

HÉMOGRAMME

Indications et interprétation Orientation diagnostique

Dr Richard Delarue

Service d'hématologie adultes, hôpital Necker-Enfants-malades, 75015 Paris, France
richard.delarue@nck.aphp.fr

OBJECTIFS | **ARGUMENTER** les principales indications de l'hémogramme, **DISCUTER** l'interprétation des résultats et justifier la démarche diagnostique si nécessaire.

Généralités

Qu'est-ce qu'un hémogramme ?

L'hémogramme étudie les éléments figurés du sang : globules rouges, globules blancs, plaquettes. Cette analyse est à la fois qualitative et quantitative et est réalisée en routine par des automates.

Pour les globules rouges, sont indiqués leur nombre, le taux d'hémoglobine en g/dL, l'hématocrite, le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) et le taux corpusculaire moyen en hémoglobine (TCMH).

L'hématocrite correspond au volume des globules rouges après centrifugation par rapport au volume total de sang prélevé et est exprimée en pourcentage.

Le volume globulaire moyen, exprimé en m^3 ou fL, se calcule en divisant l'hématocrite par le nombre de globules rouges et est habituellement mesuré directement par les automates actuels.

La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine est définie par le taux d'hémoglobine divisé par l'hématocrite, et est habituellement exprimé en pourcentage.

La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, qui n'est d'aucun intérêt en pratique habituelle, s'obtient en divisant le chiffre d'hémoglobine par le nombre de globules rouges.

Le nombre de leucocytes total est accompagné de la formule leucocytaire qui donne la quantité, en valeur absolue, des polynucléaires neutrophiles (PNN), des polynucléaires éosinophiles

(PNE), des polynucléaires basophiles (PNB), des lymphocytes et des monocytes par mm^3 . L'étude du pourcentage de chaque type de cellule est inutile et peut même aboutir à des explorations inutiles : seul compte le chiffre absolu et la trop célèbre « inversion de formule » est un terme à abandonner, car sans aucune valeur sémiologique.

Le nombre de plaquettes par mm^3 est souvent accompagné du volume plaquettaire moyen, qui n'a que peu d'utilité en pratique quotidienne.

Trois autres éléments font partie intégrante de l'analyse de l'hémogramme :

- le compte des réticulocytes (en nombre / mm^3) : ils correspondent à des globules rouges jeunes contenant des résidus d'organites cytoplasmiques, qui disparaissent dans les hématies plus âgées. Leur numération doit être demandée spécifiquement devant toute anémie non microcytaire et en cas de macrocytose isolée. Une anémie est arégénérative lorsque le chiffre de réticulocytes est inférieur à $150\ 000/mm^3$. L'augmentation du chiffre de réticulocytes doit être interprétée en fonction de la profondeur de l'anémie. Plus une anémie est marquée, plus le chiffre de réticulocytes doit être élevé : il s'agit d'une évaluation dynamique des capacités érythropoïétiques de la moelle ;
- l'analyse du frottis sanguin : son intérêt est très grand dans deux situations : la recherche d'anomalies morphologiques des globules normaux, essentiellement des globules rouges, et la recherche et la caractérisation de cellules anormales circulantes. En théorie, le frottis sanguin devrait être contrôlé devant tout hémogramme anormal. Les principales anomalies morphologiques des globules rouges sont rappelées (**tableau 1**) avec leur signification ;
- l'analyse d'hémogrammes antérieurs : ils sont souvent rappelés par le laboratoire sur les feuilles de rendu des résultats. Ces renseignements sont souvent très précieux pour éviter des explorations inutiles ou pour orienter la démarche diagnostique, en affirmant par exemple le caractère chronique ou récent d'une anomalie.

