



HAL
open science

**Altération progressive de la prothrombinase endogène
au cours de la constitution de l'insuffisance rénale
chronique: rôle des plaquettes: contribution à l'étude
des hémorragies des urémiques à propos de 100 bilans
d'hémostase chez 80 adultes**

Daniel Cordonnier

► **To cite this version:**

Daniel Cordonnier. Altération progressive de la prothrombinase endogène au cours de la constitution de l'insuffisance rénale chronique: rôle des plaquettes: contribution à l'étude des hémorragies des urémiques à propos de 100 bilans d'hémostase chez 80 adultes. Médecine humaine et pathologie. 1967. dumas-01483562

HAL Id: dumas-01483562

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01483562>

Submitted on 6 Mar 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année 1967

N° d'Ordre : 20

**ALTERATION PROGRESSIVE DE LA
PROTHROMBINASE ENDOGENE AU COURS DE LA
CONSTITUTION DE L'INSUFFISANCE RENALE
CHRONIQUE. ROLE DES PLAQUETTES**

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES HEMORRAGIES DES UREMQUES A
PROPOS DE 100 BILANS D'HEMOSTASE CHEZ 80 ADULTES**

TRAVAIL DU SERVICE DES MALADIES METABOLIQUES (Prof. Ag. MULLER)
ET DU LABORATOIRE D'HEMOSTASE ET COAGULATION (Prof. Ag. HOLLARD)
(CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE)

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Grenoble
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine par

Monsieur Daniel CORDONNIER

[Données à caractère personnel]

Soutenue le 7 Juillet 1967, devant la Commission d'Examen

MMrs Y. MAZARÉ Président

P. COUDERC

H. DUCROT

D. HOLLARD

J. M. MULLER

Année 1967

N° d'Ordre : 20

**ALTERATION PROGRESSIVE DE LA
PROTHROMBINASE ENDOGENE AU COURS DE LA
CONSTITUTION DE L'INSUFFISANCE RENALE
CHRONIQUE. ROLE DES PLAQUETTES**

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES HEMORRAGIES DES UREMQUES A
PROPOS DE 100 BILANS D'HEMOSTASE CHEZ 80 ADULTES**

TRAVAIL DU SERVICE DES MALADIES METABOLIQUES (Prof. Ag. MULLER)
ET DU LABORATOIRE D'HEMOSTASE ET COAGULATION (Prof. Ag. HOLLARD)
(CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE)

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Grenoble
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine par

Monsieur Daniel CORDONNIER

[Données à caractère personnel]

Soutenue le 7 Juillet 1967, devant la Commission d'Examen

MMrs Y. MAZARÉ Président

P. COUDERC

H. DUCROT

D. HOLLARD

J. M. MULLER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE
PHARMACIE DE GRENOBLE

PERSONNEL DE LA FACULTE

DOYEN : M.J. ROGET

ASSEESSEUR / M.G. CARRAZ

Professeurs HONORAIRES

M.L. MARTIN ; Mle R. BARRIER ; M.L. ABONNEC ; M.L. BETHOUX

PROFESSEURS

MM. G. ARNAUD	Clinique des maladies infectieuses
J. BARRIE	Clinique Chirurgicale
J. L. BONNET	Clinique d'Ophthalmologie
A. BOUCHERLE	Chimie et Toxicologie
J. CABANNAC	Pathologie Chirurgicale
G. CABANEL	Hydrologie et Climatologie
F. CALIS	Anatomie
G. CARRAZ	Histoire naturelle
G. CAU	Médecine Légale du Travail
A. COEUR	Pharmacie Chimique et Chimie Analytique
R. COMLAMIN	Clinique Gynécologique
Mme A. DEBBELAS	Pharmacie Galénique et Matière Médicale
MM. P. DUGOIS	Clinique Dermatologique et Syphiligraphie
R. FAU	Clinique Neuro-Psychiatrique
B. JOYEUX	Anatomie Pathologique
J. LACHARME	Biologie Végétale
J. LEDRU	Clinique Médicale B
H. LEMARCHANDS	Physiologie
Y. MAZARE	Pathologie Médicale
C. MOURIQUAND	Histologie
F. PIAGET	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
P. REBOUD	Clinique Obstétricale
R. RINALDI	Physique Médicale
J. ROGET	Clinique de Pédiaterie et Puériculture
R. SEIGNEURIN	Microbiologie et Hygiène
P. VIGNAIS	Biochimie Médicale

Professeurs à Titre Personnel

MM. H. BEZES	Chirurgie générale
G. FABIANI	Bactériologie

Professeurs sans Chaire

MM. J. JAUDEL	Electroradiologie
J. LEURIZZE	Chimie Biologique

Maîtres de conférences Agrégés
et Agrégés

M. A. BEAUDOING	Pédiatrie
Mme. A. BONNET	Ophthalmologie
MM. J. BONNET-BYWARD	Médecine Générale
Y. BOUCHET	Anatomie
R. CHARLICHON	C.R.L.
R. CHATEAU	Neuro-Psychiatrie
P. COUDERC	Anatomie Pathologique
P. FLANDRIN	Médecine Générale
J.P. GAUPRAY	Gynécologie & Obstétrique
M. GAVEND	Pharmacologie
M. GEINDEE	Electroradiologie
J. GROULADE	Biochimie Médicale
D. HOLLARD	Hématologie
R. HUGONOT	Hygiène
R. LATREILLE	Chirurgie Générale
M. MARTIN-NOEL	Médecine Générale
J.M. MULLER	Thérapeutique
L. PERRIN	Pathologie Expérimentale
J. de ROUGEMONT	Neurochirurgie
M. REVOL	Urologie
J.Ch. REYMOND	Chirurgie Générale
P. SHIEGLITZ	Anesthésiologie
M. TANCHE	Physiologie
A. VERAÏN	Physique
Mme.A. VERAÏN	Pharmacie Galénique

Examineurs de la Thèse

MM.	Y. MAZARD	Président
	P. COUDERC	
	H. DUCROÏ	
	D. HOLLARD	
	J.M. MULLER	

Je dédie ce travail

A LA MEMOIRE DE M. MERE

A MON PERE

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Y. MAZARE
Médecin des Hopitaux de GRENOBLE

Nous avons été séduit par la courtoisie de son humanisme, l'étendue de son savoir, la précision de son diagnostic.

Le temps que nous avons passé dans son service nous a engagé à garder intact notre désir de rester avant tout interniste.

Nous voulons le remercier ici de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider notre jury de thèse.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur Agrégé J.M. MULLER
Médecin des Hôpitaux de GRENOBLE

Il nous a fallu peu de temps pour reconnaître les qualités médicales supérieures, l'abord simple et direct, la bonté sans complaisance qui font de lui un être si attachant.

La confiance dont-il nous a toujours honoré est pour nous une émulation et un encouragement permanents. Nous lui devons le sujet de cette thèse. C'est à lui que vont d'abord mes remerciements.

Il trace à Grenoble une voie neuve dans l'étude et le traitement des maladies métaboliques.

Nous nous réjouissons de le suivre.

Monsieur le Professeur Agrégé D. HOLLARD
Médecin des Hôpitaux de GRENOBLE

Nous avons eu la chance de passer un semestre dans son service. Sa vivacité de conception, son esprit toujours en éveil et son ardeur au travail dans les domaines les plus variés en font un patron auprès duquel il est séduisant de travailler.

Il est un des instigateurs de cette thèse et pour sa réalisation ne nous a ménagé ni les conseils ni les encouragements, ni les moyens.

Ce travail reflète en partie certaines de ses préoccupations. Nous voudrions ne pas le décevoir.

Monsieur le Professeur Agrégé P. COUDERC

Il est pour nous l'exemple de la rigueur dans l'esprit d'analyse, de l'honnêteté dans la synthèse et de l'enthousiasme scientifique tout à la fois.

Nous avons la chance de bénéficier des conseils et de l'enseignement de ce morphologiste pénétré des problèmes cliniques et thérapeutiques les plus récents.

Nous lui savons gré d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Agrégé DUCROT
Médecin des Hôpitaux de PARIS

Au seuil de notre carrière et de multiples fois depuis, il nous a guidé de ses conseils et aidé efficacement.

Au cours de notre semestre à NECKER nous avons apprécié l'étendue de ses connaissances et regretté de n'avoir pu d'avantage profiter de son enseignement.

Il a bien voulu se déplacer pour juger notre thèse qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

Monsieur le Professeur Jean HAMBURGER
Médecin des Hôpitaux de PARIS

Nous avons eu le privilège d'être de ses
externes. Nous n'oublierons pas la façon qu'il
avait de donner à chacun d'entre nous l'impres-
sion exaltante d'être un peu son collaborateur.

C'est sous l'autorité de ce maître pres-
tigieux au contact de ceux dont il a voulu s'en-
tourer qu'est née notre attirance pour la néphro-
logie.

Nous voudrions qu'il accepte de trouver
ici une preuve de l'attachement que nous voulons
garder à l'École de Necker.

Monsieur le Professeur M. MORIN
Médecin des Hôpitaux de PARIS

L'année passée au seuil de nos études dans le service de ce très grand clinicien a été pour nous déterminante à l'heure du choix de la carrière médicale.

Pour cela comme pour la bonté qu'il nous a toujours manifestée, nous tenons à lui dire notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur J. TRAEGER
Médecin des Hôpitaux de LYON

Il nous a fait l'honneur de nous accepter au nombre de ses élèves au cours d'un inoubliable semestre.

Nous avons admiré la rigueur et la clarté de son enseignement basé sur la clinique dans l'esprit d'une recherche toujours plus poussée.

Grâce à lui et à son équipe nous avons pu soumettre à l'épreuve du réel une des hypothèses de ce travail.

Qu'il veuille trouver ici un témoignage de notre gratitude.

Monsieur le Professeur J. LEDRU

Le souvenir du semestre que nous avons passé dans son service restera celui d'un intense travail clinique. Sa bienveillante direction et les conseils paternels que lui guidait son expérience nous ont été précieux.

Nous tenons à le remercier.

Monsieur le Professeur Agrégé R. HUGONOT

Nous n'oublierons jamais l'accueil qu'il nous a réservé au MAROC dans le service de Réanimation de l'Hôpital AVICENNE.

Au Docteur F. JOSSO

Nous avons eu la chance d'apprendre qu'il avait défriché le terrain sur lequel nous voulions bâtir cette thèse. Il a mis spontanément sa bibliographie, ses hypothèses, ses conseils à notre disposition, nous évitant ainsi plusieurs semaines de travail.

Nous voudrions par les résultats de cet ouvrage le remercier de son obligeance.

Au Docteur L. KOLODIE

Depuis de longs mois son amicale collaboration a été pour nous un soutien efficace. Nous devons à sa compétence la réalisation pratique de cette thèse.

A Mademoiselle C. FORET

A qui nous devons une grande partie des tests d'hémostase, en particulier les A.P.S.

La précision de sa valeur technique, sa patience nous ont été précieuses.

A Mademoiselle G. MARCILLE

A Monsieur M. SUSCILEON

Laboratoire d'Hématologie du Centre d'Etudes Nucléaires de GRENOBLE

Nous les remercions pour leur compétence, leur aide très amicale et leur efficacité.

A tous ceux et celles qui nous ont aidé à l'élaboration de cette thèse spécialement :

Le Docteur R. SHERER

Mademoiselle BOURGEON

Madame BUTHOD

Mademoiselle ARINO

Mademoiselle DROGOU

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Professeur Agrégé J. BARCAT

Professeur M. MORIN

Docteur J. GRAVELEAU

Professeur P. CASTAIGNE

Professeur A. BUGÉ

Professeur Jean HAMBURGER

Professeur Agrégé J. CROSNIER

Professeur Agrégé B. ANTOINE

Professeur Agrégé H. DUCROT

Professeur Agrégé J.L. FUNCKBRENTANO

Docteur Jean FLACQUET

Professeur Agrégé J.C. JOB

Professeur Agrégé M. RIBIERRE

Madame le Professeur AUBRY

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE GRENOBLE

Professeur R. CABANEL

Professeur CHATEAU

Professeur Agrégé JM. MULLER

Professeur J. LEDRU

Professeur Agrégé J. BONNET-EYMARD

Professeur Y. MAZARE

Docteur F. JACQUOT

Professeur Agrégé D. HOLLARD

A NOS CONFERENCEES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

J. BARRAT
G. LASPARGUES
J. BAUDION
JM. BRISSET
R. CACQUEA
A. BARRE
JC. HESSE

Au Docteur J. GRAVELEAU
Au Docteur J.PH. MERY
A Mademoiselle le Docteur S. DELONS
Au Docteur C. ANIEL
Au Docteur Pierre BERTHELOT.

A TOUS NOS CASAR DES D'EXTERNAT et D'INTERNAT.

A B R E V I A T I O N S

=====

Utilisées dans le texte, les tableaux ou les figures.

ADP :	Adénosine di phosphate
APS :	Activité plaquettaire du sérum
ATP :	Adénosine tri phosphate
B :	Biologique
C :	Clinique
C.P.:	Consommation de Prothrombine
Emx :	Elasticité maxima (constante thromboelastographique).
F 3 F :	Facteur 3 Plaquettaire
F II:	Facteur II : prothrombine
F V :	Facteur V : proaccélérine
F VII :	Facteur VII: proconvertine
F VIII:	Facteur VIII:facteur antihémophilique A
F IX :	Facteur antihémophilique B
F X :	Facteur STUART
Ht :	Hématocrite
IRA :	Insuffisance rénale aiguë
IRC :	Insuffisance rénale chronique
K :	Constante thromboelastographique
M.E.:	Microscopie électronique
meq :	Milliéquivalent
mm Hg :	Millimètre de mercure
P D P :	Plasma privé de ses plaquettes
P R P :	Plasma riche en plaquettes
P T F :	"Platelet thromboplastic function"
r :	constante thrombélastographique

T C : Temps de coagulation
T E G : Thromboelastogramme
T G T : Test de génération de la thromboplastine
T S : Temps de saignement
: delta : Gradient de consommation de prothrombine
mesuré par la différence entre les temps
de prothrombine résiduelle à la quatrième
et la sixième minute (test d'A.P.S.)

N.B. La nécessité de condenser les tableaux d'observations nous a obligé à ne faire figurer pour l'épreuve de concentration que les deux derniers chiffres des densités urinaires minima et maxima.

I N T R O D U C T I O N

Les urémiques ont une tendance nette au saignement.

LATOUR, cité par LAUNOIS dans sa thèse (78) signale en 1815 la coïncidence d'épistaxis et autres hémorragies avec les hydropisies.

BRIGHT (19) considère comme purement accidentels ces saignements qu'il signale pourtant parmi les symptômes de la maladie qu'il avait décrite.

RAYER (115) dans son traité des maladies des reins n'ose affirmer "si les hémorragies ont été vues par accident ou si elles ont été en partie le résultat d'une altération du sang consécutive au dérangement de la sécrétion de l'urine."

Plusieurs thèses en 1864 (PELLEGRINO-LEYY, Paris);- 1879 (LUVERT, Paris)', 1886 (78) confirment l'importance pratique de ces hémorragies dont on commence à remarquer la fréquence à une période avancée de la maladie.

La cause en est mal élucidée et déjà L. UNOIS est frappé de ne découvrir à l'autopsie de son malade hydropique mort d'hémorragies digestives, aucune lésion macroscopique.

On parle d'altération des vaisseaux par les toxiques non éliminés.

Une période d'explorations paracliniques simples commence avec CARNOT (23) qui en 1912 note l'allongement du temps de saignement chez certains urémiques.

La notion de fragilité vasculaire depuis longtemps évoquée est reprise par WIEBER (138), FISHBERG (43) et bien d'autres auteurs.

BELZ (12) en 1922 pense que les fluctuations du taux des plaquettes peuvent être tenues pour responsables des hémorragies.

En 1937 DOENECKE (36) note le caractère arrondi, irrégulier et volumineux des plaquettes et souligne l'abaissement de leur taux au stade ultime de l'urémie chronique. Il précise que la correction d'une poussée d'hyperazotémie s'accompagne d'une augmentation du nombre des plaquettes.

On confirma par la suite que cette hypothermocythémie était inconstante. DAVIDSON (32) ; LOEPER (85) ; LEVIN (82) soulignent que le nombre de plaquettes est très souvent normal.

L'époque moderne de l'exploration de l'hémostase chez les urémiques commence avec MARSIANI et SERRAVALLI (89) qui dès 1954 observent chez ces malades un déficit de la consommation de prothrombine. Ils rattachent ce déficit à un trouble plaquettaire grâce au test de "thromboplastine réchauffée" très proche du test de BIGGS et DOUGLAS.

Le nombre des plaquettes étant normal, la notion de trouble "fonctionnel" plaquettaire au cours de l'insuffisance rénale fait son apparition.

De nombreux auteurs ont depuis rapporté la même déficience de la consommation de prothrombine (113, 141, 76, 107).

LEWIS, ZUCKER et FERGUSON (83) en 1956 ont rapporté explicitement le déficit à un défaut d'utilisation ou de production du facteur 3 plaquettaire prothromboplastinique chez 7 de leurs 10 urémiques chroniques. Préciser le rôle du facteur 3 plaquettaire était possible grâce au test de génération de la thromboplastine (21, 60, 65, 4). Mais CHENEY et BONNIN (28) ont considérablement fait progresser la question en étudiant un test très spécifique de la thromboplastinoformation plaquettaire, le "Platelet thromboplastic function test" (PTF) (17). Ils ont démontré qu'il existe une relation entre le degré de fonction thromboplastique et le degré de l'azotémie ainsi qu'il est explicité sur la courbe que nous reproduisons ici (schéma n° 1)

Fonction thromboplastique plaquettaire
(% de la normale)

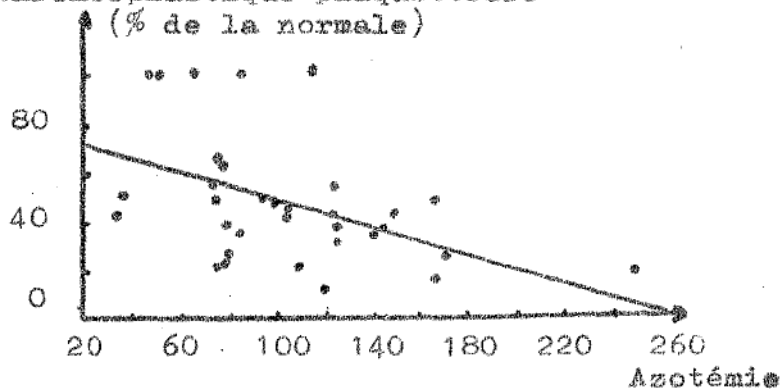


Schéma n° 1 d'après CHENEY et BONNIN (17)

Rapport entre la fonction thromboplastique plaquettaire et l'azotémie.

Ils démontrent également que l'altération de cette fonction est parallèle à l'état hémorragique du malade étudié.

L'activité plaquettaire du sérum (A.P.S.) éprouvée par ALAGILLE et SOULIER en 1957 (2) et depuis lors en pratique courante dans un grand nombre de laboratoires d'hémostase est considérée par ces auteurs comme identique au facteur 3 plaquettaire.

A notre connaissance, ce test n'a pratiquement pas été utilisé chez des malades atteints de néphropathies. Seul JOSSO (61) a trouvé une diminution de plus de 50 % de l'A.P.S. par rapport à la normale chez 4 sujets atteints d'insuffisance rénale chronique

Ce test dont nous ferons plus tard la critique nous paraît avoir un avantage majeur ; il permet une mesure quantitative de l'activité plaquettaire sérique. Il nous a donc paru possible grâce à lui de confirmer ou d'infirmer les constatations cliniques empiriques et les résultats de CHENEY et BONNIN, à savoir que les troubles de l'hémostase s'aggravent au fur et à mesure que l'insuffisance rénale chronique progresse.

Avant d'aborder notre sujet, il nous reste à attirer l'attention sur les altérations de l'adhésivité plaquettaire qui depuis DEL BONO en 1957 (33) ont été démontrées par de nombreux auteurs (37, 91, 50, 24, 55). SALZMAN (120) a clairement montré par une mesure quantitative de l'adhésivité

qu'elle était d'autant plus altérée que l'insuffisance rénale chronique était plus avancée.

L'altération de l'agrégabilité est plus diversement appréciée ; reconnue par la plupart des auteurs (57, 37, 91, 50), elle est niée par SALZMAN.

Nous n'avons pas étudié ces deux fonctions dans le présent travail mais avons centré notre étude sur la formation de la prothrombinase.

Cette étude comportera 7 chapitres :

Il nous a paru nécessaire, dans un premier chapitre de faire un rappel très schématique de la conception actuelle que l'on a de la coagulation du sang et spécialement du rôle des plaquettes sanguines dans ce domaine.

Au second chapitre, nous exposerons les raisons qui ont guidé notre choix des malades et des tests d'exploration néphrologique et hématologique. Les observations seront résumées sous la forme d'un tableau.

L'histoire clinique des hémorragies des urémiques sera énoncée au troisième chapitre.

Au quatrième chapitre seront exposés les résultats des tests pratiqués.

Le cinquième chapitre sera consacré à la critique de ces résultats et à l'étude des différents paramètres susceptibles de les avoir modifiés.

De cette critique faite à la lumière des travaux

antérieurs et actuels nous déduirons dans un sixième chapitre quelques hypothèses d'explication et des projets de travaux ultérieurs.

Le septième et dernier chapitre sera consacré à la thérapeutique de ces hémorragies.

CHAPITRE I

CONCEPTION ACTUELLE DE L'HEMOSTASE ET DE LA COAGULATION

"L'Hémostase biologique est un phénomène de défense qui in vivo s'oppose à toute hémorragie provoquée par la rupture ou une altération de la paroi vasculaire".

"La coagulation, que l'on peut observer in vitro est la prise en masse du sang à la suite de la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble enserrant dans ses mailles les éléments figurés pour former un caillot".

C'est au livre de RABY (112) utilisé par nous dès le début de ce travail que nous empruntons ces définitions ainsi que l'essentiel de ce qui va suivre dans ce chapitre. Les schémas sont également empruntés à son livre, parfois un peu modifiés, plus précisément regroupés en 1 seul tableau global.

Nous n'ignorons pas qu'un schéma expose en simplifiant, parfois en déformant, et que citer une phrase hors d'un contexte peut entraîner une interprétation erronée de la pensée de l'auteur. Nous avons cependant tenu à ne faire que citer et à ne citer que cet auteur. Car s'il est vrai qu'il est autant de schémas de la coagulation qu'il y a de "coagulationistes", nous préférons nous référer à un seul quitte à rapporter dans le texte ultérieur l'opinion différente d'un autre auteur sur un point précis.

Après l'exposé des 3 temps que nécessite la formation du caillot, nous ferons un bref rappel des diverses fonctions plaquettaires et du rôle du calcium, puis un commentaire chronologique du schéma d'ensemble de l'hémostase et de la coagulation. Enfin ne pouvant aborder dans le détail chacun des différents temps de ce processus complexe, nous reviendrons sur l'exploration pratique de la thromboplastinoformation endogène sur laquelle repose la partie essentielle de notre sujet.

Il est commode de grouper les phénomènes de diverses natures, qui régissent hémostase et coagulation, en trois temps principaux suivant qu'ils apparaissent avant, pendant, ou après la formation de la fibrine.

I- LE TEMPS PARIETAL est la réalisation des conditions nécessaires ou favorables à l'élaboration du caillot

II- LE TEMPS PLASMATIQUE (formation proprement dite du caillot) comporte trois étapes :

- a) formation de la thromboplastine
- b) formation de la thrombine
- c) formation de la fibrine

qui correspondent aux trois étapes classiques du schéma de MORAWIEZ : (voir schéma n°2)

III- LE TEMPS THROMBODYNAMIQUE explore l'évolution du caillot en deux phases :

- a) l'une constructive (synerèse - rétraction) au cours de laquelle le caillot acquiert une solidité qui le rend efficace !
- b) l'autre destructive (fibrinolyse) pendant laquelle après avoir joué son rôle, le caillot devient inutile et est éliminé.

Tout au long de ces trois étapes, les plaquettes sanguines jouent un rôle de premier plan par leurs multiples et diverses fonctions.

Le calcium ionisé (Ca^{++} indispensable à la coagulation proprement dite, intervient aussi dans les premier et troisième temps, donc directement ou indirectement à tous les stades des processus coagulant et lytique. La permanence de son activité est aussi caractéristique.

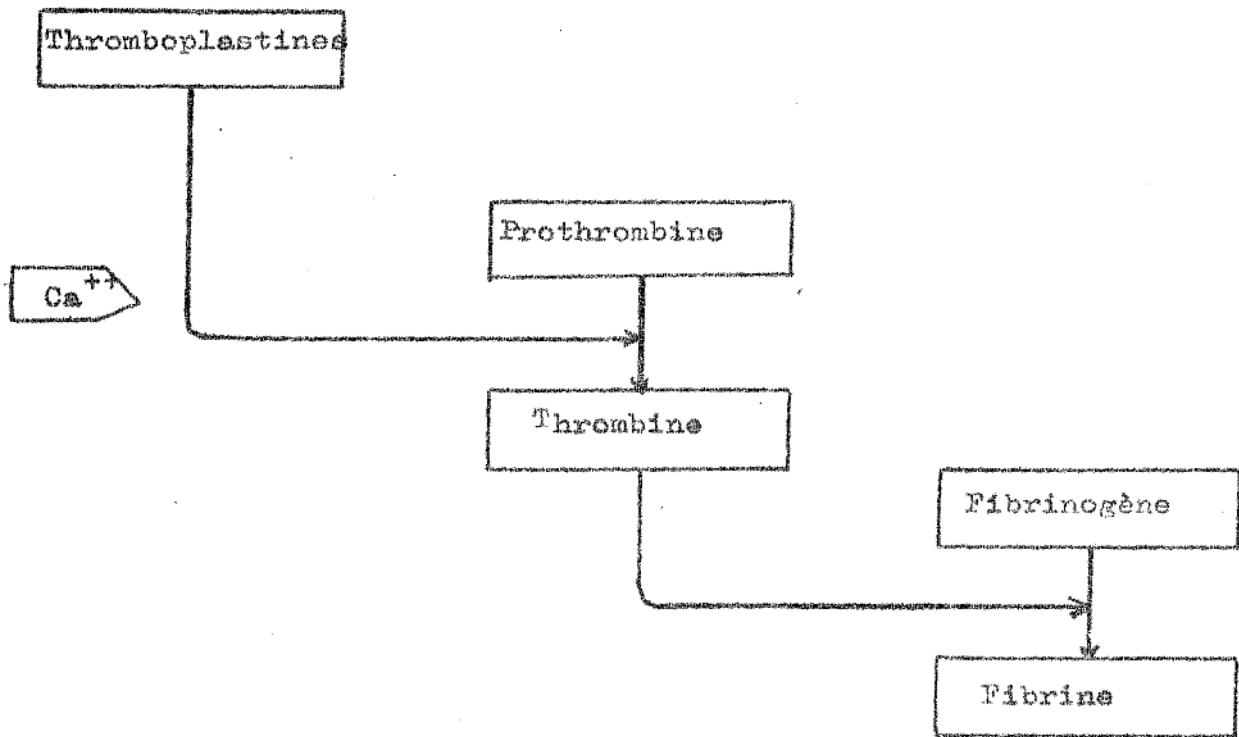
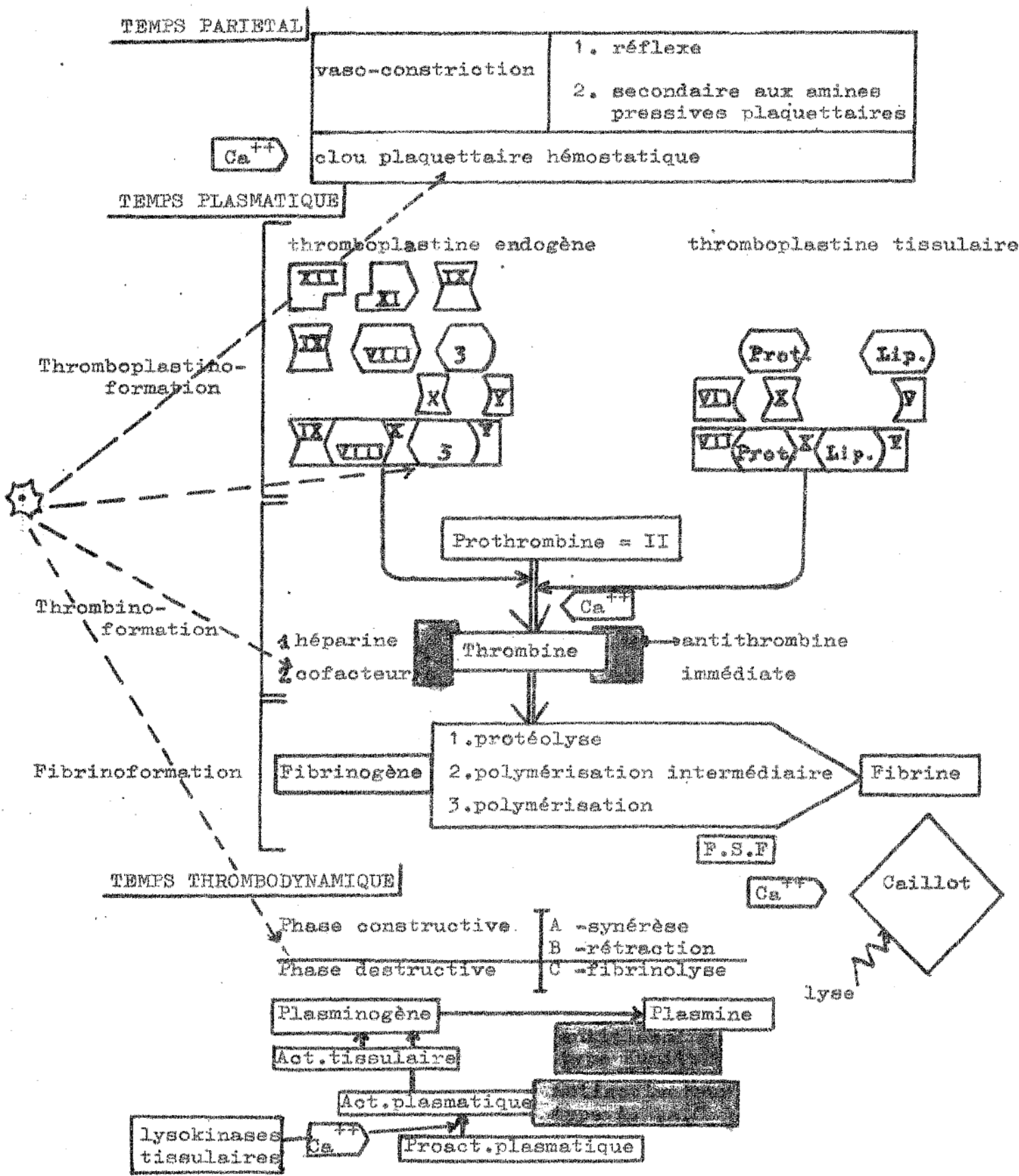


Schéma n° 2

Les différentes étapes de la coagulation selon MORAWITZ.
(in. RABY loc.cit.112)



SCHEMA DE LA COAGULATION SANGUINE (d'après Raby 1966)

LES PLAQUETTES

Formées dans la moelle osseuse par fragmentation des mégacaryocytes elles demeurent 7 à 10 jours dans le sang circulant avant d'être détruites dans le système réticulo-endothélial ou accidentellement lorsque intervient un processus hémostatique.

Morphologiquement, ces éléments plus ou moins arrondis selon leur état fonctionnel ont 2 à 3 microns de diamètre et sont constitués de trois zones :

- La membrane, double, est perméable aux sécrétions du cytoplasme.
- Le hyalomère, périphérique, renferme des vacuoles et des protéines aux activités spécifiques.
- Le granulomère, plus central, comporte 2 sortes d'éléments arrondis : les granules α denses, support de l'activité thromboplastique (facteur 3 phospholipidique) et les granules β , clairs qui sont des mitochondries, support de certaines enzymes cellulaires.

Il faut ajouter à la périphérie de la plaquette une zone d'activités physiologiques qui constitue ce que ROSKAM a appelé "l'atmosphère périplaquettaire".

