

# Hématologie

*Collège National des Enseignants de Médecine Interne*

**Pr. Michel Pavic, Pr. Patrick Gérôme**

2013

## Table des matières

1. Exploration des aires ganglionnaires superficielles.....	4
1.1. Territoires ganglionnaires.....	4
1.2. Interrogatoire.....	6
1.3. Préciser le caractère de l'adénopathie.....	6
1.4. Eliminer ce qui n'est pas une adénopathie.....	7
1.5. Examen clinique régional.....	7
1.6. Examen clinique général.....	7
2. Examen de la rate.....	7
2.1. Technique d'examen de la rate.....	8
3. Interprétation de l'hémogramme normal.....	9
3.1. Hémogramme normal de l'adulte.....	9
3.2. Hémogramme chez la femme enceinte.....	11
3.3. Hémogramme chez l'enfant.....	11
3.4. Photos.....	12
4. Sémiologie en rapport avec une pathologie des globules rouges.....	14
4.1. Anémie.....	14
4.2. Polyglobulie.....	16
5. Sémiologie en rapport avec une pathologie des globules blancs.....	16
5.1. Polynucléaires neutrophiles (PNN).....	17
5.2. Lymphocytes.....	17
5.3. Eosinophiles.....	18
5.4. Syndromes mononucléosiques.....	18
6. Sémiologie en rapport avec une pathologie des plaquettes.....	19
6.1. Signes cliniques en rapport avec une anomalie des plaquettes.....	19
6.2. Orientations étiologiques devant une anomalie quantitative des plaquettes.....	20
7. Sémiologie de l'hémostase.....	21
7.1. Hémostase primaire.....	21
7.2. Coagulation.....	22
7.2.1. Facteurs de coagulation et substances apparentées.....	24
7.2.2. Les méthodes d'exploration de la coagulation.....	25
7.2.3. Allongement du TQ ou du TCA.....	26
7.3. Fibrinolyse.....	26
8. Liens utiles.....	28
9. Testez vos connaissances .....	28

## Objectifs spécifiques

### • Anémies

- Connaître la durée de vie des globules rouges, des polynucléaires neutrophiles, des plaquettes.
- Énoncer le critère biologique qui, en fonction de l'âge et du sexe, définit en pratique une anémie.
- Énoncer les signes cliniques du syndrome anémique et les éléments de tolérance d'une anémie.
- Énoncer les mécanismes physiopathologiques des anémies.
- Enumérer et savoir indiquer et interpréter les examens nécessaires pour préciser les mécanismes des anémies non microcytaires et leurs étiologies.
- Conduire les investigations étiologiques devant une anémie ferriprive chez l'adulte selon l'âge et le sexe.
- Énoncer les causes principales des anémies macrocytaires.
- Enumérer et savoir interpréter les examens nécessaires pour préciser les mécanismes des anémies microcytaires et leurs étiologies.

### • Autres cytopénies

- Connaître les limites des valeurs absolues de l'hémogramme normal en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie.
- Énoncer les manifestations cliniques qui doivent faire suspecter une agranulocytose.
- Définir une pancytopenie.
- Connaître la fausse thrombopénie à l'EDTA.
- Définir une thrombopénie et préciser les facteurs de risque hémorragique.
- Énoncer l'intérêt du myélogramme dans l'exploration d'une thrombopénie.
- Énoncer les principaux mécanismes des thrombopénies.
- Énoncer les principales étiologies des thrombopénies périphériques.

### • Hyperlymphocytose et hémopathies malignes

- Énoncer les principales causes d'hyperéosinophilie.
- Principales causes d'hyperlymphocytose de l'enfant et de l'adulte.
- Énoncer les principales causes d'hyperleucytoses avec polynucléose neutrophile.
- Conduite à tenir devant un syndrome mononucléosique.
- Connaître les différents synonymes utilisés par les laboratoires pour nommer les cellules observées dans les syndromes mononucléosiques.
- Savoir reconnaître une splénomégalie à l'examen clinique.
- Conséquences cliniques et biologiques d'une splénomégalie.
- Principales étiologies des splénomégalies.
- Énoncer la conduite diagnostique à tenir en présence d'une adénopathie persistante non expliquée et les conditions d'un prélèvement éventuel.
- Connaître la différence entre ponction et biopsie ganglionnaire, exérèse d'une adénopathie et curage, frottis et appositions ganglionnaires et la valeur d'une analyse extemporanée.
- Énumérez les principales causes des adénopathies (ADP) loco-régionales.
- Définir une polyglobulie.
- Connaître les examens nécessaires pour déterminer la cause d'une polyglobulie.
- Énoncer les principales causes d'hyperplaquettose.

### • Hémostase

- Savoir conduire l'interrogatoire d'un patient présentant un syndrome hémorragique.
- Connaître les limites du temps de saignement (TS) ; quand faut-il le faire ?
- Enumérer les principales causes d'un allongement du temps de saignement (TS).
- Interpréter les résultats d'un bilan d'hémostase d'orientation fait à l'aide des tests suivants : numération des plaquettes, TS, temps de Quick (TQ) et temps de céphaline activée (TCA).
- Décrire les principales étiologies d'un allongement du TQ et les examens à faire pratiquer.
- Savoir établir le diagnostic différentiel entre hypovitaminose K et déficit hépatocellulaire sur un bilan d'hémostase.
- Décrire les principales étiologies d'un allongement du TCA et les examens à faire pratiquer.

# 1. Exploration des aires ganglionnaires superficielles

Les ganglions jouent un rôle dans les défenses de l'organisme. Le terme d'adénopathie est réservé à une hypertrophie ganglionnaire pathologique. Celle-ci peut être observée dans 4 circonstances :

La découverte d'une adénopathie pose donc le problème de son diagnostic étiologique.

## 1.1. Territoires ganglionnaires

La palpation permet de reconnaître une ou des adénopathie(s) dans les principales aires où sont situés les ganglions physiologiques :

- Infection dans le territoire de drainage du ou des ganglion(s).
- Stimulation antigénique « générale » (le plus souvent infectieuse).
- Prolifération tumorale lymphoïde primitive.
- Envahissement ganglionnaire par des cellules cancéreuses non lymphoïdes.

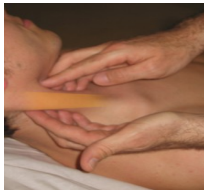
### Aires cervicales

- Ganglions sous mentonnier, sous maxillaire, parotidien, pré-tragien, mastoïdien, occipital, cervical antérieur, sus-calviculaire, cervical postérieur.
- Ces ganglions drainent le territoire cutané de la face, du cuir chevelu et toute la sphère ORL.

**Figure 1 : Aires cervicales**



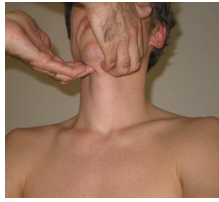
**Figure 2 : Palpation des chaînes cervicales profondes**



**Figure 3 : Palpation des chaînes cervicales postérieures**



**Figure 4 : Palpation des chaînes sous-mentonnaire et sous-maxillaire**



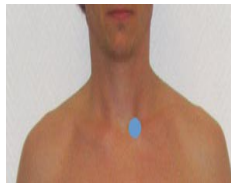
**Figure 5 : Palpation des chaînes occipitales**



### **Aires sus-claviculaires**

Drainent le médiastin et, pour le creux sus-claviculaire gauche, les viscères sous-diaphragmatiques (ganglion de Troisier, habituellement témoins d'une tumeur intra abdominale).

**Figure 6 : Ganglion de Troisier**



### **Aires axillaires**

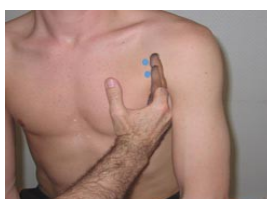
Drainent les membres supérieurs, la paroi thoracique et le sein.

**Examen** : le patient est assis ou debout, son bras est dans l'axe du thorax, avec un degré de flexion indifférent. Il est important de noter que le bras ne doit jamais être en abduction. L'examineur racle la paroi thoracique de haut en bas.

**Figure 7 : Aires axillaires**



**Figure 8 : Palpation des ganglions axillaires**



### Aires épitrochléennes

Drainent les avant-bras et les mains.

Examen : Le sujet a le coude fléchi, on palpe la gouttière située entre le biceps et le triceps, environ 3 cm au-dessus de l'épitrachée.

**Figure 9 : Aires épitrochléennes**



### Aires inguinales et rétrocrurales

Drainent les membres inférieurs, les organes génitaux **externes** et la marge anale.

