

TESTS ISOTOPIQUES EN HÉMATOLOGIE

G. FILLET ⁽¹⁾, J. M. PAULUS ⁽²⁾.

Collaboration technique : L. BALDELLI

La plupart des tests isotopiques utilisés en hématologie ne sont que des techniques d'exploration dynamique de l'hématopoïèse (31). Devant un cas d'anémie, on se rappellera par exemple que la masse globulaire (M) est fonction de la vitesse de production (P) et de la durée de vie des hématies (T).

$$M = P \times T$$

L'anémie, qui se définit par une diminution de M, ne peut résulter que d'une production insuffisante de globules rouges ou d'une diminution de leur durée de vie. Fonctionnellement, on fera donc la distinction suivante.

a) Le tissu hématopoïétique libère une quantité insuffisante de globules rouges. Dans ce cas, l'examen de la ponction de moelle montrera une lignée rouge pauvre (anémie aplasique, envahissement néoplasique...) ou riche (anémie de Biermer, anémie ferriprive...).

b) La durée de vie des hématies circulantes est réduite. Il s'agit d'une hémolyse ou d'une hémorragie.

Bien que fréquemment associés, il existe cependant une prédominance assez nette d'un des deux phénomènes. C'est ainsi que chez le biermérien, s'il existe une légère hémolyse périphérique, l'anomalie majeure est un trouble de maturation des érythroblastes dans la moelle (érythropoïèse inefficace) (12).

1. — *Le test de survie globulaire*

Le test de survie globulaire donne une mesure de T, et est par conséquent indiqué lorsque l'on suspecte une hémolyse. Le chrome 51 est l'isotope le plus utilisé car son émission gamma permet une détection externe des lieux de séquestration des hématies marquées.

⁽¹⁾ Aspirant au FNRS et ⁽²⁾ Chargé de Recherches au FNRS, Université de Liège, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie médicales (Pr. H. Van Cauwenberge), Secteur d'Hématologie (Pr. associé J. Hugues).

Le marquage se fait *in vitro* en incubant un échantillon de sang périphérique avec 50 μ C de $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$: le chrome se fixe essentiellement à la partie polypeptidique de l'hémoglobine et n'est pas réutilisé lors de la mort de la cellule.

Limites de la méthode.

a) La liaison du Cr avec le globule rouge n'est malheureusement pas totalement irréversible. Il existe une *élution* du marqueur d'environ 1 % par jour, si bien que la demi-vie observée chez un sujet normal est de 30 jours \pm 5 jours au lieu des 60 jours attendus.

La figure 1 donne une table de conversion de la *demi-vie apparente* du ^{51}Cr en durée de vie réelle. Cette conversion doit être faite avec prudence car l'élution est altérée par certains états pathologiques, particulièrement les hémoglobinopathies (8).

b) Une réduction de la demi-vie apparente n'implique pas nécessairement une hémolyse : il est impossible au seul vu de la courbe de survie de distinguer un patient présentant des hémorragies d'un autre souffrant d'une maladie hémolytique. On peut cependant en cours de test mesurer avec précision les pertes sanguines digestives (6), et éventuellement, après reconstruction de la courbe, déceler une hémolyse surajoutée.

c) Le test de survie globulaire est peu sensible à la destruction d'une fraction des cellules nées de la moelle très tôt après leur mise en circulation (*hémolyse précoce*).

Considérons par exemple un patient produisant 2 types de globules rouges : 50 % des hématies vivent 100 jours mais les 50 autres % ne vivent que 10 jours (double population). On voit immédiatement qu'à n'importe quel moment, un échantillon de sang contiendra plus de 90 % de cellules à vie longue, bien que la moelle fabrique chaque jour une quantité égale de cellules des 2 types. La survie raccourcie des 10 % restants sera donc difficile à mettre en évidence (petit nombre de cellules marquées, $T \frac{1}{2}$ du ^{51}Cr fortement diminué).

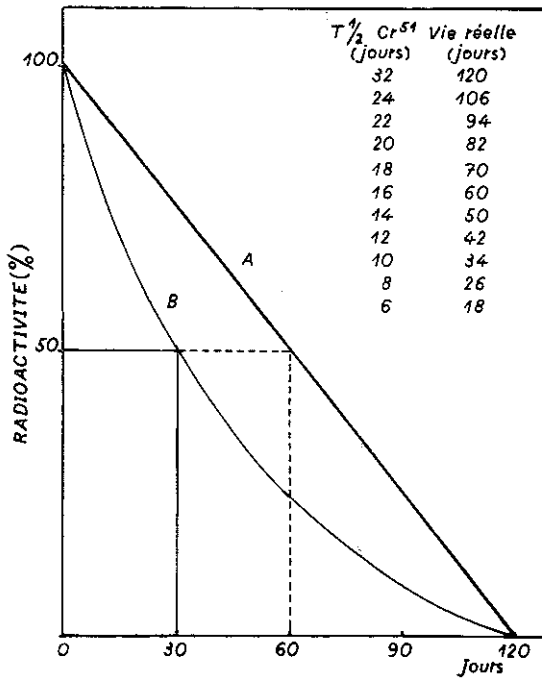


FIG. 1

A. Chez l'homme, dans les conditions normales, les globules rouges sont détruits uniquement par un processus de sénescence. En injectant un mélange d'hématies marquées de tout âge (sang périphérique), on devrait obtenir une décroissance linéaire coupant l'axe des temps à 120 jours.

B. A cause de l'élytion, la demi-vie du chrome lié aux globules rouges est de 30 jours au lieu des 60 jours attendus. En pratique, les prises de sang durent 13 à 15 jours et la valeur de la demi-vie est obtenue par extrapolation.

d) La radio-activité sanguine s'exprime le mieux en coups par ml de globules rouges. La décroissance observée exprime le fait que les globules rouges détruits ont été remplacés par des cellules nouvelles, par conséquent non marquées. Ce mode d'expression n'est valable que lorsque la masse globulaire reste constante, et conduit à des erreurs grossières si le système n'est pas stable. C'est pourquoi, lorsque l'hématocrite régulièrement surveillé se modifie de façon significative, on admet que le volume total ne change pas (compensation de la déplétion érythrocytaire par une expansion plasmatique ou inversement), et on exprime les résultats en activité par unité de volume de sang total (30).

Mesures externes (16).