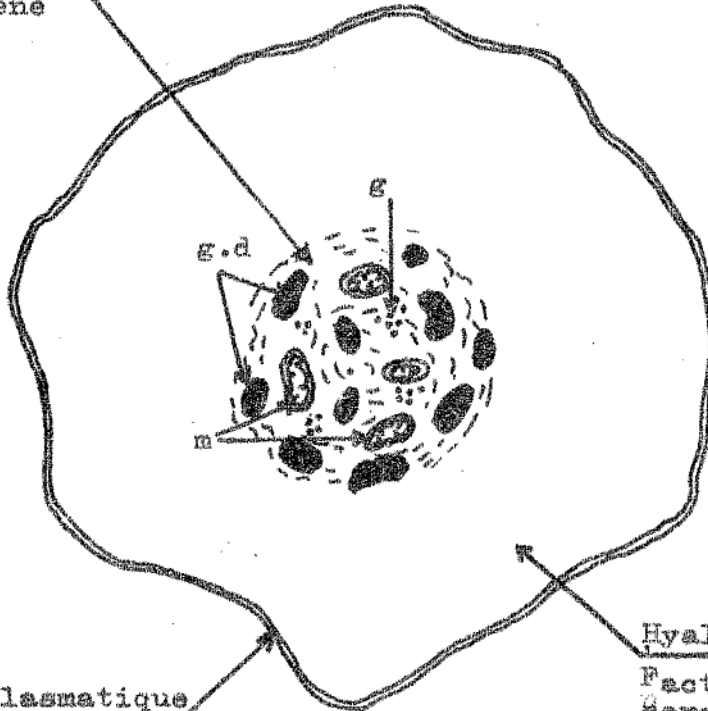
Schéma de la morphologie d'une plaquette sanguine

Granulomère

g.d; granules denses = facteur 3 plaquettaire

m: mitochondries

g: glycogène



Atmosphère plasmatique

périplaquettaire

fibrinogène (I)

facteur antihémophilique A (VIII)

proaccélélerine (V)

Hyalomère

Facteurs absorbés

Noradrénaline

sérotonine

En dehors des activités qu'elles ont en commun avec les autres cellules, les plaquettes sanguines possèdent un certain nombre de propriétés caractéristiques

1- Absorption et adsorption:

Les plaquettes ont la propriété d'intégrer dans leur cytoplasme des substances plasmatiques solubles : ce sont des amines pressives et du fibrinogène.

D'autres protéines sont simplement adsorbées sur la membrane et constituent "l'atmosphère périplaquettaire". Ce sont l'accélerine (V), la prothrombine (II), les facteurs anti-hémophiliques A (VIII) et B (IX), le facteur Stuart (X)

2- Adhésivité :

In vitro, les plaquettes sont capables de se fixer aux parois mouillables et même hydrofugées et de s'étaler, augmentant ainsi leur surface et modifiant leurs contours qui deviennent dendritiques.

In vivo cette propriété se manifeste essentiellement vis à vis d'un endothélium altéré. Il est vraisemblable qu'à un bien moindre degré les plaquettes colmatent les lacunes endothéliales normales.

3- Agrégabilité :

Les éléments figurés sont capables de former des amas dans des circonstances particulières que sont l'altération du vaisseau ou la modification du milieu ambiant par des produits tel que l'adénosine diphosphate.

Ces petits amas en se fusionnant constitueraient le "clou hémostatique" qu'avait décrit HALEM. Des traces de thrombine sont nécessaires à cette agrégabilité.

4- La métamorphose visqueuse :

Les plaquettes ainsi agrégées subissent de profondes transformations. Leurs membranes rendues perméables par la throm-

bins laissent expulser les substances solubles et une partie du fibrinogène hors des plaquettes.

Parmi les substances solubles se trouvent les facteurs propres plaquettaires auxquels on a attribué des numéros d'ordre en chiffres arabes ; ceux ci permettent de les différencier des numéros en chiffres romains attribués aux facteurs plasmatiques de la coagulation.

Le facteur plaquettaire 1 a été reconnu comme identique à l'accelerine (V).

Le facteur plaquettaire 2 (F2P) localisé dans le hyalonère se comporte comme un accélérateur de la fibrinoformation en activant la polymérisation des monomères de fibrine et en favorisant l'élaboration des structures primaires (synérèse).

Le facteur plaquettaire 3 (F3P) c'est le plus important des facteurs plaquettaires car il constitue une molécule essentielle de la thromboplastine plasmatique (ou prothrombinase endogène). De nature lipidique (proche de la céphaline) il a pour support les granules denses du granulonère.

Le facteur plaquettaire 4 (F4P) ou facteur anti-héparine est localisé au hyalonère.

La thrombosthénine, protéine contractile spécifiquement plaquettaire. Sa contraction induite par l'A.T.P. et provoquée par des traces de thrombine serait à l'origine de la métamorphose visqueuse et de la rétraction du caillot.

Le proactivateur du plasminogène enfin, ne se manifeste qu'en cas d'altération profonde de la plaquette.

Les facteurs d'emprunt sont soit pénétrants : amines pressives (sérotonine, noradrénaline), fibrinogène, facteur

stabilisant de la fibrine (XIII) soit adsorbés dans l'atmosphère péripiaquettaire (II, V VIII, IX, X)

LE CALCIUM

C'est sous l'état diffusible, ionisé (Ca^{++}) que ce métal prend toute son importance biologique en coagulation.

Il suffit de décalcifier un sang natif pour le rendre incoagulable. Mais le rôle du calcium n'est pas univoque.. Au temps pariétal il contribue au maintien de l'étanchéité normale des parois vasculaires.

Il participe aux activités plaquettaires en favorisant l'adhésivité, l'agrégation puis la métamorphose visqueuse. Il est indispensable dans la thromboplastinofornation endogène et dans l'hydrolyse de la prothrombine en thrombine par les prothrombinases. Il accélère la transformation du fibrinogène en fibrine.

DES FACTEURS PLASMATIQUES nous ne dirons qu'un mot. Ils sont synthétisés par le foie ; seuls la prothrombine (II), la convertine (VII), le facteur antihémophilique B (IX) et le facteur STUART (X), sont synthétisés avec utilisation de Vitamine K. Ces derniers facteurs sont représentés en grisé sur le schéma d'ensemble. Avec l'aide de ce schéma, nous pouvons maintenant envisager les faits d'une façon chronologique.

CHRONOLOGIE DES PHENOMENES MECANIKES ET PHYSICO-CHIMIQUES
QUI, NORMALEMENT, PROVOQUENT L'ARRET D'UNE HEMORRAGIE

Une lame tranchante, par exemple, entame la peau, le tissu cellulaire sous-cutané, et ouvre un vaisseau de petit calibre. Instantanément, une vasoconstriction réflexe réduit le courant sanguin. La lésion des tissus et de la paroi vasculaire libère une petite quantité de thromboplastine exogène tissulaire, qui s'active en présence de facteurs plasmatiques (V, VII, X) et produit, en quelques secondes, des traces de thrombine, bien insuffisantes pour transformer le fibrinogène en fibrine, mais capables néanmoins de catalyser les réactions qui vont suivre. Le vaisseau endommagé constitue une "zone contact" (surface devenue mouillable) sur laquelle viennent s'agréger les plaquettes (thrombus blanc) en concentrant à ce niveau les facteurs qu'elles transportent. Les éléments figurés subissent, sous l'influence de la thrombine, une "métamorphose visqueuse" et expulsent leurs facteurs propres. Au nombre des facteurs transportés, des produits vasoconstricteurs, comme la sérotonine et l'adrénaline, vont relayer la vasoconstriction réflexe. Parmi les facteurs libérés, le facteur 3 constitue la fraction lipidique de la thromboplastine plasmatique. Simultanément, au contact des surfaces hydrophiles, s'est lentement activé le facteur Hageman (XII) qui a contribué à l'aggrégation des plaquettes et à l'activation du facteur P.T.A. (XI). Le couple de produits contacts (XI, XII) amène à l'activité le facteur antihémophilique B (IX) en présence de calcium. Le facteur antihémophilique A (VIII), directement actif dans le plasma, réagit avec son homologue du type B pour former une molécule protidique complexe, dont l'association avec le lipide plaquettaire (F. n°3) constitue la thromboplastine endogène ou plasmatique. Celle-ci, pour devenir un enzyme spécifique de la prothrombine (prothrombinase), a besoin de deux facteurs plasmatiques : l'accélélerine (V) et le

facteur Stuart (X), à qui certains font jouer un rôle prépondérant dans la formation des prothrombinases. Complète, la thromboplastine plasmatique dégrade la prothrombine (II) en thrombine, cette réaction étant favorisée par l'accélélerine, la convertine (VII) et la thrombine elle-même. La production de thrombine, toujours plus importante qu'il n'est besoin, se trouve limitée par l'antithrombine directe d'action immédiate (héparine + cofacteur). Il en subsiste une quantité très largement suffisante pour produire un caillot de fibrine en hydrolysant les molécules de fibrinogène (I). Les premières qui sont sougises à l'action de la thrombine sont celles qui existent à la surface des plaquettes ; pour cette raison, ces dernières se trouvent incorporées au coagulum. La thrombine en excès est retenue par la fibrine qui limite ainsi une extension de la coagulation ; celle qui contamine le sérum est définitivement neutralisée par l'antithrombine progressive ou indirecte. D'abord lâche et mou, le réseau de fibrine épaissit ses structures avec une participation active des plaquettes vivantes et de leur facteur protidique n°2 (polymérisation, synérèse, fibre primaire, faisceaux secondaires) du facteur stabilisant de la fibrine (F.S.F.) et du calcium. Puis le caillot se rétracte, obture solidement la brèche vasculaire et en favorise la cicatrisation. Après un délai de plusieurs jours, devenu un véritable corps étranger sans utilité, il se lyse et disparaît sous l'action protéolytique de la plasine. Cet enzyme est produit par l'activation du plasminogène plasmatique sous l'effet de fibrinokinasés tissulaires ou d'un proactivateur plasmatique amené lui-même à l'activité par des lysekinasés activatrices issues des parois vasculaires. Le système d'activation se trouve déplacé de ses inhibiteurs par la fibrine, et peut progressivement transformer le plasminogène en enzyme protéolytique dont l'effet en dehors du caillot est neutralisé par les antiplasminés. Dans cet enchaînement enzymatique, qu'un ou plusieurs maillons viennent à manquer ou à perdre le leur activité, il en résulte un trouble de la coagulation, soit par défaut (hémorragie).

si les facteurs en cause sont des activateurs, soit par excès (thrombose) s'il s'agit d'inhibiteurs naturels. Dans le système lytique, c'est le contraire qui se produit ; un excès d'activateurs ou un défaut d'inhibiteurs déclenche une lyse précoce (syndromes fibrinolytiques) alors qu'un excès d'inhibiteurs ou une insuffisance d'activateurs empêchant une protéolyse normale maintient le caillot en place et favorise l'extension du processus coagulant (thrombose extensive).

PRINCIPES D'EXPLORATION ANALYTIQUE DE LA THROMBOPLASTINO-FORMATION.

L'activité de la prothrombine endogène fonction elle même de l'activité propre des facteurs qui participent à sa formation, peut être évaluée indirectement en mesurant dans le sérum la quantité de prothrombine qui n'a pas été transformée en thrombine au cours de la coagulation (prothrombine sérique résiduelle) : c'est ce que l'on mesure par le test de consommation de la prothrombine .

L'activité de la thromboplastine endogène peut également être évaluée directement en la faisant agir périodiquement (au fur et à mesure de sa formation) sur la prothrombine d'un témoin. On mesure alors son aptitude à transformer celle-ci en thrombine. C'est le principe du test de génération de la thromboplastine.

Nous nous y arrêtons quelque peu car un grand nombre d'auteurs qui ont étudié les hémorragies des urémiques l'ont

utilisé. Nous ne l'avons pratiqué que dans un trop petit nombre de cas pour en tirer argument.

Principe du test de la réaction de la thromboplastine
(BIGGS et DOUGLIS)

On remplace dans le test de QUICK la thromboplastine tissulaire (qui est un extrait de tissu cérébral) par le ou les facteurs prothromboplastiques que l'on veut étudier. Il faut donc apporter :

- d'une part un plasma déplaquetté (PDP) normal qui apporte la prothrombine (substrat de la thromboplastine à étudier) et le fibrinogène (substrat de la thrombine formée)
- d'autre part :
 - soit un PDP adsorbé qui apporte les facteurs V, VIII, XI, XII.
 - soit un sérum déprothrombiné qui apporte les facteurs IX, X, XI, XII
 - soit encore une suspension de plaquettes qui apporte le F.3.P.
 - et dans tous les cas du chlorure de calcium.

Les éléments du sang normal témoin sont successivement remplacés par ceux du sang à éprouver.

Selon que le temps de coagulation est allongé dans le test plasmatique, sérique ou plaquettaire et par comparaison avec le temps de QUICK on peut déduire quel est le facteur déficient.

Enfin après cette mesure globale directe ou indirecte l'activité de chacun des facteurs qui entrent en jeu dans la formation de la thromboplastine peut être mesurée séparément. Il en est ainsi dans notre étude de l'activité du facteur antihémophilique A, de la proaccélérine, du facteur STUART, et du facteur 3 plaquettaire STULLER.

L'activité du F3P peut être mesurée par une quantité de tests assez importante puisque VERSTAEDE (136) en a dénombré 6. Le test d'activité plaquettaire du sérum (APS) de ALAGILLE et SOULIER (2) en est un septième.

Sa valeur est sans doute discutée puisque VERSTAEDE ne le cite pas. Mais s'il est certain que dans des cas rarissimes (en particulier chez de grands hémophiles, il s'est trouvé en défaut, nous nous rangerons à l'avis de ces auteurs et d'un bon nombre d'hématologistes français pour reconnaître qu'il est pratiquement spécifique du F3P.)

Son principe sera exposé avec sa méthode au chapitre suivant.

CHAPITRE IICHOIX DES MALADES
METHODES

Ainsi que l'a souligné MARCUS (88), l'interprétation des travaux jusqu'ici consacrés à l'étude de l'hémostase des malades urémiques rencontre deux difficultés majeures. Elles donnent à ce problème une apparence complexe et malaisée que de simples précautions de méthodologie permettraient de dissiper.

La première de ces difficultés concerne le recrutement des malades.

La seconde a trait aux méthodes d'examen.

MATERIEL D'ETUDE ; CHOIX DES MALADES

Il est habituel d'observer dans la littérature une confusion entre insuffisance rénale aiguë et insuffisance rénale chronique rassemblées très souvent sous le seul terme d'urémie.

Or, s'il est vrai que l'une et l'autre peuvent se chevaucher et que leurs limites respectives sont parfois délicates à définir, il n'en reste pas moins que la multiplicité des agressions morbides de certaines insuffisances rénales aiguës singulièrement anuriques, rend l'interprétation des troubles de l'hémostase spécialement ardue.

C'est ainsi que l'on peut rencontrer au cours de l'insuffisance rénale aiguë des protéolyses (57) ou des syndromes de coagulation intravasculaire (68).

En second lieu, l'existence de maladies associées à la néphropathie, hémorragiques de façon variable est souvent négligée dans la littérature. L'évolution simultanée d'une cirrhose hépatique, par exemple, et d'une insuffisance rénale nous paraissent susceptibles de rendre complexe l'étude d'un syndrome hémorragique.

En troisième lieu la nature de la néphropathie doit entrer en ligne de compte et comme le pense JOSSO (62), il est possible que les hémorragies dépendent moins de l'insuffisance rénale que de sa cause. Un syndrome hémorragique observé au cours de la maladie de KHLER ou d'une lupé-érythémato-viscérinite ne saurait être rattaché à l'insuffisance rénale présentée par le patient sans de très grandes réserves. Nous savons, en effet, que le facteur 3 plaquettaire peut être altéré par des protéines anormales telles que celles observées dans les plasmocytoses malignes (109)

Enfin le nombre de cas étudiés nous paraît très important à considérer. Certaines publications (133 bis-27) ne concernent qu'une seule observation; elles sont alors étayées par une étude biologique poussée et ont paru à leur auteur assez particulières pour éclairer la physiologie pathologique des faits observés.

Les travaux qui comportent plus de 40 cas sont rares à plus forte raison s'ils sont consacrés à l'étude exclusive de l'insuffisance rénale chronique.

Nous avons tenté d'éviter chacun de ces écueils.

1°) Afin que la comparaison entre les différentes publications soit possible, nous avons volontairement isolé des divers travaux ayant trait à "l'urémie" en général, les observations qui ont rapport précisément à l'insuffisance rénale chronique ; chaque fois que le diagnostic était précisé.

2°) Nous avons éliminé de notre étude les cas d'insuffisance rénale aiguë.

Notre but a été d'examiner des patients à tous les stades de la constitution de l'insuffisance rénale chronique. Aussi avons nous été amenés à vérifier l'hémostase de sujets atteints de néphropathies diverses au début de leur évolution alors qu'ils n'avaient aucun signe d'insuffisance rénale, seules les épreuves fonctionnelles permettaient de montrer l'abaissement des clearances, le taux d'urée sanguine étant encore normal. À l'opposé, nous avons examiné des patients arrivés au stade terminal de leur évolution et dont l'azotémie dépassait 5 g. par litre. Entre ces deux catégories se situaient tous les intermédiaires.

Notre désir d'avoir une vue en quelque sorte dynamique de l'insuffisance rénale chronique, nous a amené à effectuer des examens répétés dans le temps chez certains malades.

3°) Nous avons écarté de notre étude les patients présentant des signes patents de cirrhose hépatique ou de toute autre affection réputée hémorragipare.

4°)) De la même façon avons nous retranché de nos 80 dossiers trois d'entre eux : chez ces trois malades, l'insuffisance rénale était due à une affection qui était responsable d'une tendance hémorragique :

- l'insuffisance rénale du premier n'était qu'un élément d'une maladie générale qui évoqua longtemps une lupoperythémato-viscérite et fut tardivement rapportée à une toxoplasmose grâce au test de lyse de SABIN.

- le second avait un syndrome néphrotique pur, mais un amaigrissement important et une hépatomégalie nous firent découvrir une plasmocytose maligne.

- le dernier, intoxiqué par le plomb, avait également une insuffisance médullaire majeure portant sur les trois lignées rouge, blanche et plaquettaire.

5°) Le chiffre de 100 examens quoique faible permet cependant une étude statistique valable en clinique et nous a paru satisfaire aux exigences de l'étude préliminaire que nous désirions entreprendre.

Ces 100 bilans ont été réalisés chez 25 femmes et 55 hommes dont l'âge varie entre 16 et 86 ans (moyenne 48 ans). Ils se répartissent comme suit en fonction de la néphropathie causale.

NEPHROPATHIES GLOMERULAIRES

- Glomérulonéphrites subaiguës ou chroniques	
A - hypertensives	9
B - non hypertensives	15
- Syndromes néphrotiques isolés	3
- Purpura rhumatoïde	3
- Néphropathies gravidiques	2

NEPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES

- Néphrites interstitielles chroniques bilatérales d'origine ascendante ou non	15
- Polykystose rénale bilatérale	4
- Pyélonéphrites	4
- Urétéro hydronéphrose	1
- Tuberculose rénale	1
- Néphronophthise	1
- Rein goutteux	1
- Néphropathie par abus de Vitamine D	1

NEPHROPATHIES VASCULAIRES

- Néphroangiosclérose bénigne	7
- Néphroangiosclérose maligne	5
- Hypertension due à un petit rein unilatéral	3

INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE dont

la cause n'a pu être déterminée	2
---------------------------------	---

ONT été RETIRES de l'ETUDE

- Maladie de KAHLER révélée par un syndrome néphrotique	1
- Saturnisme associé à une pancytopénie	1
- Insuffisance rénale chez un sujet atteint de toxoplasmosé.	1

METHODES D'EXAMEN

La seconde difficulté d'interprétation et de comparaison des travaux est due à la diversité des méthodes employées et à la variabilité des normes acceptées dans les divers laboratoires. Pour éviter cet écueil nous nous sommes efforcés :

- de n'utiliser que des tests très simples ou universellement reconnus

- ou d'utiliser des tests dont l'application est répandue en France. Dans ce cas nous nous appliquons à donner le maximum de détails techniques et les chiffres considérés comme normaux au laboratoire.

A) Exploration de l'hémostase :

Nous énumérons ici les tests pratiqués au laboratoire d'hématologie du C.H.U de GRENOBLE.

Nous donnons ici selon les cas :

- soit la technique in extenso
- soit la référence bibliographique qui permet de se référer à la description princeps.
- soit seulement le titre du test ou le nom de son auteur. On peut alors en trouver la technique dans le livre de RABY (110).

Les valeurs normales des résultats de certains de ces tests sont tirées de la thèse de L. KOFODIE (71) et du travail de C. ISNOT (80).

- Temps de saignement : technique de DUKE à l'oreille.
 - . normalement inférieur à 3 minutes
 - . un peu allongé entre 3 et 5 minutes
 - . pathologique au delà de 5 minutes
- Etude de la fragilité capillaire par capillaire dynamométrie (ventouse) ; calcul de "l'indice de fragilité vasculaire" (112)

- Rétraction du caillot : normale ou non.
- Temps de coagulation : méthode de LEWIS et WHITE
 - TC initial : 5 à 7 minutes
 - TC terminal : 6 à 12 minutes
- Temps de recalcification plasmatique : (HOWELL)
 - normal entre 2' et 2' 30"
- Thrombo-élastographie de HARTBERT (112)
- Temps de Quick :
 - permettant la mesure du toux de prothrombine.
- Dosage des cofacteurs de la prothrombine
 - par la méthode de SOULIER et LARRIEU (128).
- Dosage du fibrinogène :
 - méthode de pesée (FAVRE-GILLY)
 - dont les valeurs normales au laboratoire (sur 50 sujets) sont de $2,9 \pm 0,43$ grammes par litre.
 - (valeurs extrêmes 1,8 et 3,9 grammes). (71)
- Numération des plaquettes :
 - méthode de CAZAL et IZARN
 - les valeurs normales au laboratoire (50 sujets) sont de $190\ 000 \pm 2 \times 53\ 000$ éléments par millimètre cube de sang.
 - (valeurs extrêmes 120 000 et 300 000). (71)
- Consommation de prothrombine :
 - Technique en un temps de QUICK et FAVRE-GILLY
 - Selon le temps de coagulation du sérum éprouvé, on distingue au laboratoire trois sortes de résultats :

- TC égal ou supérieur à 25 secondes : test normal
- TC égal ou inférieur à 20 secondes : mauvaise consommation de la prothrombine.
- entre les deux : test douteux.

-Temps de thrombine (112)

La thrombine utilisée est de la thrombase ROUSSEL. Elle est diluée de telle façon que le temps du témoin soit compris entre 15 et 20 secondes.

Un temps de thrombine normal est égal ou supérieur de 5 secondes au plus à celui du témoin.

-L'étude de la fibrinolyse : est faite sur :

- la valeur du temps de lyse des aglobulines (Von KAULLER) qui est supérieure à 3 heures dans une population de 50 sujets normaux.

- les résultats de la triple pesée de FAVRE-GILBY

Le deuxième poids est normalement supérieur au premier mais la différence entre les deux est au plus égale à 0,55 grammes.

-Le test d'activité plaquettaire du sérum :

Principe : Il s'agit d'apprécier à différents moments, après recalcification, la consommation de prothrombine d'une mixture de plasma normal déplaquetté et de sérum à tester. En l'absence de sérum (solution saline tamponnée ajoutée au plasma déplaquetté), la consommation de la prothrombine demeure pratiquement nulle, après recalcification du substrat. En présence d'un sérum normal prélevé quatre heures après la coagulation du sang, on observe une consommation rapide dans la

mixture recalcifiée. Les sérums pathologiques vont se comporter, les uns comme des sérums normaux (A.P.S. normal), les autres, comme de simples solutions salines dénuées de pouvoir correcteur (A.P.S. pathologique des sérums de thrombopénie).

TECHNIQUE

1°) Préparation des réactifs

A- Plasma normal déplaqueté servant de substrat.

Neuf parties de sang humain normal sont recueillies sur une partie de solution citratée à 3,8 % dans un récipient silicé. Après une première centrifugation (4 000 tours pendant 30 minutes) à + 4°, le plasma surnageant est décanté et recentrifugé (4 000 tours pendant 30 minutes) à + 4° en verrerie silicée. Le plasma surnageant coagule après recalcification en quatre minutes environ, mais en ne consommant qu'une infime partie de sa prothrombine. On conserve ce réactif à -20° après l'avoir réparti par petites quantités en tubes à hémolyse. On le décongèle à mesure des besoins, car le réactif ne peut être réutilisé après une deuxième congélation. Le réactif décongelé doit être utilisé rapidement.

a) Plasma "déprothrombiné-déconvertiné". -Neuf parties de sang bovin sont recueillies sur une partie de solution anticoagulante de Wintrobe. Après centrifugation rapide (3 000 tours pendant 10 minutes), le plasma décanté est adsorbé sur SO_4Ba dans la proportion de 10 g pour 100 cm³. Cette adsorption est faite à la température du laboratoire pendant quinze minutes avec agitation constante. On centrifuge (3 600 tours pendant 10 minutes) et le plasma obtenu doit avoir un temps de Quick compris entre deux et quatre minutes. On stocke le réactif par petites quantités à -20°.

b) Sérum "convertiné" oxalaté. - Une série de tubes à hémolyse est préparée. On répartit directement dans chacun d'eux 4 cm³ environ de sang humain et on ajoute rapidement 1 à 2 gouttes de thromboplastine diluée au 1/10 de façon à obtenir une coagulation en 30 à 45 secondes qui assure une consommation totale de la prothrombine. Il est indispensable de retourner lentement mais continuellement le tube jusqu'à la formation du caillot, pour permettre le mélange intime de la thromboplastine et du sang. Les tubes sont placés au bain-marie à 37° pendant quatre heures, puis centrifugés (3 600 tours pendant 10 minutes). Le sérum surnageant est alors oxalaté dans la proportion de 5 cm³ de sérum pour 1 cm³ de solution desséchée de Wintrobe, puis stocké à -20°.

c) Mélange plasma déprothrombiné-sérum "convertiné"

A deux volumes de plasma bovin adsorbé par SO₄Ba, on ajoute un volume de sérum convertiné oxalaté et on laisse se stabiliser le mélange quinze minutes à la température du laboratoire.

2°) Prélèvement du sang à tester.

Les conditions du prélèvement doivent être toujours rigoureusement identiques, car elles peuvent modifier les résultats de façon importante : On prélève 2 cm³ de sang dans un tube à hémolyse préalablement rincé au sérum physiologique l'on surveille sa coagulation au bain-marie à 37° (comme pour une consommation de prothrombine). On laisse ensuite le tube quatre heures à 37° et l'on centrifuge dix minutes à 3 600 tours, sans séparation préalable du caillot. Si l'on ne peut faire le test immédiatement après cette centrifugation, on doit congeler le sérum à -20° et ne le décongeler qu'au moment du test.

3°) Technique proprement dite.

Dans un tube à hémolyse, placé à 37°, on met :

Plasma normal déplaquetté0,15 cm³
 Sérum à tester0,10 cm³

Puis avec incubation de une minute :

Cl₂Ca préalablement chauffé à 37°.....0,15 cm³

On déclenche un chronomètre au moment de l'addition du Cl₂Ca et l'on surveille la coagulation du mélange ; on exprime et on élimine le caillot 30 secondes après celle-ci. A la quatrième, puis à la sixième minute après l'addition de Cl₂Ca, on prélève 0,1 cm³ de mixture, sur laquelle on fait immédiatement un dosage de prothrombine vraie. On utilise pour ce dosage la technique d'Owren :

Mixture diluée au 1/10 en solution saline 0,1 cm³
 Mélange plasma bovin SO₄Ba + sérum
 humain convertiné oxalaté 0,1 cm³
 Thromboplastine calcique 0,2 cm³

On obtient une coagulation d'autant plus rapide que la mixture est plus riche en prothrombine résiduelle.

4°) Expression des résultats (Schéma n°4)

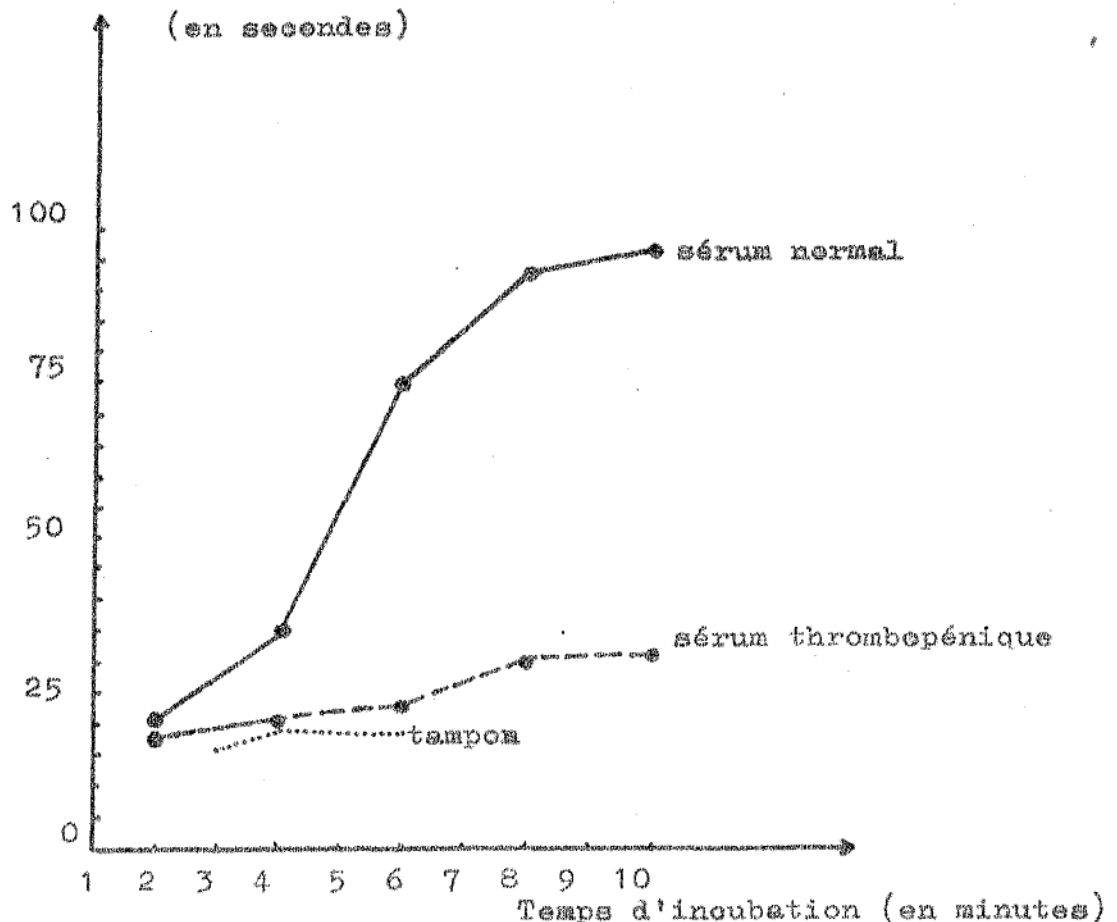
Le test doit toujours être fait comparativement avec :

- a) un sérum normal, renouvelé chaque jour
- b) une solution saline tamponnée (pour vérifier que le plasma déplaquetté ne consomme pas spontanément, à pH 7,35, sa prothrombine en l'absence de sérum correcteur).

Si l'on étudie la cinétique de la consommation de la prothrombine dans une mixture de plasma déplaquetté recalifié et de sérum normal, on obtient une courbe en S du type de celle représentée dans la figure (temps de prothrombine résiduelle de la mixture, en fonction du temps s'écoulant après la recalcification).

On observe que la portion de courbe située entre la quatrième et la sixième minute a l'aspect d'une droite dont la pente est maxima à ce niveau, ce qui explique le choix conventionnel de ces deux temps. Le gradient de consommation de prothrombine mesuré par la différence entre les temps de prothrombine résiduelle à la quatrième et la sixième minute permet ainsi d'exprimer de façon très sensible le pouvoir correcteur du sérum à tester. Au laboratoire d'hématologie du C.H.U de Grenoble, la moyenne du $\Delta 6 - 4$ pour 48 sujets normaux de 20 à 30 ans (29 hommes, 19 femmes) est de 51 secondes $\pm 2 \times 16$. Donc 95 % des individus normaux ont une APS comprise entre 19 et 83 (80).