Principales anomalies morphologiques des globules rouges

Anomalie	Description des globules rouges	situation pathologique
Anisocytose Poïkilocytose Polychromatophilie Schizocytes Drépanocytes (Micro-)sphérocytes	<ul style="list-style-type: none"> ■ taille différente ■ forme différente ■ couleur différente (plus « bleutés ») ■ fragmentés ■ en forme de faux ■ ronds et petits, sphériques 	<ul style="list-style-type: none"> ■ érythropoïèse anormale ■ érythropoïèse anormale ■ hyperhémolyse ■ hémolyse mécanique ■ drépanocytose ■ maladie de Minkowski-Chauffard ■ autres hémolyses immunologiques
Corps de Jolly (résidus nucléaires) Elliptocytes (ovalocytes) Acanthocytes Dacryocytes Corps de Heinz (agrégat d'hémoglobine oxydée)	<ul style="list-style-type: none"> ■ avec inclusion basophiles ■ de forme ovale ■ avec des « épines » ■ en forme de larme ou poire 	<ul style="list-style-type: none"> ■ asplénie (réelle ou fonctionnelle) ■ elliptocytose ■ cirrhose ■ myélofibrose ■ hémolyse toxique ■ hémoglobinose H ■ déficit en G6PD
Stomatocytes Hématies ponctuées	<ul style="list-style-type: none"> ■ en forme de bouche ■ ponctuations basophiles 	<ul style="list-style-type: none"> ■ stomatocytose ■ saturnisme
Hématies en cible		<ul style="list-style-type: none"> ■ myélodysplasie ■ hépatopathies ■ hémoglobinopathies ■ carence en fer

Hémogramme normal

Les normales des différents paramètres de l'hémogramme sont à connaître parfaitement (**tableau 2**). Ces normales doivent être adaptées à l'âge et à certaines conditions physiologiques (différences entre homme et femme, grossesse...). Toutes les valeurs ne sont pas importantes, et ne sont rappelées dans le tableau que celles qui sont indispensables.

Il existe certaines particularités chez l'enfant (hors nouveau-né) : une lymphocytose physiologique jusqu'à 6 000/mm³ peut exister jusqu'à l'âge de 6 à 8 ans. Les autres paramètres hématologiques sont le plus souvent les mêmes que ceux de la femme adulte.

Indications et non-indications

Un hémogramme n'est jamais un examen de dépistage, et sa réalisation n'est, en aucun cas, indiquée chez un patient asymptomatique ou lors d'un bilan systématique.

En revanche, c'est un examen d'orientation très important devant de très nombreux symptômes. Parmi ceux-ci, les principaux sont :

- les différents éléments du syndrome anémique : pâleur, asthénie, dyspnée, tachycardie, œdèmes des membres inférieurs... ;
- un syndrome hémorragique ;
- un syndrome infectieux aigu ou chronique, compliqué ou non ;
- des symptômes évoquant une polyglobulie : érythrose, signes neuro-sensoriels, thrombose... ;

- la présence d'adénopathie ou d'une splénomégalie ;
- un ictère...

Dans certains cas, la réalisation d'un hémogramme est une urgence : hémorragie aiguë extériorisée (ou suspectée), syndrome infectieux ou hémorragique sévère.

Anémie

L'anémie est définie par une diminution du taux d'hémoglobine par rapport à la normale. L'enquête étiologique va dépendre successivement de l'analyse du volume globulaire moyen et du compte des réticulocytes.

Anémie microcytaire

La microcytose est définie par un VGM inférieur à 80 μ³. Le mécanisme commun de ces anémies est un trouble de l'hémoglobino-génèse : il s'agit donc toujours d'une anémie centrale, et le compte de réticulocytes est donc ici inutile.

Les deux principales causes sont la carence en fer et le syndrome inflammatoire chronique. Il faut donc réaliser, devant toute anémie microcytaire, un bilan martial (fer et capacité totale de fixation de la transferrine ou ferritinémie) et un bilan inflammatoire (CRP) [**fig. 1**].