Le turn-over du Cr lié aux hématies détruites dans le système histiocytaire est suffisamment bas que pour donner une accumulation détectable (demi-vie de l'élimination tissulaire : 14 à 21 jours). La mesure de la radio-activité au niveau du foie et de la rate comparée à la radio-activité circulante mesurée au-dessus du precordium permet donc de déterminer le siège de l'hémolyse (fig. 2).

Chez les sujets normaux, la radio-activité hépatique ou splénique mesurée 20 minutes après l'injection vaut environ 80 % de celle mesurée au precordium. Même après 30 jours, ce rapport augmente peu (1 à 1,2 après 1 mois).

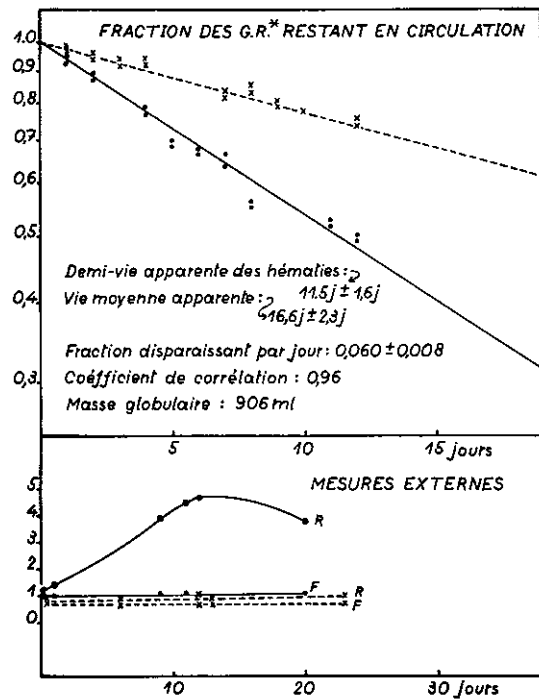


FIG. 2.

Test de survie globulaire d'une anémie hémolytique d'origine indéterminée (●—●) comparé à un test normal (×—×).

La demi-vie apparente est presque réduite au tiers de la valeur normale. Il existe une séquestration splénique importante puisque le rapport rate/cœur (R) atteint 4,85 au 12^e jour. On ne note pratiquement pas de séquestration hépatique. La splénectomie a été efficace (patient B. A.).

Chez un sujet normal, les rapports rate/cœur et foie/cœur (F) ne dépassent pas 1 au 25^e jour.

Il est important de suivre l'évolution des rapports rate/cœur et foie/cœur dans le temps afin de distinguer la séquestration des cellules marquées de la simple hypertrophie de l'organe avec accroissement concomitant de la vascularisation (rapport d'activité élevé d'emblée).

Ces mesures externes donnent des résultats qualitatifs, mais il existe une corrélation entre le lieu de séquestration (1) du radio-Cr (tableau 1), le tableau clinique et l'efficacité de la splénectomie.

Dans la *microsphérocytose héréditaire* (Minkowski-Chauffard), lorsque le diagnostic a été fait de façon formelle (résistance globulaire

diminuée, test de Coombs négatif, microsphérocytes sur les frottis de sang), l'indication de splénectomie peut être posée sans test isotopique, puisque cette intervention est régulièrement suivie d'une amélioration (7).

Par contre, si le diagnostic est douteux, le test au Cr est indiqué.

L'*elliptocytose* montre en règle générale une séquestration splénique, et la splénectomie améliore ou corrige l'anémie (4).

Dans la *thalassémie* (13, 19) :

a) la durée de vie des globules rouges du malade est réduite, mais la splénectomie ne réduit pas leur hémolyse de façon significative,

b) la durée de vie des globules thalassémiques peut être plus courte et la séquestration plus franche chez un receveur normal que chez le patient,

c) la rate peut être érythropoïétique.

Dans ces conditions, le test le plus valable consiste à mesurer la destruction et la séquestration des globules rouges normaux injectés au malade. En cas de séquestration splénique, la splénectomie permettra de réduire considérablement le rythme des transfusions.

Dans la *drépanocytose* (anémie à cellules falciformes), une destruction splénique élective serait une indication de splénectomie (29).

En cas de *déficit en pyruvate-kinase*, la mise en évidence d'une franche séquestration splénique peut être suivie d'une bonne efficacité clinique de la splénectomie (22). Le test au Cr met parfois en évidence une double population circulante.

Dans le *déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase* (G6PD), les crises hémolytiques sont dues à des drogues (primaquine, phénacétine, sulfamidés), et l'hémolyse régresse spontanément à l'arrêt de la prise du médicament : le problème de la splénectomie ne se pose donc pas. En cas d'hémolyse chronique, on ne note pas de séquestration. Il existe parfois un aspect de double population (23).

Dans les *anémies hémolytiques immunologiques*, le test au Cr a toute sa valeur. Expérimentalement, un anticorps incomplet à bas titre donne une lyse splénique, à haut titre une lyse hépatique, à très haut titre une lyse intravasculaire. En cas de séquestration splénique avec séquestration hépatique faible ou nulle, l'intervention est efficace, mais on peut observer

TABLEAU 1

Type d'anémie	Lieu de la séquestration lorsqu'elle existe
<i>Anémies hémolytiques congénitales</i>	
- Sphérocytose	- Splénique élective
- Elliptocytose	- Essentiellement splénique
- Thalassémie majeure	- Splénique (globules du malade ou d'un donneur)
	- Hépatique après splénectomie (globules du malade)
- Drépanocytose	- Splénique
- Déficit en pyruvate-kinase	- Splénique et/ou hépatique
- G6PD	- Pas de séquestration
<i>Anémies hémolytiques immunologiques</i>	
- Agglutinines froides	- Hépatique (et splénique)
- Agglutinines chaudes	- Splénique (et hépatique)
<i>Autres hémolyses</i>	
- Myélosclérose	- Splénique
- Hodgkin	- Splénique
- Leucose lymphoïde chronique	- Splénique
- PNH	- Pas de séquestration nette
- Cirrhose	- Splénique
- Hémolyse mécanique	- Pas de séquestration
<i>Hémosidérose pulmonaire</i>	- Pulmonaire

(1) L'observation d'une séquestration dans le cas du test de survie globulaire implique nécessairement l'hyperdestruction des hématies marquées. Dans le test de survie plaquettaire, l'observation d'une radio-activité exagérée au niveau de la rate peut correspondre à une hyperdestruction ou à une accumulation réversible sans destruction des plaquettes marquées.

des rechutes après amélioration franche ou guérison apparente (10).

