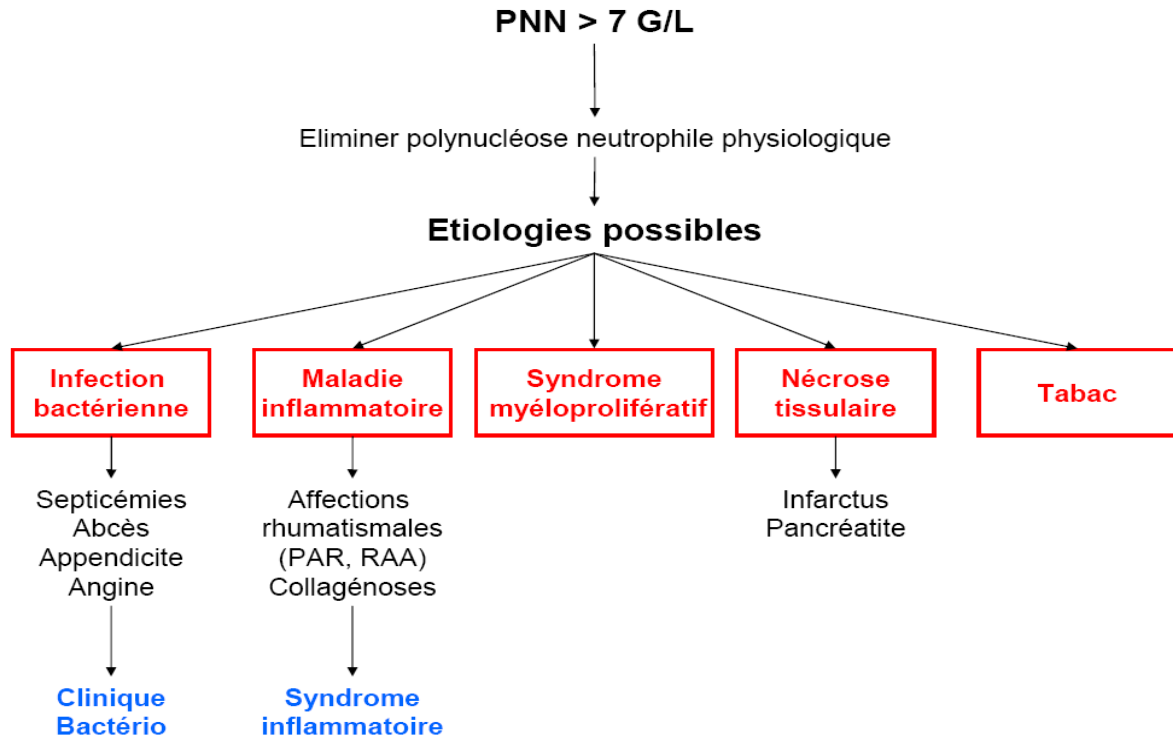
On y retrouve :

- des maladies parasitaires : le Kala-Azar (le splénoexamen y est ici utile) se voit en France (Midi Languedocien) et en Afrique du Nord; le kyste hydatique de la rate est exceptionnel,
- des kystes spléniques congénitaux ou des tumeurs de la rate (fibrosarcome, angiomes),
- des maladies de surcharge (congénitales) : la maladie de Gaucher (surtout dans la forme de l'adulte) et la maladie de Niemann-Pick (chez le nourrisson) ne sont diagnostiquées que si l'on retrouve les cellules caractéristiques sur le myélogramme ou le splénoexamen. On peut aussi doser dans le sérum l'enzyme déficitaire.