Si ces deux examens sont normaux, il faut alors réaliser une électrophorèse de l'hémoglobine à la recherche d'une thalassé-

mie : une augmentation isolée de l'hémoglobine A2 (> 3,5 %) permet de porter le diagnostic de bêta-thalassémie. En cas d'alpha-thalassémie, l'électrophorèse de l'hémoglobine est normale et, si un diagnostic positif est nécessaire, il peut être possible de réaliser des tests génétiques (recherche de délétion des gènes d'alpha-globine). Cependant, le plus souvent le contexte personnel et familial est suffisamment évocateur.

Il existe, enfin, de rares cas de myélodysplasies qui se manifestent par une anémie microcytaire : un myélogramme doit donc être réalisé devant une anémie microcytaire incomprise.

La conduite à tenir devant une microcytose isolée sans anémie n'est pas différente. Simplement, il ne peut dans ce cas-là s'agir d'une cause inflammatoire (l'anémie précède la microcytose).

Anémie normocytaire ou macrocytaire

La conduite à tenir est déterminée par le chiffre de réticulocytes.

1. Anémie normocytaire ou macrocytaire arégénérative

Il s'agit d'une anémie de mécanisme central. Cinq causes doivent être envisagées avant de réaliser un examen médullaire :

- une hémodilution (fausse anémie) : grossesse, splénomégalie volumineuse, présence d'une IgM monoclonale. Le seul moyen d'affirmer le diagnostic est de réaliser une étude de la masse sanguine, en pratique rarement utile ;
- une insuffisance rénale chronique : on peut considérer cette cause à partir d'une diminution de la clairance de la créatinine au-dessous de 30 mL/min. Le mécanisme de cette anémie est essentiellement une carence en érythropoïétine. L'anémie est normocytaire ;
- une inflammation chronique : avant que la microcytose s'installe, le tableau est celui d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative ;
- une hypothyroïdie ou un panhypopituitarisme : l'anémie est le plus souvent modérée avec un VGM aux alentours de 95 à 100 μ^3 et jamais au-delà de 110 μ^3 ;
- un alcoolisme patent : la macrocytose est toujours inférieure à 110 μ^3 , l'anémie peut être marquée, majorée par l'hyperplénisme d'une cirrhose ou par le saignement de varices œsophagiennes.

Ces causes éliminées, il faut envisager une exploration médullaire par un myélogramme : il peut s'agir alors d'une anomalie quantitative : érythroblastopénie, aplasie médullaire, myélofibrose, envahissement médullaire (par une métastase ou une hémopathie), ou qualitative (myélodysplasie, carence vitaminique) [fig. 2].

Une érythroblastopénie est à évoquer si l'anémie est isolée et le chiffre de réticulocytes effondré, inférieur à 20 000/mm³. Le myélogramme montre une lignée érythroblastique diminuée, inférieure à 5 %. Une enquête étiologique s'impose (parvovirus B19, thymome...).

L'aplasie médullaire est souvent caractérisée par une pancytopenie, l'anémie est rarement isolée. Le myélogramme est habituellement pauvre, nécessitant le contrôle d'une biopsie médullaire qui permet le diagnostic.

TABLEAU 2 Hémogramme normal		
Paramètres de l'hémogramme	Limites inférieures	Limites supérieures
Nombre de globules rouges	pas d'intérêt	pas d'intérêt
Hémoglobine		pas d'intérêt
■ homme	13 g/dL	
■ femme	12 g/dL	
→ pendant la grossesse	10,5 g/dL	
Hématocrite	pas d'intérêt	
■ homme		54 %
■ femme		47 %
VGM*	80 à 83 μm^3	95 à 97 μm^3
CCMH	32 %	pas d'intérêt
Leucocytes	pas d'intérêt	pas d'intérêt
Polynucléaires neutrophiles	1 700/mm ³	7 000/mm ³
Polynucléaires éosinophiles	pas d'intérêt	500/mm ³
Polynucléaires basophiles	pas d'intérêt	100/mm ³
Lymphocytes	1 000/mm ³	4 500/mm ³
Monocytes	100/mm ³	1 000/mm ³
Plaquettes*	150 000/mm ³	de 450 000 à 500 000/mm ³

* Les normes varient en fonction des laboratoires.