**Figure 10 : Aires inguinales et rétrocrurales**



## 1.2. Interrogatoire

Il permet d'orienter l'enquête étiologique et précise :

- l'âge,
- les antécédents,
- la profession,
- les traitements médicamenteux,
- les prises éventuelles de toxiques (alcool, tabac, drogue...),
- le mode de vie et les habitudes sexuelles,
- les infections récentes,
- les contacts avec des animaux,
- le mode d'apparition des adénopathies,
- les signes fonctionnels locaux ou régionaux (douleurs, caractère pulsatile, dysphagie...),
- les signes généraux (fièvre, amaigrissements, sueurs nocturnes, asthénie, anorexie, prurit).

## 1.3. Préciser le caractère de l'adénopathie

**Nombre de territoires ganglionnaires atteints :**

- L'atteinte ganglionnaire peut être isolée (un seul territoire ganglionnaire atteint ou plusieurs territoires correspondant à une même zone de drainage).
- Elle peut être multiple (plusieurs territoires ganglionnaires atteints pour des zones de drainage différentes).
- L'atteinte isolée correspond le plus souvent à une pathologie locorégionale et l'atteinte multiple à une maladie générale.

### Taille des adénopathies (en cm), consistance (ferme, rénitente, dure...), sensibilité ou non et mobilité par rapport à la peau :

- Des ganglions volumineux, fermes ou durs, indolores, non inflammatoires, peu mobiles ou fixés par rapport à la peau sont en faveur d'une affection maligne.
- A l'inverse, des ganglions mobiles, douloureux, de petites tailles sont plus volontiers d'origine infectieuse.
- La constatation de ganglions de petites tailles n'est pas toujours pathologique. Ainsi la présence de ganglions infracentimétriques en région inguinale est fréquente et physiologique. Des petits ganglions axillaires peuvent s'observer chez le travailleur manuel. Des microadénopathies multiples (en particulier cervicales) sont fréquentes chez l'enfant ou l'adolescent (exposition antigénique multiple).
- La présence de ganglions épitrochléens et/ou poplités est toujours pathologique.

## 1.4. Eliminer ce qui n'est pas une adénopathie

L'examen clinique permet en général d'écarter facilement en territoire :

- **Cervical** : lipome, goitre ou nodule thyroïdien, pathologie des glandes salivaires, tumeur du glomus...
- **Axillaire** : hidrosadénite, kyste sébacé.
- **Inguinal** : hernie, anévrisme, folliculite, ectopie testiculaire...

## 1.5. Examen clinique régional

Il permet de rechercher une anomalie dans les territoires de drainage de l'adénopathie.

Il comprend l'inspection des téguments, des muqueuses, des organes drainés. Il faut retenir que la lésion en cause peut être minime par rapport au volume ganglionnaire pour les adénopathies :

- **Cervicales** : face, cuir chevelu, lèvres, voies aéro-digestives supérieures, thyroïde, glandes salivaires.
- **Sus-claviculaires** : l'examen clinique est le plus souvent négatif car les organes drainés sont intra-thoraciques ou intra-abdominaux.
- **Axillaires** : paroi thoracique, membre supérieur, sein.
- **Inguinales** : membres inférieurs, peau et muqueuse de l'appareil urogénital, zone ano-rectale et pelvienne.

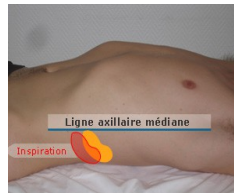
## 1.6. Examen clinique général

Il recherche une atteinte de l'ensemble du tissu hématopoïétique (ensemble des aires ganglionnaires superficielles, splénomégalie, hépatomégalie, amygdales...) sans oublier un examen physique complet.

## 2. Examen de la rate

La rate normale mesure 12 x 7 cm.

**Figure 11 : La rate**



### La splénomégalie

La splénomégalie correspond à une hypertrophie splénique ce qui est toujours pathologique chez l'adulte.

Elle peut répondre de 4 mécanismes différents :

→ **Stimulation immunitaire intense :**

- Infection bactérienne, parasitaire ou virale sévère.

→ **Majoration de la fonction macrophagique de la rate :**

- La rate est riche en macrophage et monocytes (rôle entre autre dans la destruction et l'élimination des cellules sanguines anormales).

Exemple : anémies hémolytiques, thrombopénies périphériques...

→ **Hypertension portale :**

- La rate est drainée par le système porte.
- En cas d'obstacle sur l'écoulement du sang portal : hypertrophie « congestive » de la rate (ex : cirrhose du foie)

→ **Tumeurs bénignes ou malignes de la rate :**

- Tumeurs bénignes : kystes (ex : kyste hydatique)
- Tumeurs malignes : lymphome, maladie de Hodgkin ou métastase d'une tumeur solide...

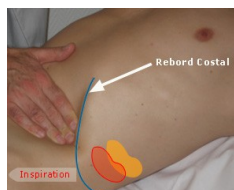
## 2.1. Technique d'examen de la rate

### Deux techniques :

→ **Patient en décubitus dorsal**

Jambes fléchies, paroi abdominale détendue ; examinateur à droite, main à plat sur l'abdomen déprimant doucement la paroi.

**Figure 12 : Normalement, la rate n'est pas palpable**

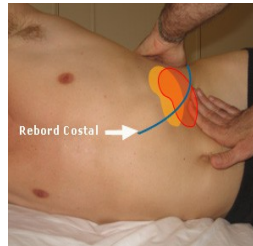


→ **Patient en décubitus latéral droit**

Le patient soulève le bras gauche derrière la tête. La palpation débute bas, dans la fosse iliaque droite, pour détecter les splénomégalies volumineuses. Puis elle remonte progressivement vers la région sous-costale. On demande au patient d'inspirer profondément. En cas de splénomégalie le pôle inférieur vient buter contre les doigts de l'examineur car la rate est mobile à l'inspiration. Son bord antéro-interne crénelé est caractéristique.



**Figure 13 : Splénomégalie : elle peut être minime, juste palpable (1 à 2 cm de débord), modérée (3 à 10 cm) ou massive (> 10 cm)**



Comme le montre le film ci-dessous, l'examineur peut aussi se mettre à gauche et à la tête du patient, main à plat sur la paroi thoracique, les doigts en crochets en région sous costale. On demande au patient d'inspirer profondément. En cas de splénomégalie le pôle inférieur vient buter contre les doigts de l'examineur car la rate est mobile à l'inspiration. Son bord antéro-interne crénelé est caractéristique.

*A cet emplacement se trouve une vidéo ou un son, disponible sur la version en ligne.*

### 3. Interprétation de l'hémogramme normal

L'hémogramme correspond à l'analyse quantitative des éléments figurés du sang (cellules et plaquettes). C'est un examen simple et automatisé (compteurs électroniques) permettant de chiffrer le nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes.

Le frottis sanguin permet de donner une estimation qualitative permettant d'établir la formule sanguine et dépister d'éventuelles anomalies morphologiques des cellules. Le frottis est une technique manuelle. La numération des réticulocytes (cf sémiologie des globules rouges) fait appel à des techniques de coloration spéciales.

#### 3.1. Hémogramme normal de l'adulte

##### Globules rouges

###### → **L'hémoglobine**

L'hémoglobine (Hb)sanguine correspond à la quantité d'hémoglobine contenue dans 100 ml de sang. Elle varie en fonction du sexe et les valeurs normales sont:

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

###### → **Le nombre de globules rouges**

Il s'agit du nombre de globules rouges par  $\text{mm}^3$ . Les valeurs normales sont :

- chez l'homme : 4,2 à 5,7 Millions par microlitre,
- chez la femme : 4,0 à 5,3 Millions par microlitre.

###### → **L'hématocrite**

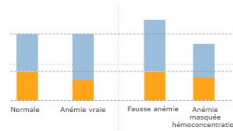
Il s'agit de la répartition (exprimée en %) des globules rouges par rapport au plasma, la quantité de globules blancs et de plaquettes ne rentrant pas en ligne de compte car en quantité très petite). Lorsque l'hématocrite est égal à 40%, cela signifie que 100 ml de sang contient 40 ml de globules rouges et 60ml de plasma).

Les valeurs normales sont :

- chez l'homme : 40 à 52%,
- chez la femme : 37 à 46%.

Le schéma suivant explique les erreurs d'interprétation possible de l'hématocrite en fonction de la quantité de plasma (en saumon sur le schéma). En rouge, la quantité de globules rouges. L'hématocrite doit donc être interprétée en fonction de la quantité de plasma et il faut prendre en compte la possibilité d'hémoconcentration (diminution du secteur plasmatique) ou d'hémodilution (augmentation du secteur plasmatique).