Le clinicien tiendra compte en outre du type de l'anticorps (la maladie des agglutinines froides est beaucoup moins influencée par la splénectomie que les anémies hémolytiques à « anticorps chauds »), du titre de l'anticorps, de l'efficacité préalable de la corticothérapie et de l'azathioprine (Imuran).

Dans la *myélosclérose*, la rate est par définition hématopoïétique. Dans les phases avancées de la maladie, elle peut cependant manifester une activité érythroclastique surajoutée. La décision de la splénectomie ne peut se faire qu'après tests isotopiques (fer et chrome) permettant de juger de l'importance relative de l'érythropoïèse et de la destruction splénique (24).

Entrent en ligne de compte :

1) la localisation de l'érythropoïèse extramédullaire (exclusivement splénique ou hépatosplénique),

2) l'efficacité de l'érythropoïèse (les érythropoïèses ectopiques sont peu efficaces),

3) l'importance de la séquestration splénique.

Dans la *maladie de Hodgkin* ou la *leucose lymphoïde*, l'apparition d'une anémie hémolytique peut conduire à la discussion de la splénectomie en fonction des données de l'épreuve isotopique.

Les *hémolyses mécaniques* (prothèses intracardiaques) sont essentiellement intravasculaires et la splénectomie est inefficace (28).

Dans l'*hémoglobinurie paroxystique nocturne* (PNH), l'accumulation de Cr dans le foie et la rate est modeste : l'hémolyse est surtout intravasculaire (17, 20). La courbe de survie peut montrer un aspect diphasique (double population).

L'*anémie des cirrhoses* peut parfois bénéficier de la splénectomie.

L'*hémosidérose pulmonaire* se caractérise par des hémorragies intra-alvéolaires survenant en poussées. Une séquestration pulmonaire s'observe en période évolutive, une anémie ferriprive pouvant apparaître en cours de rémission.

2. — Le test de survie plaquettaire

Les globules blancs et les plaquettes, comme les globules rouges, peuvent être marqués par le

$\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$. Alors que l'étude de la cinétique des leucocytes est peu souvent réalisée en clinique, celle des plaquettes est le test biologique qui, dans les cas de thrombocytopenie, apporte le plus d'enseignements : ceux-ci sont en effet à la fois d'ordre diagnostique, physiopathologique et thérapeutique. Le test au chrome plaquettaire présente de nombreuses analogies avec le test au chrome érythrocytaire et nous nous contenterons de souligner ici les différences majeures qui distinguent les cinétiques globulaire et plaquettaire du point de vue du marquage au chrome (1, 2, 3, 18).

1) Le marquage radio-isotopique au chrome mesure avec exactitude la survie des plaquettes transfusées, car le radio-isotope n'est pas élué. A la différence du tracé de survie érythrocytaire, qui du fait de l'éluion, est toujours exponentiel (ou linéaire en coordonnées semi-logarithmiques), le tracé de survie plaquettaire est linéaire en coordonnées ordinaires chez les individus normaux. Chez ceux-ci, la durée de vie moyenne est de 7,5 à 9,5 jours. Au contraire, dans les états pathologiques où des agents externes détruisent les plaquettes au hasard, les tracés peuvent être décrits par des combinaisons variables de destruction linéaire et exponentielle. A l'extrême, on peut voir des courbes de survie totalement exponentielles, avec une demi-vie de quelques minutes.

2) Du fait de l'absence d'éluion, les tracés de survie plaquettaire sont susceptibles d'une étude mathématique rigoureuse qui peut être traitée sur ordinateur. Le programme que nous avons mis au point se fonde sur la propriété qu'a la tangente initiale au tracé de survie de couper l'axe des temps à la durée de vie moyenne (fig. 3), et sur la propriété de la surface limitée par la courbe (débutant à l'ordonnée 1) de représenter l'âge moyen des cellules. Ces propriétés n'étant valables que lorsque les processus de production et distinction plaquettaires ne se modifient pas dans le temps, le programme se charge lui-même de détecter les cas où ces conditions ne sont pas remplies. Le même programme fournit le graphique de la fonction de survie des plaquettes marquées et un protocole complet des conclusions diagnostiques tirées du test : durée de vie moyenne, âge moyen, nombre de plaquettes produites par jour dans l'organisme et proportion des plaquettes séquestrées dans la rate (voir 3).

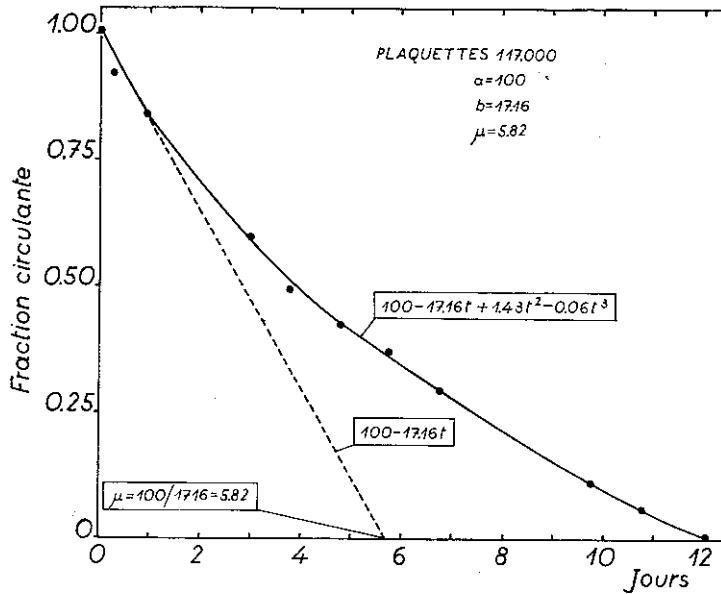


FIG. 3. Durée de vie réduite à 5,8 jours chez un patient thrombocytopénique ayant 117 000 plaquettes/mm³. Les points ont été ajustés par un polynôme du 3^e degré, dont la tangente initiale coupe l'abscisse au temps 100/17,16, égal à la durée de vie moyenne.