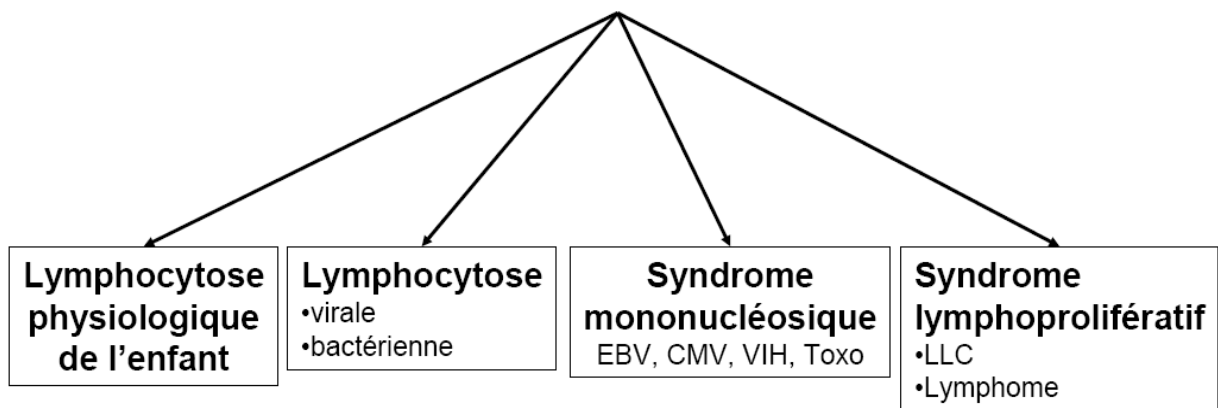
Il est des cas où aucune étiologie ne peut être retrouvée. La splénectomie est alors, révélant généralement un lymphome splénique primitif.