**Figure 14 : Erreurs d'interprétation**



### → **Le VGM**

Comme l'hématocrite correspond à un volume, si on divise l'hématocrite par le nombre de globule rouge on obtient le volume moyen des globules rouges. C'est le Volume Globulaire Moyen (VGM). Il est exprimé en  $\mu^3$ . Il s'agit d'une valeur moyenne, la taille des globules rouges pouvant varier (anisocytose).

Le VGM est normalement compris entre 80 et 100  $\mu^3$ . Sous le seuil de 80, on parle de **microcytose** et au dessus de 100 de **macrocytose**.

Le VGM est actuellement mesuré directement par les appareils automatiques lors d'un hémogramme. Ces appareils vont mesurer le volume de plusieurs milliers de globules rouges ce qui permet d'obtenir des ces mesures :

- Le VGM : moyenne arithmétique de ces volumes.
- L'indice de distribution des érythrocytes : l'automate va calculer la déviation standard autour de cette moyenne et calculer l'indice de distribution qui varie normalement de 12 à 16 %. Au dessus de 16% se définit l'**anisocytose**.

### → **La CCMH**

La concentration corpusculaire (ou globulaire) moyenne en hémoglobine (CCMH) correspond à la quantité d'hémoglobine contenu dans 100 ml de globules rouges. Ce paramètre est obtenu en faisant le rapport entre Hémoglobine/Hématocrite. Il est exprimé en gramme/100ml ou en %.

Les valeurs normales varient entre 32 et 36%.

Lorsque la CCMH est inférieure à 32% on parle **d'hypochromie**. Au dessus on parle de **normochromie**. Le taux maximal de la CCMH est de 38% (arrêt de la synthèse de l'hémoglobine dans l'érythroblaste à partir de ce taux).

### → **La TCMH**

Paramètre moins utile, la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) est calculée par le rapport hémoglobine/nombre de globules rouges contenus dans 100 ml de sang. Elle est normalement comprise entre 27 et 31 pg/GR.

### → **Les réticulocytes**

Ces cellules correspondent à des globules rouges très jeunes, visibles seulement avec certains colorants. Le nombre de réticulocytes est le reflet de la production érythroblastique. Il est exprimé en % avec des valeurs normales entre 0.5 et 1.5% des hématies (soit 25 000 à 75 000/  $\text{mm}^3$ ). Ce chiffre permet de connaître le caractère régénératif (réticulocytes élevés) ou arégénératif (réticulocytes bas) d'une anémie.

## **Globules blancs**

### → **Le chiffre total de leucocytes**

Le nombre normal des leucocytes varie entre 4 et 10 G/L (correspond à  $4-10 \times 10^9/L$  ou  $4000-10000/mm^3$ ). En dessous de  $4000/mm^3$  on parle de leucopénie et au dessus de  $10000/mm^3$  d'hyperleucocytose. Plus que le chiffre total de leucocytes c'est la formule leucocytaire qui importe.

→ **La formule leucocytaire**

On retrouve à l'état normal 5 types de leucocytes dans le sang. Leur taux est souvent exprimé en % mais la valeur absolue est plus importante.

- Les polynucléaires neutrophiles ont un rôle dans l'élimination par phagocytose des particules étrangères en particulier les bactéries.  
- Chiffres normaux :  $2000 \text{ à } 7500/mm^3$
- Les polynucléaires éosinophiles ont un rôle dans l'allergie et la lutte antiparasitaire.  
- Chiffres normaux :  $100 \text{ à } 500/mm^3$
- Les polynucléaires basophiles ont un rôle dans l'hypersensibilité immédiate.  
- Chiffres normaux :  $0 \text{ à } 150/mm^3$
- Les lymphocytes ont un rôle dans l'immunité cellulaire et humorale (synthèse d'anticorps).  
- Chiffres normaux :  $1500 \text{ à } 4000/mm^3$
- Les monocytes ont un rôle dans la phagocytose et l'immunité.  
- Chiffres normaux :  $200 \text{ à } 1000/mm^3$

**Plaquettes**

Les plaquettes sont utiles à l'hémostase primaire (clou plaquettaire).

Leur taux habituel varie de  $150\ 000 \text{ à } 450\ 000/mm^3$  ( $150 \text{ à } 450 \times 10^9/L$  ou  $150 \text{ à } 450\ G/L$ ). Sous la valeur de  $150\ G/L$  on utilise le terme de thrombopénie ; au dessus de la valeur de  $450\ G/L$  on parle de thrombocytose (ou d'hyperplaquettose).

**3.2. Hémogramme chez la femme enceinte**

On peut observer au cours de la grossesse des variations physiologiques de l'hémogramme concernant les trois lignées sanguines.

Concernant les globules rouges, l'hémogramme montre une baisse du taux de l'hémoglobine au dernier trimestre (au plus bas à  $10,5\ g/dl$ ), correspondant à une augmentation de la masse érythrocytaire avec dilution par un volume plasmatique encore plus élevé).

Il faut cependant se méfier du risque d'anémie vraie par carence en fer et/ou d'acide folique (surtout en cas de grossesses rapprochées et de niveau socio-économique faible).

Concernant les leucocytes, on assiste à une augmentation progressive des polynucléaires neutrophiles.

De façon inconstante peut être noté une thrombopénie physiologique de la grossesse.

**3.3. Hémogramme chez l'enfant**

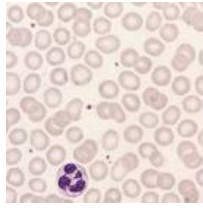
Des variations physiologiques existent chez le nourrisson et l'enfant (cf tableau 1, extrait de : [http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/D2/Module\\_3/Anemie\\_Pondarre.pdf](http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/D2/Module_3/Anemie_Pondarre.pdf)).

**Figure 15 : Variations physiologiques**

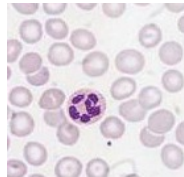
	Nourrisson <6m	3 mois	1 an	3 à 6 ans	10 à 12 ans	Adulte : M	Adulte : F
GR : $10^{12}/l$	5,1/3	4,1/0,8	4,4/1/0,8	4,8/1/0,7	4,7/1/0,7	5,5/1/1	4,8/1/1
Hb : $10^9/l$	200 à 400	200 à 400	200 à 400	200 à 400	200 à 400	150 à 300	150 à 300
Hb : g/l	185/1/30	110/1/20	120/1/15	120/1/10	120/1/10	130 à 170	115 à 160
Hct : l/l	0,26/0,02	0,20/0,005	0,20/0,005	0,20/0,004	0,20/0,004	0,41/0,005	0,42/0,005
VGM : fl	105	95	78/1/6	81/1/6	84/1/7	80 à 100	80 à 100
TCGM : pg	34	29/1/5	27/1/4	27/1/3	27/1/3	27/1/3	27/1/3
CCGM : g/l	240/1/20	240/1/30	240/1/30	240/1/30	240/1/30	240/1/20	240/1/30
CR : $10^9/l$	18/1/6	12/1/4	10,5/1/3	10,5/1/3	9/1/4,5	7/1/3	7/1/3
PM : $10^9/l$	6 à 26	1 à 8	1,5 à 8,5	1,8 à 8	2 à 7,5	2 à 7,5	2 à 7,5
PE : $10^9/l$	0,02 à 0,08	0,02 à 0,08	0,02 à 0,08	0,02 à 0,08	0,02 à 0,08	0,02 à 0,08	0,02 à 0,08
PS : $10^9/l$	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
L : $10^9/l$	2 à 11	4 à 13	4 à 10,5	2 à 8	1,5 à 6,5	1 à 4	1 à 4
PL : $10^9/l$	0,4 à 0,5	0,6	0,3 à 1	0,3 à 0,8	0,2 à 1	0,2 à 1	0,2 à 1

### 3.4. Photos

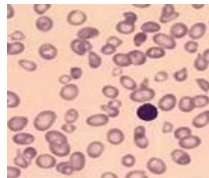
**Figure 16 : Microcytose : globules rouges de petite taille (ex : anémie par carence en fer)**



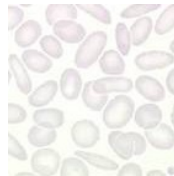
**Figure 17 : Macrocytose : globules rouges de grande taille (ex : anémie par carence en vitamine B12 ou acide folique)**



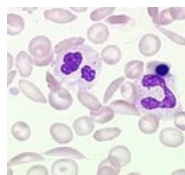
**Figure 18 : Anisocytose : forte différence de diamètre des cellules (sur cette photo, les globules rouges sont de taille très variable)**