3) Deux heures après l'injection d'un échantillon de plaquettes marquées, on ne retrouve en circulation que 62 % en moyenne des cellules injectées. On sait aujourd'hui que le reste de l'échantillon est séquestré de façon réversible dans la rate, car il peut être mobilisé par la perfusion intraveineuse d'adrénaline, tandis que la radio-activité externe mesurable sur l'aire de projection splénique suit en sens inverse les variations de la radio-activité sanguine. Cette interprétation est confirmée par le fait que, chez les sujets splénectomisés, 90 à 100 % des plaquettes injectées circulent après deux heures, tandis que dans les cas de splénomégalie, 23 % en moyenne des plaquettes sont retrouvées dans la circulation générale. Les érythrocytes, par contraste, ne montrent pas de pareils phénomènes de séquestration.

4) Ainsi, en plus des insuffisances de production et des excès de destruction décrits dans les anémies, on pourra mettre en évidence par le test plaquettaire des anomalies de distribution qui, elles aussi, se manifestent par un abaissement du nombre de plaquettes comptées dans le sang périphérique. D'où la classification du tableau 2, qui permet la différenciation des trois

TABLEAU 2

<i>Hypoproduction plaquettaire</i>	
Diminution du nombre de mégacaryocytes ou troubles de maturation. Production plaquettaire calculée réduite.	
<ul style="list-style-type: none"> - Aplasie médullaire - Leucémies - Néoplasies médullaires (métastases, myélome, maladie de Hodgkin) - Myélosclérose - Mégaloblastose 	
<i>Hyperdestruction plaquettaire</i>	
Mégacaryocytes en nombre normal ou accru, souvent immatures, réduction de la durée de vie plaquettaire.	
<ul style="list-style-type: none"> - Purpura thrombocytopénique idiopathique - Lupus érythémateux systémique - Intoxications (quinidine, quinine, sulfamidés, arsénicaux) - Leucémie lymphoïde chronique - Purpura post-varicelle, rubéole, herpès, mononucléose, scarlatine. - Maladie d'Aldrich - Anomalie de May-Hegglin - Coagulations intravasculaires 	
<i>Hyperséquestration plaquettaire</i>	
Mégacaryocytes en nombre normal, récupération diminuée des plaquettes injectées, activité splénique élevée, splénomégalie généralement présente.	
<ul style="list-style-type: none"> - Hypersplénisme de toutes origines. 	

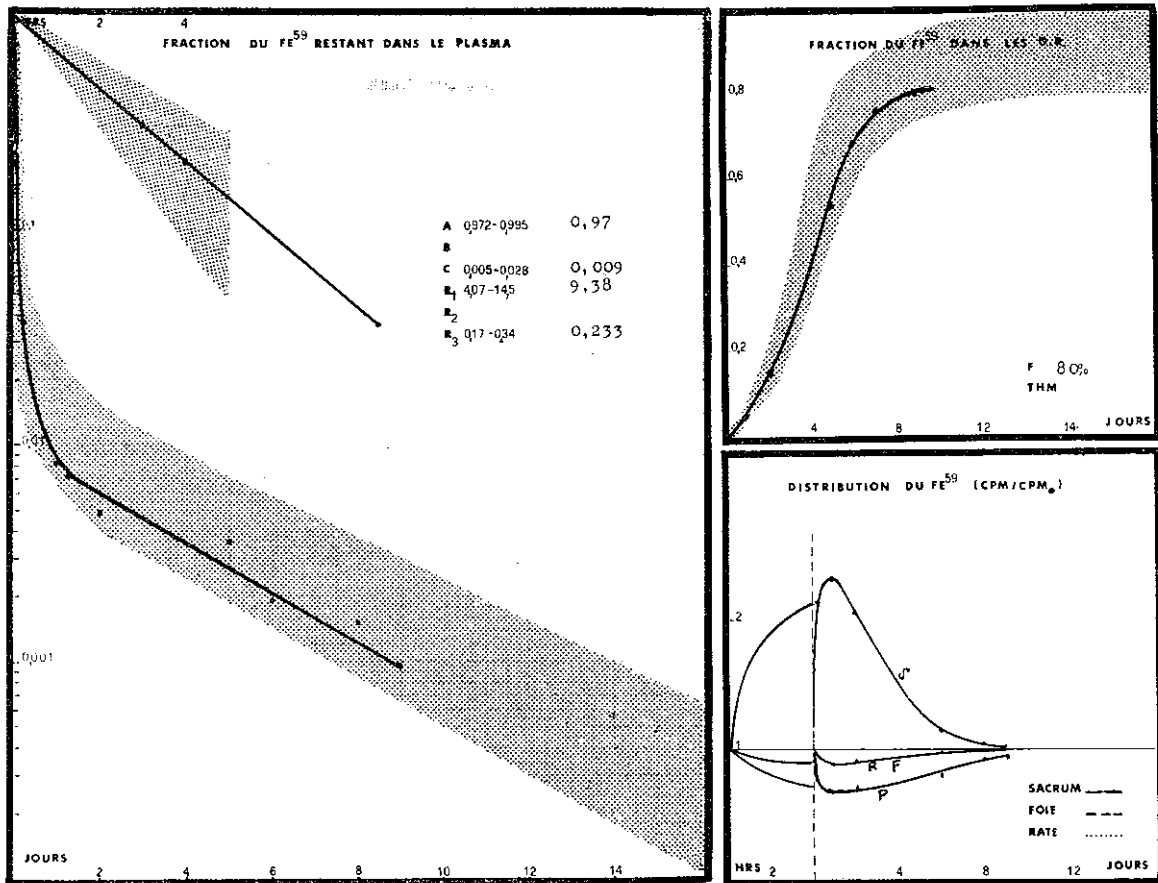


FIG. 4. Test au fer normal.

La décroissance de la radio-activité au cours des premières heures est rigoureusement exponentielle (courbe supérieure). Une seconde exponentielle se dessine les jours suivants (courbe inférieure).

L'apparition de la radio-activité dans les globules circulants se fait selon une courbe d'allure sigmoïde dont le maximum est atteint après 10 jours (maximum d'incorporation globulaire : 75 à 95 %).

Les mesures externes se font grâce à un système de trois sondes à scintillation placées sur le foie (F), la rate (R) et le sacrum (S). On observe d'abord une fixation hématopoiétique et une décroissance au niveau de l'aire splénique et hépatique (diminution circulante). Après un à deux jours, l'activité sacrée chute tandis que celle du foie et de la rate augmente (passage de globules marqués en circulation). Dans ce cas particulier, des mesures ont été également réalisées au niveau du poumon (P).