Temps de prothrombine résiduelle du sérum



B) Exploration de la fonction rénale :

- Dosage de l'azotémie (autanalyseur TECHNICON)
- ionogramme
- uricémie
- numération formule sanguine
- cléarence de l'urée
- cléarence de la créatinine
- épreuve de traversée de la Phéno1 Sulfone phtaleïne
- épreuve de concentration de VOHLERD
- compte d'ADDIS - HAMBURGER
- étude bactériologique du culct urinaire

Les détails des techniques des explorations fonctionnelles peuvent être trouvés dans le traité de néphrologie d'HAMBURGER (48)

C) Les éléments de calculs statistiques

sont tirés du livre de SCHWARTZ (125)

NOM	NUMERO	SEXE	AGE	NATURE DE LA NEPHROPATHIE	PRESSION ARTERIELLE cm Hg	STADE FOND D'OEIL		SYN- DROME NE- PHRO- TIQUE	PROTEINURIE (ml/mn)	HEMATURIE x 10 ³	LEUCOCYTURIE x 10 ³	KALIEMIE (mEq)	AZOTEMIE (cg/l)	CLEARANCE UREE ml/mn	CLEARANCE CREATININE ml/mn	URICEMIE mg/l	CONCENTRATION		RESERVE ALCALINE (mEq)	HEMORRAGIES CLINIQUES	ANEMIE (millions de G.R.)	TEMPS de SAIGNEMENT (mn)	FRAGILITE CAPILLAIRE	FLAQUETTES x 10 ³	A. P. S. secondes			CONSUMMATION de PROTHROMBINE (secondes)	TEMPS de THROMBINE en secor des de plus que le témoin	FIBRINOGENE grammes/litre	T E G			% TAUX PROTHROMBINE	II - VII %	II %	X %	V %	VII %			
						C	B										min.	max.							4'	6'	△				r	k	Emx									
						secondes	secondes											secondes							secondes																	
RIC Jea	1	M	68	Néphro-angiosclérose bénigne.	22/13	3	0	0	1,3	2	2	5,1	123	17					19	Néant.	3,8	3	0	180	32	43	11	42	3	4,8	17	4	377	100					172			
CUC Fer	2	M	49	Glomérulo-néphrite sub-aiguë.	16/10		0	0	2,7	macro.	2,5		225	5				06	14	Néant.	2,4	4	0	180				29	2	5,4	16	3	222	95								
				Idem. 2ème bilan 4 mois après le 1er.	17/10		0	0	0,5	macro.	1,5		92							09	12	Néant.	2,4	2	0	120	30	39	9	34	0	4,2	24	10	133	100					148	
ZAM Zac	3	M	55	N. interstitielle avec perte de sel compensée.	18/11	2	0	0	0,3	10	10	4,1	250		10			07	09	19	Néant.	2,8	3	0	250					4,5												
				Idem. 2ème bilan 2 mois après le 1er.	16/11		0	0			10	10	3,3	490							10	Néant.	3	3	0	140	22	24	2	28	5	5,7	17	5	377	95	100	100	100	100	168	
				Idem. 3ème bilan 10 mois après le 1er.	22/12	4	+	?					4,8										Néant.	3	5	0	200	36	47	11	32	12		15	5	245	63					
				Idem. 4ème bilan 11 mois après le 1er.										535								14	Néant.	3,5	6	0	25	25	27	2	38	11	2,5	14	4	156	51	62	40	84	60	
REP Geo	4	F	53	Rein diabétique com- plexe. K.W initial. Nécrose papillaire ultérieure.	15/8	2	0	0	1,5	10	1000		90						6	Néant.	3,7																					
				Idem. 2ème bilan, 2 ans après le 1er.	18/9	3	0	0	0,2	?	?	5	150								17	Néant.	2,9	2	0	250	35	49	14	30	6	7,2	17	5	317	83						288
AIT Oua	5	M	23	Néphro-angiosclérose maligne.	22/15	N	0	0	0,8	0	0	4,7	60	30	70			17	29	23	Néant.	4,9	1	0	300	36	49	13	27	1	6,5	16	3	355	87						160	
RIC Ang	6	F	44	Néphropathie gravidi- que évoluée.			0	0	2	14	200	3	325	3					20	Néant.	2,7	3	0	80	20	21	1	22	3	4,75	27	10	300	75						140		
PHI And	7	M	22	Glomérulo-néphrite post-angineuse.	13/9	N	0	0	7	4	0	4	30	70	112			21	28	20	Néant.	4,8	8	0	140	64	128	64	29	5	4,8	20	4	284	95						172	
MEZ Mous	8	M	33	Glomérulo-néphrite chr, lithiase urété- rale gauche surajou- tée.	22/14	1	0	0	1	1000	?	4,5	210						11	Epistaxis.	3,3	10	0	95	27	34	7	27	1	2,9	27	8	150	78						74		
				Idem. 2ème bilan 11 mois après le 1er.			0	?	?	?	?	6,8	440								11	Néant.	2,3	0	0	130	40	54	14	36	7	2,5	13	5	127	51	56	52	62	100		

NOM	NUMERO	SEXE	AGE	NATURE DE LA NEPHROPATHIE	PRESSION ARTERIELLE cm Hg	STADE FOND OEIL	SYNDROME NEPHROTIQUE		PROTEINURIE (ml/mn)	HEMATURIE x 10 ³	LEUCOCYTURIE x 10 ³	KALIEMIE (mEq)	AZOTEMIE (cg/l)	CLEARANCE UREE ml/mn	CLEARANCE CREATININE ml/mn	URICEMIE mg/l	CONCENTRATION		RESERVE ALCALINE mEq	HEMORRAGIES CLINIQUES	ANEMIE (millions G.R)	TEMPS SAIGNEMENTS mn	FRAGILITE CAPILLAIRE PLAQUETTES x 10 ³	A.P.S. secondes			CONSUMMATION DE PROTHROMBINE (sec.)	TEMPS DE THROMBINE	FIBRINOGENE (g/l)	TEG			% TAUX PROTHROMBINE	II VII %	III %	X %	V %	VIII %	
							min.	max.									4'	6'						△	r	k				Emx									
							secondes	secondes									secondes	secondes						secondes															
GUE Aim	19	M	45	Néphropathie interstitielle chronique avec perte de sel compensée.	16/10	N	0	0	< 1	2	2	5	170						23	Néant.	3,4	3	0	220	33	44	11	29	0	3,4	21	15	22	100					148
				Idem. 2ème bilan 1 an après le 1er.	17/12	1	0	0	< 1	4	11	5,3	180								23	Néant.	2,9	2	0	265	41	60	19	32	0	3,7	17	4	178	87	100	100	92
SCA Luc	20	F	44	Glomérulo-néphrite évoluant depuis 1 an.	20/11	4	0	+	< 1	10	0	5,3	450					12	Purpura ecchymoses.	3,1	1	+	120				23	12	5,1	24	9	312	94						
SCI Fil	21	F	34	Néphropathie gravidique. Protéinurie résiduelle.	14/8	2	0	+	< 1	2	10		40	50			13	17		Epistaxis.	3,6	1	0	175				58	1	4,4	19	8	170	88					
CAM Pau	22	M	51	Glomérulo-néphrite chronique évoluant depuis 10 ans.	21/12	4	0	0	> 1	100	10	4,6	300					15		Hématémèses Hématurie Epistaxis Purpura.	2,4	10	0	55				26	9	7,8	25	7	245	87					
FRA And	23	M	42	Glomérulo-néphrite évoluant depuis 1 an Goutte secondaire.	17/12	1	0	+	< 1	1000	2	3,9	70	40	63	150	15	22	17	Hématurie.	4,5	2	0	160				35	1	3,9	17	8	212	100					
DUF Mar	24	F	76	Néphropathie interstitielle chronique.	17/10	1	0	0	> 1	10	100		90	15	15					Néant.	5	2	0	150	49	75	26	36	4	5,1	15	4	245	95					
BEN Est	25	F	69	Glomérulo-néphrite sub-aiguë avec syndrome néphrotique.	16/10	2	+	+	6	14	9	5,2	250					4	Weber positif	1,9	3		500	24	28	4	49	3	5,6	22	6	270	75						
				Idem. 2ème bilan 2 mois après le 1er.	13/8	2	0	+	> 1	2	2	6,1	450							21	Néant.	2,5	2	0	230	25	27	2	24	4	4,1	13	4	317	100				
CHA Jac	26	F	42	Pyélonéphrite atrophique. H.T.A.	19/11	2	0	0	0	0	0	5	50	30			12	21		Néant.	3,3	10	0	200				30	1	2,5	10	6	212	100					
TOR Mar	27	F	57	Néphropathie interstitielle chronique. H.T.A. secondaire.	15/9	3	0	0	2	0	25	5,3	315	4	5		05	07	7	Méloenas et rectorragies.	3,3	21	0	120	28	35	7	27	2	3,1	12	8	203	100					
REM Luc	28	F	41	Pyélonéphrite chronique (urétéro-hydro-néphrose).	20/12		0	0	> 1	10	100	4,3	180					13		Tendance hémorragique non précisée.	3	3	0	210	21	22	1	24	13	8,4	17	5	335	100					
				Idem. 2ème bilan 9 mois après le 1er.	17/10		0	0	> 1	10	500	6,3	430							13		Néant.	2,9	3	0	160	25	28	3	17	2	5,8	19	5	317	100			
BAR	29	M	49	Tuberculose rénale gauche. H.T.A. Néphrectomie. Persistance de l'I.R.C. et	20/13	3	0	0	> 1	100	100	4,8	75	28			19	24		Néant.	3,6	2	0	190	35	50	15	37	2	7,1	18	4	317	100					

NOM	NUMERO	SEXE	AGE	NATURE DE LA NEPHROPATHIE	PRESSION ARTERIELLE cm Hg	STADE FOND D'OEIL		SYN- DROME NE- PHRO- TIQUE	PROTEINURIE ml/mn	HEMATURIE x 10 ³	LEUCOCYTURIE x 10 ³	KALIEMIE (mEq)	AZOTEMIE cg/l	CLEARANCE UREE ml/mn	CLEARANCE CREATININE ml/mn	URICEMIE mg/l	CONCENTRATION		RESERVE ALCALINE mEq	HEMORRAGIES CLINIQUES	ANEMIE (millions GR)	TEMPS SAIGNEMENT mn	FRAGILITE CAPILLAIRE	PLAQUETTES x 10 ³	A.P.S. secondes			CONSUMATION de PROTHROMBINE (sec)	TEMPS de THROMBINE	FIBRINOGENE g/litre	T E G			% TAUX PROTHROMBINE	II- VII %	II %	X %	V %	VIII %
						min.	max.										4'	6'							△	r	k				Emx								
						secondes	secondes										secondes	secondes							secondes														
FER Vic	30	M	70	Néphropathie interstitielle chronique. Adénome prostatique.	22/11	0	0	< 1	3,5	6,5	5	80			43			30	Rectorragies. Aspirine la veille.	3	2	+	250	29	38	9	39	6	4,8	10	2	270	83	72	80	70	140	240	
PLA Jos	31	M	33	Polykystose rénale.	14/8	N	0	0	0	1	1	3,3	20	22	36	06	10	20	Néant.	3,2	5	+	190	60	100	40	60	3	5,8	15	3	222	87	70	90	80	100	180	
PUL Thé	32	F	21	Abus de calcamine pour tétanie hypocalcémique. Polyurie.	11/7	N	0	0	< 1	1	1	4,6	97	15	29	45	08	12	21	Méloenas (syndrome ulcéreux ancien)	2,5	6	0	160	42	59	17	20	4	2,6	12	3	194	100	100	100	100	100	
FEN Yvon	33	F	57	Polykystose rénale bi-latérale.	14/10		0	0	< 1	3	100	5,5	330	2				17	Néant.	3,4	7	+	210	30	32	2	25	1	6,5	12	3	317	95	100	100	100	100	200	
PET Gis	34	F	20	Glomérulo-néphrite subaiguë évoluant depuis un an.	14/8		0	0	> 1	300	10		25	42	56	10	32	17	Néant.	4,9	3	+	160	62	82	20	52	4	5,5	10	2	245	100						
HOU Mic	35	M	16	Glomérulo-néphrite subaiguë (lobulaire).	14/10		0	0	> 1	25	300		285						Néant.	3,2	2	0	180	30	36	6	28	0	5,4	17	5	355	100	100	100	100	70	280	
FRE Ros	36	M	31	Glomérulo-néphrite aiguë avec s néphrotique. Vue à la phase de guérison.	18/10	N	0	0	0,10	17	4		33	51	127	05	16		Néant.	6,4	1	+	130	62	90	28	44	1	4,7	22	8	96	100	100	100	100	90		
BOR Noe	37	M	16	Glomérulo-néphrite aiguë post angineuse vue à la phase de guérison.	13/7		0	0	< 1	2	2		32						Néant.	4,3	2	0	260	73	87	14	60	0	3,3	20	4	203	100	65	60	52	90		
BRE Jos	38	M	57	Néphrite interstitielle chronique.	18/11		0	0	< 1	9	2	6,6	115	10	55	12	15		Néant.	4,3	2	+	180	40	70	30	60	2	3,5	13	4	233	100	100	100	100	100	100	180
BAC Syl	39	M	54	Néphro-angiosclérose maligne.	24/14	4	0	0	1	5	2	4,7	168	3					Néant.	4	2	0	210	32	44	12	36	3	4,7	11	2	270	100	58	60	100	100		
HUC Phi	40	M	19	Glomérulo-néphrite aiguë évoluant depuis 2 ans. Idem. 2ème bilan 7 mois après le 1er.	12/7 12/7	N N	0 0	0 0	> 1	14 40	2 10	3,7 25	30 25	38	110	13	26	21	Néant. Néant.	4,1 4	2 0	+	150 315	63 110	94 170	31 60	25 45	1 0	2,7 3,5				100 100					86 150	
GAI Lou	41	M	46	Néphro-angiosclérose maligne examinée à une phase d'efficacité des hypotenseurs. majeurs. T.A. habituelle 22/14.	15/10	1	0	0	< 1	2	2	4,4	36	40	100	53	13	29		Néant.	4,9	2	+	210	65	93	28	48	0	3,7	15	8	335	100	100	100	100	100	

NOM	NUMERO	SEXE	AGE	NATURE DE LA NEPHROPATHIE	PRESSION ARTERIELLE cm Hg	STADE FOND D'OEIL	SYNDROME NEPHROTIQUE		PROTEINURIE ml/mn	HEMATURIE x 10 ³	LEUCOCYTURIE x 10 ³	KALIEMIE (mEq)	AZOTEMIE cg/l	CLEARANCE UREE ml/mn	CLEARANCE CREATININE ml/mn	URICEMIE mg/l	CONCENTRATION		RESERVE ALCALINE mEq	HEMORRAGIES CLINIQUES	ANEMIE (million GR)	TEMPS SAIGNEMENT mn	FRAGILITE CAPILLAIRE	A. P. S. secondes			CONSUMATION de PROTHROMBINE	TEMPS de THROMBINE	FIBRINOGENE g/l	TEG			TAUX PROTHROMBI %	II-VII %	II %	X %	V %	VIII %	
							min.	max.									4'	6'						△	r	k				Emx									
																															secondes	secondes							secondes
MEL Dji	42	M	30	Glomérulo-néphrite chronique (lobulaire).	16/9		0	0	> 1	2	2		32	24	100		06	25		Néant.	5	1	+	120	35	57	22	31	4	5,1	19	4	170	87	100	100	100	100	
PHI Lou	43	M	77	I.R.C. de cause non déterminée.	16/8	3	0	0		12	16		125	12						Epistaxis.	3,2	2	+	150	41	55	14	26	4	5,4	16	5	222	87	100	100	100	86	
MON Mar	46	F	74	Pyélonéphrite chronique. Leucose lymphoïde chronique.	15/9	3	+	+	< 1	2	2	3,7	125		72			13		Hématémèses. Méloenas.	4,6	2	0	350	45	58	13	44	8	4	12	3	400	100	74	76	76	80	
COC And	47	M	60	Néphro-angiosclérose bénigne. Evolue depuis 17 ans.	24/14	2	0	0	< 1	10	23	3,7	35	40	60		26	19		Néant.	4,8	1	0	170	80	110	30	53	3	5,8	12	3	455	75	100	70	90	88	180
SAP Sér	48	M	23	Glomérulo-néphrite chronique évoluant depuis 6 ans.	24/14	3	0	0	> 1	63	5	3,9	80	26	60		14	16	21	Néant.	4,2	2	0	240	41	65	24		2	3,9	13	4	270	87	100	100	100	100	300
BER Mar	49	M	23	Protéinurie résiduelle (GNA 7 ans avant).	13/8	N	0	0	< 1	4	2	4,2	25	60			14	32		Néant.	5,1	1.	0	180	135	220	85	45	0	3,2	12	3	284	100					
RHA Moh	50	M	27	Glomérulo-néphrite chronique évoluant depuis 4 ans.	13/9	2	0	+	< 1	700	46	4,3	61	30	81		06	20	22	Néant.	4,1	1	0	220	65	110	45	30	2	4,9	22	4	233	83	100	100	100	100	
CHA Alex	51	M	64	Glomérulo-néphrite chronique. Idem. 2ème bilan 2 mois après le 1er.	13/8		0	+	< 1	271	2		180		67					Néant.	2,7	2	+	190	25	26	1	20	2	5,6	15	3	400	87	100	100	100	100	
							+	+	> 1	1000	10		175							Néant.	2,7	2	0	145	32	35	3	24	3	4,9	16	5	284	85	100	100	100	116	
COH Aug	52	M	73	Glomérulo-néphrite chronique évoluant depuis 15 ans.	16/9		+	+	< 1	17	0	5,1	175					14		Néant.	3,3	3	+	250	54	75	21	50	3	5,2	17	4	284	100	100	100	100	100	
PEL Mar	53	F	66	Glomérulo-néphrite chronique. Alcoolisme.	14/7		+	+	< 1	12	12		50							Néant.	3,1	1	0	90	88	150	62	60	13	3	12	4	150	75	50	50	54	80	
ANN Jos	54	M	57	Néphro-angiosclérose bénigne évoluant depuis 40 ans.	23/10	2	+	+	< 1	2	3	4,2	380					13		Néant.	2,3	1	0	220	24	25	1	27	6	6,5	18	4	184	52	48	68	52	45	
CHA Jos	55	M	66	Néphrite interstitielle chronique d'origine ascendante. Idem. 2ème bilan 1 mois après le 1er.					0	0	200	4,5	55	20				25		Néant.	3,8	3	0	320	79	118	29	50	2	3,5	17	5	178	100	100	100	100	100	
													100	30						Néant.	3,7	3	+	150	43	70	27	54	1	1,9	12	4	127	75					

NOM	NUMERO	SEXE	AGE	NATURE DE LA NEPHROPATHIE	PRESSION ARTERIELLE cm Hg	STADE FOND D'OEIL		SYN- DROME NE- PHRO- TIQUE	PROTEINURIE ml/min	HEMATURIE x 10 ³	LEUCOCYTURIE x 10 ³	KALIEMIE mEq	AZOTEMIE cg/l	CLEARANCE UREE ml/min	CLEARANCE CREATININE ml/min	URICEMIE mg/l	CONCENTRATION		RESERVE ALCALINE mEq	HEMORRAGIES CLINIQUES	ANEMIE (millions GR)	TEMPS SAIGNEMENT mn	FRAGILITE CAPILLAIRE	PLAQUETTES x 10 ³	A.P.S. secondes			CONSUMATION de PROTHROMBINE (sec.)	TEMPS de THROMBINE	FIBRINOGENE g/litre	T E G			TAUX PROTHROMBINE %	II- VII %	II %	X %	V %	VIII %			
						min.	max.										4'	6'							△	r	k				Emx											
						secondes	secondes										secondes	secondes							secondes	r	k				Emx											
DAM Ado	56	M	53	Glomérulo-néphrite post-angineuse évoluant depuis 2 mois.	21/12	1	+	+	> 1	6	20	4,2	35						20	Néant.	4,5	3	0	200	48	74	26	26	2	4,1	16	4	222	59	66	100	56	90				
GIR Mic	57	M	28	Glomérulo-néphrite post-angineuse évoluant depuis 10 ans.	20/12	1	0	+		4	0	5	109	10	20				08	11	20	Néant.	4,2	2	0	260	60	90	30	25	0	4,8			100	100	100	100	100			
PAL Dan	58	F	24	Néphro-angiosclérose bénigne.	21/12	2	0	0	0,2	2	2	4	33	42	81				10	21	21	Néant.	4,5	2	0	230	108	168	60	60	1	2,4	14	4	138	87	100	70	100	68		
BER Luc	59	M	56	Néphro-angiosclérose bénigne.	18/9	1	0	+	> 1	0	8	4,2	40	45	119				16	26	19	Néant.	4,6	5	0	150	55	100	45	55	3	4,6	28	6	212	75	100	100	100	84		
SCO Bla	60	F	59	Pyélonéphrite chronique atrophique bil. Perte de sel.	13/7	N	0	0		0	2	4,6	165									Néant.	3,2	8	0	130	35	46	11	18	4	4,3	13	4	300	100	100	60	100	100		
PUG Gin	61	F	26	Glomérulo-néphrite post-angineuse évoluant depuis 2 ans.	13/9	1	0	0	2,8	89	0		100									Néant.	3,5	3	0	215	41	60	19	30	2	4,3	18	5	144	100	92	70	100	100		
CAT Jea	62	M	26	Purpura rhumatoïde.	15/9	N	0	0	< 1	2	2		25	60	106						16	Néant.	5,2			350	52	16	14	46												
TOQ Gil	63	M	16	Purpura rhumatoïde.GN évoluant depuis 10 ans	19/10	4	0	0	< 1			4,6	475								10	Néant.	2	10	0	160	53	74	19	35	8	3,4	19	6	203	46	45	56	45	160		
GAR Mar	64	F	65	Néphrite interstitielle chronique évoluant depuis 15 ans.	18/9		0	0	< 1	10	1000		325			116						Néant.	1,9		+	240	27	30	3	20	7	5,7	18	4	222	70	74	74	72	100		
PAS Ann	65	F	32	Néphrite interstitielle chronique (réflux VU; décompensée lors d'une grossesse).	13/7	N	0	0	< 1	2	2		235								14	Néant.	3,2	2	0	180	35	42	7	18	3	4,7	23	6	150	100	100	80	100	100		
DIB Léon	66	M	34	Glomérulo-néphrite subaiguë évoluant depuis 18 mois.	13/7		0	+	< 1			3,9	30								21	Néant.	4,1	3	+	160	72	120	48	37	0	3,1	17	5	163	100	100	100	100	116		
BIA Att	67	M	38	Néphro-angiosclérose. Idem. 2ème bilan 10 jours après le 1er. Idem. 3ème bilan fait 6 semaines après le 1er (tt par acide éthacrinique).	26/18 18/10 13/8	4 0 3	0 0 0	0 0 0	< 1 < 1 < 1	macro 2,5 0	40 46 0		100 135 100								14 20	Hématurie. Néant. Néant.	3,4 3,7 3,7	10 13 3	+	80 160 340	26 30 59	29 34 98	3 4 39	22 17 26	0 0 0	6 5,6	26 19	9 6	245 194	82 95			100 100 100			100 100 120

NOM	NUMERO	SEXE	AGE	NATURE DE LA NEPHROPATHIE	PRESSION ARTERIELLE cm Hg	STADE FOND D'OEIL		SYN- DROME NE- PHRO- TIQUE	PROTEINURIE ml/mn	HEMATURIE x 10 ³	LEUCOCYTURIE x 10 ³	KALIEMIE (mEq)	AZOTEMIE cg/l	CLEARANCE UREE ml/mn	CLEARANCE CREATININ ml/mn	URICEMIE mg/l	CONCENTRATIO		RESERVE ALCALINE m	HEMORRAGIES CLINIQUES	ANEMIE (millions GR	TEMPS SAIGNEMENT mn	FRAGILITE CAPILLAIRE	A. P. S.			CONSUMATION de PROTHROMBINE	TEMPS de THROMBINE FIBRINOGENE g/l	TE G			% TAUX PROTHROMBINE	VII %	II %	X %	V %	VI %		
						C	B										4'	6'						△	r	k			Fmx										
						secondes	secondes										secondes	secondes						secondes															
BEZ Ann	68	F	46	Polykystose rénale bilatérale.	24/15	2	+	+	>1	macro	100		360						13	Epistaxis. Ecchymoses.	2,9	1	0	160	41	61	20	38	1	6,1	18	4	300	83	100	100	100	100	
TEM Pau	69	M	47	Néphrite interstitielle chronique.	15/10	3	0	0	0	2	4	4,9	100			15	20	21	Néant.	4,2	2	0	145	45	68	23	43	1	6,9	21	4	335	90	80	82	100	100		
BAI Fra	70	M	74	Purpura rhumatoïde ; goutte secondaire.	17/11	0	0	<1	2	45		95							13	Epistaxis. Ecchymoses.	3,1	6	+	285	52	85	33	31	3	4	15	4	270	100	100	100	100	160	
				Idem. 2ème bilan 20 jours après le 1er.	17/11	0	0	>1	30		138	10	25	60								20	Néant.	3	0	270				28	3	4,5	12	3	377	95	100	100	100
JUL Mad	71	F	78	Rein diabétique complexe.	15/9	0	0	<1		5		115							13	Rectorragies.	2,2	2	0	280	42	58	16	33	4	2,2	16	8	194	90	100	100	100	100	
BIA Qui	72	M	86	Insuffisance rénale chronique. Etiologie?		0	0	<1			3,4	120							20	Rectorragies.	4,6	1	+	180	39	52	13	59	9	6,2	20	6	257	63	62	70	80	100	
BRE Jos	74	M	54	Néphro-angiosclérose bénigne.	18/12	11	0	0	>1	2	5	5,4	90	19	54	12	14	21	Néant.	4	2	0	240	120	170	50	67	0	3,6	12	3	300	100	74	80	80	180		
ALL Mar	75	F	53	Glomérulo-néphrite post-angineuse (6 ans)	15/10		+	+	<1	80	380		70							Néant.	3,6	3	0	240	35	45	10	25	5	6,3	22	5	233	95	100	100	100	100	
GAL And	76	M	55	Néphro-angiosclérose évoluant depuis 3 ans.	22/10		0	0	>1	280	12	4,4	420						12	Ecchymoses. H. méningée.	2,8	10	0	190	32	38	6	26	4	7,3	13	4	525	87	86	90	80	100	
DUN Gis	77	F	26	Hypertension artérielle secondaire à une atrophie rénale gauche.	20/12	4	+	+	>1	2	10		40	50		87					Néant.		6	+	430				29	5	6,1	16	4	377	87				
				Idem. 2e B 10 mois après.	24/16	4	+	+	>1			6,4	420									12	Epistaxis.	2,1	6	+	90	27	29	2	23	12	5,7	17	5	212	100	100	100
MAR Jul	78	M	65	Rein diabétique complexe.		3	0	0	>1	macro	macro	4,1	165			11	15	19	Hématurie.	3,7	3	0	130	34	44	10	35	3	4,2	13	4	222	95	96	70	90	100		
GLO Dim	79	M	77	Néphropathie interstitielle chronique.	15/9		0	0	0	2	2		55	30		50					Néant.	4,3	5	+	180	36	47	11	28	3	7,9	16	3	335	87	100	100	100	120
PAR Jea	80	M	23	Glomérulo-néphrite évoluant depuis 3 ans.	18/13	3	+	+	>1	100	10	5	190	8					19	Néant.	3,9		+	200	35	49	14	30	4	4,3	16	4	222	100	100	100	100	120	

NOM	NUMERO	SEXE	AGE	NATURE DE LA NEPHROPATHIE	PRESSION ARTERIELLE cm Hg	STADE FOND D'OEIL	SYNDROME NEPHROTIQUE		PROTEINURIE (ml/mn)	HEMATURIE x 10 ³	LEUCOCYTURIE x 10 ³	KALIEMIE	AZOTEMIE (cg/l)	CLEARANCE UREE ml/mn	CLEARANCE CREATININE ml/mn	URICEMIE mg/l	CONCENTRATION		RESERVE ALCALINE mEq	HEMORRAGIES CLINIQUES	ANEMIE (millions G R)	TEMPS SAIGNEMENT mn	FRAGILITE CAPILLAIRE	PLAQUETTES x 10 ³	A. P. S. secondes			CONSUMATION de PROTHROMBINE	TEMPS de THROMBINE	FIBRINOGENE g/l	TEG			% TAUX PROTHROMBINE	II-VII %	II %	X %	V %	VIII %
							min.	max.									4'	6'							△	r	k				Emx								
																																secondes	secondes						
GAU Cam	44	M	40	Toxoplasmose. Insuffisance rénale sub-aiguë. Idem. 2ème bilan 1 mois après le 1er.	11/8	N	+	+	< 1	2	2	4,7	65	52	100	46	21	26	20	Purpura. Ecchymoses. H.conjonctivale Néant.	3,2	4	+	80	46	63	16	48	9	4,1	16	5	133	63	100	82	100	40	
																																							Néant.
ROD Sal	45	M	57	Intoxication saturnique. Pancytopénie. Idem. 2ème bilan 1 mois après le 1er.	13/8	1	0	0	< 1	3,9	164		28	30		36	05	09		Néant.	2,7	3	0	170	23	29	6	19	3	13	16	4	284	100	80	90	86	100	
																																							Néant.
BER Luc	73	M	52	Syndrôme néphrotique pur révélateur d'une plasmocytose maligne. Une crise de goutte dans les antécédents.	13/7	N	+	+	< 1	0	0		25	25	70	103			28	Néant.	3,8	1	0	500	77	120	43	35	14	9	16	9	284	75	100	100	100	200	

CHAPITRE IIIFREQUENCE ET LIEU DES
HEMORRAGIES

La Fréquence est diversement appréciée comme l'indique le tableau A1, puisque WURZEL (141) a noté des hémorragies chez 40 de ses patients alors que BALLERINI (9) n'en trouve que 15 chez 88 de ses patients. Il est vraisemblable que c'est sur l'évaluation de l'importance des hémorragies mineures (épistaxis et purpura) que portent les différences signalées. Il est également vrai que les auteurs qui étudient ce sujet recherchent particulièrement les troubles hémorragiques de leurs patients.

Nous nous sommes attachés à ne tenir compte que des hémorragies évidentes à un clinicien non prévenu et n'avons pas recherché spécialement les malades qui saignaient.

Ceci explique peut être que nous ne trouvions de troubles hémorragiques qu'à un quart des patients alors que sur le chiffre global des patients étudiés par 17 auteurs, un

TABEAU

A1

EVALUATION de la FREQUENCE des HEMORRAGIES

AUTEURS	CAHALANE	LEWIS	CASTALDI	CHENEY	SALZMAN	KUHLBACK	DONNER	EGEBERG	WEISS	ALTSULLER	BALLEMINI	CASTELLANOS	FELICI	O'GRADY	RATH	WURZEL	CAS PERSONNELS	TOTAL
Nombre de patients ayant saigné en un ou plusieurs lieux.	4	3	6	9	8	4	13	0	3	7	15	22	0	5	6	40	19	164
Nombre de patients étudiés.	8	10	16	18	24	30	38	3	18	20	88	42	10	13	15	50	80	483
Corrélation avec le type de néphropathie.							NON				NON							
Corrélation avec le degré de l'insuffisance rénale.							OUI				NON					NON		

tiers seulement avaient saigné. Mais cette différence repose en réalité sur le fait que nos 80 sujets ne sont pas tous insuffisants rénaux.

Le lieu est également diversement apprécié.

RAYER (115) avait déjà souligné, il y a 130 ans la grande fréquence de l'écistaxis chez ces malades. Cité par la très grande majorité des auteurs en première place, nous l'avons noté 13 fois chez les 22 malades qui ont présenté des troubles hémorragiques. On le trouve chez 38 des 82 patients étudiés par les 14 auteurs groupés dans le tableau A2.

Le purpura, les ecchymoses spontanées ou provoquées, très souvent aux points de piqûre, sont presque aussi fréquents.

Les hémorragies du tractus digestif qu'elles soient buccales ou hémorroïdaires, gastriques ou intestinales, viennent ensuite. A ce propos, il convient de citer les travaux de JEFFE (59) qui a trouvé des ulcérations de la muqueuse ou de la sous muqueuse gastrique ou intestinale chez 19 % des 136 sujets urémiques chroniques qu'il a autopsiés ; MASON (90) a trouvé les mêmes lésions chez 19,6 % des 262 sujets autopsiés par lui à la MAYO clinic et qui avaient tous plus de 200 cg d'urée sanguine au moment de leur mort. Dans une série de 100 témoins normaux, il n'a trouvé ces lésions ulcéreuses ou ulcéro-nécrotiques que chez 10 sujets.

Comme l'avaient déjà souligné LAUNOIS (78) puis REISMAN (119) dans leurs revues générales, les organes qui peuvent être atteints sont multiples. LOEPER (85) avait souligné la possibilité d'hémorragies du SNC et de la rétine chez des malades non hypertendus. PASTEUR VALERY - RADOT (134) a rapporté un cas d'hémorragie intraprotéreuse avec paralysie de la

TABLEAU

A2

LOCALISATION des HEMORRAGIES

AUTEURS	TRIANTAPHY- LOPOULOS	CONLEY	ZELMAN	REISMAN	PETERMAN	FABRE GILLY	CAHALANE	LEWIS	CASTALDI	CHENEY	SALZMAN	KUHLBACK	DONNER	CAS PERSONNELS	TOTAL
Epistaxis	1		1		1	2	2		7	1	4	2	7	13	41
Purpuras Ecchymoses				2	1	2	1	2	7	9			3	9	36
Hématémèses Méloenas Rectorragies				1	2		1		1	1	4	3	3	9	25
Gingivorragies	1			1	1				1				4		8
Hémoptysies	1			1			1		1				3		7
Hématuries		1					1			1				2	5
Méno- métrorragies					1				1			1		2	5
DIVERS			FOIE (PB)					1 ?						3	5
Nombre de pa- tients ayant saigné en un ou plusieurs lieux.	1	1	1	2	2	2	4	3	6	9	8	4	13	22	78
Nombre de pa- tients insuf- fisants rénaux chroniques étu- diés.	1	1	1	2	2	2	8	10	16	18	24	30	38	80	233

huitième paire qui souligne la diversité des localisations possibles. NAKAMOTO (104) a insisté sur les hémorragies du système nerveux auxquelles il attribue les troubles de la conscience et les très secouements nerveux qui agitent les malades à la phase ultime.

Il souligne aussi la possibilité d'hémopéricarde dont GUILD (47) a par ailleurs rapporté deux cas saisissants ; il estime qu'une grande partie des soi-disant péricardites urémiques sont en fait des hémopéricardes.

JAFFE (59) a signalé que les méno-métrorragies pouvaient être dues à des exulcérations vaginales. Les deux fois où nous en avons observé, aucune cause locale ne nous est apparue.

Nous n'avons pas noté que les troubles de l'hémostase aient favorisé chez des urémiques l'hémorragie d'une lésion préexistante telle qu'une tumeur.