ANNEXES

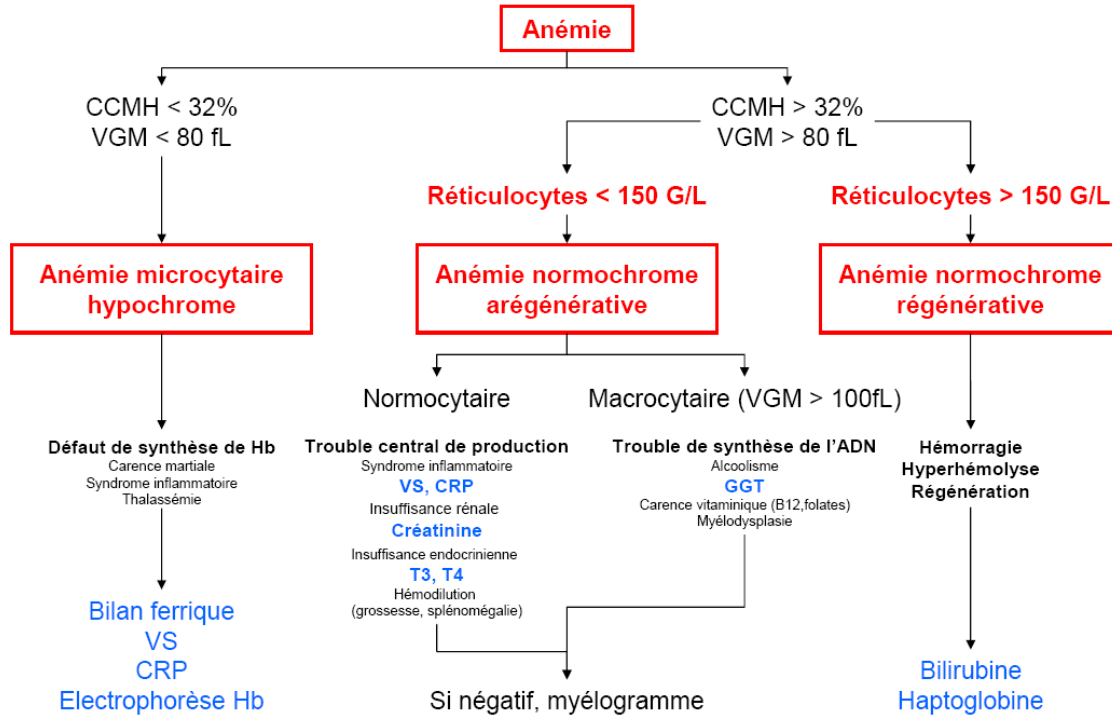




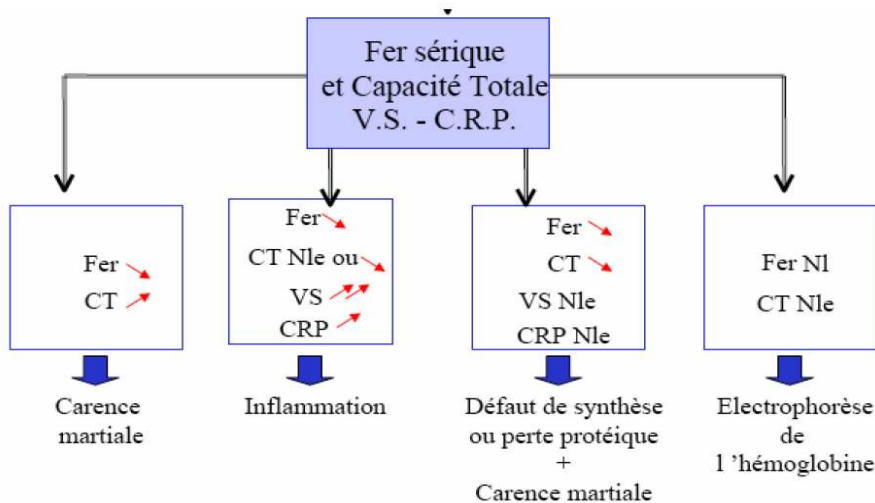
Hyperlymphocytose

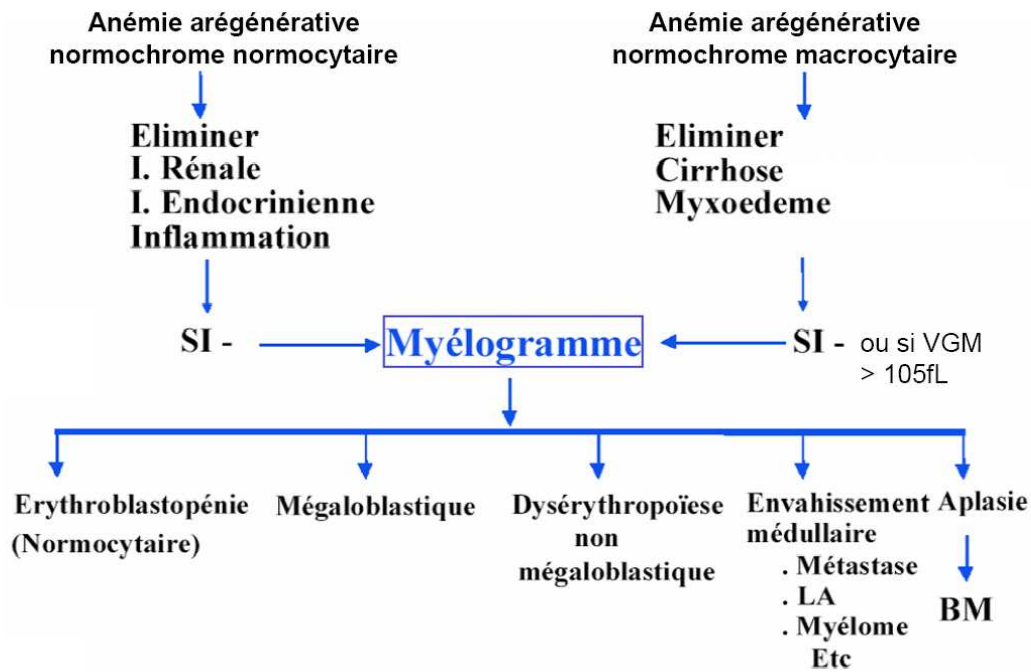


Hb < 13 g/dl (Homme)
 Hb < 12 g/dL (Femme, enfant)
 Hb < 10,5 g/dL (femme enceinte, troisième trimestre)