L'analyse mathématique de la courbe de décroissance plasmatique permet de calculer les différents paramètres de la cinétique du fer.

grandes classes d'affections thrombocytopéniantes, suivant qu'elles sont la conséquence d'une *hypoproduction*, d'une *hyperdestruction* ou d'une *hyperséquestration* plaquettaires.

Enfin, comme pour le test érythrocytaire, le marquage au chrome des plaquettes permet des mesures de radio-activité externe sur les aires de projection hépatique ou splénique qui peuvent

avoir une réelle utilité thérapeutique. Ainsi, dans les thrombocytopénies graves et résistantes aux traitements médicaux, on envisagera la splénectomie si la rate s'avère le siège d'une hyperdestruction significative (purpura thrombocytopénique idiopathique, lupus érythémateux, certaines formes de leucémies lymphoïdes chroniques) ou d'une hyperséquestration impor-

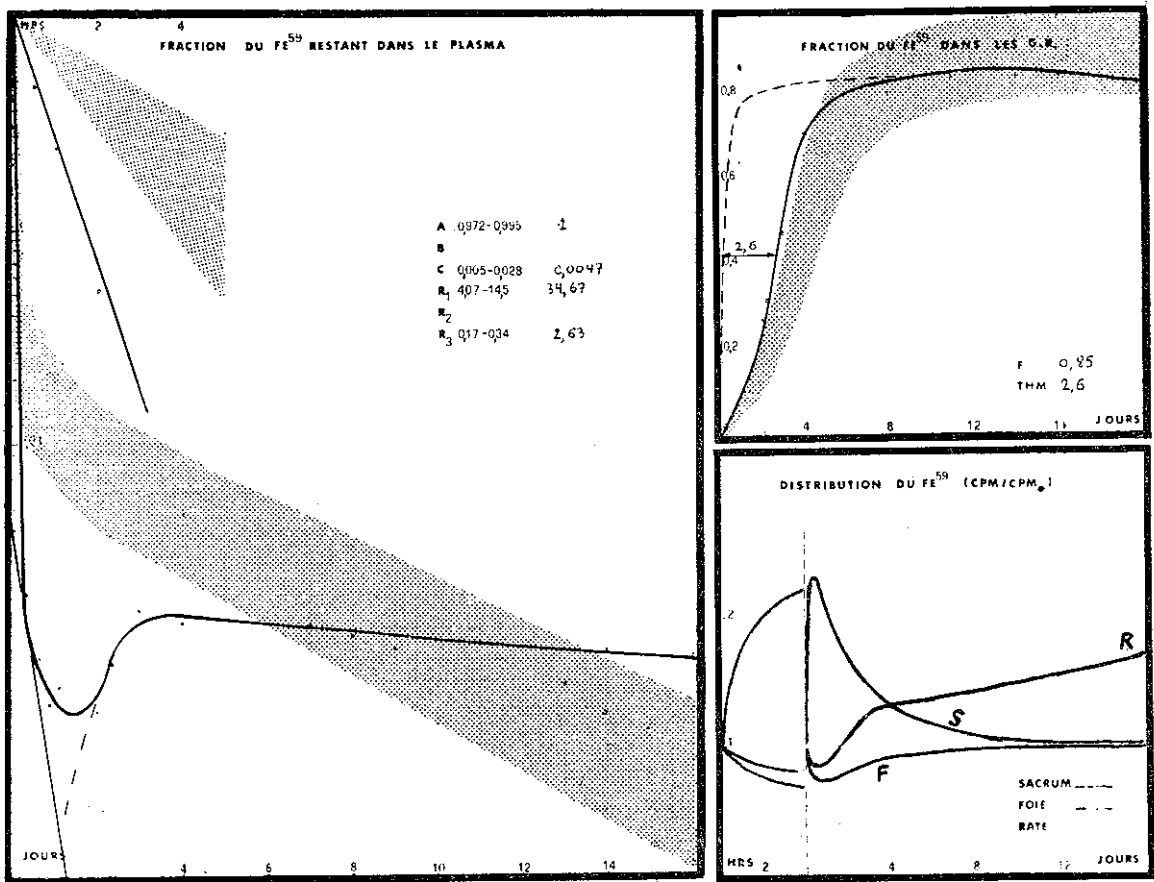


FIG. 5. Test au fer dans un cas d'elliptocytose.

Chez ce patient (L. D.), le nombre de globules rouges, l'hémoglobine, la valeur hématocrite sont normaux. Les réticulocytes et le fer sérique sont à la limite supérieure de la normale.

Le test est profondément perturbé et montre une hémolyse périphérique, une hémolyse intramédullaire et une séquestration splénique.

tante (hypersplénismes de toutes origines) des cellules marquées.

3. — Le test au fer

Le test au fer est actuellement l'étude isotopique la plus complète explorant l'érythropoïèse (15, 25). La radio-activité plasmatique, globulaire, hépatique, splénique et hématopoïétique est régulièrement mesurée après injection iv de transferrine marquée au ^{59}Fe (20 à 30 μC). Un minimum de 15 jours est requis pour les prises de sang et les mesures externes. Les résultats fournis par le test sont le volume plasma-

tique, le volume globulaire, le pourcentage d'incorporation globulaire (pourcentage de radio-activité injectée se retrouvant dans les globules rouges circulants), le renouvellement du fer plasmatique, la durée de vie des érythrons (lignée rouge + globules rouges), la synthèse journalière de l'hémoglobine, la quantité de fer présente dans les différents compartiments métaboliques du fer, de même que les flux entre ces différents compartiments. Les mesures externes indiquent les lieux de formation et de destruction des hématies et les dépôts pathologiques de fer de réserve (fig. 4, 5, 6).