Une myélofibrose peut être suspectée sur le frottis sanguin par la présence de dacryocytes et d'érythroblastes.

Le myélogramme est souvent pauvre, lié aux difficultés d'aspiration.

La biopsie médullaire permet le diagnostic.

L'envahissement médullaire s'accompagne parfois d'une myélémie ou d'une érythromyélie (tumeur solide).

Les myélodysplasies et carences vitaminiques se manifestent souvent par une anémie fortement macrocytaire (> 110 μ^3), associée fréquemment à d'autres anomalies de l'hémogramme (neutropénie, thrombopénie).

2. Anémie normocytaire ou macrocytaire régénérative

Les réticulocytes sont augmentés, et cette augmentation est inversement proportionnelle à l'anémie.

Trois situations sont à envisager :

- l'anémie hémolytique, qui peut s'accompagner cliniquement d'un ictère et d'une splénomégalie. Biologiquement, l'hémolyse est caractérisée par une diminution de l'haptoglobine, une augmentation de la bilirubine non conjuguée et parfois des LDH (qui est surtout marquée dans les hémolyses intravasculaires) ;
- la régénération d'une anémie centrale, quelle que soit sa cause, qui s'accompagne d'une hyperréticulocytose limitée dans le temps ;
- la régénération suivant un saignement aigu, en particulier digestif, et retardée dans le temps par rapport au saignement.

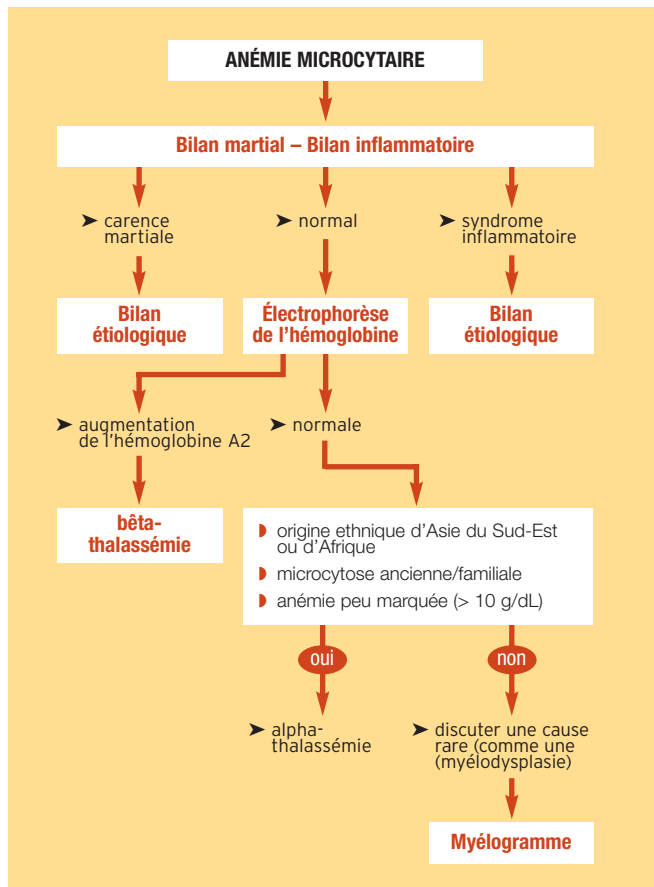


FIGURE 1 Conduite à tenir devant une anémie microcytaire.