ANALYSE DES RESULTATS

FRAGILITE VASCULAIRE (schéma n° 5)

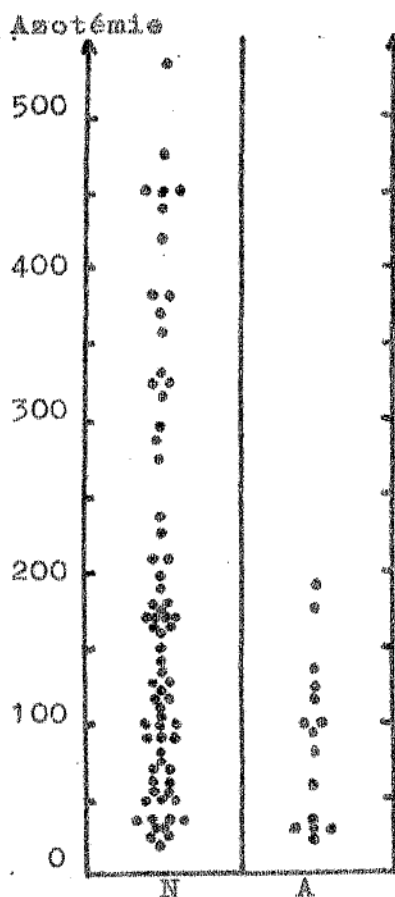
Pour chaque malade a été mesuré l'"indice de fragilité vasculaire" (RABY). Comme on peut le voir sur la figure, 15 patients ont un I.F.V. anormal. On peut constater qu'aucun d'entre eux n'a plus de 200 cg d'azotémie!

TEMPS DE SAIGNEMENT (schéma n° 7)

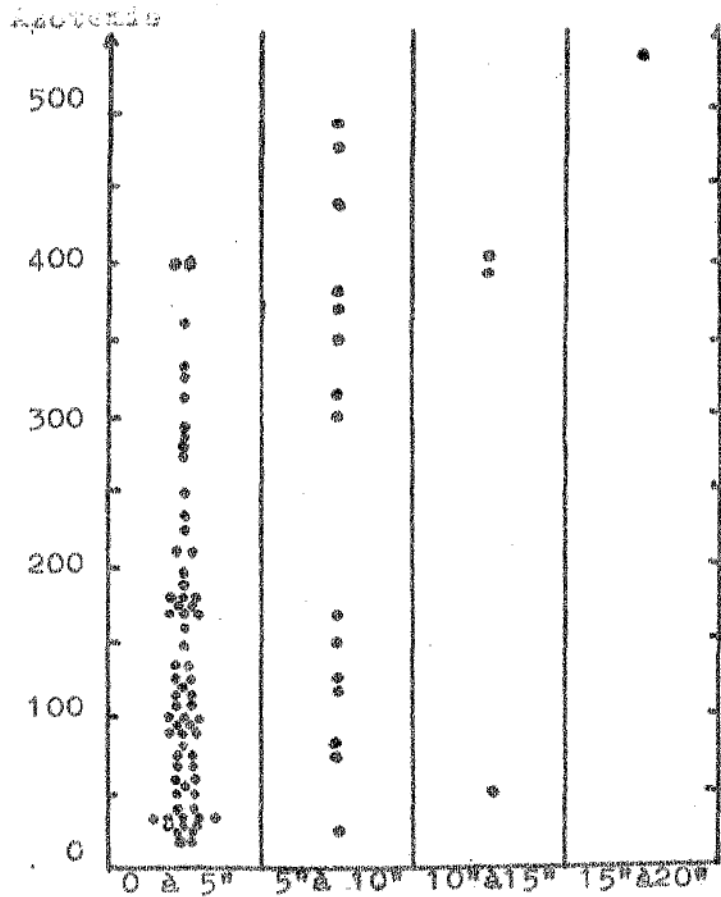
Il est trouvé très allongé dans 21 cas qui se répartissent assez également à tous les stades de l'insuffisance rénale chronique.

NUMERATION DES PLAQUETTES (schéma n° 9)

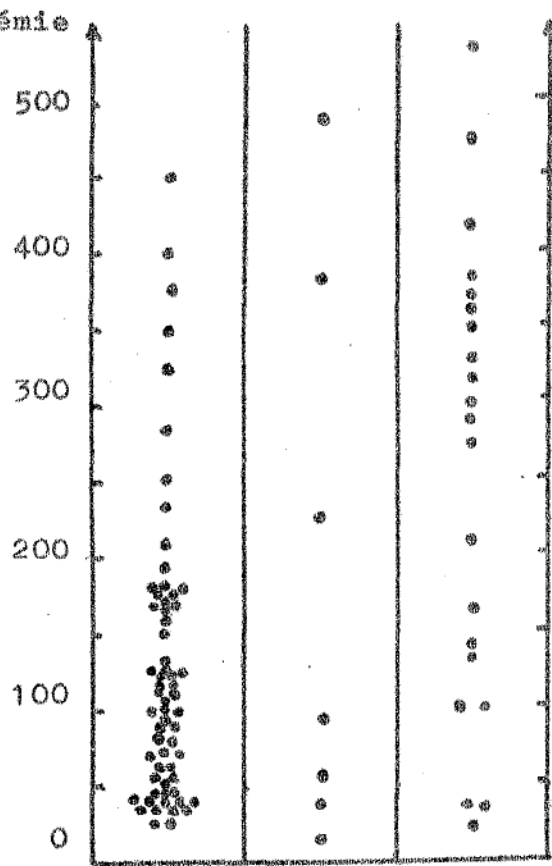
Comme on peut l'observer sur le schéma, la très grande



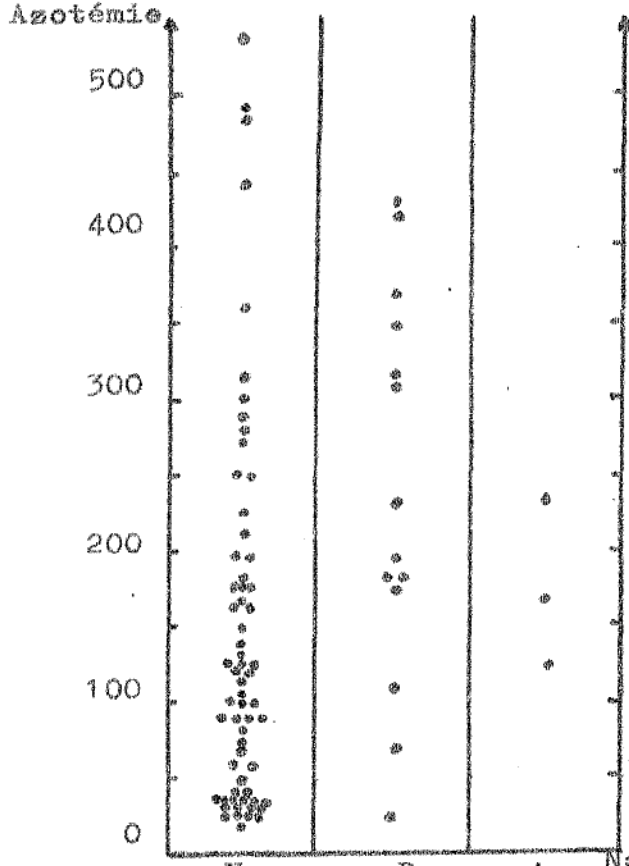
Fragilité vasculaire.
 N = normale
 A = anormale



Temps de thrombine

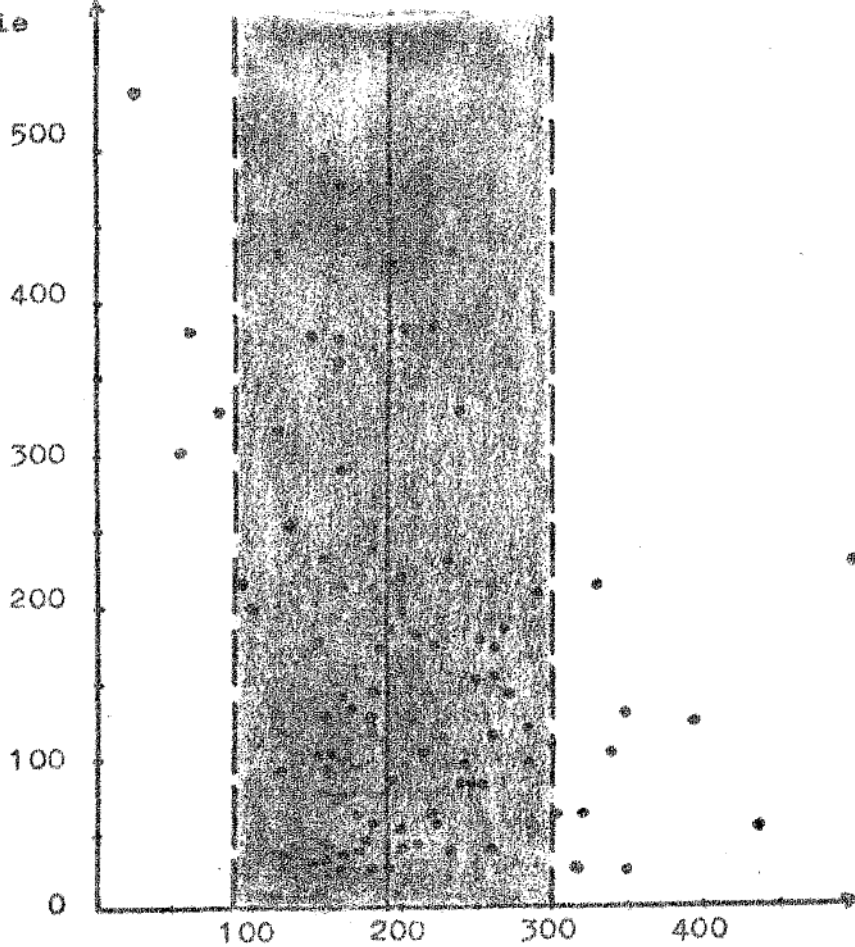


Temps de saignement



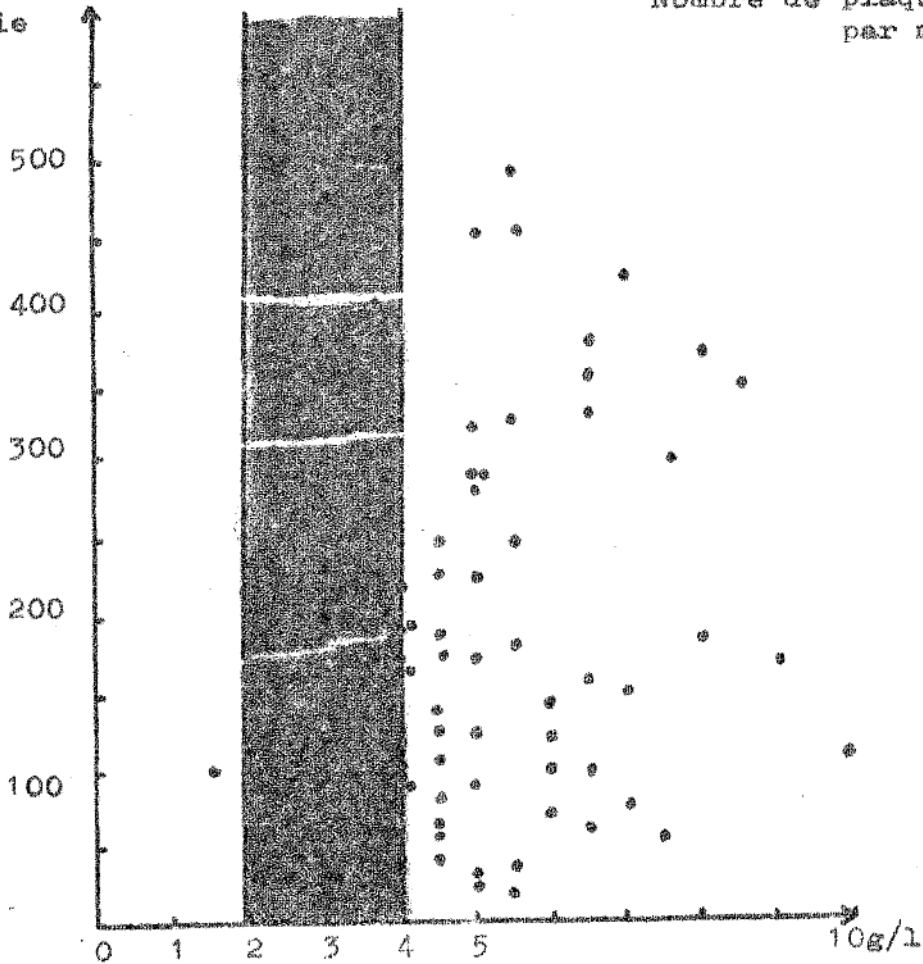
Consommation de prothrombine
 N=normale
 D=douteuse
 A=anormale

Azotémie



Nombre de plaquettes $\times 10^{-3}$
par mm^3 de sang.

Azotémie



Fibrinémie

majorité des points se situe , dans la zone normale.

Dix points se situent dans la zone des hyperthrombocytémies. Ils concernent des patients dont l'azotémie est inférieure à 200 cg/litre.

Six points se situent dans la zone des hypothrombocytémies. Ils concernent des patients dont l'azotémie est supérieure à 200 cg/litre.

CONSUMMATION DE LA PROTHROMBINE (schéma n°8)

Nous ne trouvons que trois points dans la zone anormale. Par contre 14 points se situent dans la zone des troubles modérés de la consommation de prothrombine. Ces points se répartissent assez également le long de l'échelle des azotémies.

ACTIVITE PLAQUETTAIRE DU SERUM

La répartition des patients en quatre groupes de nombre sensiblement identique , nous montre d'emblée que l'APS va décroissant tandis que l'urée sanguine va augmentant (schéma n° 13). En d'autres termes, les malades dont l'azotémie est basse ont une bonne activité plaquettaire sérique; les malades dont l'azotémie est élevée ont une mauvaise A.P.S.

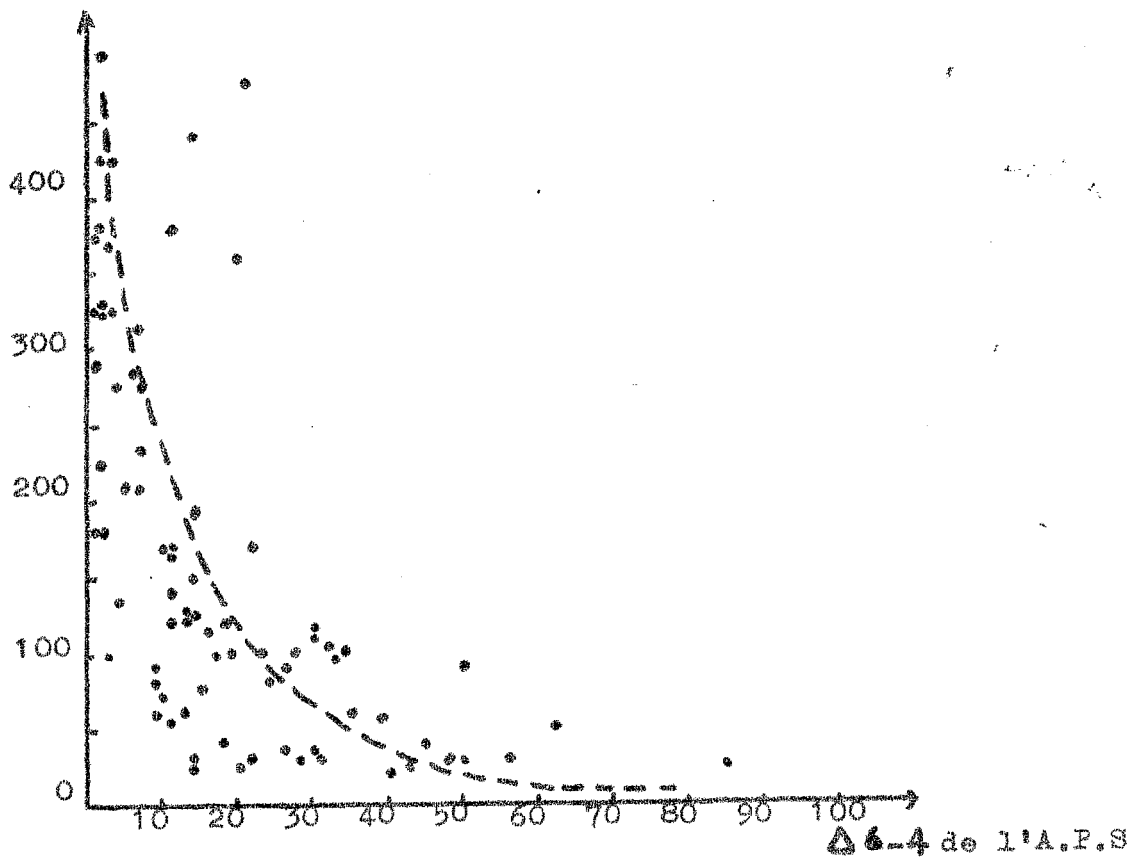
Il nous a donc semblé et nous avons pu démontrer par le calcul qu'il existe une relation entre le taux de l'azotémie et le degré d'A.P.S. (schéma n° 14)

En effet, si l'on porte en coordonnées cartésiennes la valeur de l'azotémie en fonction de l'APS mesurée par le Δ 6 - 4, les points semblent se distribuer selon une courbe exponentielle (schéma n° 14 a)

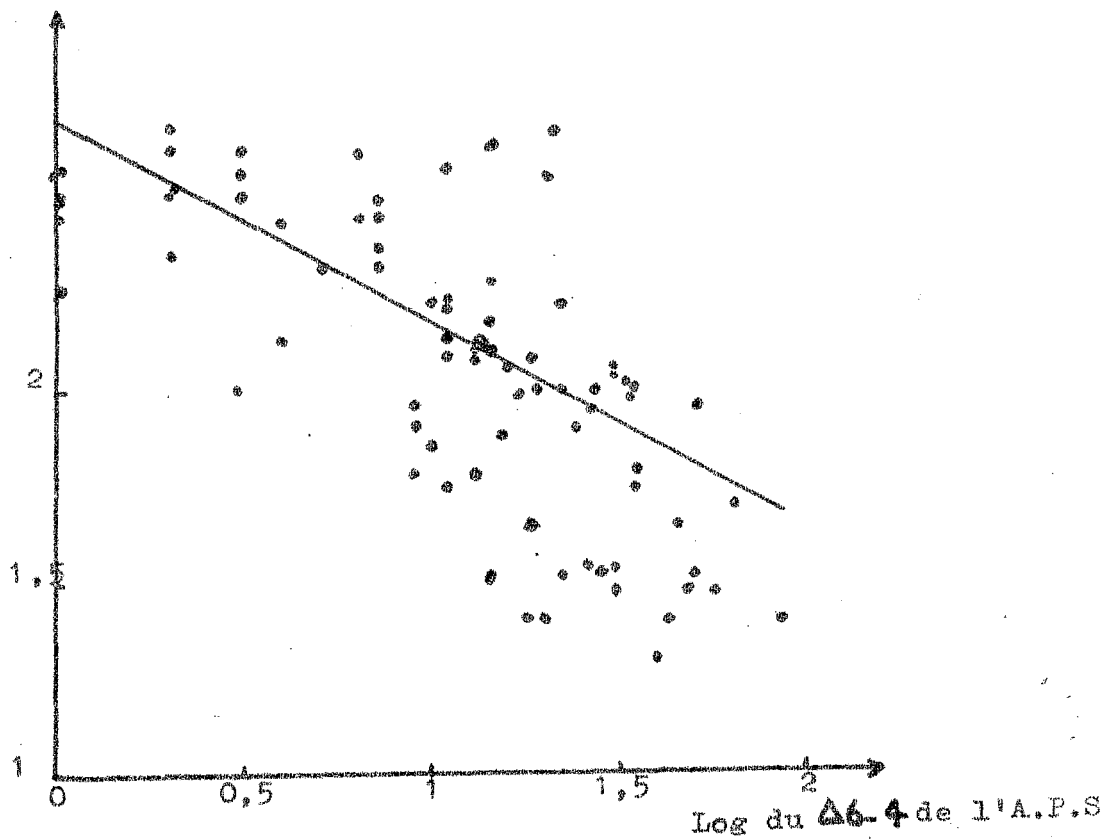
Azotémie	0 à 50cg	50 à 100cg	100 à 200cg	> à 200cg
nombre de sujets	18	14	21	22
Δ 6-4 de l'APS moyen	34	25	15	6
Nombre de globules rouges $\times 10^{-5}/\text{mm}^3$	46	38	37	29
Nombre de plaquettes $\times 10^{-3} / \text{mm}^3$	204	227	221	175

Schéma n° 13

Azotémie



Log de l'azotémie



Si l'on opère un changement de variable et que l'on porte en fonction du logarithme du taux de l'urée, le logarithme de l'A.P.S., on obtient une répartition suggérant une liaison linéaire entre ces deux variables (schéma n° 14 b).

Deux questions se posent :

- cette liaison est-elle significative ?
- cette liaison est-elle linéaire ?

1- Cette liaison est-elle significative ?

Le calcul du coefficient de corrélation apporte une réponse :

Si $x = \Delta$ PS mesurée par le Δ 6 - 4
 $y =$ azotémie

On pose $X = \log x$

$Y = \log y$

L'étude est faite ici sur 76 couples de valeur (XY)

$$\begin{aligned} \Sigma(Y) &= 156,7 & \Sigma(X) &= 80,91 \\ \bar{Y} &= 2,06 & \bar{X} &= 1,06 \\ & \bar{Y} \text{ et } \bar{X} \text{ sont les valeurs moyennes} \\ \Sigma Y^2 &= 333,43 & \Sigma X^2 &= 104,02 \\ \Sigma(Y - \bar{Y})^2 &= 11,43 & \Sigma(X - \bar{X})^2 &= 17,88 \end{aligned}$$

$$r = \text{coefficient de corrélation} = \frac{\Sigma(x - \bar{x}) \times (y - \bar{y})}{\sqrt{\Sigma(x - \bar{x})^2 \times \Sigma(y - \bar{y})^2}}$$

$$\text{Or } \Sigma(x - \bar{x}) (y - \bar{y}) = 11,09$$

Donc

$$r = \frac{11,09}{\sqrt{11,43 \times 17,88}} = \frac{11,09}{\sqrt{204,37}} = \frac{11,09}{14,3} = 0,775$$

La table des coefficients de corrélation montre que pour 75 degrés de liberté et $r \geq 0,3017$, le risque est $\leq 1\%$ ($\alpha \leq 0,01$).

Ici donc la liaison est très significative avec un risque $\alpha \ll 0,01$.

2- La liaison est-elle linéaire ?

La liaison semble de la forme $Y = aX + b$. Si la courbe est effectivement une droite, la meilleure estimation que l'on puisse avoir d'elle est la droite passant par le centre de gravité des données ($X = 10,6$, $Y = 2,06$) et de pente p .

Cette pente p peut s'écrire comme suit :

$$p = \frac{\sum (X - \bar{X}) (Y - \bar{Y})}{\sum (X - \bar{X})^2} = \frac{11,09}{17,88} = -0,62$$

pour $X = 0$

$$Y = \bar{Y} - p\bar{X}$$

$$Y = 2,06 + 0,66 = 2,72$$

Cette droite est la droite de régression de Y par rapport à X .

On peut établir de la même façon la droite de régression de X par rapport à Y . Elle a la forme :

$$X = a'Y + b'$$

Cette droite passe aussi par le centre de gravité des données et a' pour pente :

$$p' = \frac{\sum (X - \bar{X}) (Y - \bar{Y})}{\sum (Y - \bar{Y})^2} = \frac{11,09}{11,43} = -0,970$$

	x	0 → 2	2 → 4	4 → 8	8 → 16	16 → 32	32 → 60	60 → 130	
y	y	0	0,30	0,60	0,90	1,20	1,50	1,80	
		→ 0,30	→ 0,60	→ 0,90	→ 1,20	→ 1,50	→ 1,80	→ 2,10	
0	1,20						•		
↓	↓								
25	1,40								
↓	↓				••	••••	••••••	•	
25	1,40								
↓	↓				••	•	••••••		
40	1,60								
↓	↓				••	•	••••••		
40	1,60								
↓	↓				••••••	••••••	••		
60	1,80								
↓	↓				••••••	••••••	••		
60	1,80								
↓	↓		•	•	••••••	••••••	••		
100	2,00				••••••	••••••	••		
↓	↓				••••••	••••••	••		17
100	2,00								
↓	↓	••	•	••••••	••••••	•			
150	2,20								
↓	↓	••••••	••••••	••••••	•	•			
225	2,40								
↓	↓	••••••	••••••	••••••	•	•			
225	2,40								
↓	↓		••••••	•		••			
380	2,60								
↓	↓		••••••	•		••			
380	2,60								
↓	↓								
	2,80								
		5	9	9	18	21	13	1	76

T A B L E A U B

Répartition des données selon les classes de valeur de l'azotémie et de l'APS,

et pour $Y = 0$

$$X = 1,06 + 2,06 \times 0,97 = 3,06$$

Le tableau : B montre les données réparties selon des classes de valeur de l'azotémie et de l'APS.

D'après ces données, il est possible de comparer la variance entre les données de 8 classes de valeurs de l'urée et la variance entre les différentes classes.

Si n_i est le nombre de mesures par classe, si T_i est la somme des mesures par classe

$$n = \sum n_i$$

$$\text{et } T = \sum T_i$$

Calcul des différentes variances :

1 - Analyse de la variance des données

	SOMME des CARRÉS	ddl	VARIANCE
ENTRE CLASSES	$\sum (T_i^2/n_i) - T^2/n$ = 331 - 325 = 6	6	
RESIDUITE	6	69	0,09
TOTAL	$\sum y^2 - T^2/n$ = 337 - 325 = 12	75	

1 - ANALYSE de la VARIANCE des DONNÉES

2- Analyse de la variance entre classes

	SOMME des CARRES	ddl	VARIANCE
REGRESSION LINEAIRE	$pe^2 \sum (x - \bar{x})^2$ $= (0,62)^2 \times 17,88 = 6,9$	1	
	0,9	5	0,18
ENTRE CLASSES	$\sum (T_i^2/n_i) - T^2/n = 6$	6	

2 - ANALYSE de la VARIANCE entre CLASSES

On compare le rapport des variances à F donné par les tables pour les degrés de liberté donnés

$$\text{Ici } = \frac{0,18}{0,9} = 2 \text{ comparé à F } \frac{5}{69}$$

La différence de variance est significative (pour $F > 2,29$) pour un risque 5 % (table des F).

Donc la différence n'est pas significative et le test de linéarité est possible.

La relation entre l'azotémie et l'APS est très significative et semble être de type :

$$y = k x^\alpha$$

On peut énoncer en d'autres termes que plus l'azotémie d'un malade est élevée, plus l'APS est altérée.

Parmi les autres tests de l'hémostase et de la coagulation, certains ne sont jamais ou ne sont qu'exceptionnellement anormaux. Ce sont le TEMPS DE COAGULATION, la RETRACTION DU CAILLOT, le TEMPS DE QUICK, le TEMPS DE RECALCIFICATION DU PLASMA de HOWELL, les TESTS DE FIBRINOLYSE.

D'autres tests montrent des anomalies d'importance et de fréquence variables.

THROMBELASTOGRAMME

Il n'est jamais perturbé de façon majeure. Tout au plus note-t-on que l'élasticité maximale (emx) qui représente l'intensité maximale des propriétés dynamiques du caillot est de façon fréquente accrue; ceci donne aux tracés une allure hypercoagulable sur la signification de laquelle nous reviendrons.

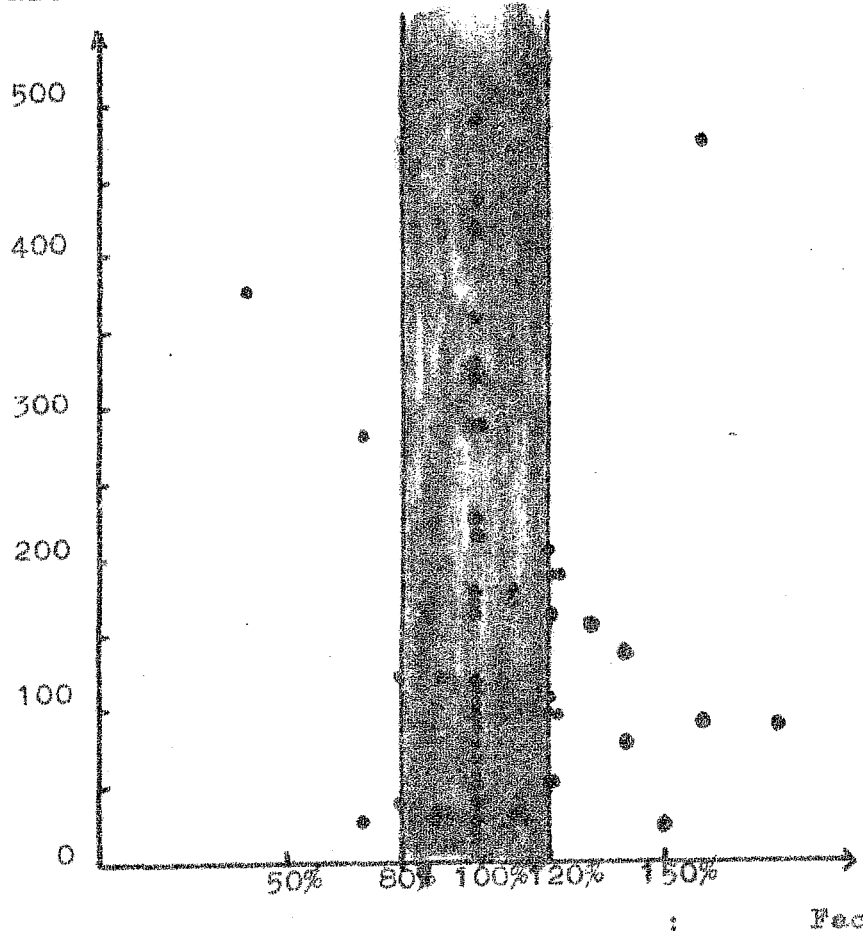
LA PROTHROMBINE ET SES COFACTEURS

Ainsi que nous l'avons dit plus haut le temps de QUICK sérique est normal.

L'étude différentielle des cofacteurs nous a montré que prothrombine vraie (facteur II) proconvertine (VII) et facteur STUART (facteur X) sont en chiffres normaux chez la plupart de nos malades.

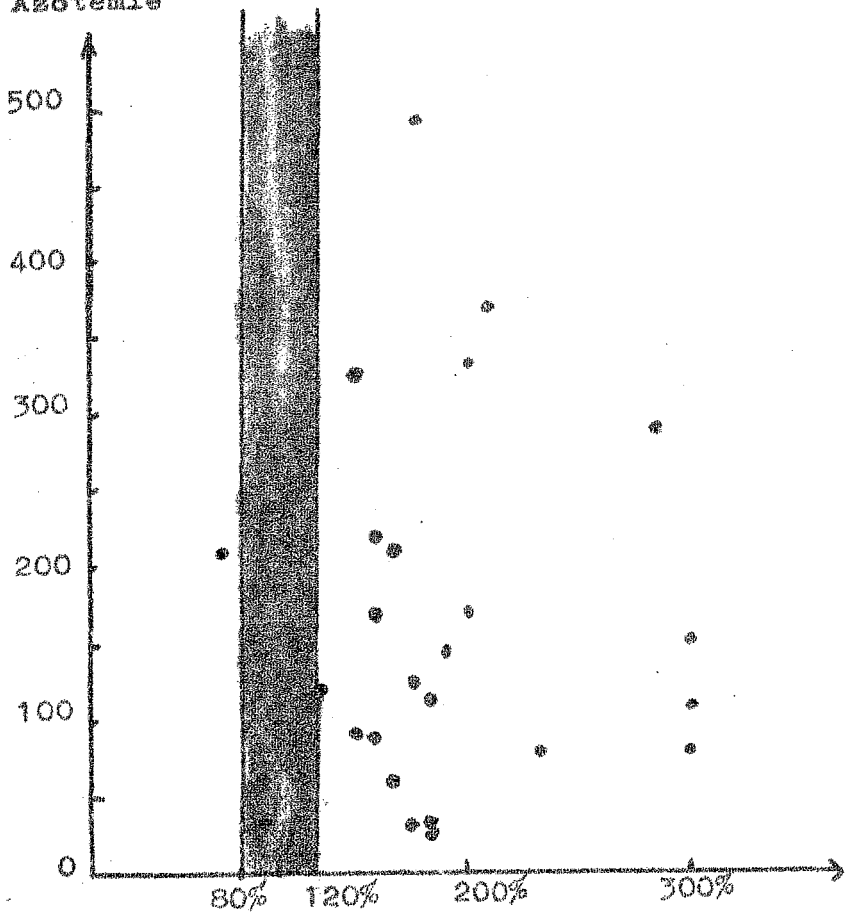
Quelques variations du taux de la proaccélélerine (facteur V) sont observés dans le sens d'une hypo (4 patients) ou d'une hyper-accélélerinémie (7 patients). Presque toutes sont le fait de patients dont l'azotémie est inférieure à 150 centigrammes. (schéma n° 11)

Azotémie



Facteur V

Azotémie



FACTEUR ANTIHEMOPHILIQUE A (facteur VIII) (schéma n° 12)

Il a été dosé 26 fois. Son taux est élevé 22 fois. Cette élévation intéresse des patients situés à tous les stades de l'insuffisance rénale chronique.

TAUX DE FIBRINOGENE

Comme le montre le schéma 10, plus de la moitié des patients ont un taux de fibrinogène élevé. Il ne semble pas y avoir de rapport entre l'azotémie et l'hyperfibrinémie.