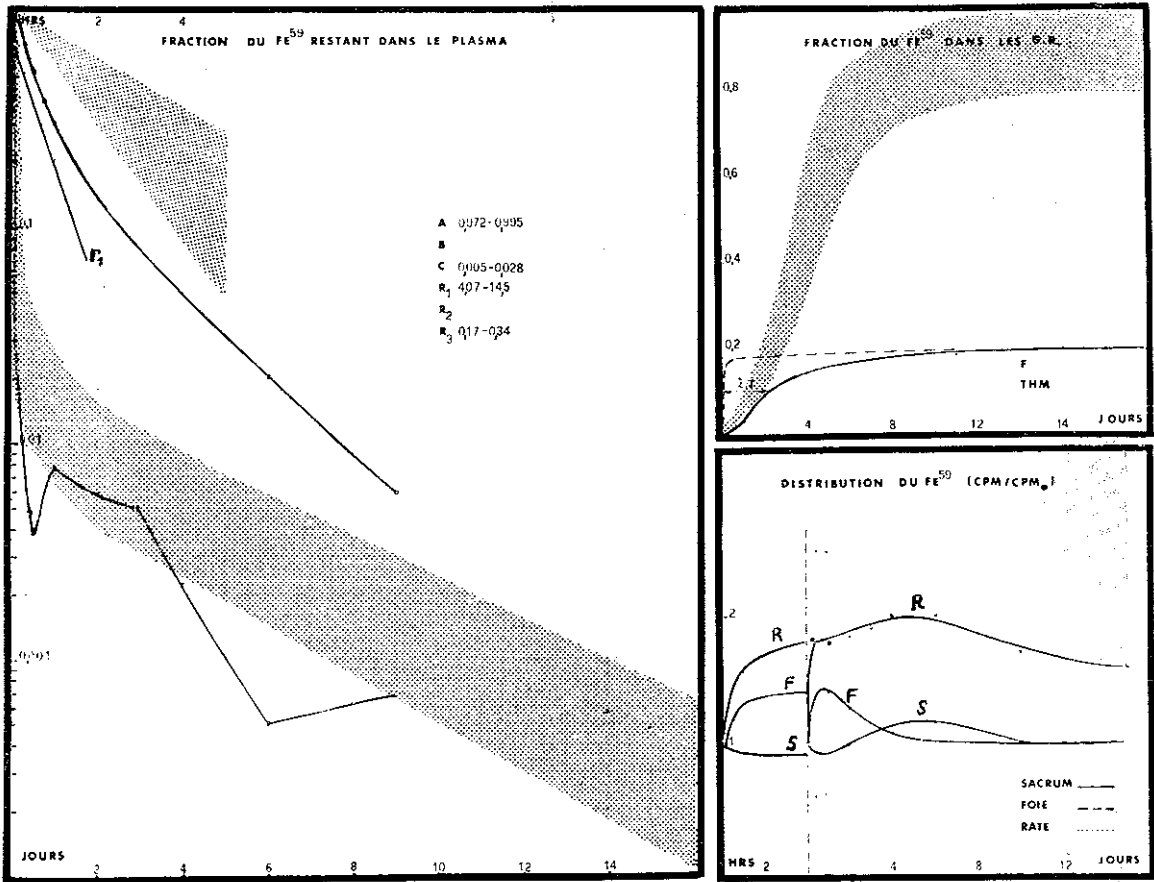


Fig. 6. Cinétique du fer dans un cas de myélosclérose.

L'érythropoïèse osseuse a disparu et est remplacée par une érythropoïèse splénique et hépatique peu efficace. Bien que la lignée rouge soit hyperplasiée et que la synthèse journalière d'hémoglobine soit accrue (27 g au lieu de 6 g), il existe une destruction d'hémoglobine dans les lieux d'hématopoïèse. Il en résulte chaque jour un reflux de 80 mg de fer dans le plasma alors que 8 mg seulement s'incorporent dans les globules rouges circulants.

Il s'agit d'une épreuve longue et complexe dont les indications sont par conséquent limitées.

Indications.

1) *La myélosclérose* : l'enregistrement simultané et continu des variations d'activité au niveau de la moelle, de la rate et du foie, permet d'obtenir dès la première heure un diagnostic (fig. 7).

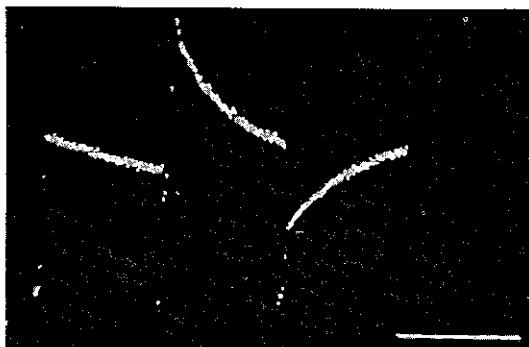
2) *Les anémies « réfractaires », les dysérythropoïèses à moelle riche, les anémies sidéroblastiques.*

3) *Certaines polycythémies* : avec l'évolution de la maladie, l'érythropoïèse se modifie de façon caractéristique (26).

4) *L'hémolyse précoce*, lorsque le test au Cr n'est pas suffisant pour la mise en évidence d'une double population d'hématies (20, 21).

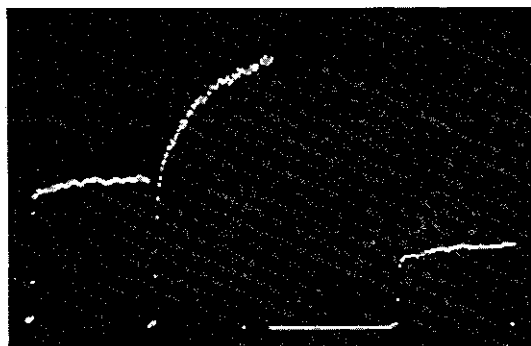
5) *Toute anémie* où les moyens classiques d'investigation ont été épuisés.

Si l'étude de la cinétique du fer a renouvelé nos conceptions de l'anémie ferriprive, de l'anémie perniciose ou de la thalassémie (32), les modifications de l'érythropoïèse dans ces affections



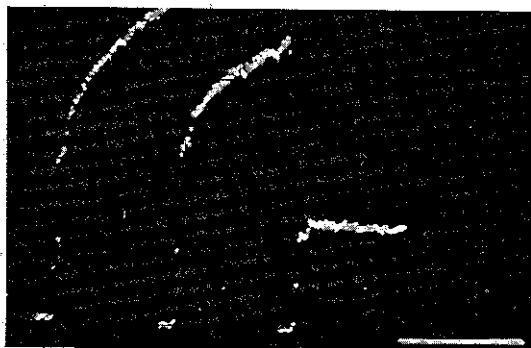
A. Anémie hémolytique :

— le foie et la rate décroissent rapidement car la vitesse d'épuration du fer plasmatique est élevée,
— le sacrum fixe fortement le fer.



B. Myélosclérose :

— début d'érythropoïèse hépatique,
— grosse érythropoïèse splénique,
— persistance d'une captation osseuse (présence d'îlots érythroblastiques dans le tissu fibreux).