Anémie microcytaire hypochrome

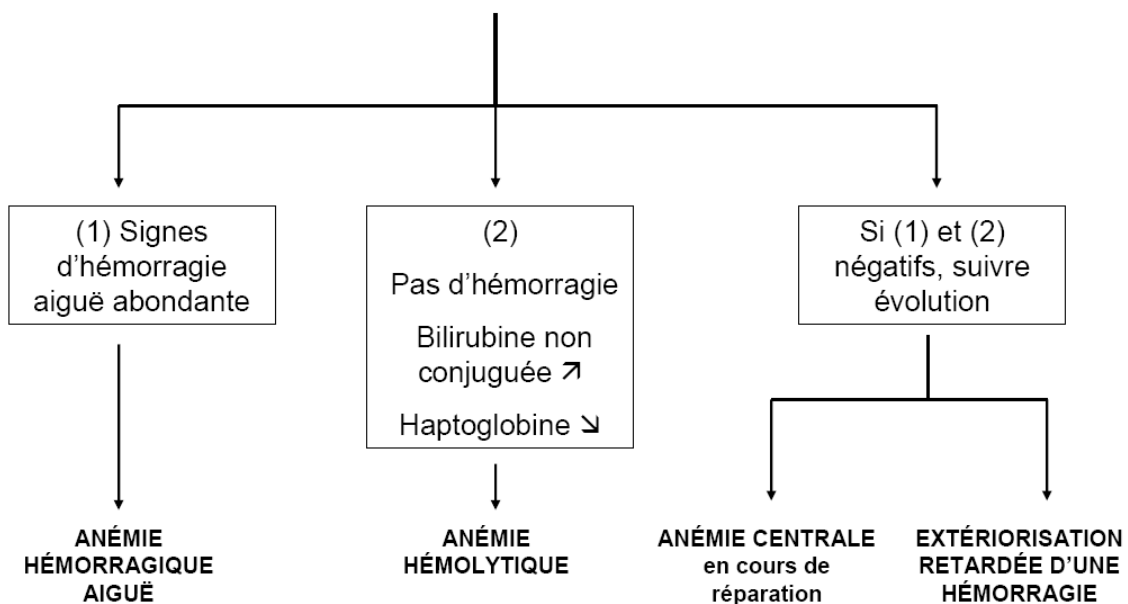




Anémie normochrome régénérative

- réticulocytes > 150G/L

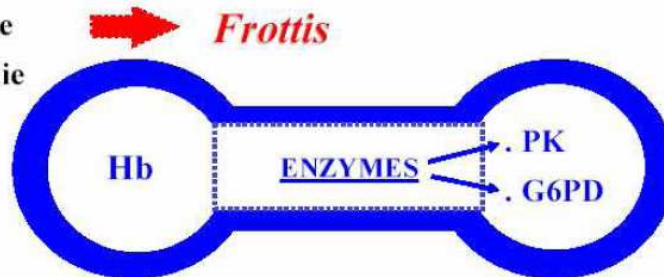
- VGM normal ou modérément augmenté



HEMOLYSE CORPUSCULAIRE

1. Maladies de l'hémoglobine

- . Drépanocytose
- . Hb instable
- . Thalassémie



3. Maladie de la membrane

- . Constitutionnelle
 - Minkowsky Chauffard
 - Elliptocytose
- . Acquisée

↓
Frottis

2. Enzymopathies

- . Déficit en PK
- . Déficit en G6PD

↓
Dosage enzyme

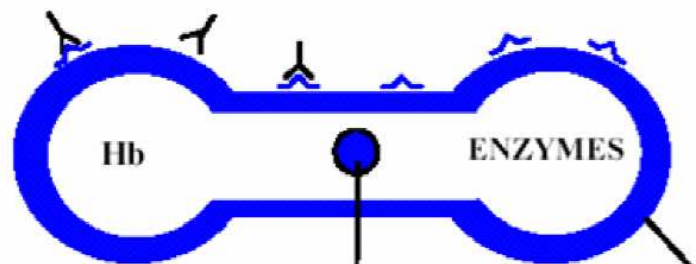
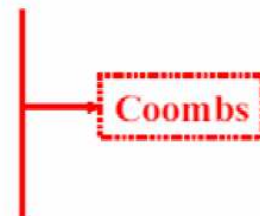
HEMOLYSE EXTRA CORPUSCULAIRE

1. Immunologique (sensibilisation)

- . Autoimmunisation
- . Isoimmunisation
 - Accident transfusionnel
 - immunoallergie : Médicament

2. Toxique

- Rupture de la membrane
- . Médicament
- . Plomb
- . Venin de serpent



3. Bactérienne

- . Perfringens

↓
Hémoculture

4. Parasitaire

- . Paludisme

↓
Goutte épaisse

5. Mécanique

- . Valves cardiaques
- . Microangiopathie

↓
Frottis (schizocytes)