Macrocytose isolée

Les causes principales sont l'alcoolisme chronique, l'hypothyroïdie, certaines prises médicamenteuses (zidovudine, chimiothérapie cytotoxique, cotrimoxazole). Le VGM est rarement très élevé ($< 110 \mu^3$), sauf dans le cas de macrocytose iatrogène.

Il faut toujours compléter l'exploration d'une macrocytose isolée par un dosage des réticulocytes, puisque celle-ci peut être le seul signe d'une hémolyse compensée.

Ces éléments éliminés, le myélogramme est alors nécessaire, et les diagnostics possibles sont les mêmes que ceux en cas d'anémie associée.

Polyglobulie

Le diagnostic est évoqué devant un hématoците élevé, supérieur à 54 % chez l'homme et 47 % chez la femme.

La démarche diagnostique consiste à :

- affirmer la polyglobulie et éliminer les fausses polyglobulies (hémococoncentration...) par la réalisation d'une masse sanguine (mesure du volume globulaire total par méthode isotopique) ;

- faire la différence entre polyglobulie secondaire (hypoxie, sécrétion inadaptée d'érythropoïétine par une tumeur), et primitive (maladie de Vaquez).

Certaines autres anomalies de l'hémogramme sont, dans ce contexte, évocatrices de polyglobulie primitive : hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, thrombocytose (v. question n° 165).

Anomalies des plaquettes

Thrombopénie

La conduite à tenir fait l'objet d'une question spécifique du programme (v. question n° 335).

Un piège classique est celui de la fausse thrombopénie liée à l'EDTA (anticoagulant présent dans le tube de prélèvement). Dans ce cas, il n'existe évidemment pas de symptômes hémorragiques, et la thrombopénie est toujours modérée, supérieure à $50\,000/\text{mm}^3$. Le diagnostic est porté par le compte des plaquettes sur tube citraté et par la présence d'agrégats de plaquettes sur le frottis sanguin qui doit toujours être contrôlé.

Thrombocytose

La thrombocytose est définie par un chiffre de plaquettes supérieur à $500\,000/\text{mm}^3$.

Trois causes secondaires sont à évoquer :

- la carence martiale : le bilan martial est à contrôler (ferritinémie ou fer sérique et capacité totale de fixation de la transferrine) ;
- l'asplénie réelle (splénectomie) ou fonctionnelle (asplénie du drépanocytaire par exemple). Il existe, dans ce cas, des corps de Jolly au frottis sanguin ;
- l'inflammation aiguë ou chronique : un bilan inflammatoire est à contrôler (CRP...). Il faut noter qu'un problème infectieux aigu sévère est susceptible de faire monter les plaquettes à plus de $1\,000\,000/\text{mm}^3$ et qu'il est, en pratique, impossible de faire la différence entre inflammation et syndrome myéloprolifératif dans cette situation, sauf si des hémogrammes antérieurs sont disponibles.

Ces 3 causes étant éliminées, il s'agit le plus souvent d'un syndrome myéloprolifératif : thrombocytémie primitive si la thrombocytose est isolée, maladie de Vaquez si l'hématocrite est élevé, leucémie myéloïde chronique s'il existe une hyperleucocytose avec une myélémie, splénomégalie myéloïde s'il existe une érythromylémie et des dacryocytes sur le frottis sanguin. Beaucoup plus rarement, il pourra s'agir d'une myélodysplasie qui nécessite un myélogramme.

Leucocytes

Polynucléose

Elle est définie par l'augmentation des polynucléaires neutrophiles supérieurs à $7\,000/\text{mm}^3$. Il existe une polynucléose physiologique pendant la grossesse.

Il peut s'agir d'une polynucléose aiguë dans le cadre d'une infection, essentiellement bactérienne. Une myélémie et une monocytose transitoires et modérées peuvent l'accompagner.