TEMPS DE THROMBINE (schéma n° 6)

Il est allongé 20 fois dont 4 fois de façon très nette. Il n'apparaît pas plus allongé chez les patients dont l'insuffisance rénale est plus évoluée.

CHAPITRE V

CRITIQUE DES RESULTATS

Nous nous proposons maintenant de discuter nos résultats, épreuve par épreuve, afin de rechercher la valeur que l'on peut accorder à chacun d'entre eux. Cette discussion sera menée à la lumière des données de la littérature, des résultats des autres épreuves, voire de la critique du test lui-même.

Nous discuterons d'abord les épreuves qui explorent le temps endothélio-plaquettaire de l'hémostase; puis celles qui explorent la thromboplastino-formation endogène; enfin les autres.

EXPLORATION DU TEMPS ENDETHELIO - PLAQUETTAIRELa Fragilité vasculaire

Sur laquelle les anciens auteurs tels que SCHOENBERG (126) ou WIEBER (138) avaient mis fortement l'accent, est retrouvée de façon presque constante par les auteurs qui ont étudié pendant

La dernière décade des séries importantes de patients. Mais la plupart soulignent sa relative rareté sauf CASTELLANOS (25) qui la constate chez 22 sujets sur 50 urémiques chroniques. KUHLLBACK et coll. (72) notent un test du tourniquet fortement positif chez 8 de leurs 30 malades chroniques, O'GRADY et Coll. (107) 9 fois sur 102, INCHEMAN (58) une fois sur 8, LEWIS et Coll. (83) une fois sur 10.

La plus grande fréquence de la fragilité au stade terminal de l'urémie qu'a trouvé COCCONI (29) n'a pas été notée par d'autres auteurs.

Personne cependant n'avait souligné ce que nous observons à savoir la faible azotémie des néphropathes chroniques qui ont une fragilité vasculaire notable.

L'analyse du tableau de KUHLLBACK montre que c'est chez des patients dont l'azotémie était inférieure à 120 cg que s'observait la fragilité vasculaire (exception faite pour 2 d'entre eux dont l'azotémie était de 224 et 286 mg%)

RATH, MAILLIARD et SHREINER (113) soulignent qu'ils ont observé de la fragilité vasculaire parmi des sujets atteints d'affections précisément vasculaires : néphro-angiosclérose, glomérulonéphrite, et surtout amylose. parmi nos 15 patients, 11 avaient une de ces 3 affections, 2 des 4 autres étaient porteurs de polykystose rénale.

Nous pensons, en définitive, que la fragilité dépend plus de la nature de la néphropathie que du degré d'insuffisance rénale chronique.

Le Temps de Saignement (T S)

Son allongement déjà signalé par CARNOT (23) LOEPER et BURBEAU (84) VALERY RADOT (134) est inconstant; ZEIMAN (142), LEVIN (82), HOPPER (54) notaient que le TS de leurs patients était normal malgré la diathèse hémorragique.

DONNER (37) a trouvé un TS allongé 3 fois sur 27, RATH (113) 2 fois sur 15, LEWIS (83) 2 fois sur 10, LOWENSTEIN (86) 7 fois sur 19, CHENEY (28) 4 fois sur 30. Nous le trouvons allongé au delà de 5 minutes chez 13 insuffisants rénaux sur 25 dont l'azotémie est égale ou supérieure à 2 grammes.

CASTELLANOS (25) a démontré que le TS des urémiques chroniques était de 215 secondes \pm 65 alors que celui des témoins (50 sujets pour chaque population) était de 160 secondes \pm 40, différence qui est très significative ($P < 0,001$). Il n'a pas noté que les malades qui saignaient avaient un TS plus long que ceux qui ne saignaient pas. SALZMAN et NERI (121), WILLOUGHBY et coll. (139), CASTALDI et coll. (24) ont eu avec la méthode d'Ivy des résultats comparables à ceux obtenus avec la méthode de DUKE par les autres auteurs.

Il n'apparaît pas que la nature de la néphropathie influe sur l'allongement du TS. Pourtant sauf 2, tous nos malades dont le TS était long, et quelque soit le niveau de leur azotémie, étaient porteurs de glomérulonéphrite ou d'hypertension artérielle.

Contrairement à COCCONI (29) et en accord avec CASTELLANOS (25) nous ne notons pas plus d'hémorragies chez nos malades au TS allongé que chez les autres (3 sur 21).

Le paradoxe apparent d'un TS allongé et d'un nombre de plaquettes normal a été expliqué par HELLEN qui a démontré que le TS est en relation non pas avec le nombre des plaquettes normales mais avec celui des plaquettes capables d'adhésivité. Si ce nombre est inférieur à 40 000 par mm^3 , le TS s'allonge (cité par CHENEY (28), SALZMAN (121), BAYER (11), CASTALDI (24) qui ont d'ailleurs noté en parallèle l'allongement du TS et l'altération de l'adhésivité).

Ainsi , le TS est allongé chez les urémiques chroniques de façon inconstante mais significativement plus fréquente que chez les sujets normaux. Cet allongement est peut être lié à la diminution de la fraction "adhésive" des plaquettes. Il semble s'observer plus souvent chez les malades qui souffrent d'affections vasculaires. Il ne semble pas directement en rapport avec la fréquence des hémorragies.

L'étude du facteur contact:

N'a pas été faite, à notre connaissance, chez des insuffisants rénaux. Nous avons pratiqué 15 tests de Margolis dont 10 nous semblent normaux chez des sujets dont l'azotémie est variable. Nous n'avons cependant pas assez de témoins pour accorder de la valeur à de tels résultats.

L'adhésivité des plaquettes

DONNER (37) puis MARX en 1963 (91) avaient noté une altération de cette fonction plaquettaire. INCEMAN (57) par contre trouvait une adhésivité normale chez ses 8 patients. SALZMAN et NERI (121) ont démontré que l'adhésivité de 21 de leurs 24 urémiques était déficiente, en particulier chez 7 des 8 qui avaient présenté un syndrome hémorragique. La corrélation n'est pas étroite entre le degré d'adhésivité et le taux d'urée sur le schéma suivant que nous leur empruntons.

Azotémie

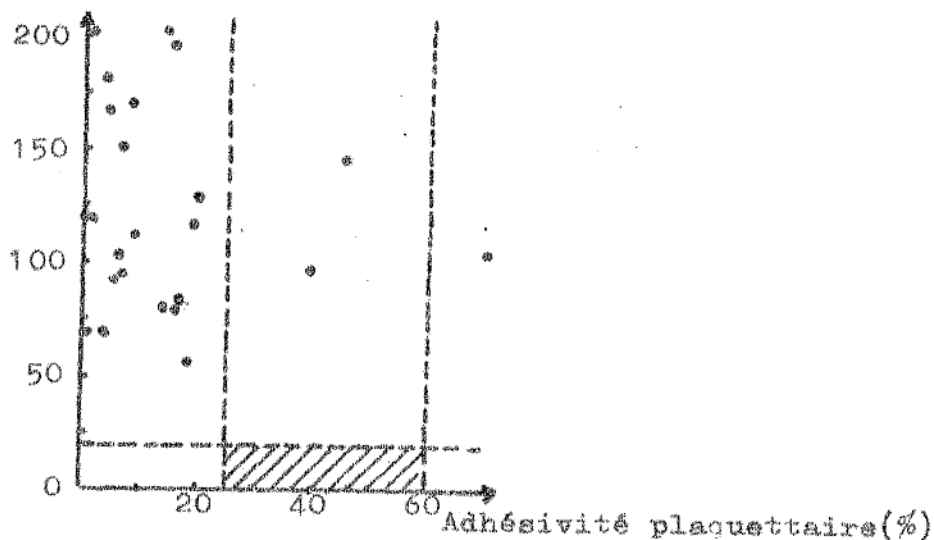


Schéma n° 17

Tableau d'adhésivité plaquettaire en fonction de l'azotémie.

Mais ils ont vérifié chez 2 patients dont le taux d'urée ne variait pas, que l'adhésivité ne se modifiait pas et qu'elle s'améliorait chez 2 autres dont l'azotémie se normalisait.

DEL BONO (33) étudiant l'adhésivité des plaquettes à un filtre de laine de verre, détermine un indice d'agglutinabilité qui est significativement meilleur chez les patients ayant moins de 60 cg d'urée sanguine que chez ceux qui ont entre 60 et 100. Ces derniers ont un indice plus élevé que ceux dont l'azotémie est supérieure à 100 cg/litre.

CASALDI a trouvé que l'adhésivité était altérée chez ses 7 urémiques chroniques qui saignaient alors qu'elle était normale chez les 9 qui n'avaient pas saigné.

HELLER a précisé que même en présence d'ADP l'adhésivité est déficiente (50).

L'agrégabilité

A été également trouvée déficiente par tous les auteurs sus-cités sauf SALZMAN et NERI qui la trouvent normale.

En résumé , l'atteinte de ces 2 fonctions plaquet-taires est certaine au cours de l'évolution de l'insuffisance rénale chronique. Nous avons trouvé (133) chez 20 malades soumis à l'hémodialyse périodique que ces fonctions étaient extrêmement mauvaises par rapport à celles des témoins. Il semble chez des sujets dont l'évolution n'est pas modifiée par un tel traitement qu'une adhésivité altérée corresponde à une plus grande aptitude à saigner.

Numération des plaquettes

Il est difficile de comparer entre eux les résultats des numérations donnés par les divers auteurs. Selon les différentes techniques, et pour une même technique selon les laborantines, les valeurs normales diffèrent. Les variations sont donc grandes et la marge d'erreur assez vaste (20 à 40 000 éléments environ). Il est possible cependant lorsque les auteurs communiquent et leur technique et leurs résultats normaux, de comparer leurs diverses interprétations.

Rares sont ceux qui trouvent une thrombocytopénie. Beaucoup plus nombreux, ceux qui trouvent un résultat toujours normal. La majorité a une opinion nuancée.

Une thrombocytopénie est souvent la conséquence de la nature particulière de la néphropathie. C'est ainsi qu'un des malades de FAVRE GILLY et DURAND (39) qui avait 70 000 plaquettes était chroniquement intoxiqué par un métal lourd, que le seul malade de JOSSO (62) qui avait 60 000 plaquettes était porteur d'un myélome, qu'un des deux patients thrombopéniques de LEVIN (81) avait également un myélome.

Cet abaissement n'est pas constant si l'on observe les chiffres donnés par LOWENSTEIN et coll. (86) (11 thrombopénies sur 30 malades), KENDALL, LOWENSTEIN et MORGAN (70) (25 thrombopénies sur 32 patients et parmi ces 25, 12 sévères) ou JUSKOWA (63) (7 thrombopénies inférieures à 80 000 éléments par mm^3 , 1 inférieure à 40 000 sur 40 patients).

WURZEL (141) étudiant à la fois des urémiques aigus et chroniques a noté que sur 73 patients qui saignaient, 29 avaient moins de 150 000 plaquettes, alors que seulement 4 sur les 20 qui n'avaient aucun signe hémorragique, avaient une thrombopénie. Cet auteur a conclu qu'il existait une différence significative de petite amplitude entre les 2 groupes.

C'est à notre connaissance le seul qui ait mis en évidence une relation entre le nombre des plaquettes et la tendance ou non aux hémorragies que peuvent avoir ces patients.

Un nombre de plaquettes normal a été trouvé chez les 7 malades de GEIGER, RATH et SANDER (44), les 8 chroniques de INCEMAN (57), les 8 patients de CAHALANE, JOHNSON, MONTO et CALDWELL (21), les 30 de DELBONO et PASERO (33), les 16 de CASTALDI, ROZENBERG et STEWART (24), les 4 d'EGEBERG (38).

En fait la plupart des auteurs constate qu'une grande partie de leurs malades a un nombre de plaquettes normal et qu'une autre partie moins grande a une discrète thrombopénie.

La plupart insiste sur le fait que cette thrombopénie n'est jamais suffisante à expliquer en elle-même une tendance hémorragique. Cette discrète thrombopénie a été observée :

par LOMPER (84)	chez 4 malades sur 10
" RATH et coll. (113)	" 8 " " 15
" LEWIS et ZUCKER (83)	" 3 " " 10
" GROSS (46)	" 30 " " 90
" Von KAULLA (66)	" 16 " " 30
" O GRADY (107)	" 32 " " 102
" KUHLLBACK (72)	" 23 " " 30
" FELICI (41)	" 1 " " 10

Soit environ chez un tiers des malades.

HIROSE (51) avait noté qu'une "légère thrombopénie" était fréquente; pour DONNE et NEUWIRTOVÁ (37), les nombres oscillaient entre 90 et 150 000, pour CASTELLANOS (25) un tiers

des patients environ avaient un nombre de plaquettes un peu bas. KASANEY, HEIKINHEIMO et FORSSTROM trouvent une seule thrombopénie notable sur 61 examens ($78\ 000 / \text{mm}^3$). Un des malade de SALZMAN et NERI (121) avait 116 000 plaquettes, un de COCCONI (29) 80 000 plaquettes.

Quelques auteurs ont souligné le caractère tardif dans le cours de l'évolution de l'insuffisance rénale de cette légère thrombopénie. DOENECKE (36) l'avait noté, DELBONO et PASERO l'ont souligné (33). C'est surtout de la thèse de LAFAY (73) que ressort cette notion puisque tous les patients chez lesquels il avait noté une thrombopénie modérée (100 000 plaquettes environ chez 15 de ces 45 malades) avaient plus de 2 grammes d'urée sanguine par litre.

Nous pensons donc être en accord avec les données de la littérature lorsque nous constatons un nombre de plaquettes normal chez la plupart de nos patients et une baisse modérée de ce nombre à la phase avancée de l'évolution chez quelques uns d'entre eux.

Par contre, nous restons isolé pour constater le nombre de plaquettes élevé, modérément il est vrai, présenté par quelques sujets dont l'azotémie est encore basse (inférieure à 2 grammes par litre).

Celle-ci s'explique peut être dans quatre cas. Dans l'observation n°25 la malade avait été hospitalisée pour une anémie hypochrome hyposidérémique avec érythroblastopénie et traitée par le fer et des transfusions globulaires.

Dans un autre cas (observation n° 46) la malade était porteuse outre sa pyélonéphrite chronique d'une leucose lymphoïde chronique dont la preuve ne fut faite qu'à l'autopsie. Il n'est pourtant pas habituel d'observer de modifications du nombre des plaquettes dans cette maladie non hémorragique en soi.

Une fois (observation n° 62) le malade avait présenté peu de temps auparavant une poussée de purpura rhumatoïde quelques jours avant l'examen; ceci s'est produit deux fois. La seconde fois l'APS put être faite et fut trouvée anormalement basse (14) pour le taux d'azotémie (25 cg/l). Un troisième bilan fait depuis hors de toute poussée cutanée fut trouvé normal. Il n'est pas habituel d'observer de modifications du nombre des plaquettes au cours de la maladie de HENoch-SCHONLEIN et nous n'avons pas connaissance de troubles fonctionnels plaquettaires au cours des poussées aiguës de cette maladie.

Une autre observation (n° 67) très particulière sera exposée au paragraphe concernant les facteurs antihémophiliques. Le malade avait une hyperplaquettose modérée après réparation d'une thrombopénie survenue dans un tableau clinique et biologique singulier.

Chez six autres malades, la légère élévation du nombre des plaquettes ne nous a pas semblé pouvoir être expliquée.

Nous retiendrons de tout cela qu'une hémorragie chez un urémique ne s'explique pas par une modification sensible du nombre des plaquettes sanguines.

EXPLORATION DE LA THROMBOPLASTINOFORMATION

Consommation de la prothrombine

Très déficiente dans trois cas, modérément altérée dans quatorze cas, elle peut être considérée comme atteinte dix sept fois chez nos patients.

Ce nombre est relativement faible, comparable à celui de JOSSO (62) qui note une altération de la CP chez quatre de ces 26 patients. L'ensemble des autres auteurs font état de nombres plus importants.

RATH, MAILLIARD et SCHREINER (113) signalent une CP défectueuse chez 13 de leurs 15 malades, ALTSHULLER, MARCUS et ULLMAN (7) chez 10 de leurs 20 malades, LEWIS, ZUCKER et FERGUSON (83) chez 7 de leurs 10 malades. BALLERINI, LA PAGLIA et PUNTURIERI (9) la trouve déficiente dans 53 % de leur 88 cas dont 74 étaient des chroniques. DONNER et NEUWIRTOWA (37) chez 9 de leurs 24 patients, FELICI et BACHETTA (41) chez 5 de leurs 10 enfants urémiques, la trouve également insuffisante.

DEL BONO et PASERO (33) LARRAIN et ADELSON (76) HELLEM, ODEGAAD et SKALHEGG (50), SALZMAN et NERI (121), INCEMAN, UNUGUR et ARAN (57), COCCONI (29) ont noté une déficience de la consommation de prothrombine "dans un grand nombre de leurs cas".

WILLOUGHBY et CROUCH (139), CASTALDI et coll. (24), WURZEL (141) et COCCONI (29) s'accordent à trouver la CP plus déficiente encore chez les patients qui présentent un syndrome hémorragique.

HULLE (56) d'une part, DEL BONO et PASERO (33) d'autre part, ont observé une déficience de consommation de la prothrombine uniquement chez des sujets dont l'azotémie est très élevée.

La consommation de prothrombine, évaluation globale de la thromboplastinofornation est donc altérée chez la moitié des urémiques, très approximativement. Nous n'avons pas remarqué que les sujets dont la consommation de prothrombine était troublée aient une insuffisance rénale plus avancée ou une tendance hémorragique plus marquée.

Activité plaquettaire du sérum

Nous avons considéré que le test de l'APS était un témoin pratiquement spécifique de l'activité du facteur 3 plaquettaire (chapitre II). Nous pensons donc avoir démontré que lorsque l'insuffisance rénale chronique progresse l'activité du facteur 3 plaquettaire diminue. Avant de chercher comment on peut tenter d'expliquer ce fait, il nous faut comparer ce résultat aux données de la littérature.

Parmi les auteurs qui ont noté l'altération de la consommation de prothrombine chez les urémiques quelques uns tels DONNER et NEUWIRTOVA (37), HULE (56), l'avaient rapporté à un trouble de la thromboplastinoformation sans plus de précision.

C'est l'utilisation du test de génération de la thromboplastine de BIGGS et DOUGLAS (TGT) qui permet en fait de confirmer le déficit de la thromboplastinoformation et de le rapporter aux plaquettes.

Pour CASTELLANOS (25) la thromboplastine sérique ($93 \pm 13 \%$) étaient normales, tandis que la thromboplastine plaquettaire était en moyenne diminuée ($62 \pm 10 \%$) chez l'urémique.

Cette altération du test plaquettaire avait également été trouvée par O'GRADY et JACKSON (107), par FELICI, BACHETTA et GRILLI (42) chez 5 de leurs 18 patients, par INCEMAN, UNUGUR et ARAN (58) enfin chez leurs 8 urémiques.

CAHALANE, JOHNSON, MONTO et CALDWELL (21) ont proposé de sensibiliser le test par dilution de la suspension plaquettaire. Observant que la génération de la thromboplastine sérique, plasmatique et plaquettaire était normale dans un grand nombre de cas, à condition que le nombre des plaquettes soit normal (200 000 par exemple), ils ont dilué la suspension pour réaliser le test avec 100 000 plaquettes seulement.

Lorsque les plaquettes étaient celles d'un sujet normal, la génération de la thromboplastine se faisait normalement; elle était au contraire perturbée si les plaquettes étaient celles d'un urémique.

L'altération du TGT a paru plus franche chez les urémiques qui saignent à COCCONI (29). Mais le TGT est pratiquement le seul test qui ait été fait chez les urémiques pour tenter de mesurer l'importance de leur déficit fonctionnel plaquettaire.

Hormis ce test, les seules études spécifiques du facteur 3 qui aient été menées à titre systématique chez les urémiques chroniques sont celles de JOSSO (62) et surtout de CHENEY et BONNIN (28). JOSSO a étudié en particulier 4 cas d'insuffisance rénale chronique d'étiologie indéterminée avec hypertension artérielle; les plaquettes étaient quantitativement normales (plus de 200 000 par mm^3). Chez 3 de ces malades on observait une diminution significative de la consommation de prothrombine. Dans les 4 cas, l'activité plaquettaire sérique était diminuée de plus de 50 % par rapport à la normale. L'un de ces 4 malades avait une urée sanguine à 5 grammes par litre. 2 autres avaient une insuffisance rénale discrète (cléarence uréique de 25 ml/minute).

De leur côté, CHENEY et BONNIN utilisant leur "platelet thromboplastic function test" (17) que VERSTRAETE (135) considère comme spécifique de l'activité du facteur 3, trouvent entre celle-ci et l'insuffisance rénale une relation que nous avons mise en exergue dès l'introduction. Cependant leur étude portait sur 33 malades dont l'azotémie s'étageait entre 34 et 249 mg % et sur ces 33 malades, 17 seulement auraient répondu aux critères de sélection que nous nous sommes fixés; c'est-à-dire que 17 étaient porteurs d'une néphropathie chronique, non hémorragique en soi. Nous pensons donc pouvoir, à l'aide de 75 tests d'APS confirmer les données de nos prédécesseurs et affirmer l'atteinte progressive de l'activité du facteur 3 plaquettaire au cours de la constitution de l'insuffisance rénale chronique.

Nous nous proposons d'étudier maintenant les taux des autres facteurs qui participent à la formation de la prothrombinase : les facteurs antihémophiliques (VIII et IX), la proaccélélerine (V) et le facteur STUART (X)

FACTEUR VIII

Il n'était pas modifié chez les 40 malades de JUSKOWA (63). Cet auteur ne précise pas combien de ses malades étaient insuffisants rénaux chroniques. LORIAU et MASURE (97) le trouvent également normal chez 19 chroniques, LEWIS (83) également chez 10 chroniques.

A l'inverse, EGBERG notait chez 3 chroniques dont l'azotémie variait entre 60 et 150 mg% une franche activation du facteur VIII dont les taux étaient de 350, 210 et 278 pour cent de la valeur du témoin.

JOSSO (62) a attiré notre attention sur la fréquence avec laquelle il avait observé l'activation de ce facteur chez les insuffisants rénaux.

Dans la présente étude nous trouvons donc un taux élevé du facteur VIII 22 fois sur 27 quelque soit le taux de l'azotémie. Dans un autre travail (133) les dosages étant faits chez des urémiques soumis à l'hémodialyse périodique et réalisés au laboratoire d'hémostase de l'hôpital Edouard Herriot à LYON (pav.Hbis Pr. CROIZAT) nous n'avons pas pu confirmer cette donnée. Le taux du facteur VIII était au contraire normal ou un peu bas.

FACTEUR IX

Hormis l'étude de JUSKOWA, nous ne connaissons que celle de SATAKE (122) qui a trouvé un taux abaissé chez

certaines malades, et celle d'EGEBERG qui trouve au contraire une élévation du taux de Facteur IX chez 2 de ses 3 patients.

Nous n'avons étudié le facteur IX que chez un seul patient. Son observation dont le détail sera publié ultérieurement mérite d'être contée (obs. n° 67).

Il s'agit d'un homme de 38 ans porteur d'une néphroangiosclérose maligne. Trois bilans d'hémostase furent pratiqués chez lui en 6 semaines alors que son azotémie ne se modifiait pratiquement pas (100 cg/l).

Entre le premier et le dernier bilan les chiffres tensionnels se modifièrent par contre passant de 260/180 mmHg au moment du premier bilan à 130/80 mmHg lors du second. Ceci sous l'influence de l'acide éthacrynique.

Cet homme présentait au départ d'importantes hématuries. Le premier bilan révéla une thrombopénie à 80 000, un temps de saignement très allongé, une fragilité capillaire accrue et un trouble de la consommation de prothrombine.

Un second bilan quelques jours après confirme ces anomalies, éliminant une angiohémophilie A (le taux de facteur VIII était normal) et permettait de suspecter une angiohémophilie B car existait alors un trouble du test de génération de la thromboplastine global et sérique (TGT)

Le malade traité à l'acide epsilon aminocaproïque fut réexaminé 40 jours après en dehors de toute hémorragie. Il n'y avait plus aucun trouble de l'hémostase; en particulier il avait 340 000 plaquettes, une APS à 48, un test de BIGGS et DOUGLAS normal, un taux de facteur IX (globuline antihémophilique B) à 100 %. (*)

Cette diathèse hémorragique évocatrice d'une maladie de WILLEBRAND acquise représente un cas très particulier.

Ainsi nous ne saurions tirer actuellement aucune conclusion sur l'état des facteurs antihémophiliques au cours de l'insuffisance rénale chronique. Les variations de leur taux en tout état de cause, ne sont pas très importantes.

LA PROACCELERINE (Facteur V)

Parait également varier peu. Sauf EGEBERG (38) qui trouve trois fois un taux à la limite supérieure de la normale chez ses 3 patients, les auteurs s'accordent à souligner une légère diminution de son taux. Il en est ainsi de JUSKOWA (63) pour ses 40 malades aigus et chroniques et de CASTELLANOS (25) qui trouve chez ses 50 malades une diminution faible (93 % en moyenne) non significative par rapport au taux de proaccélérine des témoins. LEWIS et coll. (83) notent cette diminution chez un seul de ses 10 malades, DONNER et NEUWIRTOVA (37) chez 6 de leurs 18 patients.

FACTEUR STUART (Facteur X)

Des modifications du facteur STUART (Facteur X) n'ont pratiquement jamais été signalées (CHENEY et BONNIN : 1 abaissement modéré sur 18 dosages).

* (Docteur NOEL, Chambéry)

En définitive parmi les facteurs qui participent à la formation de la prothrombinase un seul paraît s'altérer au cours de la constitution de l'insuffisance rénale chronique, le facteur 3 plaquettaire.

AUTRES EXPLORATIONS :

La prothrombine vraie (facteur II) et la proconvertine (facteur VII) sont apparus diminués de façon significative ($72 \pm 14 \%$ pour la 1ère, $78 \pm 9 \%$ pour la seconde) à CASTELLANOS qui étudiait 50 malades. JUSKOWA les a trouvés modérément diminués chez ses 40 malades, RATH et coll. (113) chez 6 de leurs 15 malades.

L'étude de nos observations nous apprend que lorsqu'on élimine avec soin les malades présentant une insuffisance hépatique les cofacteurs de la prothrombine restent pratiquement normaux au cours de la constitution de l'insuffisance rénale chronique.

Une seule observation (n°3) nous permet d'évoquer la possibilité d'une diminution, modérée d'ailleurs, de ces taux à la phase terminale de l'urémie chronique. Abaissés à 60% alors que le malade avait 535 cg/l d'urée sanguine, ils étaient encore normaux quand le malade quelques mois avant avait 490 cg/l. Aucune thérapeutique majeure en particulier aucune transfusion n'avait été entreprise entre ces deux examens.

Le Fibrinogène

L'élévation de son taux au cours de l'insuffisance rénale chronique a été signalée par quelques auteurs qui confirment ainsi ce que nous avons trouvé. EGEBERG le trouvait élevé chez ses 3 patients, DONNER et NEUWIRTOVA chez 11 des 20 urémiques chroniques. LEWIS notait qu'il variait entre

260 et 820 mg/l chez 12 malades dont 2 porteurs d'insuffisance rénale aiguë. STEINGAUER (130), VERSTRAETE (135), BALLERINI (10) le trouvent également élevé.

COCCONI et coll. (30) trouvent une élévation de la fibrinémie chez leurs malades. Ils ne trouvent pas de rapport exact entre cette élévation et celle de l'azotémie mais prétendent cependant que la fibrinémie s'élève avec l'aggravation et diminue avec l'amélioration de l'insuffisance rénale. La nature de la néphropathie ne leur semble pas influencer sur ces variations.

L'augmentation du taux de fibrinogène n'est pas constante. JUSKOWA (63) la retient chez 2 de ses 40 urémiques, la plupart des autres auteurs ne mentionnent pas les résultats qu'ils ont trouvés.

L'étude de la fibrinolyse

A été faite par de nombreux auteurs. L'unanimité est acquise sur le fait que l'activité fibrinolytique du plasma urémique est basse (STEINGAUER 130), NOWAK (106). Nos résultats sont en parfait accord avec les constatations de nos prédécesseurs.

Thromboelastogramme

En dehors des modifications des tracés en "bulbe d'oignon", en "goulot de bouteille" ou en "marche d'escalier" que seuls DONNER et NEUVIRTOWA (37) avaient remarqués, l'essentiel des anomalies thrombodynamiques a été résumé par BALLERINI (10). Dans un très petit nombre de cas on peut observer un tracé étroit dit de "thrombocytopenie". Dans la majorité des cas, c'est un tracé très large, avec une franche augmentation de l'élasticité maxima que l'on observe. Ce tracé est évocateur, comme le remarque cet auteur, d'une hypercoagulabilité et non

d'une hypocoagulabilité. Nous avons retrouvé avec une grande constance l'aspect de ces tracés chez les malades que nous avons étudié. 4 fois seulement nous avons observé un tracé aplati, de façon très modéré d'ailleurs. Il correspondait effectivement à un chiffre de plaquettes assez bas (obs. n°8, 1er bilan 95 000 plaquettes; obs. n° 53 90 000 plaquettes).

En résumé, les variations thrombodynamiques sont modestes.

Le temps de Thrombine

Est fréquemment allongé en pathologie rénale. FAVRE GILLY, THOUVEREZ et BELLEVILLE (40) ont fait en 1962 une étude générale sur le temps de thrombine.

En éliminant soigneusement les malades soumis aux épurations extrarénales (pour éviter toute intervention d'une héparinémie) ces auteurs ont trouvé un allongement du temps de thrombine 6 fois sur 42 cas de glomérulonéphrites aiguës (14 %), 29 fois sur 100 cas de néphrites chroniques et néphroses (29 %), 29 fois sur 74 cas d'anurie (39 %) avec une grande fréquence dans les septicémies postabortum.

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, cet allongement a été noté par FELICI et BACHETTA (41) chez leurs 10 malades par LEWIS, ZUCKER et FERGUSON (83) chez 4 de leurs 10 malades, JUSKOWA (63) chez 7 de ses 40 malades, KENDALL et coll. (70 chez 9 de leurs 14 malades) et surtout par MORIAU et MASURE (97-98-99-100).

Ces auteurs ont mis en exergue (97-98) l'allongement du temps de thrombine; ils l'ont noté chez 23 sujets sur 30. Sur ces 30 urémiques, 19 étaient des chroniques; dans un premier groupe de 21 qui saignaient au moment de l'examen, 20 avaient un allongement du temps de thrombine. Dans le second groupe de 9 qui ne saignaient pas, 3 avaient un allongement du temps de thrombine.

La recherche d'un anticoagulant circulant neutralisable par le sulfate de protamine a été fructueuse dans 22 cas sur 23. Ils appellent héparinoïde cet anticoagulant circulant.

CETINGIL, ULUTIN et KARACA (27), avant eux, avaient noté l'allongement du temps de thrombine chez un patient atteint de glomérulonéphrite subaiguë (azotémie 90 cg/l; cléarence de l'urée 40 % de la normale) et qui avait des hémorragies multiples. Le temps de la coagulation était de 18 minutes. La normalisation du temps de thrombine par le sulfate de protamine leur faisait évoquer la présence d'un anticoagulant "heparin - like".

CONLEY, RATHBURN, MORSE et ROBINSON (31) ont également rapporté un cas d'anticoagulant circulant chez un patient atteint de glomérulonéphrite.

A l'opposé FELICI et BACHETTA (41) KENDALL et coll (70) n'ont pu mettre en évidence cet anticoagulant chez les malades dont le temps de thrombine était allongé. K.N. Von KAULLA et E. Von KAULLA notent (66) que l'activité antithrombine III du sérum est normale chez les urémiques.

Nous n'avons pas cherché personnellement la présence d'anticoagulant circulant chez les malades dont le temps de thrombine était allongé.

Finalement on peut dire qu'il n'est pas rare chez l'urémique chronique de trouver un allongement du temps de thrombine et que celui-ci a pu être expliqué dans quelques cas par la présence d'un anticoagulant héparinoïde.

Il nous reste à parler de 3 tests qui nous sont apparus normaux chez les malades que nous avons examinés.

Le temps de coagulation

Son allongement a été rapporté par DONNER et NEUWIRTOVA (37) dans 4 cas sur 26, FELICI et BACCHETTA (41) dans 5 cas sur 10, INCEMAN, ULUTIN et ARAN (57) dans 2 cas sur 8.

En fait ce test qui fait partie des explorations hémostatiques les plus élémentaires a été noté comme pratiquement normal par la majorité des auteurs.

Il en est de même du temps de récalcification de HOWELL dont seul COCCONI (29) a rapporté un allongement chez les urémiques qui saignent et de la rétraction du caillot que seul JUSKOWA (63) a trouvé mauvaise.

La récapitulation de ce chapitre peut se faire sous la forme d'un bilan d'hémostase type de l'insuffisant rénal chronique. Ce bilan se détaille ainsi

A- TEMPS PARIETAL ET ENDOTHELIO PLAQ UBTREIRE

Fragilité capillaire.

Elle existe chez un malade sur 10; elle dépend plus de la nature de la néphropathie que du degré d'insuffisance rénale.

Temps de saignement.

Il est plus fréquemment allongé chez les urémiques que chez les sujets témoins; le taux élevé d'azotémie, ou une tendance aux hémorragies ne semblent pas favoriser cet allongement.