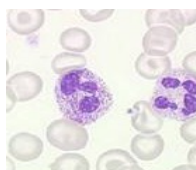
**Figure 19 : Elliptocytes : globules rouges prenant une forme d'ellipse allongée, ovale ou ellipsoïde (maladie congénitale rare)**



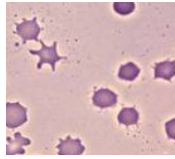
**Figure 20 : Drépanocytes : globules rouges prenant dans certaines conditions une forme allongée, classiquement en forme de faucille ou de croissant, avec deux spicules bipolaires : extrémités pointues, plus ou moins effilées forme de faucille. La drépanocytose est une maladie congénitale fréquente surtout en Afrique**



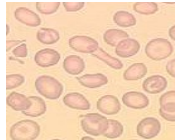
**Figure 21 : Cellules cibles : le globule rouge prend sur le frottis un aspect de cible ou d'une cocarde, l'hémoglobine étant répartie en périphérie et au centre de la cellule ; les cellules cibles s'observent surtout chez les patients splénectomisés et au cours de certaines hémoglobinopathies (hémoglobinosose C, thalassémie), parfois au cours des carences martiales et des insuffisances hépatiques chroniques.**



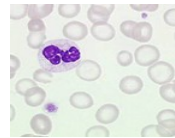
**Figure 22 : Acanthocytes** : le globule rouge présente des spicules irréguliers en nombre variable (3 à 12), de taille et de répartition inégales, souvent terminés par une extrémité arrondie; on observe les acanthocytes essentiellement au cours de cirrhoses éthyliques sévères, mais également en cas d'abéta-lipoprotéïnémie, après splénectomie, au cours de malabsorptions



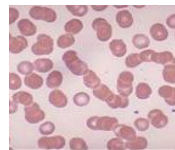
**Figure 23 : Poikilocytose** : Déformation d'une partie des globules rouges qui adoptent la forme d'une poire, d'une virgule, de raquette, de bâtonnet, etc.



**Figure 24 : Hypochromie** : diminution de coloration des hématies, souvent associée à une microcytose au cours de anémies ferriprives, ou à une macrocytose au cours des dysérythropoïèses.



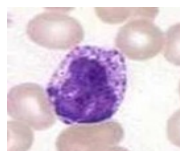
**Figure 25 : Rouleaux d'hématies** : les globules rouges peuvent parfois s'accoler les uns aux autres, réalisant une image de rouleaux ou de piles d'assiettes ; cet aspect est observé au cours des gammopathies monoclonales ou après perfusion de macromolécules.



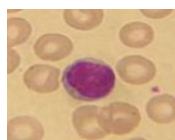
**Figure 26 : Polynucléaire neutrophiles** : variété de globules blancs qui ont un rôle dans le système immunitaire. Le qualificatif de « neutrophile » vient d'une caractéristique visible en microscopie optique : après ajout des colorants usuels, ces cellules restent neutres.



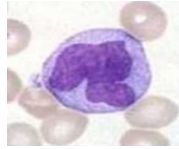
**Figure 27 : Polynucléaire basophile** : variété de globules blancs, ayant un rôle dans le système immunitaire. Le qualificatif de « basophile » vient d'une caractéristique visible en microscopie optique : après ajout des colorants usuels, ces cellules se colorent en bleu.



**Figure 28 : Lymphocyte** : Variété de globules blancs qui interviennent dans la réponse immunitaire. Ils sont de deux sortes : les lymphocytes B (production d'anticorps) et les lymphocytes T (immunité à médiation cellulaire).



**Figure 29 : Monocyte : Variété de globule blanc de grande dimension, destiné à devenir un macrophage dont le but est de capter et de digérer les éléments étrangers à l'organisme.**



## 4. Sémiologie en rapport avec une pathologie des globules rouges

La définition de l'**anémie** est biologique : c'est la diminution de la quantité d'hémoglobine circulante. En pratique c'est la diminution du taux d'hémoglobine au-dessous des valeurs de références à l'hémoGramme.

A l'inverse de l'anémie, la **polyglobulie** correspond à une augmentation de la masse globulaire totale, qui sera suspectée devant une augmentation proportionnelle des chiffres d'hémoglobine et d'hématocrite.

### 4.1. Anémie

Le taux d'hémoglobine normal varie en fonction du sexe (chez l'adulte) et de l'âge. Le diagnostic positif d'anémie dépendra donc de ces critères :

#### Le syndrome anémique

L'anémie étant liée à la quantité d'hémoglobine circulante, sa conséquence physiopathologique essentielle est la diminution d'oxygène transporté dans le sang et donc l'**hypoxie tissulaire**.

Les signes cliniques de l'anémie associent des signes fonctionnels (en rapport avec l'hypoxie tissulaire) et des signes physiques.

#### → **Signes fonctionnels**

Ce sont des signes fonctionnels, non pathognomoniques, variables d'un patient à l'autre, mais souvent révélateurs :

- l'asthénie,
- la dyspnée d'effort puis de repos,
- la tachycardie,
- les vertiges,
- les céphalées.

La décompensation ou l'aggravation d'une pathologie préexistante : angor, artériopathie des membres inférieurs, insuffisance cardiaque, insuffisance circulatoire cérébrale.

Ces symptômes sont d'autant plus importants et précoces que l'installation de l'anémie est rapide (absence de temps suffisant pour mettre en place des systèmes d'adaptation) et qu'il existe un terrain sous-jacent responsable d'une hypoxie (insuffisance cardio-respiratoire, athérome...).

#### → **Signes physiques**

• **Pâleur** : en rapport avec la diminution du pigment que représente l'hémoglobine. Elle est généralisée, cutanée et muqueuse. Elle est surtout nette au niveau de la coloration unguéale et au niveau des conjonctives. Elle peut être très variable d'un patient à l'autre. Il faut savoir la rechercher en examinant la paupière inférieure qui est décolorée. La pâleur prend toute sa valeur diagnostique lorsque l'interrogatoire nous apprend qu'elle est récente et non constitutionnelle.

• **Souffle cardiaque systolique** : ce souffle (anorganique) est en rapport avec la baisse de la viscosité sanguine. Il mime le souffle de rétrécissement aortique, occupe toute l'aire précordiale et est proportionnel à l'intensité de l'anémie.

## Diagnostic de gravité

Ce n'est pas tant l'importance de la baisse du taux d'hémoglobine que la tolérance clinique qui signe la gravité d'une anémie.

La mauvaise tolérance de l'anémie sera d'autant plus grande que l'installation s'est faite rapidement et que le terrain est fragile (sujet âgé par exemple...).

Les principaux critères cliniques nécessitant une prise rapide de décision thérapeutique, en particulier transfusionnelle sont la dyspnée au moindre effort, les vertiges, la tachycardie mal supportée, les œdèmes, un angor, des signes déficitaires vasculaires...

## Orientations étiologiques

Les anémies sont schématiquement séparées en deux grands groupes en fonction de leur mécanisme : anémies centrales et anémies périphériques.

### → **Les anémies centrales**

**Liées à une insuffisance** de production intramédullaire (puisque à l'état normal la production érythrocytaire ne s'effectue après la naissance que dans la moelle osseuse). Pour les anémies centrales le taux de réticulocytes est constamment bas, inférieur à  $150 \times 10^9/L$ . On les qualifie d'anémies arégénératives.

Les causes sont multiples :

- Disparition des cellules souches de la moelle osseuse (ex : aplasie toxique ou médicamenteuse).
- Dysfonctionnement médullaire (ex : syndrome myélodysplasique, myélobrose).
- Envahissement de la moelle osseuse (ex : métastases médullaires d'un cancer).
- Diminution de stimulation hormonale (ex : carence en érythropoïétine).
- Manque de matière première (carence en Fer, Vitamine B12, Acide folique).
- Production d'inhibiteurs de l'érythropoïèse (ex : TNF lors d'une inflammation).

### → **Les anémies périphériques**

Dans ce type d'anémie, la production médullaire est normale, voire augmentée. Le chiffre des réticulocytes est élevé ( $> 150 \times 10^9/L$ ) ce qui les fait qualifier d'anémies régénératives. La réticulocytose n'apparaît que quelques jours après la survenue de l'anémie, en raison du délai nécessaire à la production de réticulocytes par la moelle osseuse en réponse à la perte en hématies.

Plusieurs situations peuvent expliquer une anémie périphérique :

- Perte sanguine aiguë (hémorragie aiguë) ou chronique (ex : saignement digestif chronique).
- Destruction périphérique trop précoce des globules rouges avant d'avoir atteint leur durée de vie normale qui est d'environ 120 jours (hémolyse).