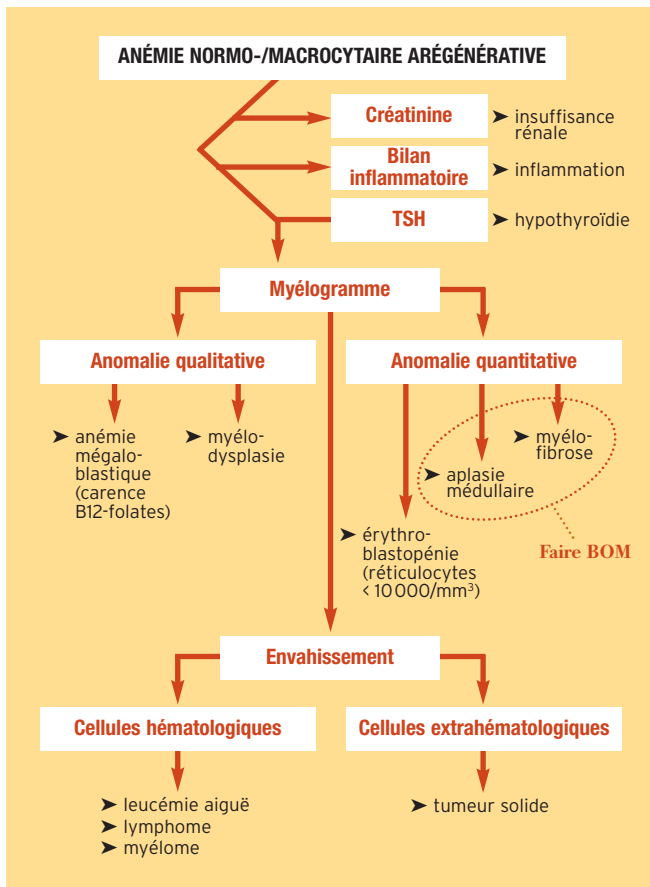


FIGURE 2 Conduite à tenir devant une anémie normo-/macrocytaire arégénérative.

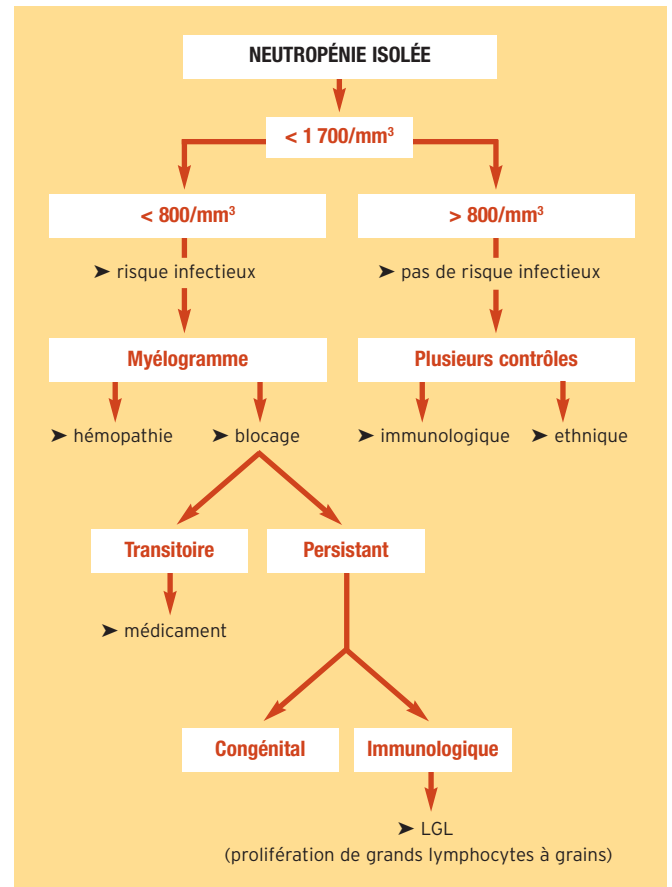


FIGURE 3 Conduite à tenir devant une neutropénie.