Par contre le temps de saignement est plus allongé chez les malades dont la néphropathie est d'origine vasculaire.

Nombre de plaquettes.

Habituellement normal, parfois un peu bas à la phase avancée de la maladie, le nombre des plaquettes n'est jamais assez bas pour expliquer à lui seul les hémorragies d'un urémique chronique.

Adhésivité - Agrégabilité.

Elles sont altérées, d'autant plus que l'insuffisance rénale chronique est plus marquée.

Rétraction du caillot : normale.B- TEMPS PLASMATIQUE1°) Test globaux

Temps de coagulation : normal

Temps de récalcification de Howell : normal

Thromboelastogramme : tracé habituellement élargi dont les branches restent parallèles. Aspect d'hypercoagulabilité.

2°) Thrombine et fibrinoformation

Temps de QUICK : normal

Taux de prothrombine : normal

Fibrinogène : taux élevé chez un malade sur deux environ, le plus souvent modérément.

Temps de thrombine : allongé chez un malade sur dix environ. Lorsque cet allongement est important, et seulement dans ce cas il peut être tenu pour responsable d'une hémorragie.

3°) Thromboplastinofornation

Consommation de Prothrombine altérée chez
1/4 à 1/3 des malades environ.

Tests spécifiques du facteur 3 plaquettaire
d'autant plus altéré que l'insuffisance rénale
est plus élevée.

Cofacteurs de la Prothrombine : taux normaux

Facteur antihémophilique : augmentation incons-
tante du facteur antihémophilique A. Les modi-
fications de ces taux sont incapables d'expli-
quer des hémorragies.

C- TEMPS THROMBODYNAMIQUE

Fibrinolyse : normale

C H A P I T R E VI

=====

Au cours de la première partie de ce chapitre nous nous efforcerons de voir comment on peut expliquer les anomalies de l'hémostase et de la coagulation observées chez les malades atteints d'insuffisance rénale chronique.

La seconde partie sera consacrée à la valeur diagnostique et pronostique de ces anomalies.

Ière P A R T I E

COMMENT PEUT-ON EXPLIQUER LES ANOMALIES DU BILAN D'HEMOSTASE DE L'UREMIQUE ?

A- LES TROUBLES PLAQUETTAIRES

Le taux de l'urée sanguine que nous avons pris comme critère est un témoin sans doute assez grossier de l'insuffisance rénale, mais nous avons pu voir qu'il suffisait pour démontrer l'altération progressive de l'activité du F 3 P au cours de l'insuffisance rénale chronique. Il n'est cependant qu'un critère. Avant de centrer sur lui notre étude, nous voudrions analyser successivement quelques uns des autres paramètres de l'insuffisance rénale susceptibles éventuellement de modifier les fonctions plaquettaires : la nature de la néphropathie causale, la durée de l'évolution, l'acidose que présentent ces malades, les modifications ioniques, le degré de l'anémie.

1- La nature de la néphropathie.

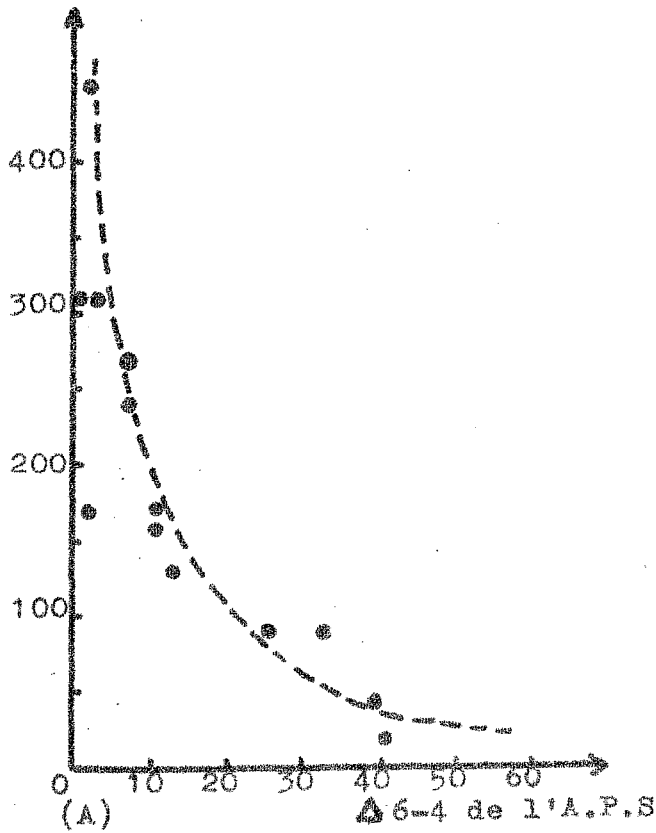
Très peu d'auteurs se sont attachés à étudier l'incidence de ce facteur sur les troubles de l'hémostase.

VERSTRAETE (135) pense que le nombre des plaquettes est diminué un peu plus nettement au cours des glomérulonéphrites. JOSSO surtout (61-62) a souligné l'importance qu'il y a à préciser le diagnostic de la néphropathie pour interpréter un bilan d'hémostase chez un rénal. Nous avons déjà souligné le rôle des macroglobulines sur le F 3 P au cours des plasmocytoses malignes et le rôle des anticorps antithrombocytaires au cours de la lupo-érythématoviscérite; nous n'y reviendrons pas.

Cependant, si l'on met à part ces néphropathies "spécifiques" peut-on trouver une différence notable entre les grands groupes d'affections rénales ? Cliniquement, nous n'avons pas observé cette différence. Nous avons en mémoire l'exemple de 2 patientes qui avaient à la fois un taux d'azotémie entre 200 et 300 cg/litre et un syndrome hémorragique caractérisé cliniquement par d'importants épistaxis, des ecchymoses étendues et un purpura pétéchial : l'une (Observation n° 10) avait une néphropathie interstitielle chronique et une pression artérielle à 150/100 mm Hg, l'autre (Observation n° 77) une néphropathie hypertensive avec une pression artérielle à 200/120 mm Hg. Nous avons noté une légère prédominance des saignements chez des sujets hypertendus; elle ne nous paraît pas devoir être retenue en raison du petit nombre de patients qui avaient présenté des hémorragies (vingt).

Afin d'être plus précis, nous avons pris au hasard et comparé entre elles 13 observations de néphro-angiosclérose ou d'hypertensions artérielles consécutives à une aplasie rénale unilatérale, 13 observations de glomérulonéphrites non hypertensives et 13 observations de néphropathies interstitielles. L'insuffisance rénale des malades de chacun de ces 3 groupes se comporte de façon pratiquement similaire vis à vis de l'APS comme on peut le voir sur le schéma de la page suivante. Celui-ci est établi comme le schéma n° 14 a et doit être comparé à lui.

Azotémie

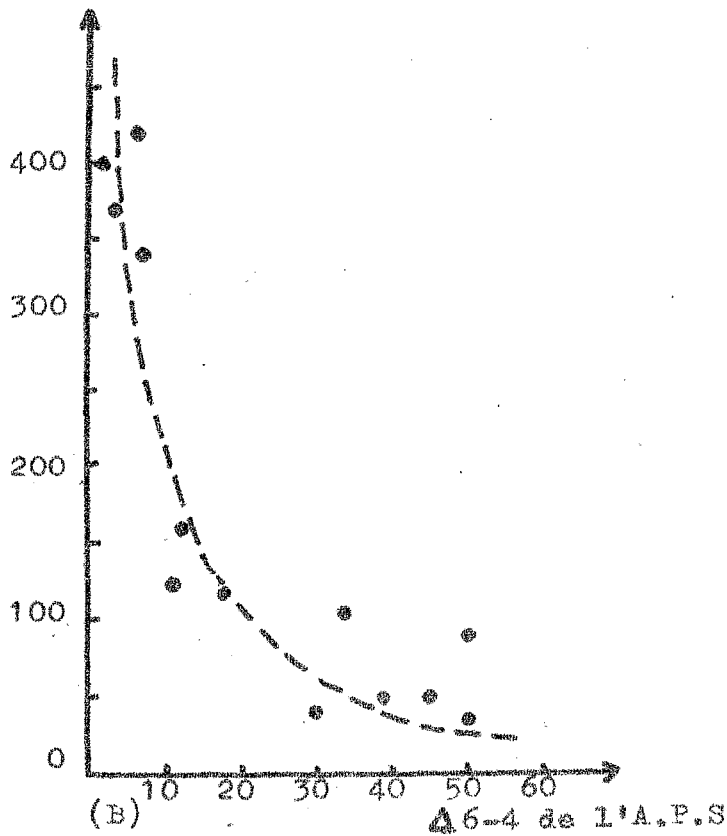


A- 13 néphropathies intersticielles

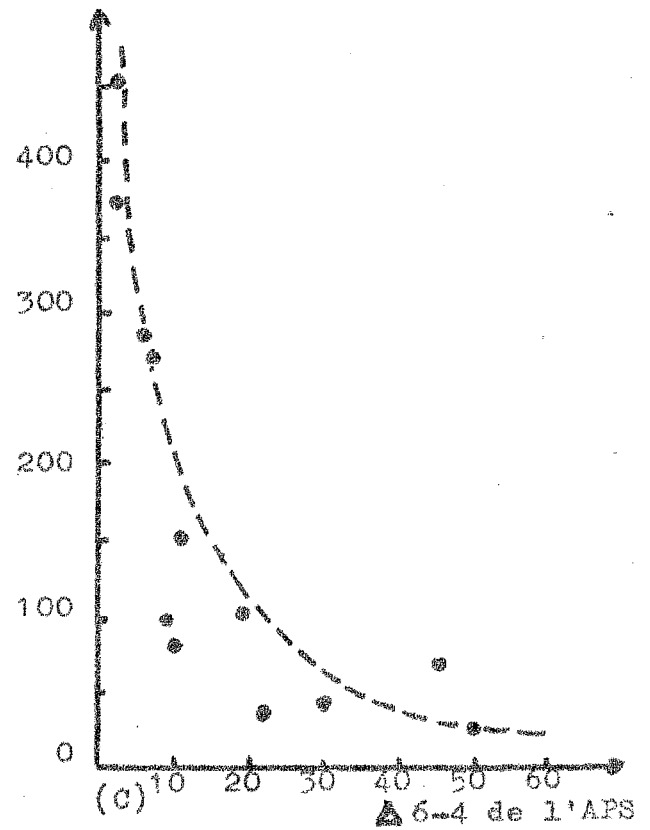
B- 13 maladies vasculaires

C- 13 glomérulonéphrites

Azotémie



Azotémie



Nous ne trouvons donc pas de différence entre les différentes néphropathies, CHENEY et BONNIN (28) pensent comme nous : "It seems that an elevated blood urea nitrogen level from whatever cause, if prolonged, may be associated with a severe coagulation defect, most frequently a platelet thromboplastic dysfunction". Ils disent ailleurs que la nature organique ou fonctionnelle, et même aiguë ou chronique ne modifie pas les troubles de la coagulation. Ces constatations qui portent sur un nombre encore restreint de cas, mériteraient confirmation.

Un élément de confirmation est fourni par SALZMAN (121). Il a signalé que la nature de la néphropathie n'influe pas sur l'adhésivité plaquettaire des urémiques chroniques.

Il nous reste à signaler l'intéressante étude de KASANEN, HEIKINHEIMO et FORSSTROM. Ces auteurs ont fait des bilans d'hémostase à 36 urémiques chroniques qui avaient pris de la phénacétine en excès et à 25 témoins également urémiques. Ils n'ont pas trouvé de différence entre les deux populations ni sur le nombre de plaquettes, ni sur la consommation de prothrombine.

2- La durée de l'évolution

Nombre d'auteurs ont avancé qu'elle n'avait pas d'incidence. (Tout au long de ce travail, nous avons remarqué que plusieurs étudiaient sans distinction des insuffisances rénales aussi bien aiguës que chroniques.) Ceci est un des facteurs capables d'expliquer la relative dispersion des points sur la courbe n° 14 a.

Sur ce sujet, nous avons deux réflexions à faire en regrettant de ne pouvoir les étayer par des faits plus démonstratifs.

Premièrement, nous pensons que le temps depuis lequel évolue l'insuffisance rénale chronique et sa vitesse d'évolution influent sur les fonctions plaquettaires. C'est ainsi que l'APS d'un malade dont l'insuffisance rénale évoluerait depuis 3 mois serait un peu plus élevée que celle d'un autre malade dont l'insuffisance rénale évoluerait depuis 3 ans.

Deuxièmement, il nous semble par contre, que chez un malade parfaitement équilibré dont l'insuffisance rénale évolue depuis longtemps et dont l'azotémie ne varie pas, le seul facteur temps ne modifie pratiquement pas les fonctions plaquettaires. Ceci nous est suggéré par l'observation n° 19 ; elle concerne un homme porteur d'une néphropathie intersti-tielle chronique dont l'évolution est remarquablement stable depuis qu'en 1964 a été mis en évidence et traité un diabète sodé. La première exploration de l'hémostase date du 10 Mars 1966 : l'azotémie est à 170 cg/litre, la pression artérielle à 160/100 mm Hg, il a 220 000 plaquettes, une APS à 11. La seconde exploration a lieu le 13 Mars 1967: soit un an après l'azotémie est à 180 cg/litre, la pression artérielle à 170/120 mm Hg, il a 265 000 plaquettes, une APS à 19. La différence entre 11 et 19 est faible compte-tenu des variations des conditions d'expérimentation.

Ces deux réflexions apparemment contradictoires ont pour seul but de montrer que c'est la stabilité dans la durée de l'évolution plus que la durée elle-même qui compte dans la comparaison de 2 bilans d'hémostase chez un même urémique.

3- L'acidose

N'a jamais été accusée d'être responsable des perturbations plaquettaires. Le changement de pH du milieu paraît pourtant pouvoir être logiquement un facteur de modification des réactions biologiques.

Nous regrettons de n'avoir pas pu mesurer systématiquement le pH de nos malades. L'étude de la réserve alcaline cependant ne nous permet pas de penser à la responsabilité de l'acide. La réserve alcaline est en effet traitée l'organe est importante et sa correction n'entraîne pas pour autant la normalisation ou l'amélioration de l'APS.

4- Les modifications ioniques.

a) L'hypocalcémie des urémiques chroniques porte en partie sur le calcium lié aux protéines plasmatiques et en partie sur le calcium ionisé. Nous avons vu l'importance majeure du rôle de ce dernier tout au long de la coagulation et notamment dans la formation de la prothrombinase. Mais l'hypocalcémie de ces malades n'atteint jamais un taux assez proche de la nullité pour être capable à lui seul de modifier la coagulation. Ceci a été souligné par KUHLBACH (72).

Il est cependant à noter que HOROWITZ et ses collaborateurs (55) normalisent, par l'adjonction de calcium ionisé, le temps de Stypven anormalement allongé chez des malades urémiques. Le temps de Stypven est une des méthodes de mesure de l'activité du F 3 P.

b) La kaliémie

Ses modifications, en particulier dans le sens de l'augmentation, n'apparaissent pas susceptibles de modifier les fonctions plaquettaires.

5- L'anémie

Chez les urémiques chroniques elle est de type normochrome normo sidérémique. KAYE (69) a démontré qu'elle était d'autant plus prononcée que l'azotémie était plus élevée ; ceci est d'observation courante.

Nous avons cependant tenu à étudier chez nos malades la relation urée-nombre d'hématies. La répartition des valeurs semble montrer une distribution selon une courbe exponentielle qu'un changement de variable ($X = \log x$, x étant la valeur de l'urée et $Y = y$, y étant le nombre d'hématies $\times 10^{-5}$) transforme en une distribution selon une courbe linéaire. (schéma 15 a-15 b).

La liaison est significative puisqu'ici pour 71 couples de valeurs, le coefficient de corrélation $r = -0,784$. La liaison semble être linéaire, il est possible de calculer la droite de régression de Y par rapport à X . Cette droite passe par le point ($X = 2,06$ $Y = 37$) et a pour pente $p = -20,5$. (Et pour $X = 0$ $Y = 79$)

Le calcul et la comparaison des variances par le test de linéarité a montré que $F = 1,37$, valeur qu'il faut comparer à $F_{6,62}$ de la table des F . La linéarité de cette liaison est effectivement plausible.

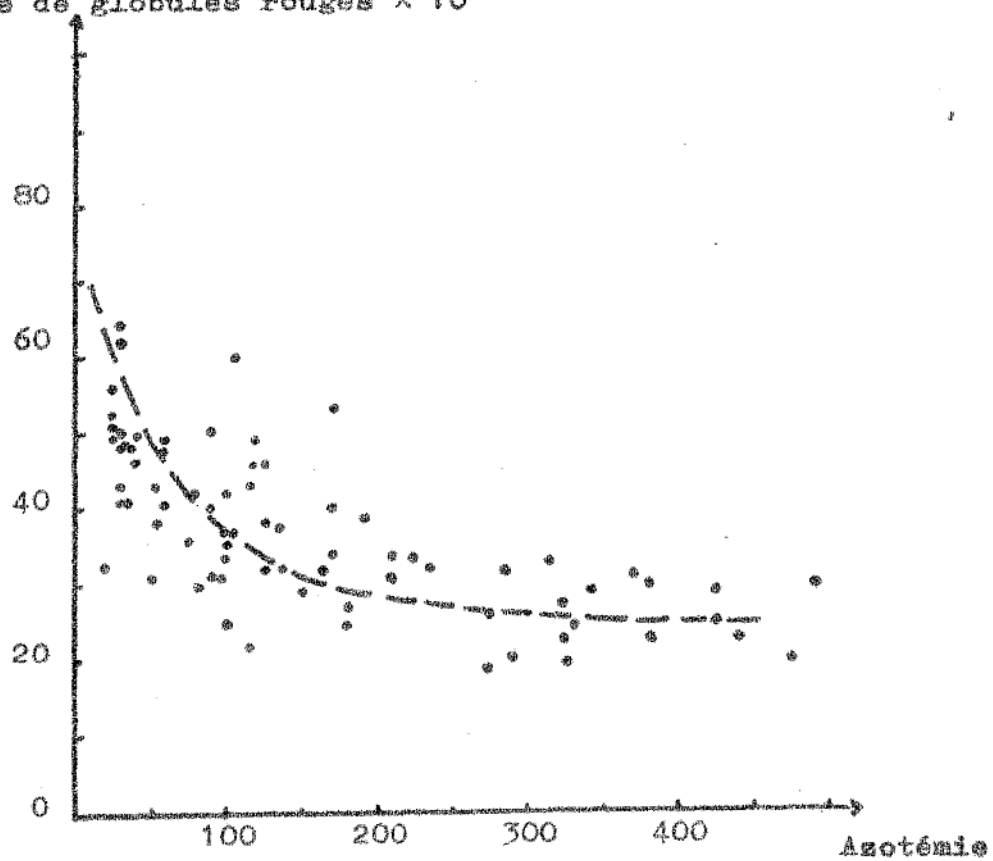
La liaison urée - hématies est significative et cette relation semble de type exponentiel; elle a pour forme $y = k a^x$.

De la même manière nous avons pu démontrer qu'il existe chez nos malades une relation significative, dont la linéarité est plausible et qui semble être du type exponentiel entre l'APS d'une part, le nombre d'hématies d'autre part. (Schéma 16 a - 16 b).

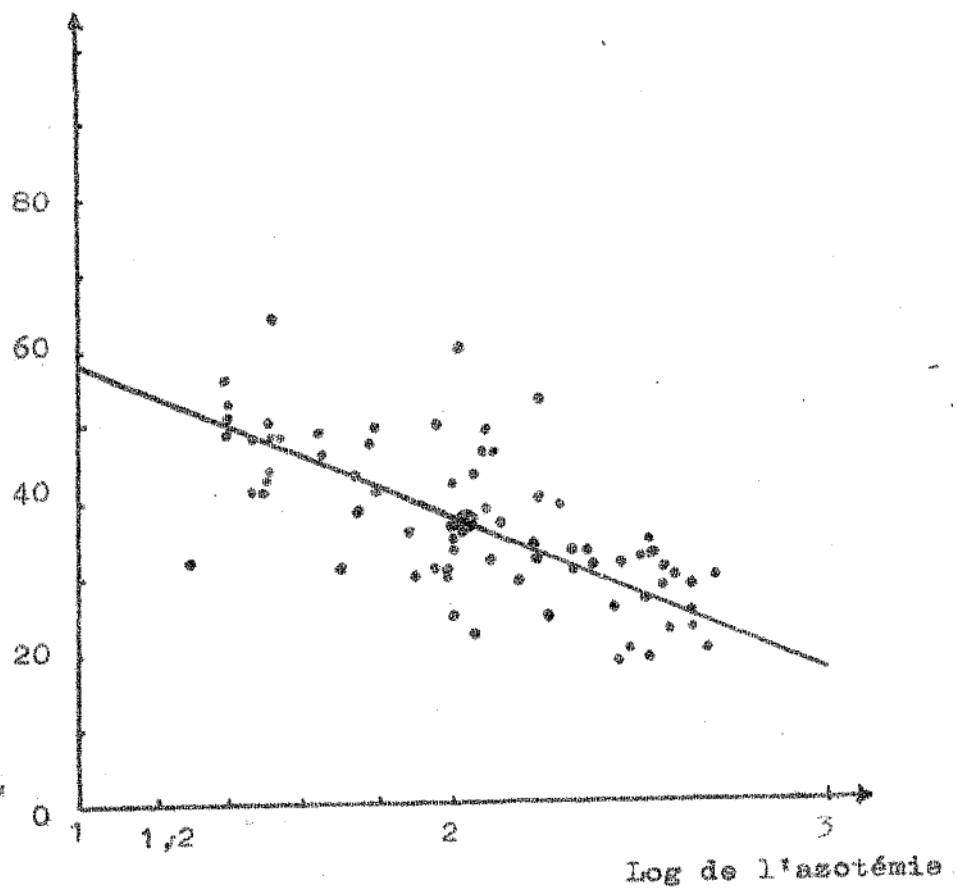
Ceci étant démontré il en découle deux hypothèses :

- 1- ou l'anémie est directement responsable de l'altération du facteur 3 plaquettaire.
- 2- ou les lignées rouges et plaquettaires sont atteintes de la même façon au cours de l'urémie chronique, l'atteinte

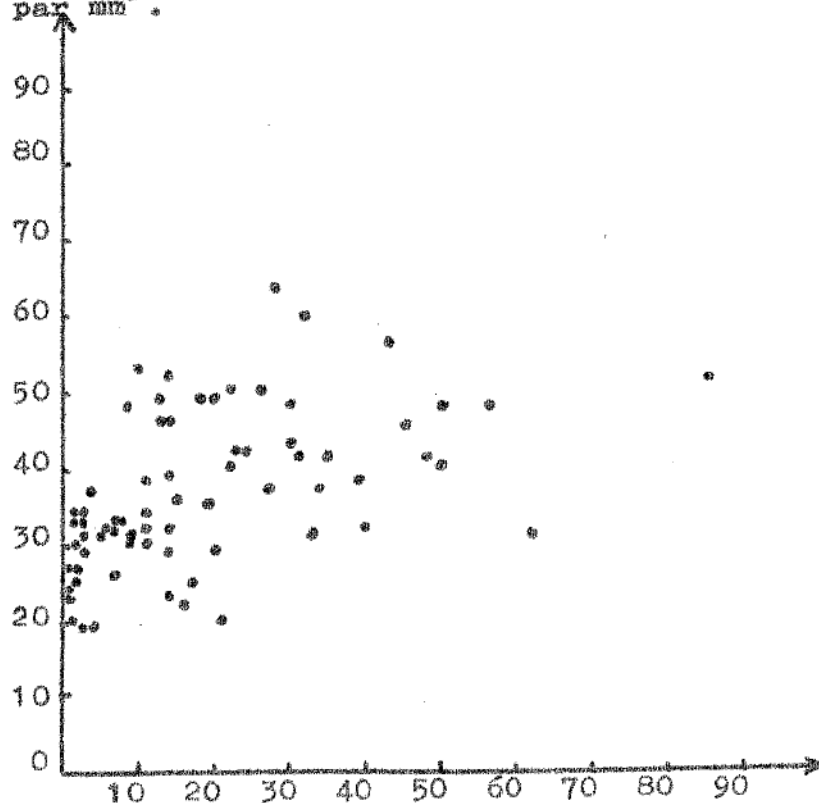
Nombre de globules rouges $\times 10^{-5}$



Nombre de globules rouges $\times 10^{-5}$

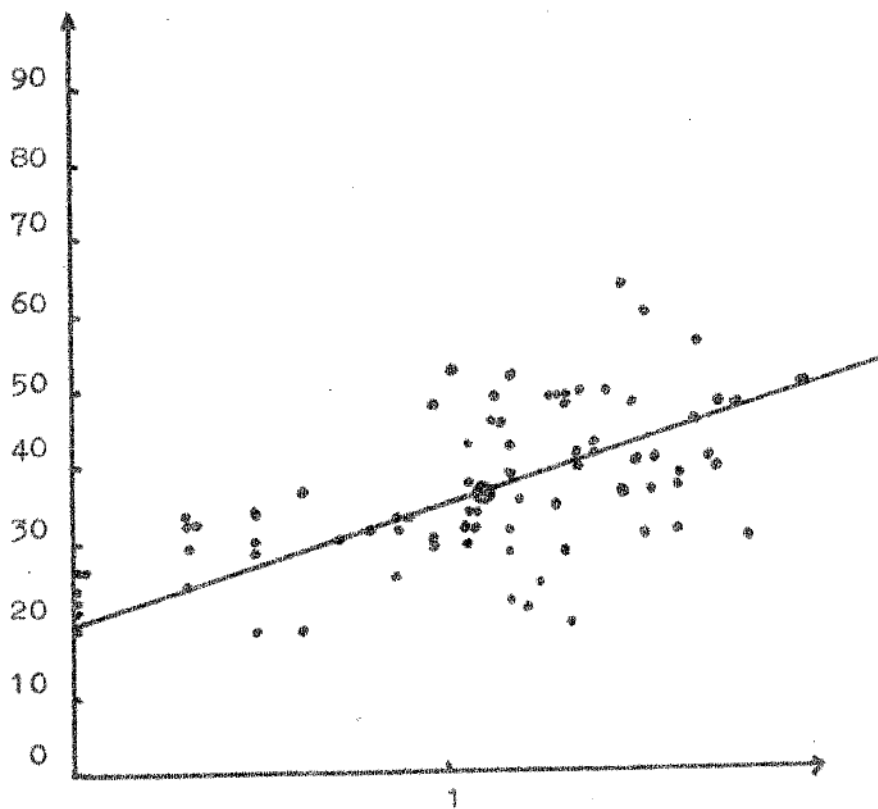


Nombre de globules rouges
 $\times 10^{-5}$ par mm^3 .



$\Delta 6-4$ de l'A.P.S

Nombre de globules rouges
 $\times 10^{-5}$ par mm^3 .



Log du $\Delta 6-4$ de l'A.P.S

quantitative des hématies s'expliquant par le fait que l'érythropoïèse est plus fragile que la thrombocytopoïèse.

Il faudrait pouvoir affirmer à l'encontre de la première hypothèse la condition nécessaire mais non suffisante suivante : l'anémie quelque soit son type n'a pas pour corrélatif habituel une altération de l'APS. Cette absence de corrélation peut paraître évidente à l'hématologiste ; nous n'avons pas pu rassembler un nombre suffisant de dossiers pour le démontrer, mais il nous semble qu'une anémie de type hémolytique par exemple, ne s'accompagne pas d'altération du F 3 P.

Ce serait donc non pas en tant qu'anémie simplement mais en tant qu'anémie de type aplasique que l'anémie de l'insuffisance rénale chronique s'accompagnerait d'atteinte de la fonction F 3 P. On sait en effet que l'anémie des urémiques chroniques est en partie expliquée par ce qu'il est convenu d'appeler à la suite de J. BERNARD (14) une "insuffisance médullaire relative".

Ceci nous amène donc à la deuxième hypothèse dont nous discuterons plus loin mais surtout à la conclusion que l'anémie n'est pas directement responsable de la baisse de l'APS.

6- Les quelques critères que nous avons étudiés jusqu'ici ne pouvant être tenus pour responsables de la disfonction plaquettaire, il nous reste à considérer l'urée elle-même.

Le rôle "toxique" de l'urée pour l'ensemble des fonctions biologiques de l'organisme vient facilement à l'esprit. RAYER (115), LAUNOIS (78) au siècle dernier, REISHMAN (119), BELZ (12) ALEXANDER (4), CARNOT, RATHERY et DUMONT (23), DAVIDSON (32), FISBERG (43), PETERLIN (111), plus près de nous, pensaient pou-

voir rattacher à ce rôle toxique pour le sang les hémorragies qu'ils observaient chez les brightiques.

Cependant, aucune précision n'était donnée par ces auteurs sur la manière dont s'exerçait cette toxicité.

Le rôle toxique de l'urée et du sérum ou plasma d'urémique a été étudié de façon plus précise, in vivo et in vitro depuis 1956.

Effets d'une augmentation artificielle du taux de l'urée sanguine chez l'homme.

CASTALDI, ROZENBERG et STEWART (24) ont injecté par voie veineuse à deux sujets normaux de l'urée en quantité suffisante pour obtenir un taux d'azote non protéique de 200 cg/litre. A ce taux, ils n'ont pas décelé d'anomalie des fonctions plaquettaires. Ils n'ont malheureusement pas précisé quelle avait été la durée de cette hyperazotémie artificielle.

A l'inverse, HELLEM, ODEGLARD et SKALHEGG (50) injectant 150 g. d'urée par voie veineuse à un sujet normal, ont observé un allongement du temps de saignement et une altération de l'adhésivité plaquettaire. La durée de cette expérimentation n'a également pas été précisée. Ces mêmes auteurs ont arrosé des plaies cutanées faites chez des sujets normaux avec de l'urée en solution saline tamponnée. Ils ont observé chez ces sujets un allongement du temps de saignement.

Effets d'une soustraction artificielle d'urée chez l'homme.

Cette soustraction est réalisée par les épurations extra rénales thérapeutiques. Que l'on s'adresse aux différents modèles de reins artificiels ou à la dialyse péritonéale, les résultats sont comparables.

Seuls LOWENSTEIN et ses collaborateurs (86) qui n'étudient d'ailleurs que des insuffisants rénaux aigus, observent une aggravation des hémorragies pendant l'hémodialyse. K.N. Von KAULLA, E. Von KAULLA, WASANTAPRUCK, MARCHIORO et STARZL (65) ont observé une amélioration sensible quoique incomplète de la consommation de prothrombine chez leurs 6 malades. LAWSON, CRAWFORD, DAWSON et BAINBY (79) notent la normalisation du TGT plaquettaire chez les 5 malades qu'ils ont étudié. Nous même, dans le service du Professeur TRAEGER avons pu étudier les tests d'hémostase et de coagulation de 20 malades soumis à l'hémodialyse périodique. Nous avons conclu que 15 malades sur les 20 amélioreraient, sous l'effet de l'épuration, leur temps de saignement, leur adhésivité, leur consommation de prothrombine ou leur APS.

Cependant, il n'est pas possible sur ces données de conclure formellement à la responsabilité de l'urée. En effet, le rein artificiel nécessite une circulation extracorporelle. Celle-ci comme l'a montré SALZMAN (120) est, du seul fait du traumatisme, capable de modifier le nombre des plaquettes. NAKANOTO et KOLFF (104) puis LAWSON et coll. ont noté une diminution de ce nombre. Ces derniers auteurs la retrouvent avec constance au cours de la première moitié de l'hémodialyse intéressant le tiers du chiffre de départ. Cette diminution fait vraisemblablement intervenir un facteur traumatique dont nous reperlerons mais qui n'a rien de commun avec la soustraction de l'urée.

Plus simple dans son interprétation est l'observation de CASTALDI et ses collaborateurs. Elle concerne un malade qui avait 394 cg/litre d'urée et de sévères hémorragies. Au cours d'une dialyse péritonéale, les hémorragies cessèrent. A la fin de l'opération, il n'avait plus que 100 cg/litre d'urée sanguine et l'on pouvait constater la normalisation de tous les tests fonctionnels plaquettaires.

Effets de l'adjonction d'urée in vitro à une suspension de plaquettes ou à un plasma riche en plaquettes normales.

VERSTRAETE (135) a montré que l'adjonction d'urée ne modifiait pas le nombre des plaquettes.

HELLEN et coll. (50) ont observé lors d'adjonction d'urée en quantité variable une diminution de l'adhésivité plaquettaire par l'adénosine di-phosphate.

Effets d'un excès de plasma ou de sérum urémique chez l'homme

Von KAULLA et ses collaborateurs (65) ont fait une étude remarquable sur la normalisation complète de l'hémostase et de la coagulation des urémiques chroniques après hémotransplantation. Ils ont observé chez les malades qui présentaient des signes de rejet que l'élévation de l'azotémie précédait dans le temps l'altération du TGT plaquettaire.

Effets d'une adjonction de plasma ou de sérum urémique à une suspension de plaquettes ou à un plasma riche en plaquettes normales.

CASTALDI et coll. (24) ont observé une altération de l'agrégabilité de ces plaquettes en présence d'adénosine di-phosphate.

Pour JOHNSON (60) des plaquettes normales ayant incubé 18 heures à 8°C dans du plasma d'urémique n'activent que 200 unités de prothrombine purifiée, alors qu'elles en activent 800 dans les mêmes conditions si le plasma est celui d'un sujet normal.