L'hémolyse peut être liée à :

- Une maladie de l'hématie qui est trop fragile. La cause est dite corpusculaire. La fragilité peut correspondre à une anomalie de la structure de l'hémoglobine (ex : drépanocytose), de la production des chaînes de globines (ex : thalassémies...), du système enzymatique de l'hématie (ex : déficit en G6PD...) ou de la membrane de l'hématie (ex : maladie de Minkowski-Chauffard). Ces anémies hémolytiques corpusculaires sont presque toutes constitutionnelles.
- Une cause extérieure à l'hématie (cause extra corpusculaire) et les causes sont nombreuses (ex : Anticorps anti-hématies, médicaments, infections...).

Ni le nombre d'hématies à l'hémogramme ni le taux d'hématocrite n'interviennent dans la définition de l'anémie. En outre, les autres renseignements de l'hémogramme seront utiles dans le bilan de cette anémie.

Cette définition n'est valable qu'en présence d'un volume plasmatique total normal. S'il est augmenté, l'hémogramme dépiste de "**fausses anémies**" ou "anémies dilutionnelles" (exemples : fin de la grossesse, hypergammaglobulinémies importantes).

## 4.2. Polyglobulie

Les chiffres de l'hémogramme devant faire rechercher une polyglobulie sont :

- Chez l'homme : un taux d'hémoglobine > 180 g/L et/ou un taux d'hématocrite > 54%.
- Chez la femme, un taux d'hémoglobine > 160 g/L et/ou un taux d'hématocrite > 47%.
- Des taux d'hématocrite supérieurs à 60% permettent de se dispenser de la mesure du VGT.

Toutefois, c'est l'augmentation de la masse globulaire totale qui définit la polyglobulie :

- supérieure ou égale à 36 ml/Kg chez l'homme et 32 ml/Kg chez la femme,
- ou supérieure à 120% du volume théorique (selon le poids, la taille et l'âge).

Cette augmentation de la masse globulaire totale ou volume globulaire total (VGT) est plus précise que les valeurs de l'hémogramme qui ne permettent souvent que de suspecter une polyglobulie. La détermination du VGT se fait par une technique isotopique en service de médecine nucléaire sur environ une demi journée.

### Manifestations cliniques

On distingue deux ordres de signes cliniques :

→ **Des symptômes en rapport avec l'hyperviscosité sanguine :**

- Céphalées, vertiges, acouphènes, troubles visuels.
- Erythermalgie: douleurs des extrémités bilatérales et symétriques déclenchées par l'exposition au chaud.
- Thromboses veineuses ou artérielles +++.

→ **Une érythrose tégumentaire :**

- Accentuation de la coloration colorée de la peau.
- Cutanéomuqueuse mais plus marquée au niveau du visage et des mains.

### Orientations diagnostiques

Les polyglobulies s'expliquent par trois mécanismes différents expliquant les principales étiologies :

→ **La polyglobulie primitive**

Il s'agit d'une production excessive (indépendante de l'érythropoïétine) par la moelle osseuse de cellules de la lignée érythroïde. Cette production est tumorale et non régulée. C'est la maladie de Vaquez qui appartient aux syndromes myéloprolifératifs.

→ **La polyglobulie liée à une hypoxémie**

En réponse à une hypoxie chronique les capteurs de l'hypoxie (principalement situé dans les reins) vont déclencher une production accrue d'érythropoïétine, qui elle-même va stimuler la production intramédullaire de cellules de la lignée érythroïde.

C'est le cas par exemple de l'insuffisance respiratoire chronique, des séjours prolongés en altitude, des certaines cardiopathies à type de shunt droite-gauche...

→ **La polyglobulie tumorale**

Dans certaines situations, on assiste à une production autonome d'érythropoïétine non dépendante de l'hypoxie. Cette production se fait le plus souvent au sein des sites habituels de production de l'érythropoïétine (rein, foie).

Les causes peuvent être néoplasiques (cancer du rein ou du foie) ou non (polykystose hépatocellulaire par exemple).

## 5. Sémiologie en rapport avec une pathologie des globules blancs

Les globules blancs ou leucocytes sont constitués de plusieurs cellules : polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, polynucléaires basophiles, lymphocytes et monocytes.

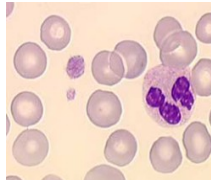


Chacune de ces lignées sanguines peut être altérée et donner lieu à une pathologie. Nous aborderons ici les éléments sémiologiques des anomalies les plus fréquentes.

## 5.1. Polynucléaires neutrophiles (PNN)

Les PNN sont des cellules issues de précurseurs de la moelle osseuse. Après leur passage dans le sang, ils sont dotés de propriétés leur permettant d'attirer certaines particules étrangères (chimiotactisme) notamment bactériennes. Ils sont en outre capables d'ingérer (phagocytose) et de détruire ces particules étrangères grâce à leur nombreuses granulations (lysosomes) riches en diverses enzymes. Le nombre de PNN est donc augmenté au cours des infections bactériennes.

Figure 30 : Un PNN entouré de nombreux globules rouges



### Neutropénie

La neutropénie est définie biologiquement par une diminution du nombre de PNN dans le sang sous le seuil de 1800 par mm<sup>3</sup>.

Plusieurs mécanismes peuvent être en cause :

- **Excès de margination** : il s'agit de fausse neutropénie car les PNN sont collés à la surface des vaisseaux mais leurs fonctionnalités ne sont pas altérées. Le risque infectieux n'est donc pas du tout altéré.
- **Excès de destruction des PNN** : cette situation est très rare et correspond le plus souvent à la présence d'un autoanticorps dirigé contre les PNN (ex : certaines maladies auto-immunes).
- **Manque de production** : situation plus fréquente, les causes en sont multiples (carences en vitamine B12 ou acide folique, envahissement de la moelle osseuse par un cancer, pathologie primitive de la moelle, destruction des précurseurs médullaires des PNN par des médicaments ou des toxiques...).

La conséquence d'une neutropénie est une augmentation du risque d'infection bactérienne, d'autant plus grande que la neutropénie est prolongée et qu'elle est profonde. Une neutropénie entre 500 et 1500 PNN/mm<sup>3</sup> expose à un risque modéré tandis qu'un taux de PNN inférieur à 500/mm<sup>3</sup> expose à un risque infectieux bactérien majeur.

Les infections des patients neutropéniques ont pour caractéristiques de ne souvent se manifester que par de la fièvre. En effet, la neutropénie ne permet pas d'avoir une réaction normale avec production de pus si bien que les signes d'infection d'organe sont souvent absents.

### Polynucléose

La polynucléose (à PNN) correspond à un nombre exagéré de PNN circulants avec un taux supérieur à 8000/mm<sup>3</sup>.

Il existe des augmentations physiologiques des PNN : stress, effort physique, grossesse, nouveau né.

La plus part des causes sont du domaine de la pathologie. Les principales causes sont les infections bactériennes mais aussi certains états inflammatoires, certaines pathologies primitives de la moelle (syndromes myéloprolifératifs) et enfin certaines nécroses tissulaires (infarctus, embolie pulmonaires...).

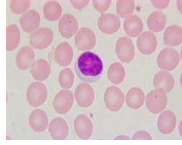
## 5.2. Lymphocytes

### Hyperlymphocytoses

Elles sont définies par un taux de lymphocytes circulants supérieurs aux valeurs normales pour l'âge :

- Adulte:  $4000/\text{mm}^3$
- Enfant:  $> 6000/\text{mm}^3$  chez l'enfant
- Nouveau né:  $> 11000/\text{mm}^3$

**Figure 31 : Un lymphocyte entouré de nombreux globules rouges**



Il faut en premier lieu éliminer une fausse hyperlymphocytose : inversion de formule (importance de la valeur absolue des lymphocytes et non du pourcentage), présence de cellules ressemblant aux lymphocytes (lymphocytes lymphomateux, cellules de Sézary...).

Chez l'enfant, le plus souvent il s'agit d'une infection virale bénigne.

Chez l'adulte, les étiologies virales sont possibles voire certaines infections bactériennes (brucellose, typhoïde...). D'autres étiologies bénignes sont envisageables (insuffisance surrénalienne, allergie, hyperthyroïdie, maladies auto-immunes...) mais le plus souvent il s'agit d'une hémopathie maligne : lymphome, leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström).

### **Lymphopénies**

La lymphopénie peut être dépendante d'un défaut de production de lymphocytes B ou T et expose à une immunodépression variable. Ces lymphopénies peuvent être congénitales ou acquise secondairement (toxiques, médicaments, virus et surtout VIH...).

Un défaut de production de lymphocytes B entraîne un déficit de l'immunité humorale avec une baisse de la production d'immunoglobulines (Ig G, A et M), c'est-à-dire en anticorps, ce qui entraîne une majoration du risque d'infections bactériennes.