Les chiffres se normalisent avec le problème infectieux. Une nécrose tissulaire, quelle qu'elle soit, peut aussi s'accompagner d'une augmentation des polynucléaires neutrophiles (pancréatite, infarctus du myocarde...).

L'exploration d'une polynucléose chronique exige d'éliminer 2 causes médicamenteuses (prise de corticostéroïdes et prise de lithium) et d'éliminer une inflammation chronique (VS, CRP...). Dans ce cas, d'autres anomalies de l'hémogramme peuvent exister : anémie inflammatoire, thrombocytose.

Elle impose aussi d'étudier le frottis sanguin à la recherche d'une myélémie qui évoquerait un syndrome myéloprolifératif (leucémie myéloïde chronique essentiellement) et de rechercher une tumeur solide (polynucléose « paranéoplasique ») ou plus souvent une hémopathie lymphoïde (lymphome de Hodgkin).

La polynucléose liée au tabagisme est un diagnostic d'élimination et est caractérisée par une polynucléose modérée, inférieure à 15 000/mm³, et régressant à l'arrêt du tabac.

Lorsque l'ensemble du bilan est négatif, un myélogramme est nécessaire à la recherche de la rarissime leucémie à polynucléaires neutrophiles.

Neutropénie

La situation d'agranulocytose est une urgence et est abordée dans la question n° 143.

Les explorations dépendent de la profondeur de la neutropénie (fig. 3) et de son caractère isolé ou non.

En l'absence d'autre anomalie, un examen médullaire est requis si les polynucléaires sont inférieurs à 800/mm³ : le diagnostic redouté est celui d'une hémopathie maligne. Les autres causes possibles sont l'origine toxique (médicamenteuse), auto-immune ou congénitale.

Si les polynucléaires sont supérieurs à 800/mm³, il faut avant tout vérifier le caractère chronique de la neutropénie (et donc contrôler à distance 1 mois après l'hémogramme) et son caractère isolé.

Deux situations sont particulières :

- l'hypersplénisme, où la neutropénie est souvent associée à une thrombopénie et à une anémie modérée, normocytaire arégénérative ;
- la neutropénie ethnique, chez les patients originaires des Antilles et d'Afrique noire. L'analyse d'hémogrammes antérieurs est très importante, puisqu'elle montre une parfaite stabilité des

chiffres dans le temps. De même, l'anamnèse ne retrouve jamais de problèmes infectieux récidivants.

Plus fréquemment, il s'agit de l'exploration d'une neutropénie chronique et isolée, sans autre anomalie biologique.

Un frottis sanguin doit toujours être réalisé pour rechercher, en particulier, la présence d'une population de lymphocytes anormaux appelés grands lymphocytes à grains (LGL), qui peut être ou non associée à une polyarthrite rhumatoïde (syndrome de Felty).

Monocytose

Une monocytose aiguë peut accompagner une polynucléose lors d'un syndrome infectieux, ou la régénération d'une aplasie médullaire.

En dehors de ce contexte, une monocytose chronique est le plus souvent le signe d'une hémopathie myéloïde (leucémie myélomonocytaire chronique) nécessitant un bilan spécialisé.

Monocytopénie

Si elle est isolée, et plus encore si elle est associée à une pancytopenie plus marquée sur les polynucléaires neutrophiles, le diagnostic à évoquer est celui d'une leucémie à tricholeucocytes nécessitant un contrôle du frottis sanguin et un myélogramme.

Éosinophilie

(v. question n° 311)

Basophilie

Ce signe a peu d'intérêt sémiologique puisqu'il n'est retrouvé quasiment que dans le cas d'un syndrome myéloprolifératif avancé (surtout leucémie myéloïde chronique) mais n'est jamais isolé.