Au contraire, DEMETRIOS et TRIANTAPHYLLOPOULOS (35) notent que l'adjonction de plasma de leur patient à des plaquettes normales normalise la consommation de prothrombine de ce plasma; ils en déduisent qu'il n'y a pas de substance inhibitrice pour la consommation de prothrombine dans le plasma d'urémique.

Sauf de rares exceptions, les différents auteurs s'accordent à reconnaître à l'urée un rôle toxique sur les fonctions plaquettaires. Avant d'aborder la question de savoir comment s'exerce cette toxicité, nous voudrions signaler ici l'hypothèse suivante.

L'adénosine di-phosphate (ADP) favorise non seulement l'adhésivité et l'agrégabilité mais aussi la libération du facteur 3 par les plaquettes. Cette libération d'après HOROWITZ COHEN, MARTINEZ et PAPAYOANOU (55) est inhibée au cours de l'insuffisance rénale chronique par une substance qu'ils pensent être l'acide guanidosuccinique. Ils ont isolé cet acide de l'urine d'urémique. Ajouté à un sérum normal, il inhibe la libération du facteur 3 par l'ADP. Ces auteurs pensent que l'acide guanidosuccinique pourrait être le facteur responsable des troubles de l'hémostase dans l'urémie.

La présence de ce corps n'a pas encore été démontrée dans le sérum de patients urémiques.

Le rôle toxique de l'urée et du sérum urémique pour les fonctions hémostatiques plaquettaires paraît donc admis. Deux questions se posent encore :

L'urée et le sérum urémique sont-ils toxiques pour la membrane plaquettaire agissant sur la métamorphose visqueuse et par là même sur la faculté qu'ont les plaquettes de libérer leur facteur 3 ? ou bien sont-ils toxiques pour le F 3 P lui-même avant ou après sa libération ?

Afin de répondre à ces questions plusieurs auteurs ont soumis des plaquettes d'urémiques à des traitements physiques tels que : congélation, décongélation successives, traitement aux ultrasons ou l'action d'eau distillée; ces traitements ayant la propriété de rompre la membrane plaquettaire.

Certains de ces expérimentateurs ayant observé la normalisation des fonctions hémostatiques après ce genre de traitement, en ont déduit que la membrane plaquettaire altérée

empêchait la libération d'un facteur 3 intact.

D'autres à l'inverse, n'obtenant aucune amélioration ont pensé que la membrane n'était pour rien dans les troubles plaquettaires des urémiques. D'après eux, le trouble plaquettaire était le fait d'une carence ou d'une profonde altération du F 3 P lui même.

Nous allons maintenant rapporter en les résumant les expériences faites par ces deux groupes d'auteurs avant d'avancer nous même quelques éléments de réponse.

En faveur d'une altération de la membrane plaquettaire se situent les travaux de DEMETRIOS et TRIANTAPHYLOPOULOS (35), de CASTALDI et ses collaborateurs (24) et des différents auteurs qui ont étudié l'hémostase d'urémiques chroniques traités par hémodialyse. Celle-ci réalise en effet, outre la soustraction des facteurs toxiques, un traumatisme physique pour les plaquettes, un peu comparable aux traitements physiques dont nous venons de parler.

DEMETRIOS et TRIANTAPHYLOPOULOS en 1957 ont congelé à -25°C une suspension de plaquettes d'un malade urémique. Après décongélation ils ont mis 0,2 ml de cette solution en présence de 1 ml de plasma natif déplaquetté. La consommation de prothrombine était de 10 secondes avant et de 50 secondes après l'opération ce qui réalise une normalisation complète. Ces auteurs ont proposé d'appeler la thrombocytopathie urémique "cocciarhœctique" (de coccion = granule, arhœctos = non rompu).

CASTALDI, ROZENBERG et STEWART (24) ont effectué la même expérience sur les plaquettes d'un de leurs patients : "...In vitro disruption of platelet by freezing and thawing corrected abnormal tests of platelet factor 3."

C'est à LIWSON et ses collaborateurs (79) que nous devons l'hypothèse du traumatisme plaquettaire réalisé par la circulation extracorporelle du rein artificiel. Ils ont en effet démontré en utilisant un "twin coil kidney" chez 30 malades, que ceux-ci perdaient 38 % des plaquettes qu'ils avaient avant l'hémodialyse et que cette perte se produisait pendant les premières heures de l'opération.

La destruction des plaquettes se fait dans les membranes de cellophane du rein artificiel et s'accompagne d'une amélioration du TGT plaquettaire et d'une franche augmentation du taux de la sérotonine plaquettaire dans le sang circulant.

Ce dernier point a pour intérêt de confirmer la notion de libération de facteurs endoplaquettaires; en effet comme l'a rappelé M.B. ZUCKER, la sérotonine n'a qu'un rôle restreint dans l'hémostase. Nous (133) n'avons pu trouver de corrélation exacte entre l'amélioration de l'azotémie et celle de l'hémostase chez 20 patients soumis à l'hémodialyse périodique. Aussi avons-nous fait également appel à ce rôle traumatique des cellophanes sur les plaquettes pour expliquer l'amélioration partielle de leurs fonctions. L'interprétation que donnent HELLEN ODEGLARD et SKILHEGG (50) des troubles plaquettaires des urémiques présente un grand intérêt théorique. Ils pensent que l'urée casse les ponts hydrogènes qui unissent la portion purique de l'ADP péripaquettaire et la membrane de la plaquette. C'est ainsi qu'ils expliquent l'altération de l'adhésivité.

Contreirement à ceux qui pensent que la membrane trop résistante empêche la libération d'un facteur 3 intact, il est des auteurs qui estiment que le facteur 3 est absent ou est directement altéré. Ceci du fait de l'inefficacité des traitements physiques.

Ainsi JOHNSON(60) et CAHALANE, JOHNSON, MONTO et CALDWELL (21) ont constaté que le traitement des plaquettes par les ultrasons n'améliorait pas la consommation de prothrombine des

urémiques. Ils ne nient pas un trouble de membrane mais lui donnent un rôle très secondaire. L'expérience de JOHNSON mérite d'être détaillée. Il a comparé l'effet des ultrasons sur les plaquettes d'un urémique et sur celles d'un sujet porteur d'une thrombocytopathie caractérisée par un trouble électif de la membrane que JOHNSON appelle "thrombocytopathie A". Avant traitement la consommation de prothrombine des 2 patients était déficiente, après traitement seule celle de l'urémique l'était encore.

Dans le même sens se placent les résultats d'INC MAN, UNUGUR et LIRAN (58) qui n'ont observé aucune amélioration de la CP et du TGT plaquettaire après avoir fait incubé pendant 1 heure des plaquettes d'insuffisants rénaux chroniques dans de l'eau distillée. De cette expérience ils ont déduit l'absence de facteur 3 et l'ont corrigée par l'adjonction de plaquettes normales.

Comment pouvons nous répondre aux deux questions que nous nous étions posées après l'exposé de résultats qui semblent si contradictoires ?

Il faut espérer que les travaux concernant le F3P, chaque année plus nombreux, permettront d'expliquer cette contradiction.

VERSTRAETE (136) dans une revue générale sur ce facteur signale que les phospholipoprotéines, support de l'activité prothromboplastique plaquettaire, ont été retrouvées non seulement dans le granulomère mais aussi à la surface de la membrane plaquettaire. Ceci suffirait peut être à nous expliquer à la fois la résistance exagérée de la membrane plaquettaire et la difficulté de libération d'un facteur 3 lui-même modifié.

Que sait-on des modifications du facteur 3 plaquettaire ?

Les modifications morphologiques sont peu importantes

Rares sont les auteurs qui en microscopie optique avaient observé des anomalies. DOEBECKE (36) trouvait que les plaquettes deBrightiques étaient plus grosses que celles de sujets normaux et que leur contour irrégulier présentait de petits prolongements cytoplasmiques en forme de queues ou de batonnets. LAFAY (73) notait également le caractère volumineux de ces plaquettes.

Rares encore sont les études ultrastructurales de plaquettes d'urémiques chroniques. VERSELETTE (135) signalait dès 1958 que les premières études au H.E. n'avaient mis en évidence aucune anomalie morphologique. REBUCK, RIDDLE, JOHNSON, HONTO et STURROCK (116) en 1960 ont été frappés par le contraste entre la déficience du facteur 3 plaquettaire biologique et la remarquable densité des chromères au sein des plaquettes de 4 patients urémiques.

BONECHI (16) à propos de 10 insuffisants rénaux chroniques a signalé la diminution de la taille des plaquettes, des atypies des granules denses en forme de baguettes de tambour et des accumulations de glycogène; il note d'autre part un développement anormal du système canaliculaire.

Nous sommes heureux de pouvoir illustrer cette thèse avec les photographies ultrastructurales de plaquettes d'insuffisants rénaux chroniques. * Elles concernent deux patients examinés à la phase avancée de leur maladie (obs. n°9, 2ème bilan; obs. n°76)

*N.B. Ces photographies ont été réalisées au laboratoire d'hématologie du Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble (Professeur Agrégé D. HOLLARD, Mr. M. SUSCILLON) et sont dues à l'obligeance de Mademoiselle de VIÉRY d'AVAUCOURT.

M I C R O S C O P I E E L E C T R O N I Q U E

TECHNIQUES

Prélèvement :

Le sang du sujet est prélevé sur héparine. Il est immédiatement centrifugé à 800 tours / minute (5 minutes) à 4°C; pour obtenir le plasma riche en plaquettes.

Fixation :

Au PRP est ajouté de la glutaraldehyde à 3 % dans les proportions de 1/8 (vol/vol). Cette addition est suivie d'une centrifugation à 3 000 tours / minute (10 minutes). Le culot de centrifugation est fixé par de la glutaraldehyde à 3 % (30 minutes) puis par du tetroxyde d'osmium à 1 % (30 minutes).

Deshydratation :

Par 3 bains successifs dans l'alcool éthylique à 70 %, 90 %, 100 %.

Inclusion :

Dans l'époue 812

Coupe :

Au L.K.B ultratome II

Coloration :

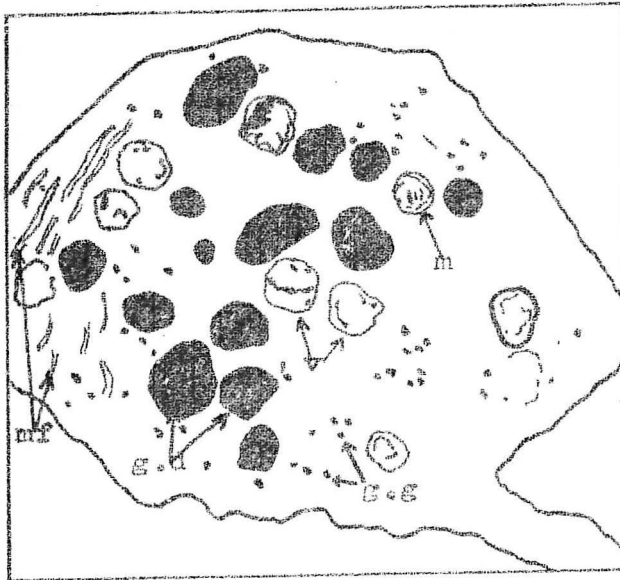
A l'acétate d'uranyle et au citrate de plomb

Observation :

Au Philips E.M. 200

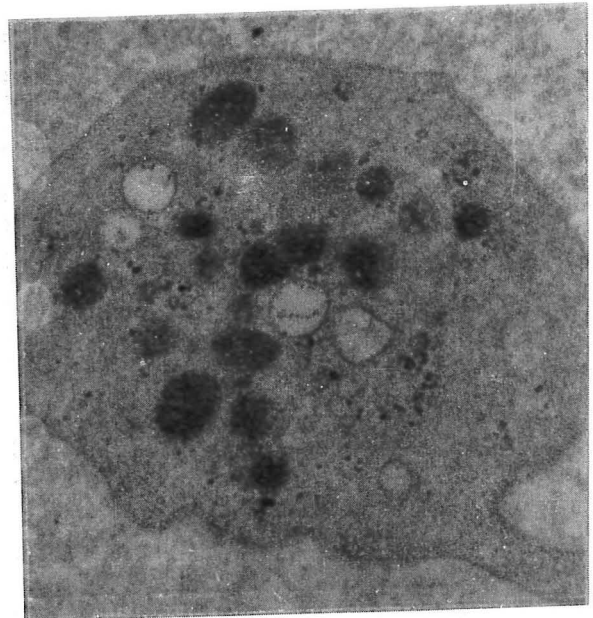
PLAQUETTE D'UN SUJET NORMAL FEMME

(voir aussi schéma p. 10)

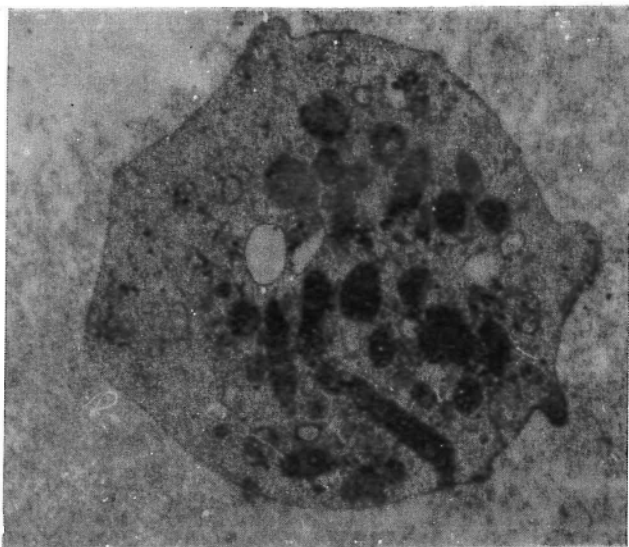


m : mitochondrie
g. d. : granulation dense
g. g. : grain de glycogène
m. f. : microfibrille
v : vacuole

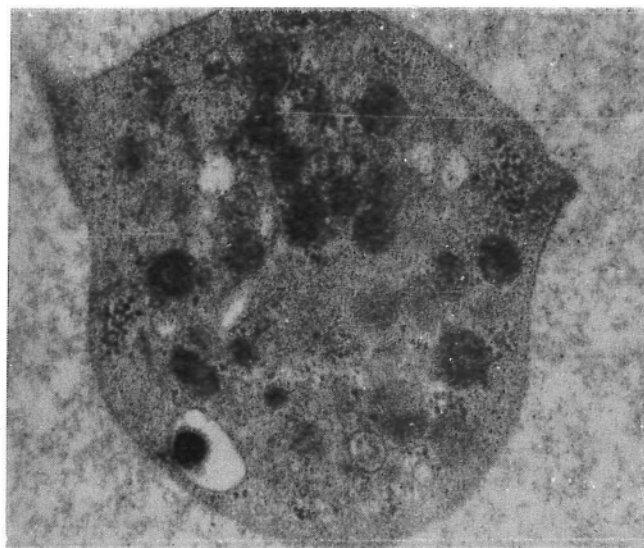
De. Vi. Fle..., 22 ans
Azotémie 30 cg/l
APS 43^u
Plaquettes 240 000
Agrandissement : 31 000



PLAQUETTES DE SUJETS UREMiques



GAL, And. 55 ans Obs. n°76
Azoténine 70 cg/l; Plaquettes 190 000
APS : 6; Agrandissement 24 000



PUL, Fra., 54 ans, Obs. n°9, 2ème bilan.
Azotémie 290 cg/l; Plaquettes 190
APS : 1; Agrandissement 29 000

Sur les plaquettes d'urémiques, il faut noter :

- la taille plus petite de ces éléments
- le nombre plus élevé des granulations denses (g.d.)
- le nombre plus élevé des grains de glycogène (g.g.)
- l'absence d'éléments microfibrillaires (m.f.)

Il est impossible de tirer une conclusion de l'examen de plaquettes isolées. Tout au plus ces photographies et le travail de BONICCHI (16) nous invitent-ils à poursuivre l'étude ultrastructurale des thrombocytes d'urémiques.

Les modifications biologiques du facteur 3 plaquettaire portent essentiellement sur les fonctions hémostatiques.

Il nous paraît intéressant cependant de rapporter les études d'autres fonctions plaquettares chez les urémiques même si leur caractère fragmentaire ne permet encore aucune conclusion.

- L'une concerne la durée de vie des plaquettes autologues marquées au chrome 51 qui a été étudiée par CASTALDI et coll. (24) chez 7 patients. Elle est comprise entre 7 et 13 jours. Les résultats habituellement admis comme normaux sont compris entre 7 et 10 jours. Ces auteurs ont injecté à 5 urémiques les plaquettes hétérologues marquées de donneurs compatibles, chez 4 de ces malades la survie des éléments marqués était raccourcie entre 3 et 5 jours.

- L'autre concerne la consommation d'oxygène de ces éléments, en d'autres termes la respiration des plaquettes. Celle-ci a été étudiée expérimentalement par di MEZZA (95) chez 4 lapins après ligature bilatérale des uretères. Elle a été trouvée profondément abaissée par rapport à celle de 4 lapins témoins ayant subi une laparotomie sans ligature urétérale.

Les anomalies chimiques du F 3 P.

Elles ont été peu recherchées.

GEIGER, RATH et SANDER (44) ont fait une analyse chromatographique des phosphatides plaquettares chez 7 patients (azotémie supérieure à 85 cg/litre, plaquettes en nombre supérieur à 160 000, consommation défectueuse de la prothrombine.)

L'analyse a mis en évidence un phosphatide anormal. Ce phosphatide est très différent de la phosphatidylsérine et de la phosphatidyléthanolamine que l'on trouve normalement dans la

céphaline plaquettaire. ALTSCHULLER, MARCUS, ULLMAN (7) chez 20 malades dont l'azotémie était aux environs du gramme par litre ont également fait une étude chromatographique sur papier. Mais ils ont trouvé une répartition des phosphatides comparable à celle des sujets normaux étudiés comme témoins. Il est vrai que chez leurs patients ces auteurs avaient trouvé une consommation de prothrombine et un TGT plaquettaire normaux. Les modifications morphologiques, biologiques ou cliniques du facteur 3 plaquettaire nous apparaissent donc certaines même si elles sont peu intenses.

L'explication de ces modifications repose certainement en partie sur le rôle toxique direct qu'exerce l'urée sur les plaquettes. Nous pensons cependant que cette explication est insuffisante et qu'à l'altération périphérique des plaquettes on peut opposer la formation défectueuse de ces éléments par les mégacaryocytes. Il ne s'agit là que d'une hypothèse à l'élaboration de laquelle nous voudrions nous attacher maintenant. Il nous paraît pour cela indispensable de faire un bref rappel de la physiologie pathologique de l'anémie des insuffisants rénaux chroniques.

À la lumière de ce rappel nous pourrions plus aisément comprendre les anomalies observées dans la lignée mégacaryocytaire.

RICHER, ARDILLOU et NAJEM (118) ont démontré que l'anémie de l'IRC s'expliquait en partie par une insuffisance relative de l'érythropoïèse médullaire. Celle-ci est quantitativement normale, voire même augmentée mais elle reste pourtant insuffisante à compenser l'excès de destruction périphérique des hématies.

Il est très rare que l'insuffisance médullaire soit absolue : il est encore plus rare que dépassant son but la production médullaire soit adaptée ou même dépasse les besoins périphériques accrus.

Il est actuellement admis par beaucoup d'auteurs que cette insuffisance médullaire relative puisse ne pas être simplement secondaire à l'hyperhémolyse mais au contraire être la première en date au cours de la constitution de l'IRC

Pour RICHT et coll. l'explication de cette insuffisance peut s'appuyer sur 3 hypothèses :

Premièrement, la démonstration faite par SACCHETTI (119 bis) et MARKSON et RENNIE (87 bis) que l'adjonction du sérum d'urémique inhibe le développement des cultures de moelle in vitro. Deuxièmement le fait que ces sujets sont globalement carencés et spécialement en protéines.

Troisièmement enfin, on peut faire intervenir une insuffisance de facteurs érythropoïétiques. Cette hypothèse repose sur 3 arguments :

1- Un extrait d'urine d'homme anémique augmente la réticulocytose après néphrectomie bilatérale chez l'animal (103). Le sang de la veine rénale a la même propriété (87).

2- Le sérum d'animaux binéphrectomisés n'exerce chez le rat saigné aucune activité érythropoïétique alors que le sérum d'animaux ayant subi une ligature de 2 urètères exerce une activité érythropoïétique. Cette activité reste néanmoins inférieure à celle du sérum d'animaux normaux (74)!

3- Après néphrectomie bilatérale chez le rat et autogreffe péritonéale du tissu rénal on observe la conservation de l'érythropoïèse alors que progresse l'insuffisance rénale (8). Cela dissocie de son rôle excréteur, le rôle du rein dans la régulation de l'érythropoïèse. Nous voyons désormais que se fait jour l'hypothèse dont nous parlions plus haut : l'insuffisance de production médullaire explique en partie l'anémie des brightiques ; elle peut aussi expliquer les altérations plaquettaires de ces malades.

Sur quels arguments une telle hypothèse pourrait-elle actuellement reposer ?

Il faut reconnaître qu'ils sont ténus :

- Les études faites jusqu'ici sur les mégacaryocytes sont purement morphologiques. Parmi les auteurs qui ont étudié la moelle osseuse des urémiques chroniques, certains (104 bis-105) ne mentionnent même pas ces éléments. WRIGHT (140), DOBNECKE (36), LAFRAY (73) disaient avoir observé des anomalies de la fragmentation des mégacaryocytes d'une part, une diminution du nombre des mégacaryocytes "fonctionnels", c'est à dire capable de fournir des plaquettes, d'autre part.

CAHILLANE (21) n'a pas trouvé d'anomalies des mégacaryocytes sur les 5 étalements de moelle qu'il a étudiés, TRIANTAPAYLOPOULOS (35) sur un étalement, LEVIN et GREGORY (82) sur 20 étalements, CALLEN et LILARZI (22) disent avoir noté une augmentation du nombre des mégacaryocytes dans la moelle des insuffisants rénaux.

L'absence d'étude fonctionnelle et d'expériences comparables à celles qui ont été menées pour expliquer l'anémie des urémiques est due essentiellement à l'impossibilité où l'on était jusqu'à ces dernières années de mener à bien une étude poussée des fonctions plaquettaires.

Les seuls arguments que l'on puisse retenir finalement sont les expériences biologiques prouvant l'atteinte du granulomère qu'il n'est pas possible de rattacher simplement à la toxicité de l'urée (JOHNSON (60), CAHILLANE (21) et coll.)

Y-a-t-il des arguments cliniques ou expérimentaux qui seraient capables d'apporter la preuve d'une insuffisance de la production plaquettaire par la moelle osseuse ?

Arguments cliniques

Il faudrait vérifier que la notion d'insuffisance médullaire relative s'applique non seulement aux érythroblastes mais encore aux mégacaryocytes : un nombre absolu normal, voire même modérément augmenté de mégacaryocytes est insuffisant si la fonction hémostatique des plaquettes n'est pas assurée.

Arguments expérimentaux

1) Il faudrait observer l'effet de l'urée sur les mégacaryocytes d'une culture de moelle. Si leur aptitude à former des plaquettes était diminuée ou retardée, on serait alors en droit de penser que les mégacaryocytes des malades sont atteints.

2) Il faudrait appliquer à la lignée plaquettaire l'expérience faite par ARDAILLOU, NAJIBAN, ALTMAN et RICHEL pour la lignée rouge.

Cette expérience consisterait à néphrectomiser des rats dont on ferait 2 lots. Le premier serait uniquement néphrectomisé. Le second subirait en outre une greffe intra-péritonéale du tissu enlevé. Si les fonctions hémostatiques plaquettaires étaient altérées dans le premier et normales dans le second, on pourrait conclure à l'existence d'un facteur rénal régulateur de la formation plaquettaire hémostatique.

La négativité de ces arguments nous ramènerait au contraire à la notion de toxicité de l'urée pour les seuls éléments périphériques.

Quoiqu'il en soit nous estimons que pour faire progresser ce problème toutes les explorations des plaquettes au cours de l'insuffisance rénale chronique devraient être menées parallèlement sur deux échantillons de plaquettes.

D'une part l'étude des plaquettes d'un malade, d'autre part l'étude de plaquettes d'un sujet normal mises en suspension dans une solution d'urée.

Cette étude comparative devant être menée aussi bien pour les explorations morphologiques (étude des plaquettes au microscope électronique) que fonctionnelle (APS et autres tests d'hémostase - respiration plaquettaire (52) durée de vie; ou chimiques (concernant les phospholipides).

L'intérêt de ces explorations serait de parvenir à infirmer ou à préciser la notion de "rôle du rein normal dans la régulation de la thrombocytopoïèse", que l'on ne peut manquer d'évoquer à la fin de ce travail sur les plaquettes altérées de malades dont les reins sont insuffisants.

Ce rôle s'intégrerait dans celui plus vaste de "régulation de l'hématopoïèse", tryptique dont un élément est désormais acquis sinon précisé dans le détail, celui du rein normal dans la régulation de l'érythropoïèse (118-87-8-102-108-74-103-69).

Sur l'interprétation des autres troubles de l'hémostase et de la coagulation observés chez les insuffisants rénaux chroniques nous serons brefs. Ils sont en effet à la limite de notre sujet.

1) Elévation du taux du fibrinogène

Aucune explication n'en a été proposée par les auteurs qui se sont contentés de la constater. Il va de

soi que la cause habituelle de l'hyperfibrinémie, l'inflammation, est parfois en cause, en particulier au cours de l'évolution de certaines glomérulonéphrites subaiguës. Mais il est incontestablement des cas, où il n'y a aucun signe clinique d'inflammation, où la vitesse de sédimentation globulaire est normale, le taux des alpha deux globulines sériques également et où existe une franche augmentation du taux du fibrinogène.

2) Allongement du temps de thrombine

Hormis les cas où le malade avant l'examen a reçu de l'héparine l'interprétation d'un allongement du temps de thrombine est délicat.

- Il est parfois possible de mettre en évidence un anticoagulant circulant du type de l'héparine, ou antithrombine III. Von KAULLA (-66-67), CETINGIL (27), CONLEY (3), MORIAU et HASURE (97-98-99-100-101) ont pu mettre en évidence une activité "héparinoïde" chez les malades ou les animaux d'expérience qu'ils étudiaient.

Lorsque cet anticoagulant circulant n'est pas retrouvé, le taux du fibrinogène étant normal ou élevé il faut penser soit comme le faisaient ALAGILLE et SCULIER à propos de malades hépatiques (3) à une carence en un hypothétique cofacteur de la thrombine soit surtout à une altération qualitative du fibrinogène chez les urémiques. On peut encore imaginer du fait du rôle nocif de l'urée pour les monomères de fibrine que l'élaboration de la fibrine est altérée (75).

3) Le caractère normal du taux des cofacteurs de la prothrombine

Il est pas absolument constant même chez des malades indemnes de toute affection hépatique. On peut expliquer de 2 façons l'abaissement modéré qu'il est possible d'observer :

Deuxième PARTIE

VALEUR DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE

A- VALEUR DIAGNOSTIQUE DES PERTURBATIONS OBSERVEES

Ces troubles fonctionnels plaquettaires, cette "thrombocytopathie acquise" ont suffisamment de caractère pour avoir une valeur diagnostique.

Que le tableau biologique soit complet (allongement du temps de saignement, trouble de l'adhésivité ou de l'agréabilité, altération de la consommation de prothrombine, allongement du temps de thrombine, élévation du fibrinogène et du facteur VIII) ou qu'il se résume à une atteinte isolée de l'activité du facteur 3 plaquettaire il prend toute sa valeur lorsqu'on le place dans le contexte clinique : gingivorragies ou ecchymoses chez un malade atteint d'une néphropathie urémique.

Il semble même possible que la constatation d'un tel tableau biologique fasse rechercher une insuffisance rénale. Cette opportunité est cependant très rare.

L'intérêt diagnostique de ces perturbations est surtout de permettre la réponse aux questions suivantes :

- Un urémique saigne. Est-ce uniquement son affection rénale qui est la cause des hémorragies ? ou une autre étiologie peut-elle être retrouvée ?

A titre d'exemple un taux de prothrombine inférieur à 50 % permet à tout coup d'éliminer la responsabilité de la néphropathie; des signes de fibrinolyse, également.

- Chez un urémique, le bilan d'hémostase permet-il d'orienter le diagnostic de la néphropathie ?

En dehors des néphropathies spécifiques, il n'est que les néphropathies vasculaires qui pourraient être reconnues grâce à l'allongement du temps de saignement ou à une fragilité vasculaire. Nous avons vu que ceci est loin d'être catégorique.

- Tel malade porteur d'une néphropathie peut-il subir une biopsie rénale, une intervention chirurgicale si minime soit-elle (amygdalectomie; extraction dentaire) ou un traitement anticoagulant ?

La constatation d'une APS basse n'est pas une contre-indication formelle. Elle permet cependant de prendre les moyens thérapeutiques préventifs et de rassembler à l'avance les éléments de traitement d'une éventuelle hémorragie.

B- LA VALEUR PRONOSTIQUE

Nous avons vu que l'existence d'une activité plaquet-

taire du sérum abaissée témoigne d'une azotémie élevée; mais aussi que les points sont dispersés sur la courbe et que pour un même taux d'urée, l'APS peut être plus ou moins haute.

En pratique nous avons observé que la survie des malades dont l'APS est inférieure à 10 se compte en semaines, voire en jours. Alors qu'avec une APS supérieure à 10, même si l'azotémie est élevée et à condition que l'insuffisance rénale soit stabilisée, le malade peut survivre plusieurs mois ou années.

Un important allongement du temps de saignement, un fort indice de fragilité capillaire, un grand allongement du temps de thrombine, sont avec l'altération de l'APS les trois signes biologiques qui nous ont paru avoir la valeur pronostique la plus défavorable.

CHAPITRE VIILE TRAITEMENT DES
HEMORRAGIES DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUELES MOYENS THERAPEUTIQUESA- Moyens thérapeutiques apportant du F 3 P ou améliorant l'activité du F 3 P

1) Les transfusions de plaquettes fraîches sont incontestablement d'une très grande efficacité. Cette efficacité a été démontrée biologiquement par NORLAU (101). Mais elles sont d'une efficacité peu durable, et surtout elles nécessitent une préparation assez longue à partir de 2 litres de sang frais. On ne saurait y avoir recours sans avoir à faire à une thrombopénie majeure.

2) Les transfusions de sang frais prélevé sur matériel siliconé semblent avoir un effet pratiquement comparable et tout aussi durable. Elles apportent des plaquettes intactes encore capables d'adhésivité mais surtout du facteur 3. Elles ont en outre l'avantage de compenser la spolia-

tion sanguine : elles ont pourtant l'inconvénient de nécessiter plusieurs heures pour leur obtention puisque le prélèvement doit être de très peu antérieur à la transfusion. Nous avons obtenu avec le sang prélevé de cette manière des résultats excellents voire spectaculaire chez une patiente qu'aucun moyen médical ou chirurgical ne parvint à guérir de ses hémorragies. Celles-ci ne cessèrent qu'en cours de perfusion de sang frais prélevé sur matériel siliconé.

3) L'ACTH et les dérivés de la cortisone.

Il a été démontré qu'ils étaient capables d'augmenter l'activité du F 3 P, sans modifier le nombre des plaquettes (136). Le mécanisme n'est pas précisé. La dose de prednisone prescrite par CHENEY et BONNIN (28) est de 40 mg par jour. Les inconvénients de ces médicaments sont les mêmes qu'aillieurs. L'insuffisance rénale qui est en principe une contreindication à leur usage, passe parfois au second plan après une hémorragie grave.

4) Calcium

Si l'on se réfère au travail de HOPWIEZ et coll.(55) l'adjonction de Ca devrait améliorer la fonction F 3 P.

B- Moyens thérapeutiques visant à lutter contre l'allongement du temps de thrombine.

Les auteurs qui ont décrit l'existence d'un anticoagulant circulant ont proposé lorsqu'il existe l'administration de sulfate de protamine afin de le neutraliser. La dose à utiliser n'est précisée par personne. Il est raisonnable de penser qu'il faut commencer par injecter dans une veine 1 ml de sulfate de protamine ; cette dose pouvant être renouvelée sans aucun danger 30 minutes après en cas de persistance des hémorragies.

C- Moyens thérapeutiques visant à l'amélioration du temps endothélio-plaquettaire de l'hémostase

Ce sont :

- la vitamine PP
- le 141 MD (Dicynone^{*}) dont le pouvoir de restauration capillaire est bien connu. MIGNÉ, DEB DIEM et RABY (Xème congrès de la Société Européenne d'Hématologie) ont démontré qu'il agissait principalement en corrigeant le défaut d'adhésivité plaquettaire.

La dose quotidienne à administrer est de :

- 0,250 grammes par voie intraveineuse (à renouveler éventuellement)
- ou - 4 comprimés de 0,250 g par jour pendant 4 à 10 jours

D- Moyens thérapeutiques divers

Le bain artificiel et la dialyse péritonéale jouent un rôle modeste mais certain dans l'amélioration des fonctions hémostatiques. Ce rôle est entretenu par la périodicité des hémodialyses. Aucun des 20 malades soumis à l'hémodialyse que nous avons pu examiner dans le service du Professeur TREGER (133) n'avait présenté d'hémorragie notable depuis que leur traitement était entrepris;

La transplantation rénale

Réalise incontestablement le traitement curatif complet et définitif des troubles de l'hémostase des insuffisants rénaux chroniques. CASTALDI et coll. (24) l'ont démontré chez un malade; HORIAU (101) chez 6 malades; Von KUHLI et coll. (56) chez 20 malades.