Un défaut de production de lymphocytes T entraîne un déficit de l'immunité cellulaire avec diminution des mécanismes de cytotoxicité. La conséquence est une majoration du risque d'infections opportunistes.

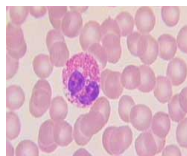
## **5.3. Eosinophiles**

Les PNE exercent en situation normale essentiellement un rôle dans la lutte anti-allergique et dans la lutte anti-parasitaire.

Les hyperéosinophilies sont définies par un taux de PNE  $> 500/\text{mm}^3$  sur plusieurs examens successifs.

Les 2 principales causes sont l'allergie (terrain atopique, asthme, eczéma, allergies médicamenteuses ou alimentaires diverses...) et les parasitoses. Seules les parasites à migration tissulaire sont concernés (ex : loase, trichine, anguillule, bilharziose...)

**Figure 32 : Un PNE entouré de nombreux globules rouges**

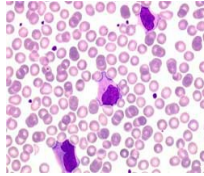


## **5.4. Syndromes mononucléosiques**

Le syndrome mononucléosique correspond à la présence dans le sang d'une quantité anormale de grandes cellules mononuclées correspondant à des immunoblastes (grands lymphocytes activés hyperbasophiles). Il s'agit de lymphocytes T cytotoxiques qui dans certaines situations pathologiques évoluent en lymphocytes activés.

Le diagnostic repose sur l'hémogramme qui montre des grands lymphocytes bleutés dont le pourcentage est très variable (de 5 à 90% des globules blancs). Le taux de lymphocytes peut atteindre 25000/mm<sup>3</sup> en valeur absolue. Les globules rouges et les plaquettes sanguines ne sont pas altérés.

**Figure 33 : Photo des grands lymphocytes hyperbasophiles observés au cours des syndromes mononucléosiques : lymphocytes de grande taille, très polymorphes**



Le diagnostic différentiel se fait essentiellement avec la leucémie aiguë lymphoblastique (présence de lymphoblastes).

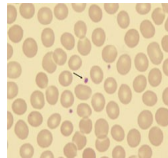
Les pathologies pouvant s'accompagner d'un syndrome mononucléosique sont très nombreuses. Le plus souvent il s'agit de la mononucléose infectieuse (infection à Epstein Barr Virus) représentant 85% des cas, d'une infection à Cytomégalovirus ou d'une primo-infection à VIH. Les autres causes sont plus rares (toxoplasmose, infections diverses...).

## 6. Sémiologie en rapport avec une pathologie des plaquettes

La définition de la thrombopénie est biologique : c'est la diminution de la quantité de plaquettes circulantes. En pratique c'est la diminution du taux de plaquettes au-dessous des valeurs de références à l'hémogramme, c'est-à-dire inférieur à 150 000/mm<sup>3</sup>. La thrombopénie est affirmée si elle est constatée sur plusieurs prélèvements.

Attention aux fausses thrombopénies à l'EDTA, cet anticoagulant contenu dans les tubes à hémogramme pouvant donner des agrégats plaquettaires faisant croire à une fausse thrombopénie. Pour faire le diagnostic de fausse thrombopénie à l'EDTA, il faut vérifier la numération plaquettaire sur tube citraté qui ne donne pas ce genre d'interférence.

**Figure 34 : Photo de plaquettes (flèche) : notez la taille réduite par rapport aux globules rouges**



### 6.1. Signes cliniques en rapport avec une anomalie des plaquettes

- **Hématomes**
- **Purpura :**
  - Correspond au passage spontané des globules rouges hors des vaisseaux (extravasation) dans la peau et les muqueuses.
  - C'est un signe spécifique d'un trouble de l'hémostase primaire.
  - Il en existe plusieurs types :
    - Pétéchies : multiples petites taches ponctiforme.
    - Vibices : traînées fines plus ou moins longues.
    - Ecchymoses : placards +/- étendu.
  - Ne s'efface pas à la vitropression.
  - Apparaît spontanément et évolue par poussées.
  - Evolue spontanément vers la résolution en prenant différentes couleurs correspondant aux temps successifs de la biligénèse.

- Favorisé par l'orthostatisme et siège plus volontiers dans les parties déclives du corps (membres inférieurs, lombes) mais aussi aux points de pression (bretelle, ceinture).
- **Hémorragies muqueuses :**
  - Epistaxis (saignement de nez).
  - Gingivorragies.
- **Le temps de saignement est allongé.**

## 6.2. Orientations étiologiques devant une anomalie quantitative des plaquettes

On distingue les thrombopénies dites « périphériques » des thrombopénies « centrales ». Les thrombopénies périphériques correspondent à une destruction excessive des plaquettes après leur production. A l'inverse, dans les thrombopénies centrales, c'est la production intra médullaire de plaquettes qui est altérée. Pour distinguer les thrombopénies périphériques des thrombopénies centrales on peut être amené à réaliser un myélogramme. Si cet examen montre de nombreux mégacaryocytes (précurseurs plaquettaires), la production médullaire est jugée normale et la destruction est donc périphérique. A l'inverse, un myélogramme pauvre en mégacaryocyte est en faveur d'une thrombopénie centrale.

### Thrombopénies périphériques

Les étiologies sont très nombreuses :

- thrombopénies virales,
- thrombopénies médicamenteuses (réaction immuno-allergique),
- thrombopénies liées à une destruction plaquettaire exagérée dans la rate en cas de splénomégalie (hypersplénisme),
- destruction des plaquettes par production d'auto-anticorps (Anticorps anti plaquettes : purpura thrombopénique auto-immun ou idiopathique),
- etc.

### Thrombopénies centrales

Il s'agit de toutes les causes d'insuffisance médullaire. Souvent les lignées granuleuses et érythrocytaires ne sont pas épargnées (pancytopénie). Les causes sont aussi très nombreuses : certains toxiques ou médicaments, envahissement médullaire par un processus tumoral, carence vitaminique, thrombopénies centrales constitutionnelles, etc...

### Thrombocytose

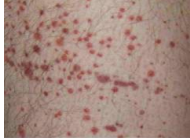
La thrombocytose (ou hyperplaquettose) se définit par un chiffre de plaquettes supérieur à  $450\ 000/\text{mm}^3$ .

La thrombocytose est le plus souvent asymptomatique, découverte fortuitement sur un hémogramme systématique. Lorsque le taux devient très important ( $> 1\ 000\ 000/\text{mm}^3$ ), des complications hémorragiques ou thrombotiques peuvent apparaître.

La thrombocytose peut être :

- Secondaire : phase précoce post-splénectomie, syndromes inflammatoires, cancers, carence martiale...
- Primitive, c'est-à-dire correspondre à un excès de production médullaire de plaquettes. C'est le cas des syndromes myéloprolifératifs (notamment la thrombocytémie essentielle).

**Figure 35 : Purpura**



**Figure 36 : Ecchymose**



## 7. Sémiologie de l'hémostase

L'hémostase regroupe l'ensemble des étapes qui concourent à la prévention et à l'arrêt des saignements (hémorragie consécutive à une brèche vasculaire).

L'hémostase regroupe l'hémostase primaire, l'hémostase secondaire et la fibrinolyse, à la différence de la coagulation qui ne regroupe que hémostase primaire et secondaire (c'est à dire ce qui conduit à la formation du caillot).

L'hémostase physiologique vise également à maintenir localisées les différentes étapes du processus.

### 7.1. Hémostase primaire

L'hémostase primaire correspond à la première étape survenant après l'apparition d'une brèche vasculaire. Le but est d'obturer cette brèche en formant le clou plaquettaire

#### Le temps vasculaire

Après une lésion vasculaire provoquée ou spontanée, l'hémostase primaire est favorisée par une vasoconstriction immédiate du vaisseau lésé.

→ **Vasoconstriction passive** : élasticité.

→ **Vasoconstriction active** : déclenchée par la libération de médiateurs plaquettaire (Thromboxane A2) et plasmatiques. Parallèlement se produit une stimulation de la prolifération de l'endothélium vasculaire sous la dépendance de sécrétions plaquettaire de PDGF.

#### Le temps plaquettaire

Le but est de créer un agrégat plaquettaire (clou plaquettaire ou thrombus blanc) qui va obturer la brèche.

→ **Adhésion** : l'adhésion des plaquettes est sous la dépendance de facteurs plaquettaire (GP Ib), du collagène III et IV présent dans le sous-endothélium et du facteur von Willebrand qui sert de pont entre le sous-endothélium et les plaquettes.