Hémogramme

POINTS FORTS À RETENIR

- ➊ Les valeurs limites d'un hémogramme normal sont fondamentales à retenir.
- ➋ Le frottis sanguin est souvent un examen complémentaire important devant une anomalie de l'hémogramme.
- ➌ Il faut toujours s'enquérir d'hémogrammes antérieurs.
- ➍ Un hémogramme n'est jamais un examen de dépistage, mais c'est un examen d'orientation initial devant de nombreuses situations cliniques.
- ➎ Une anémie microcytaire nécessite dans un premier temps le contrôle d'un bilan martial et d'un bilan inflammatoire.
- ➏ Le raisonnement devant une anémie non microcytaire nécessite le dosage des réticulocytes.
- ➐ L'« inversion de formule » n'existe pas.
- ➑ Devant une anomalie des plaquettes et des leucocytes, la démarche est souvent : rechercher une cause non hématologique avant une cause hématologique, qui nécessite le plus souvent un contrôle d'un examen médullaire.

Hyperlymphocytose

Dans tous les cas, une analyse soigneuse du frottis sanguin est nécessaire.

Devant une hyperlymphocytose aiguë, il s'agit le plus souvent d'un problème infectieux, essentiellement viral. Au frottis sanguin,

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ?

Il est difficile d'imaginer un dossier entier autour de l'analyse seule d'un hémogramme.

En revanche, on ne peut que constater la grande fréquence de cet examen dans les énoncés habituellement proposés :

ceci justifie la connaissance parfaite de ses normales et de la conduite à tenir en cas d'anomalie.

On peut aussi conseiller pour chacune des questions de réfléchir aux différentes anomalies possibles lorsqu'un hémogramme est nécessaire :

par exemple, il est nécessaire dans la question « lupus érythémateux disséminé » de connaître parfaitement les anomalies habituelles de l'hémogramme et de pouvoir les intégrer dans une réflexion sur les diagnostics différentiels possibles.

il s'agit d'une lymphocytose polymorphe avec des cellules hyperbasophiles, caractéristique d'un syndrome mononucléosique (v. question n° 334). L'analyse du frottis sanguin doit s'attacher à éliminer la présence de blastes leucémiques. Cette hyperlymphocytose s'amende avec la résolution du problème infectieux. Une hyperlymphocytose aiguë à petits lymphocytes d'aspect normal peut accompagner une coqueluche, la cytologie est alors moins polymorphe.

Une hyperlymphocytose chronique doit être explorée par analyse du frottis sanguin, complétée par immunophénotypage des lymphocytes circulants. Par argument de fréquence, il s'agit le plus souvent d'une leucémie lymphoïde chronique, mais toute autre hémopathie lymphoïde peut s'accompagner d'une population circulante.

Cas particulier, le tabagisme peut s'accompagner d'une hyperlymphocytose qui est le plus souvent caractérisée au frottis sanguin par une population polymorphe de lymphocytes souvent binucléés. Cette lymphocytose se résout à l'arrêt du tabac. Cette situation est un diagnostic d'élimination.

Lymphopénie

Hors contexte d'une chimiothérapie cytotoxique, seule une sérologie VIH doit être contrôlée.

Toute autre exploration paraclinique devant ce simple symptôme biologique s'il est isolé est inutile.

Myélémie

Il s'agit de passage sanguin de cellules médullaires myéloïdes : promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes.

Elle est appréciée sur des critères quantitatifs (pourcentage de cellules) et qualitatifs (type de cellules ? anomalies morphologiques ? équilibre de maturation ?).

Une myélémie transitoire peut accompagner une infection sévère ou la régénération d'une aplasie médullaire, par exemple secondaire à une chimiothérapie.

Dans tout autre cas, une pathologie médullaire doit être évoquée : syndrome myéloprolifératif (en particulier la leucémie myéloïde chronique), envahissement (leucémie, lymphome, métastases).

Cas particulier, la présence d'érythroblastos (érythromyélie) évoque particulièrement la métastase d'une tumeur solide ou une myélofibrose. •

R. Delarue déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.