Ces derniers auteurs ont en outre souligné que les phénomènes de rejet quelque soit leur intensité, s'accompagnaient d'une nouvelle altération des fonctions plaquettaires, capable de disparaître après l'édation de la crise.

Toutes les thérapeutiques non spécifiques
 utilisables pour traiter une hémorragie chez un sujet normal
 peuvent également être éventuellement mises en jeu.

LES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

A- Si le malade a présenté d'importantes hémorragies
viscérales (hématomèses) ou un épistaxis grave

Plutôt qu'une transfusion de plaquettes,
 il faut avoir recours aux transfusions de sang frais prélevé
 sur matériel siliconé. Dans l'attente de ce sang et à titre
 compensateur on peut utiliser du sang conservé. S'il faut
 utiliser des solutions, on préférera s'abstenir de solutions ma-
 cro-moléculaires susceptibles d'altérer plus encore le fac-
 teur 3 plaquettaire.

La corticothérapie trouve peut être son
 indication dans certains de ces syndromes hémorragiques.

CHENEY et BONNIN (28) ont obtenu avec cette thérapie-
 tique l'arrêt total des hémorragies et l'amélioration du test
 de PPF en quelques jours.

Il n'en reste pas moins que cette méthode doit être
 gardée pour tous les cas d'échec des transfusions.

Si le bilan biologique démontre un al-
 longement du temps de thrombine, et à plus forte raison la
 présence d'un anticoagulant du type de l'héparine, il faut
 administrer, si l'on en a, MORIAU et MASURE du sulfate de
 protamine.

B- Si le malade n'a présenté que des hémorragiques
minimes (épistaxis de petite importance, gingivorragies, purpura).

Il faut avoir recours aux drogues visant à l'amélioration du temps endothélic plaquettaire de l'hémostase.

C- Si le malade n'a présenté aucune hémorragie mais présente d'importantes altérations biologiques, il peut être nécessaire d'utiliser chez lui à titre préventif les moyens dont nous avons déjà parlé. Ceci en particulier lorsqu'il est prévu pour lui un programme d'hémodialyse périodique ou de transplantation, ou plus simplement une intervention chirurgicale même bénigne.

Il semble ainsi souhaitable d'administrer systématiquement pendant 4 jours du 141 MD aux malades qui vont subir une ponction - biopsie du rein, s'ils présentent une altération même discrète de leurs fonctions rénales et plaquettaires.

D- Si le malade ne présente que de discrètes altérations des fonctions plaquettaires ($\frac{1}{3}$ de l'APS supérieur à 10, consommation de prothrombine normale, temps de thrombine normal,) il n'est pas nécessaire de le traiter.

E- Il est bien entendu que les hémorragies observées chez des insuffisants rénaux atteints de néphropathies spécifiques (Luxus-plasmocytose maligne par exemple) peuvent nécessiter d'autres moyens thérapeutiques que nous n'envisagerons pas ici.

C O N C L U S I O N S

Ce travail expose les résultats de l'étude de 100 bilans d'hémostase réalisés chez 80 patients atteints de diverses néphropathies et de tous les degrés d'insuffisance rénale chronique.

1- Les urémiques saignent à la phase avancée de leur maladie. La fréquence et les diverses localisations hémorragiques sont étudiées.

2- On explique mal pourquoi certains urémiques saignent et d'autres non : les perturbations biologiques présentées par les uns et les autres sont en effet semblables. Elles sont groupées dans un "bilan d'hémostase type" et se résument à des troubles plaquettaires qualitatifs.

3- L'étude est centrée sur le facteur 3 plaquettaire, constituant de la thromboplastine ou prothrombinase endogène.

L'activité de ce facteur est mesurée ici par le test d'activité plaquettaire du sérum d'ALAGILLE et SOUTIER. Il est démontré qu'il existe une relation linéaire de type exponentiel entre le degré de l'insuffisance rénale et l'altération de l'activité du facteur 3 plaquettaire.

4- La signification de cette relation est discutée à la lumière des autres tests de coagulation et des données de la littérature. Il n'est pas encore possible de dire si les plaquettes sont altérées exclusivement par l'urée plasmatique ou si elles sont déjà modifiées au moment de leur production par les mégacaryocytes.

5- Cette dernière hypothèse et celle d'une éventuelle "insuffisance mégacaryocytaire relative" permettraient d'évoquer la carence d'une "thrombocytopoïétine" d'origine rénale. L'existence de celle-ci, identique aux facteurs érythropoïétiques ou différente d'eux, reste entièrement à démontrer.

6- Le traitement principal des hémorragies des brig-thiques consiste d'abord à apporter des plaquettes normales par transfusion de sang frais prélevé sur verrerie siliconée (plutôt que par transfusions de concentrés plaquettaires); ensuite à prescrire des drogues visant à améliorer l'adhésivité plaquettaire.

Le Président de la Thèse

Y. MAZURE

Vu et permis d'imprimer
Grenoble, le 29 Mai 1966
Le Recteur, président du
Conseil de l'université

Vu, le Doyen,

J. ROGET

M. NIVEAU

T A B L E D E S M A T I E R E S

ABREVIATIONS

INTRODUCTION

	1
<u>I- CONCEPTION ACTUELLE DE L'HEMOSTASE ET DE LA COAGULATION</u>	7
Schéma de la coagulation	9
Morphologie des plaquettes normales	10
Propriétés et fonctions plaquettaires	11
Chronologie des phénomènes qui provoquent l'arrêt d'une hémorragie	14
Etude d'exploration de la thromboplastinofomation	16
<u>II- CHOIX DES MALADES. METHODES D'EXAMEN</u>	19
Choix des malades	20
Méthodes d'examen	23
Test d'activité plaquettaire du sérum (APS)	26
<u>III- FREQUENCE ET LIEU DES HEMORRAGIES</u>	32
<u>IV- ANALYSES DES RESULTATS</u>	35
Fragilité vasculaire	35
Temps de saignement	35
Numération des plaquettes	35
Consommation de prothrombine	36
Activité plaquettaire du sérum	36
Thromboelastogramme	41
Prothrombine et cofacteurs	41
Facteur antihémophilique A	42
Taux de fibrinogène	42
Temps de thrombine	42

V- CRITIQUE DES RESULTATS

<u>Temps endothélioplaquettaire</u>	43
Fragilité vasculaire	43
Temps de saignement	44
Facteur contact	46
Adhésivité	46
Agrégabilité	47
Numération des plaquettes	48
<u>Thromboplastinofornation</u>	
Consommation de prothrombine	51
Activité plaquettaire du sérum	53
Facteur Antihémophilique A	55
Facteur Antihémophilique B	55
Proaccélérine	57
Facteur STUART	57
<u>Autres explorations</u>	
Prothrombine vraie et proconvertine	58
Fibrinogène	58
Fibrinolyse	59
Thromboelastogramme	59
Temps de thrombine	60
Temps de coagulation	62
Temps de HOWELL	62
Retraction du caillot	62
Résumé : Bilan d'hémostase type de l'insuffisant rénal chronique	62

VI- EXPLICATION ET VALEUR DES RESULTATS

A- EXPLICATION DES ANOMALIES DU BILAN D'HEMOSTASE	66
<u>Troubles plaquettaires</u>	66
Nature de la néphropathie	66
Durée de l'évolution de l'IR	68
Acidose	69
Modifications ioniques	70
Anémie	70
Azotémie. Effets de l'urée sur les plaquettes	72

- augmentation	73
- soustraction	73
- action sur la membrane ou sur le F 3 P	76
- modifications du F 3 P	80
Hypothèses sur le rôle du rein dans la régulation de la thrombocytopoïèse	82
<u>Autres troubles de l'hémostase et de la coagulation</u>	86
Fibrinogène	86
Temps de thrombine	87
Cofacteurs de la prothrombine	87
Facteurs antihémophiliques	88
 B- VALEUR DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DE CES ANOMALIES	89
Valeur diagnostique	89
Valeur pronostique	90
 VII- <u>TRAITEMENT</u>	92
Moyens thérapeutiques	92
Indications	95
 <u>CONCLUSIONS</u>	97

B I B L I O G R A P H I E

Nous ne citerons ici que les écrits que nous avons effectivement lus.

- 1 - Abe T. (1965) : Fibrinolytic conditions in patients of internal medicine particularly of néphropathies.
Acta Haematologica Japonica. 28 , 345.
- 2 - Alagille D. et Soulier J. P. (1957) : Le test d'activité plaquettaire du sérum.
Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques. 2 , 231.
- 3 - Alagille D. et Soulier J. P. (1957) : Etude du "temps de thrombine" chez les hépatiques.
Revue Internationale d'Hépatologie. 7 , 1.
- 4 - Alexander B. (1960) : Cité par Cheney et Bonnin (28).
- 5 - Alexeieff G. (1937) : La moelle osseuse des Brightiques.
Le Sang. 11 , 972.
- 6 - Allen A. C. (1962) : The kidney, 2^d édition, p. 99, Grune and Stratton, New York.

- 7 - Altschuller G., Marcus A. J., Ullman H. L. (1960) : Platelets and platelet phosphatides in uremia (Proceedings of American Society of Hematology ; second annual. meeting).
Blood, 15 , 429.
- 8 - Ardailou R., Najean Y., Altman J; et Richet G. (1960) : L'érythropoïèse chez les rats néphrectomisés et porteurs d'une auto-greffe rénale.
Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques. 5 , 189.
- 9 - Ballerini G., La Paglia S., Punturieri E. (1964) : Hemorrhagic tendency in acute and chronic hyperazotemia.
Archivio di Patologia e Clinica Medica. 41 , 352.
- 10 - Ballerini G., La Paglia S., Padovan Q., Punturieri E. (1964) : Thromboelastographic findings in the course of chronic hyperazotemia.
Arcispedale S. Anna di Ferrara. 17 , 939.
- 11 - Bayer N. C., Donn B. H., Seeto I. L. F., Lewis J. H. (1966) : Platelet adhesiveness and other test in uremia.
Federation Proceedings. 25 , 554.
- 12 - Beltz (1922) : Klinische Wochenschrift. 3.
- 13 - Bennike T., Grandjean C. (1956) : Hemorrhagic diathésis in poliomyelitis.
Acta medica scandinavica. 155 , 225.
- 14 - Bernard J., et Najéan Y. (1960) : L'insuffisance médullaire relative.
Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques. 5 , 129.
- 15 - Bigelow F. S. (1954) : Serotonin activity in blood.
Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 43 , 739.
- 16 - Bonechi I. (1964) : Ultrastructural alterations of platelets in uremic thrombopathy.
Bolletino della Societa medico-chirurgicale de Pisa. 32 , 342.
- 17 - Bonnin J. A. and Cheney K. (1961) : The P.T.F. test. An improved method for the estimation of platelet thromboplastic function.
British Journal of Haematology. 7 , 512.
- 18 - Brain M. C., Dacie J. V. and Hourihane D.O.B. (1962) : Microangiopathic haemolytic anæmia : the possible role of vascular lesions in pathogenesis.
British Journal of Haematology. 8 , 358.
- 19 - Bright R. (1836) : Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine.
Guys's Hospital Reports. 1 , 338.

- 20 - Brown N., Tomsykoski A. J. and Stevens R. C. (1953) : Mediastinal hemorrhage secondary to uremia.
American Journal of Medicine. 15 , 588.
- 21 - Cahalane S. F., Johnson S. A., Monto R. W. and Caldwell M. J. (1958) : Acquired thrombocytopathy. Observations on the coagulations defect in uremia.
American Journal of Clinical Pathology. 30 , 507.
- 22 - Callen I. R. and Limarzi L. R. (1950) : Blood and bone marrow studies in renal disease.
American Journal of Clinical Pathology. 20 , 3.
- 23 - Carnot, Rathery et Dumont (1912) : Syndrome hémorragique urémique.
Bulletins et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. 64.
- 24 - Castaldi P.A., Rozemberg M. B., Stewart J. H. (1966) : The bleeding disorders in uremia. A qualitative platelet defect.
Lancet. 2 , 66.
- 25 - Castellanos H. (1964) : Alteraciones en la hemostasia en la uremia crónica.
La Prensa Medica Argentina. 51 , 24.
- 26 - Casal P., IZARN P. (1950) : Intérêt de la microscopie en contraste de phases pour la numération des plaquettes et des réticulocytes.
Annales de Biologie Clinique. 8 , 620.
- 27 - Cetingil A. L., Ulutin O. N., Karaca M. (1959) : Heparin-like anticoagulant occuring in association with chronic nephritis.
British Medical Journal. 11 , 38.
- 28 - Cheney K. and Bonnin J. A. (1962) : Haemorrhage, platelet dysfunction and other coagulation defects in uremia.
British Journal of Haematology. 8 , 215.
- 29 - Cocconi G. (1965) : Il difetto emostatico nell'uremia.
Minerva nefrologica. 12 , 153.
- 30 - Cocconi G. (1965) : Blood platelet independant mechanismo of hemostatic insufficiency in uremia.
Minerva Medica. 56 , 278.
- 31 - Conley C. L., Rathburn H. K., Morse W. E., Robinson J. E. (1948) : Circulating anticoagulant as a cause of hemorrhagic diathesis in man.
Bull. of The Johns Hopkins Hospital. 83 , 288.
- 32 - Davidson L. B. (1937) : Classification and treatment of the purpura.
Proceedings of the Royal Society of Medicine. 30 , 715.

- 33 - Del Bono N., Pasero G. (1957) : La sindrome emorragica delle nefropatie mediche. L'utilizzazione della protrombina nell'insufficienza renale grave. *Minerva Nefrologica.* 4, 59.
- 34 - Del Bono N., Bonechi I., Rossi F. (1957) : La sindrome emorragica delle nefropatie mediche. La funzionalità piastrinica nelle glomerulonefrite. *Minerva Nefrologica.* 4, 61.
- 35 - Demetrios C., Triantaphyllopoulos D. C. (1957) : Studies on a case of thrombocytopathy. Experimental findings on the nature of the platelet defect. *Canadian Medical Association Journal.* 77, 122.
- 36 - Doenecke F. (1932) : Uber das Verhalten der Blutplättchen bei echter urämie. *Zentralblatt für innere Medicin.* 53, 580.
- 37 - Donner C., Neuwirtova R. (1960) : The hemostatic defect of acute and chronic uremia. *Thrombosis Diathesis Haemorrhagica.* 5, 319.
- 38 - Egeberg O. (1962) : Blood coagulation in renal failure. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigations.* 14, 163.
- 39 - Favre-Gilly J., Durand J. (1950) : De l'existence d'un purpura thrombocytopénique hémorragique au cours de la néphrite azotémique. *Le Sang.* 21, 755.
- 40 - Favre-Gilly J., Thouverez J. P. et Belleville J. (1963) : Le temps de thrombine ; son intérêt dans le bilan de coagulation. *Hémostase.* 3, 351.
- 41 - Felici W., Bachetta V. (1958) : Studio emocoagulativo nelle nefropatie iperazotemiche del bambino. *Haematologica Archivio.* 43, 1063.
- 42 - Felici W., Bachetta V., Grilli R. (1958) : Alcuni aspetti del meccanismo emocoagulativo nelle nefropatie. *Minerva Pediatrica.* 10, 1508.
- 43 - Fishberg A. M. (1954) : Hypertension and nephritis. p. 214, Lea and Febiger, Philadelphia.
- 44 - Geiger T., Rath C. E. and Sander J. M. (1960) : Evidence for a qualitative platelet defect in uremia. *Blood.* 3, 428.
- 45 - Georgatsos J. G., Hussey C. V. et Quick A. J. (1955) : Nature and action of a new clotting factor obtained from erythrocytes. *American Journal of Physiology.* 131, 30.

- 46 - Gross R., Nieth H. and Mammé E. (1958) : Blutungsbereitschaft und gerinnungsstörungen bei urämie.
Klinische Wochenschrift. 36 , 107.
- 47 - Guild W. R., Braxy G. and Merrill J. P. (1957) : Hemopericardium with cardiac tamponade in chronic uremia.
New England Journal of Medicine. 257 , 230.
- 48 - Hamburger J., Richet G., Crosnier J., Antoine B., Ducrot H., Funck-Brentano J. L., Méry J. P., De Montera H. (1966) : Néphrologie, 2 volumes
Editions Médicales Flammarion, Paris.
- 49 - Hardway R. M., Mac Kay D., Williams J. H. (1954) : Lower nephron nephrosis (ischemic nephrosis) with special reference to hemorrhagic diathesis following incompatible blood transfusion reaction.
American Journal of Surgery. 87 , 41.
- 50 - Hellem A. J., Odegaard A. E. and Skälhegg B. A. (1964) : Platelet adhesiveness in chronic renal failure.
Xth Congress of the International Society of Hematology.
- 51 - Hirose K. (1962) : Studies on the mechanism of bleeding tendency in uremia. Clinical and experimental studies.
Acta Haematologica Japonica. 25 , 100.
- 52 - Hollard D. et Servoz-Gavin M. (1964) : Etude de la respiration plaquettaire par mesure rapide et sensible de la consommation d'oxygène.
Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques. 9 , 1078.
- 53 - Holmes J. H., Nakamoto S. and Sawyer K. C. Jr. (1958) : Changes in blood composition before and after dialysis with the Kolff twin-coil kidney.
Transactions of the American Society of Artificial Internal Organs. 4 , 16.
- 54 - Hopper J. J. Jr. and Partridge J. W. (1958) : Anuria and oliguria ; revue of symptoms, pathologic physiology and mortality rates.
California Medicine. 72 , 415.
- 55 - Horowitz H. I., Cohen B. D., Martinez P., Papayoanou M. F. (1966) : Defective ADP induced platelet Factor 3 activation in uremia.
9th annual meeting of the American Society of Haematology, Blood. 28 , 1015.
- 56 - Hule V. (1958) : Porucha sráženi krve při selhání.
Vnitřní Lekarství. 4 , 441.
- 57 - Inceman S., Unugur A., Aran M. (1960) : Bleeding Tendency in uremia (thrombocytopenia uremica).
Turk Tip. Cemiyeti Mecmuasi. 26 , 458.
- 58 - Inceman S., Unugur A., Aran M. (1962) : Bleeding Tendency in uremia (thrombocytopenia uremica).
New Istanbul Contribution to Clinical Science. 5 , 43.

- 59 - Jaffé R. H., Laing D. R. (1934) : Changes of digestive tract in uremia. A pathologic anatomic study.
Archives of Internal Medicine. 53 , 851.
- 60 - Johnson S. A. (1958) : Mechanisme of coagulation when platelet factor 3 activity is reduced. Proceedings of the 7th Congress of the International Society of haematology. Rome. Grune and Stratton, New York 1960, 2 , 804.
- 61 - Josso F. (1963) : L'atteinte du temps de saignement en pathologie rénale. Nouvelle Revue Française d'Hématologie. 3 , 334.
- 62 - Josso F. (1965) : Communication personnelle.
- 63 - Juskowa J. (1964) : Preliminary studies of the blood coagulation system in uremia.
Polskie Archiwum Medycyny Weunetrznej. 34 , 1183.
- 64 - Kasanen A., Heikinheimo R., Forsström J. (1963) : Hemostatic defect and anemia in uremic patients with and without abuse of phenacetin.
Annales Medicinal Internal Fenniaé. 52 , 97.
- 65 - Von Kaulla K. N., Von Kaulla E., Wasantapruk S., Marchioro T. L., Starzl T.E. (1966) : Blood coagulation in uremic patients before and after hemodialysis and transplantation of the kidney.
Archives of Surgery, 92 , 184.
- 66 - Von Kaulla K. N. and Von Kaulla E. (1964) : Thrombin generation and anti-thrombin III activity in homotransplantations of the human kidney.
Proceedings of the 10th Congress of the Internal Society of Haematology (Stockolm) Abstract G. 35.
- 67 - Von Kaulla K. N. : Cité par Nakamoto S. et Kolff W. J. (104).
- 68 - Mc Kay D. (1966) : Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease.
Harper et Row 1 vol.
- 69 - Kaye M. (1958) : Anemia associated with renal disease.
Journal of laboratory and clinical Medicine. 52 , 83.
- 70 - Kendall A. G., Lowenstein L., Morgen R. O. (1961) : The hemorrhagic diathesis in renal disease (with spécial reference to acute uremia).
The Canadian Medical Association Journal. 85 , 405.
- 71 - Kolodié L. (1966) : Intérêt clinique et physiopathologique de la fibrinolyse médicale.
Thèse Grenoble.
- 72 - Kuhlback B. (1957) : Bleeding tendency in chronic renal failure.
Acta Medica Scandinavica. 157 , 173.

- 73 - Laffay R. (1959) : Contribution à l'étude des troubles de la coagulation sanguine dans les hémorragies des néphrites azotémiques.
Thèse, Lyon.
- 74 - Lagrue G., Boivin P. et Branellec A. (1960) : Activité érythropoïétique d'un extrait rénal.
Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques. 5, 816.
- 75 - Laki K. and Lorand L. (1948) : On the solubility of fibrin clots.
Science. 108.
- 76 - Larrain C., Adelson E. (1956) : The hemostatic defect of uremia. Clinical investigations of three patients with post traumatic renal insufficiency.
Blood. 11, 1059.
- 77 - Larrain C., Langdell R. D. (1956) : The hemostatic defect of uremia. Investigation of dogs with experimentally produced acute urinary retention.
Blood. 11, 1067.
- 78 - Launois J. E. (1886) : Contribution à l'étude des hémorragies dans les néphrites.
Thèse, Paris.
- 79 - Lawson L. J., Crawford N., Dawson Edwards P. and Blainey J. D. (1965) : Platelet destruction and serotonin release during haemodialysis.
Proceedings of the European dialysis and Transplant Association. 2, 63.
- 80 - Lemot C. : Thèse Grenoble 1967 (en préparation).
- 81 - Levin W. C., Gregory L., Tsai H. and Gregory R. (1950) : Effects of azotemia on marrow activity.
Journal of laboratory and clinical Medicine. 36, 954.
- 82 - Levin W. C., Gregory L. (1952) : Hematological effect of uremia.
South Medical Journal. 45, 121.
- 83 - Lewis J. H., Zucker M. B., Ferguson J. H. (1956) : Bleeding tendency in uremia.
Journal of Haematology. 11, 1073.
- 84 - Loeper M. et Perreau (1939)
Le Sang. 113.
- 85 - Loeper M., Leuret G. (1940) : La forme vasculaire et hémorragique de l'urémie et son traitement.
La Presse Médicale. 48, 809.
- 86 - Lowenstein L., Bain B., Brunton L., Dossitor J. (1958) : Hemorrhagic syndrome in acute renal failure, vol. 2, p. 907.
Proceedings of the VII International Congress. International Society of Hématology. Grune and Stratton. New York.

- 87 - Mantz J. M., Cholevas M. et Warter J. (1960) : Etude sur l'hémopoïétine chez le rat blanc - II - Arguments en faveur de son origine rénale. Comptes-rendus des séances de la Société de Biologie. 154 , 1068.
- 87 - Markson J. L. and Rennie J. B. (1956) : The anemia of chronic renal insufficiency. Scottish Medical Journal. 1 , 816.
- 88 - Marcus A. J., Zucker M. B. (1965) : The physiology of blood platelets. Recent Biochemical, morphologic and clinical research, p. 30, Grune and Stratton, Inc. 381 park avenues South. New York.
- 89 - Marsiani M., Serravalle S. (1954) : Su alcuni rilievi emocoagulatori in varie situazioni della patologia renale. Rassegna Internazionale di clinica e terapia. 34 , 667.
- 90 - Mason E. E. (1952) : Gastro intestinal lesions occurring in uremia. Annals of Internal Medicine. 37 , 96.
- 91 - Marx R. (1963) : Zur pathogenese und therapie der thrombopathie in "therapie der hämorrhagischen diathesen" 1 vol. p. 64. F. K. Schattauer-Verlag Stuttgart.
- 92 - Marx R., Ibrom H. y Walker N. (1964) : En torno a la determinación cuantitativa de las "trombocitofilias" relativas de las superficies a efectos comparativos y la "adhesion estatica de las trombocitos" en el plasma citrado diluido, con observaciones acerca de la diatesis hemorragica en presencia de uremia. Folia Clinica Internacional - XIV - 12 , 581.
- 93 - Meriel P., Galinier F., Bierme R., Suc J. M., Combes P. F., Bonhoure J. P., Ton That Hung (1961) : A propos des perturbations de l'hémostase dans l'insuffisance rénale aiguë. Toulouse Médical. 62 , 911.
- 94 - Meroney W. H., Herndon R. F. (1954) : The management of renal insufficiency. The Journal of the American Medical Association. 155 , 877.
- 95 - Di Mezza F. (1964) : On some aspects of blood coagulation modification induced by acute uremia. Experimental research. Gazzetta Internazionale di Medicina et Chirurgia. 69 , 2089.
- 96 - Morawitz P. (1930) V. der Deutsche Pathologie Gesellschaft. 25 , 32.
- 97 - Moriau M., Masure R. (1962) : Les troubles de l'hémostase et de la coagulation sanguine au cours de l'urémie. Rôle d'un anticoagulant héparinoïde. Journal d'Urologie. 68 , 163.
- 98 - Moriau M. et Masure R. (1961) : Variation d'un héparinoïde physiologique au cours des néphropathies urémigènes. Proceedings of the Eighth Congress of the European Society of Haematology p. 438 - Vienna.

- 99 - Moriau M. (1964) : Les troubles de l'hémostase et de la coagulation sanguine au cours de l'urémie.
Revue Belge de Pathologie. 31 , 41.
- 100 - Moriau M. (1965) : Disorders of hemostasis and blood coagulation in uremia.
Revue Belge de Pathologie. 31 , 406.
- 101 - Moriau M. (1966) : Les troubles de l'hémostase et de la coagulation sanguine au cours de l'urémie - II Rôle des anomalies plaquettaires et action des hémodialyses et greffes rénales.
Pathologie Européenne. 1 , 273.
- 102 - Muirhead E. E., Jones F. and Grollman A. (1958) : The anemia of renal insufficiency as induced by bilatéral nephrectomy of the rabbit.
Journal of laboratory and Clinical Medicine. 51 , 49.
- 103 - Naets J. P. (1960) : The role of the kidney in erythropoiesis.
Journal of Clinical Investigations. 39 , 102.
- 104 - Nakamoto S. and Kolff W. J. (1964) : Hemorrhagic diathesis in uremia and the avoidance of bleeding problems during dialysis.
Annals of New York Academy of Sciences. 115 , 348.
- 104 - Neuwirtová R. (1966) : Bone Marrow findings in chronic and acute renal insufficiency.
Vnitřní lek. 12 , 559.
- 105 - Nordenson N. G. (1938) : The bone Marrow in the anemia of chronic nephritis.
Folia Hematologica. 50 , 1.
- 106 - Nowak A., Zahorska-Markiewicz (1966) : Urokinase activity and fibrinolysis in renal diseases.
Polish Medical Journal. 5 , 292.
- 107 - O'Grady J. A., Jackson (1959) : Bleeding tendency in uremia.
The Journal of the American Medical Association. 169 , 1727.
- 108 - Osnes S. (1958) : An erythropoietic factor produced in the kidney.
British Medical Journal. 6 , 1387.
- 109 - Pachter M. R., Johnson S. A., Neblett J. R. and Truant J. P. (1959) : Bleeding, platelets and macroglobulinemia.
American Journal of Clinical Pathology. 31 , 467.
- 110 - Penick G. D., Dejanov I. I., Roberts H. R., Webster W. P. (1966) : Elevation of Factor VIII in hypercoagulable states. Diffuse intravascular clotting. 1 vol., p. 39, Schattauer Verlag, Stuttgart.
- 111 - Peterman M. G. (1945) : Hemorrhagic uremia.
American Journal of diseases of children. 69 , 103.
- 112 - Raby C. (1966) : Biologie des hémorragies et des thromboses, 1 vol.
Masson Edition.

- 113 - Rath C. E., Mailliard J. A. and Schreiner G. E. (1957) : Bleeding tendency in uremia.
New England Journal of Medicine. 257 , 808.
- 114 - Ratnoff O. D. (1960) : Purpura with renal failure in "bleeding syndromes"
p. 222. 1 vol.
Ch. C. Thomas Ed., Springfield, Illinois.
- 115 - Rayer (1838) : Traité des maladies des reins.
- 116 - Rebeck J. W., Riddle J. M., Johnson S. A., Monto R. W., Sturrock R. M. (1960)
Contributions of electron microscopy to the study of platelets.
Henry Ford Hospital Medical Bulletin vol. 8 , 273.
- 117 - Richet G., Alagille D. (1957) : La protéolyse précoce au cours des anuries hémolytiques du post abortum.
Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques. 2 , 475.
- 118 - Richet G., Ardaillou R. et Najean Y. (1960) : Insuffisance rénale et érythro-poïèse. Faits cliniques et expérimentaux.
Bulletins et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. 76 , 599.
- 119 - Riesman D. (1907) : Hemorrhages in course of Bright's disease with special reference to occurrence of hemorrhagic diathesis of nephritic origin.
American Journal of Med. Science. 134 , 709.
- 119 - Sacchetti C. (1953) : Physiopathologie des érythroblastes dans l'anémie bis.
Acta Haematologica. 9 , 97.
- 120 - Salzman E. W. (1963) : Blood platelets and extracorporeal circulation.
Transfusion. 3 , 274.
- 121 - Salzman E. W., Neri L. L. (1964) : Adhesiveness of blood platelets in uremia.
Thrombosis Diathesis Haemorrhagica. 15 , 84.
- 122 - Satake K. (1964) : Blood clotting factors in renal disease.
Acta Haematologica Japonica. 26 , 767.
- 123 - Scalettar R., Rubini M. E. and Meroney W. H. (1957) : Gastro intestinal hemorrhage in uremia ; report of two cases of massive hemorrhage resulting from causes other than uremic enterocolitis.
New England Journal of Medicine. 257 , 211.
- 124 - Schreiner G. E. and Maher J. F. (1961) : Uremia. 1 vol., p. 279.
Ch. Thomas Ed., Springfield, Illinois.
- 125 - Schwartz D. (1963) : Méthodes des statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.
Editions Médicales Flammarion.

- 126 - Schoenemann (1901) : Archiv fur laryngologie und rhinologie. 12 , 437.
- 127 - Shackman R. et Perkasch I. (1964) : Gastro intestinal bleedind in Acute Renal Failure.
Proceedings of the first European Dialysis and transplant Association
p. 15.
- 128 - Soulier J. P., Larrieu M. J. (1953) : Etude analytique des temps de Quick allongés. Dosage de prothrombine de proconvestine et de proaccélérine.
Le Sang. 23 , 549.
- 129 - Stefanini M., Dameshek W. (1962) : The hemorrhagic disorders. Second edition. Volume 1.
Grune and Stratton, New York-London.
- 130 - Steigauer V. V. (1965) : The fibrinogen content and fibrinolytic activity of the blood in nephropathy of pregnant women.
Voprosy Okhrany Materinstva i Detstva. 10 , 57.
- 131 - Swann R. C. an Merril J.P. (1953) : Clinical course of acute renal failure.
Medecine. 32 , 215.
- 132 - Teschan P. E., Post R. S., Smith L. H., Abernathy R. S., Klopp E., Mondy R.L., O'Meara M. P., Rush B. F. (1955) : Post traumatic renal insufficiency in military casualties.
American Journal of Medicine. 18 , 172.
- 133 - Traeger J., Muller J. M., Cordonnier D., Moskovtchenko J. F., Laurent G., Belleville J., Thouverez J. P. (1967) : Etude des fonctions plaquettaires avant et après hémodialyse au cours de l'insuffisance rénale chronique.
En préparation pour le IVe Congrès de l'E.D.T.A.
- 134 - Vallery-Radot P. et Derot M. (1931) : Les hémorragies des Brightiques.
Gazette Médicale de France. 555.
- 135 - Verstraete M. (1959) : Troubles de la coagulation dans l'urémie. CR Symposium sur les néphropathies.
Fonds de Recherche Scientifique Médicale. 417.
- 136 - Verstraete M. (1965) : Platelet factors-Transaction of the conference held under the auspices of the international committee on haemostasis and thrombosis. p. 400.
Schattauer Ed., Stuttgart.
- 137 - Weiss H. J. and Eichelberger J. W. (1963) : Secondary thrombocytopathia.
Archives of Internal Medicine. 112 , 827.

- 138 - Wiemer P. (1931) : Das endothelsymptom.
Journal of experimental Medicine. 78 , 229.
- 139 - Willoughby M. L., Crouch S. J. (1961) : An investigation of the hemorragic tendency in renal failure.
British Journal of Haematology. 7 , 315.
- 140 - Wrigth (1910) : Cité par DOENECKE.
- 141 - Wurzel H. A. (1958) : The coagulation defects in uremia. Vol. 2, p. 1187.
Proceedings of the VIIth Congress of the International Society of Haematology. Grune and Stratton, New-York.
- 142 - Zelman S. (1954) : Fatal hemorrhage following needle biopsy in uremia.
The Journal of the American Medical Association. 154 , 997.
- 143 - Zucker M. B. (1959) : Serotonin (5 - Hydroxytryptamine). Hematologic aspects. Vol. 2., p. 214.
Progress in hematology. Grune and Stratton, New-York.

- S E R M E N T D' H I P P O C R A T E -
=====

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