→ **Activation** : l'activation plaquettaire se manifeste par un changement de forme des plaquettes qui deviennent sphériques et émettent des pseudopodes et par une dégranulation avec libération dans le plasma du contenu des granules plaquettaire et augmentation de l'expression GP IIb/IIIa à la surface plaquettaire. Les plaquettes métabolisent les prostaglandines pour aboutir à la formation de thromboxane, agent pro-agrégant.

Le « flip-flop » rend disponible le facteur plaquettaire 3 à la surface des plaquettes sur lequel se fixeront les facteurs vitamino-K dépendant (essentiel pour l'hémostase secondaire).

Les principaux activateurs plaquettaire sont l'ADP, le collagène, la thrombine. Certains facteurs libérés par l'activation vont renforcer l'adhésion : Willebrand, fibronectine, thrombospondine.

→ **Aggrégation** : les inducteurs de l'agrégation sont l'ADP, le thromboxane A2. L'agrégation des plaquettes fait intervenir différents facteurs plaquettaire (GP IIb/IIIa) et plasmatiques (fibrinogène, calcium). Dès cette phase commence l'étape de la coagulation interagissant avec l'hémostase primaire pour consolider le clou plaquettaire.

### Le relargage plaquettaire

Permise par la libération de médiateurs plaquettaire et l'activation de protéines membranaires, c'est la dernière phase de l'hémostase primaire, intervenant alors que la coagulation a déjà débuté.

### Les méthodes d'exploration de l'hémostase primaire

L'hémostase primaire est exploré in vivo (par le temps de saignement) et in vitro (numération plaquettaire).

#### → **La numération plaquettaire**

C'est un complément indispensable de l'étude de l'hémostase primaire, le chiffre normal de plaquettes sanguines devant se situer entre 150 et 450 G/L.

#### → **Le temps de saignement (TS)**

Le TS est une mesure du temps que met un vaisseau à arrêter un saignement. Il se mesure principalement avant une intervention chirurgicale mais est d'une sensibilité limitée. Il s'agit d'un test « global » explorant l'ensemble de l'hémostase primaire.

Deux techniques sont possibles.

#### → **Résultats**

- **La technique de Duke** est qui consiste à mesurer l'écoulement du sang sur un papier buvard après une scarification du lobule de l'oreille. Elle ne doit plus être utilisée car peu sensible et mal standardisée.
- **La technique d'Ivy** est la méthode de référence. Elle consiste à mesurer le temps de saignement sous une pression faible (4 cm Hg) exercée par un tensiomètre. On effectue 3 petites incisions sur l'avant bras à l'aide d'une microlance (Ivy-3 points) ou une incision horizontale de 1 cm à l'aide d'un dispositif à usage unique (Ivy-incision). Les gouttes de sang sont recueillies sur un papier buvard toutes les 30 secondes jusqu'à obtention d'une coagulation.

#### → **Résultats**

- Ivy-incision : pathologique si supérieur à 8 ou 10 min selon les références.
- Ivy-3 points : pathologique si supérieur 4 à 6 minutes selon les référence.

### Résultats anormaux

- Plaquettes : thrombopénie ou thrombopathie (héréditaire ou acquise médicamenteuse).
- Willebrand.
- Afibrinogénémie.
- Anomalie des vaisseaux.
- Anémie inférieure à 80 g/L.

## 7.2. Coagulation

La coagulation regroupe l'ensemble des phénomènes permettant de solidifier le clou plaquettaire en créant un caillot de fibrine qui obturera définitivement la brèche vasculaire.

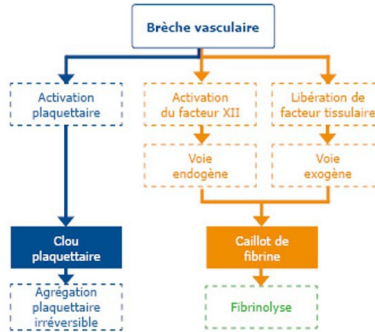
Le but de la coagulation est de transformer le fibrinogène en une substance insoluble appelée fibrine (Figure 2) sous l'action de la thrombine (IIa). Cette formation de fibrine correspond à la fin d'une longue cascade enzymatique (cascade de la coagulation).

La thrombine n'existe pas à l'état physiologique. Elle est formée localement à partir d'un complexe

moléculaire enzymatique (complexe prothrombinase), lui-même constitué de facteur X activé (Xa), de facteur V activé, de calcium et d'un phospholipide (facteur 3 plaquettaire).

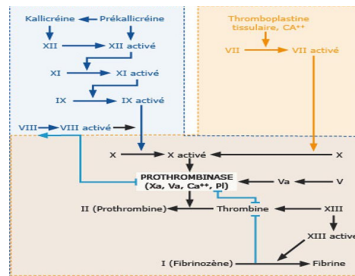
Le complexe prothrombinase peut être produit par 2 voies différentes in vitro : voie endogène et voie exogène. L'activation de la voie endogène est déclenchée par le contact du sang avec une surface mouillable (tube de verre). La voie exogène est déclenchée par l'ajout au sang d'extraits tissulaires (thromboplastine exogène ou tissulaire). La voie endogène fait intervenir les facteurs contacts, XII, XI, IX et VIII en présence de calcium. La voie exogène comporte uniquement l'activation du facteur VII.

**Figure 37 : Schéma général de l'hémostase**



*En bleu, l'hémostase primaire ;  
En orange, la coagulation ;  
En vert, la fibrinolyse.*

**Figure 38 : Schéma simplifié de la coagulation**

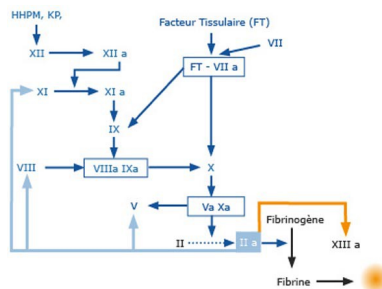


*En bleu, la voie endogène ;  
En orange, la voie exogène ;  
En noir, la voie finale commune ou tronc commun.*

*Le TCA explore le cadre bleu.  
Le TP explore le cadre orange.*

*PI : phospholipide.*

**Figure 39 : Schéma simplifié de la coagulation montrant le rôle de la thrombine et l'importance du VII**



## 7.2.1. Facteurs de coagulation et substances apparentées

### Facteurs de coagulation et substances

Numéro et/ou nom	Fonction
I (fibrinogène)	Substrat de la thrombine
II (prothombine)	Active I, V, VIII, XIII, protéine C, plaquettes
III (facteur tissulaire)	Active le facteur VII
IV (calcium)	« lien » phospholipide / facteur
V (proaccélélerine, facteur instable)	Accroît l'activité enzymatique du Xa (cofacteur)
VI	Non attribué
VII (proconvertine, facteur stable)	Active IX, X
VIII (facteur antihémophilique A)	VIIIc : Accroît l'activité enzymatique du IXa (cofacteur)
IX (facteur Christmas ou antihémophile B)	Active X
X (facteur Stuart-Prower)	Active II
XI (antécédent de la thromboplastine plasmatique)	Active XII, IX et prékallikréine
XII (facteur Hageman)	Active prékallikréine et fibrinolyse
XIII (facteur fibrin-stabilizing)	Liaison covalentes entre monomères de fibrine
Facteur de von Willebrand	Lie VIII, intermédiaire de l'adhésion des plaquettes
Prékallikréine (facteur Fletcher)	Active XII et prékallikréine, scinde HMWK
Kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) (facteur Flaageac)	Transport et fixation du XI et de la prékallikréine (cofacteur)
Fibronectine	Médiateur adhésion cellulaire
Antithrombine	Inhibe IIa, Xa et autres protéases
Héparine cofacteur II	Inhibe IIa, cofacteur héparine et dermatan sulfaté (antithrombine mineure)
Protéine C	Inactive Va et VIIIa
Protéine S	Cofacteur protéine C activée (APC, lie la protéine liant le C4b)
TFPI (Tissular factor pathway inhibitor)	Inhibition du VII-facteur tissulaire
Plasminogène	Activé en plasmine qui lyse la fibrine, le V et le VIII
Alpha 2-antiplasmine	Inhibe la plasmine
Prourokinase	Active le plasminogène
Tissu plasminogen activator (tPA)	Active le plasminogène
Plasminogen activator inhibitor I (PAI1)	Inactive tPA



Plasminogen activator inhibitor I (PAI2)	Inactive l'urokinase
--	----------------------

## 7.2.2. Les méthodes d'exploration de la coagulation

Le TCA et le TQ sont les tests les plus utilisés.