C. Myélosclérose avancée :

— érythropoïèse splénique et hépatique importante,
— absence de toute captation sacrée : le tissu fibreux a complètement envahi la moelle.

FIG. 7.

Enregistrement continu et simultané des variations d'activité hépatique, splénique et sacrée (dans l'ordre sur les figures) au cours de la première heure du test. Immédiatement après l'injection de ^{59}Fe , le niveau d'activité observé est fonction de la vascularisation de l'organe.

sont actuellement trop bien connues pour que l'épreuve, sauf cas particulier, soit indiquée.

C'est seulement dans des cas limités que l'épreuve au radio-fer apporte des éléments au diagnostic (érythropoïèse ectopique, anémie aplastique), à la thérapeutique (splénectomie dans la myélosclérose) ou au pronostic (suspicion d'état préneoplasique) (21).

Elle reste avant tout une technique d'approche physiopathologique de l'érythropoïèse.

4. — Le test de captation précoce du fer

Il dure quelques heures. Cette épreuve simplifiée ne mesure que la pente initiale de la décroissance plasmatique et les sites de fixation (comptages externes). Eventuellement, une prise de sang complémentaire peut être faite au dixième jour pour apprécier l'incorporation globulaire.

On évite ainsi les nombreux prélèvements et les calculs compliqués du test complet, mais une étude détaillée de la cinétique est évidemment impossible.

Le test est indiqué dans l'hypoplasie ou l'aplasie médullaire où il complète utilement la ponction de moelle, dans la surveillance des syndromes myéloprolifératifs (virage vers la myélosclérose), dans l'hémochromatose.

5. — Absorption digestive du fer

Le test classique d'hypersidémie provoquée (évolution de la sidémie après administration *per os* de 250 mg de fer ferreux) présente l'inconvénient d'utiliser une forte dose de fer, non physiologique, et de ne pas fournir le pourcentage de résorption.

L'utilisation du compteur humain total, méthode simple et élégante, répond à ces critiques (5, 9, 27). Le patient avale une petite quantité de sulfate ferreux contenant une dose traceuse de ^{59}Fe . Une première mesure est réalisée (100 % de l'activité administrée). Lorsque toute activité non résorbée a disparu avec les selles (plateau de radio-activité après 4 à 15 jours), on ne mesure plus que la fraction effectivement fixée dans l'organisme. Grâce à la grande sensibilité de l'appareil, la dose utilisée est très faible (0,1 μC) et réduit au maximum l'irradiation du sujet (1).

(1) Nous remercions vivement le Dr P. Delwaide qui procède à ces mesures.

Le compteur humain total permet également de suivre les pertes de fer au long cours (pendant des mois) et de chiffrer l'importance des hémorragies chroniques (14).

6. — Test de Schilling

Le patient ingère une dose de vitamine B¹² marquée au cobalt 57 (0,5 µC) puis reçoit par voie im de la vitamine froide (1 000 gammas 2 h et 1 jour après, afin de saturer les protéines vectrices et de permettre une bonne élimination urinaire.

Un sujet normal excrète plus de 10 % de la radio-activité administrée dans les urines de 48 h.

Si l'élimination est inférieure, il faut exclure les causes d'erreur : vomissement, diarrhée

importante, et surtout insuffisance rénale ou mauvaise collection des urines. Entre 5 et 10 %, le résultat est douteux; en dessous de 5 %, il est pathologique.

TABLEAU 3. Absorption de la vitamine B¹² avec ou sans facteur intrinsèque.

Cause	Sans FI	Avec FI
- Anémie de Biermer	0	+
- Gastrectomie totale	0	+
- Bothriocéphale	0	0
- Résections intestinales, bactéries, maladie cœliaque... ..	0	0

TABLEAU 4. Indications et données des tests isotopiques hématologiques

Nature du test	Indications	Résultats fournis
Test de survie globulaire	- A. hémolytique - Décision de la splénectomie	- Volume globulaire - Demi-vie apparente des hématies - Lieux de séquestration - Eventuellement, mesure des hémorragies digestives
Test de survie plaquettaire	- Distinction entre une thrombopénie par hyperdestruction, hypoproduction, ou hypersplénisme	- Durée de vie et âge moyen des plaquettes - Production plaquettaire - Séquestration et pourcentage de séquestration
Test au fer	- Toute A. où les moyens d'investigation classiques ont été épuisés - Myélosclérose, A. sidéroblastique, A. « réfractaire » - Certaines hémochromatoses et polycythémies - Hémolyse précoce	- Cinétique du fer dans l'organisme - Participation relative de l'hypoplasie médullaire, de l'hémolyse intramédullaire et périphérique à la genèse de l'anémie - Lieux de séquestration et de formation des hématies
Test de captation précoce du fer	- Hypoplasie médullaire - Surveillance des syndromes myéloprolifératifs - Diagnostic d'hémochromatose	- Clearance plasmatique du fer - Sites de fixation à partir du plasma
Test de Schilling	- A. mégalo-blastique - Malabsorption	- Absorption digestive de la vitamine B ¹²
Absorption digestive du fer	- Sidéropénie - Hémochromatose - Malabsorption	- Pourcentage du fer oral résorbé
Test au Desféral	- Surcharge en fer	- Quantité de fer chélaté par la desferrioxamine <i>in vivo</i>

Dans la contre-épreuve, la vitamine marquée est administrée en présence de facteur intrinsèque. En cas de Biermer, l'excrétion se corrige (tableau 3).

7. — Test au Desféral

L'injection iv de desferrioxamine (Desféral) donne lieu à la formation *in vivo* d'une quantité de ferrioxamine (complexe fer-Desféral) grossièrement proportionnelle à l'importance du *fer de réserve*. L'excrétion rénale de la ferrioxamine formée est assez variable d'un sujet à l'autre. Elle peut cependant être calculée au moment de l'épreuve en injectant de la ferrioxamine marquée au ⁵⁹Fe en même temps que le Desféral et en mesurant la radio-activité des urines.

Le test donne la quantité de fer chélaté *in vivo* et est indiqué dans les différents états de surcharge en fer.

Conclusion

Le tableau 4 résume les principaux tests isotopiques.

Une épreuve sans contexte clinique perd sa valeur : la coordination entre la salle et le laboratoire ne peut se faire que par un médecin parfaitement conscient des indications et des limites des différentes méthodes d'exploration.