### Le temps de Howel

C'est le temps de coagulation du plasma décalcifié, recalcifié in vitro. La normale est voisine de 1min30sec. Il explore la thromboplastinofomation endogène, la thrombinoformation et la fibrinoformation. Il est peu usité.

### Le TCA (Temps de Céphaline avec Activateur)

C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaquetté auquel on ajoute un activateur des facteurs contacts et de la céphaline, substitut du facteur 3 plaquettaire, puis après incubation à 37°C du Calcium. Le T.C.A. normal varie suivant les activateurs (kaolin acide ellagique ...), les céphalines commerciales et les appareils utilisés, de 30 à 40 s en général. Le temps du malade et comparé au temps d'un témoin, le ratio malade/témoin ne devant pas dépasser 1,2.

Le TCA explore la voie endogène de la coagulation : prékallicréine, kininogène de haut poids moléculaire, XII, XI, VIII et IX (et la voie finale commune : X, V, II, I).

### Le TQ (Temps de Quick)

C'est le temps de coagulation du plasma décalcifié, recalcifié in vitro en présence de thromboplastine tissulaire.

Il explore la thromboplastinofomation exogène, la thrombinoformation et la fibrinoformation, c'est-à-dire le facteur VII et la voie finale commune : X, V, II, I.

Les résultats peuvent être exprimés de plusieurs façons en :

- seconde par rapport à un témoin (10 à 14 sec selon la thromboplastine),
- pourcentage d'activité par rapport à une droite d'étalonnage (taux de prothrombine : TP, normal de 70 à 100%),
- INR (International Normalised Ratio).  $INR = [TQ\ malade / TQ\ témoin]^{ISI}$ . (ISI : International Sensitivity Index défini pour chaque thromboplastine afin de faciliter la comparaison des résultats du TP entre laboratoire dans le cadre de la surveillance des traitements par AVK où ce mode d'expression du résultat est indispensable).

### Le TT (Temps de Thrombine)

C'est le temps de coagulation du plasma décalcifié, recalcifié in vitro en présence de thrombine.

Il explore la fibrinoformation sauf le facteur XIII. Ce temps est allongé dans les cas suivants : inhibiteurs de la fibrinoformation (héparine, PDF ...), hypofibrinogénémie, dysfibrinogénémie.

Les résultats sont exprimés en secondes par rapport à un témoin, la normale variant de 15 à 20 secondes.

### Le TR (Temps de Reptilase)

C'est le TT mais où la thrombine est remplacée par la reptilase. La reptilase est insensible à l'héparine et permet d'explorer la fibrinoformation chez les patients sous héparine.

### Dosage des différents facteurs de la coagulation

Le fibrinogène est exprimé en gramme par litre (normale de 2 à 4 g/l). Les autres facteurs sont exprimés en pourcentage de la valeur normale.

### 7.2.3. Allongement du TQ ou du TCA

#### Diagnostic d'un allongement du TQ

Le TQ est essentiellement retrouvé allongé en cas de déficit isolé ou associé en facteur VII (exploré uniquement par le TQ), facteurs X, V, II, ou I (explorés aussi par le TCA).

L'interprétation d'un allongement du TP se fait en fonction du TCA qui explore la voie intrinsèque de la coagulation.

- Si le TCA est normal, on évoque un déficit en proconvertine (facteur VII). Il s'agit d'un déficit acquis le plus souvent; le facteur VII est le premier facteur à baisser au début d'une insuffisance hépatique, ou d'un traitement AVK, en raison de sa demi-vie très courte (environ 4 heures). Les déficits congénitaux sont très rares, avec risque hémorragique inconstant, mais parfois sévère dans les formes homozygotes.
- Si le TCA est allongé on évoque la présence d'une antithrombine et/ou surtout un déficit d'un ou plusieurs facteurs de la voie finale commune.

#### Diagnostic d'un allongement du TCA

Le TCA est retrouvé allongé dans les cas suivants :

- **Déficit d'un ou plusieurs facteurs de la voie endogène de la coagulation**, à l'exception du F3P (facteurs XII, prékallitréine, kininogène, XI, IX, VIII) et/ou de la voie finale commune (facteurs X, V, II et I explorés aussi par le TP).
- Si le TP est normal, il s'agit d'un déficit en facteur VIII, IX, XI, XII, prékallitréine ou kininogène.
- Une normalisation du TCA après 15 minutes d'incubation signe un déficit en prékallitréine.

**Tableau résumant les principales anomalies de la coagulation en fonction des résultats du TP, TCA et TT**

CA	TQ	TT	Que suspecter?	Que faire ?
N	↑	N	Déficit en facteur VII constitutionnel (rare) ou acquis (avitaminose K débutante, IHC débutante , ac anti-VII	Dosage du facteur VII
↑	↑	N	Anomalie de la voie commune (II, V, X), lupus anticoagulant	Dosage II, V, VII, X complété par mélange malade + témoin si déficits combinés
↑	N	N	Déficit en facteur de la voie endogène constitutionnel ou acquis (ac anti-facteur ...), lupus anticoagulant	Epreuve de correction plasma malade + plasma témoin
↑	↑	↑	Anomalie de la fibrinoformation	Temps de reptilase et/ou dosage héparine, dosage fibrinogène chronométrique et pondéral, PDF, EPS ...

### 7.3. Fibrinolyse

La fibrinolyse est un processus de destruction normale qui rentre dans le système de coagulation et consiste en la dissolution des caillots de fibrine sous l'action de la plasmine. Par ce mécanisme, la fibrinolyse diminue la quantité de fibrine dans le sang, par conséquent contribue à protéger l'organisme contre les risques de

thrombose (caillot de sang).

La plasmine est produite par le foie, sous une forme inactive le plasminogène. Le plasminogène possède une affinité pour la fibrine et est incorporé dans le caillot lors de sa formation (ce qui permettra de le dégrader plus tard). L'activation du plasminogène en plasmine se fait au niveau du caillot.

Cette réaction est catalysée par deux activateurs:

- L'urokinase qui provient de la pro-urokinase, l'activation de l'urokinase se fait grâce à la kallicreine (enzyme qui intervient en début de coagulation) et à la plasmine (amplification de la fibrinolyse).
- L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) sécrété par la paroi vasculaire après un traumatisme.

La plasmine est une protéase qui possède une spécificité assez large: elle attaque la fibrine, le fibrinogène et les protéines de la coagulation (V et VIII). Elle coupe la fibrine en différents endroits libérant dans la circulation des fragments qui seront dégradés par d'autres protéases et éliminé par le rein.

Différentes méthodes de laboratoire permettent de doser certains de ces produits de dégradation. La plasmine est inactivée par l'antiplasmine  $\alpha_2$ . L'urokinase et le t-PA sont inhibés de par les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène PAI-1 et PAI-2.

### Méthodes d'exploration de la fibrinolyse

#### → **Test global : Temps de lyse des euglobulines**

La précipitation des euglobulines permet de séparer le fibrinogène, le plasminogène et ses activateurs des inhibiteurs des protéases. Le temps normal est supérieur à 3H. En cas de temps inférieur, il existe une « hyperfibrinolyse ».

#### → **Tests indirects**

- **Dosage du fibrinogène.**  
C'est une appréciation indirecte de la fibrinolyse. En cas de fibrinogène bas, on suspecte une « hyperfibrinolyse ».
- **Temps de reptilase et/ou temps de thrombine.**  
Ils sont allongés en présence de PDF.
- **Dosage des PDF (produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène).**  
Elevés en cas d'activation de la fibrinolyse.
- **Dosage des D-dimères.**  
Ils correspondent à des fragments de PDF et sont élevés en cas de fibrinolyse.
- **Complexes solubles.**
  - Association de monomères de fibrine à des PDF ou du fibrinogène.
  - Leur mesure permet le diagnostic différentiel entre CIVD et fibrinolyse.

#### → **Test analytique : Plasminogène, tPA ...**

#### → **Situations pathologiques**

Il s'agit des syndromes non spécifiques de défibrination aigue, observée dans de nombreuse maladie.

- **La CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.**  
Pour diverses raisons pathologiques, la coagulation est activée avec production de caillots dans tous les vaisseaux, déclenchant une consommation des facteurs de coagulation (exposant au risque hémorragique) et une « hyperfibrinolyse ».
- **La fibrinolyse.**  
C'est une situation plus rare avec activation pathologique de la fibrinogénolyse sans CIVD.

## 8. Liens utiles

<http://hematolim.fr/Enseignement/tabid/64/language/fr-FR/Default.aspx>

<http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/les-cellules-du-sang>

## 9. Testez vos connaissances

[Testez vos connaissances](#)