Aux données morphologiques de l'hématologie, les épreuves isotopiques ont ajouté une analyse mathématique et dynamique des populations cellulaires. Si l'interprétation reste phénoménologique, elle stigmatise cependant notre méconnaissance profonde de certaines affections. L'étape ultérieure ne peut être que biochimique.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASTER, R. H. et JANDL, J. H. — Platelet sequestration in man I. Methods *J. Clin. Invest.*, 1964, **43**, 843.
2. ASTER, R. H. — Pooling of platelet in the spleen : role in the pathogenesis of « hypersplenic thrombocytopenia ». *J. Clin. Invest.*, 1966, **45**, 645.
3. ASTER, R. H. et KLEENE, W. R. — Sites of platelet destruction in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Brit. J. Haematol.*, 1969, **16**, 61.
4. BAKER, S. J., JACOB, E., RAJAN, K. T. et GAULT, E. W. — Hereditary haemolytic anaemia associated with elliptocytosis : a study of three families. *Brit. J. Haematol.*, 1961, **7**, 210.
5. BOENDER, C. A. et VERLOOP, M. C. — Iron absorption, iron loss, and iron retention in Man : studies after oral administration of a tracer dose of ⁵⁹FeSO₄ and ¹³¹BaSO₄. *Brit. J. Haematol.*, 1969, **17**, 45.
6. BRASSINNE, A. — Mesures des hémorragies occultes au moyen d'hématies marquées au chrome radioactif. *Path. Biol.*, 1965, **13**, 388.
7. CHAPMAN, R. G. — Red cell life span after splenectomy in hereditary spherocytosis. *J. Clin. Invest.*, 1968, **47**, 2263.
8. CLINE, M. J. et BERLIN, N. I. — The red cell chromium elution rate in patients with some haematologic diseases. *Blood*, 1963, **21**, 63.
9. COOK, J. et FINCH, C. A. — The measurement of iron absorption. *Blood*, 1969, **33**, 421.
10. DACIE, J. V. — *The haemolytic anaemias — Part 2 : The auto-immune anaemias*. Second edition. J. and A. Churchill, Ltd, London, 1962.
11. EVATT, B. L. et LEVIN, J. — Measurement of thrombopoiesis in rabbits using 75-selemethionine. *J. Clin. Invest.*, 1969, **48**, 1615.
12. FINCH, C. A., COLEMAN, D. H., MOTULSKY, A. G., DONOHUE, D. et REIFF, R. H. — Erythrokinetics in pernicious anemia. *Blood*, 1956, **11**, 807.
13. HINDAWI, A. Y. et SUBHIYAH, B. W. — Study by radiochromium of red cell survival and role of the spleen in red cell elimination in thalassemia. *Brit. J. Haematol.*, 1962, **8**, 266.
14. HOLT, J. M., MAYET, F. G. H., WARNER, G. T. et CALLENDER, S. T. — Measurement of blood loss by means of the whole body counter. *British Med. J.*, 1967, **IV**, 86.
15. HOSAIN, F., MARSAGLIA, G., FINCH, C. A. — Blood ferrokinetics in normal man. *J. Clin. Invest.*, 1967, **46**, 1.
16. JANDL, J. H., GREENBERG, M. S., YONEMOTO, R. H. et CASTLE, W. B. — Clinical determination of the sites of red cell sequestration in hemolytic anemias. *J. Clin. Invest.*, 1956, **35**, 842.
17. KAN, S. Y. et GURDNER, F. H. — Life span of reticulocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 1965, **25**, 759.
18. KOTILAINEN, M. — Platelet kinetics in normal subject and in haematological disorders, with special references to thrombocytopenia and the role of the spleen. *Scand. J. Haematol.*, Suppl. n° 5, 1969.
19. MALAMOS, B., BELCHER, E. H., GYPTAKI, E. et BINOPOULOS, D. — Simultaneous radioactive tracer studies of erythropoiesis and red cell destruction in thalassemia. *Brit. J. Haematol.*, 1961, **7**, 411.
20. NAJEAN, Y., DRESCH, C., ARDAILLOU, N. et BERNARD, J. — L'érythrocinétique de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. *Nv. Rev. Franç. d'Hématol.*, 1966, **6**, 611.
21. NAJEAN, Y., DRESCH, C. et DANIEL, J. — Résultats de l'exploration de l'érythropoïèse dans 30 cas d'anémie due à une hémopathie maligne à cellules souches. *Nv. Rev. Franç. d'Hématol.*, 1969, **9**, 131.
22. NAJEAN, Y., DRESCH, C. et BUSSEL, A. — Etude de l'érythrocinétique dans 8 cas de déficit homozygote en pyruvate-kinase. *Nv. Rev. Franç. d'Hématol.*, 1969, **9**, 850.
23. NAJEAN, Y., ARDAILLOU, N., DRESCH, C. — *Utilisation des techniques isotopiques en hématologie*. Ed. J. B. Baillière et Fils, Paris, 1969.

24. POLLYCOVE, M. — Iron metabolism and kinetics. *Seminars in Hematology*, 1966, **3**, 235.
25. POLLYCOVE, M. et MORTIMER, R. — The quantitative determination of iron kinetics and hemoglobin synthesis in human subjects. *J. Clin. Invest.*, 1961, **40**, 735.
26. POLLYCOVE, M., WINCHELL, H. S. et LAURENCE, J. H. — Classification and evolution of patterns of erythropoiesis in polycythemia vera as studied by iron kinetics. *Blood*, 1966, **28**, 807.
27. SCHIFFER, L. W., PRICE, D. C. et CRONKITE, E. P. — Iron absorption and anemia. *J. Lab. Clin. Med.*, 1965, **65**, 316.
28. SEARS, D. A. et CROSBY, W. H. — Intravascular hemolysis due to intracardiac prothetic devices. *Am. J. Med.*, 1965, **39**, 341.
29. SPAGUE, C. C. et PATERSON, J. C. S. — Role of the spleen and effect of splenectomy in sickle cell disease. *Blood*, 1958, **13**, 569.
30. SPENCER, R. P. et EVANS, B. J. — Effects of an inconstant blood volume on apparent erythrocyte survival. *I. J. A. R. I.*, 1968, **19**, 283.
31. STOHLMAN, F. — The use of ⁵⁹Fe and ⁵¹Cr for estimating red cell production and destruction : an interpretative review. *Blood*, 1961, **18**, 236.
32. STURGEON, P. et FINCH, C. A. — Erythrokinetics in Cooley's anemia. *Blood*, 1957, **12**, 64.