



anémies

- signes cliniques
- classification
- démarche diagnostique

Connaissances indispensables en hématologie à la fin du deuxième cycle des études médicales en France ■ CHUP - SFH (Société Française d'Hématologie), 2001

Anémies

- Connaître la durée de vie des globules rouges, des polynucléaires neutrophiles, des plaquettes.
- Enoncer le critère biologique qui, en fonction de l'âge et du sexe, définit en pratique une anémie.
- Enoncer les signes cliniques du syndrome anémique et les éléments de tolérance d'une anémie.
- Enoncer les mécanismes physiopathologiques des anémies.
- Décrire l'hémogramme et les modifications biochimiques du sang permettant de définir une anémie par hémorragie aiguë, une anémie microcytaire, une anémie macrocytaire, une anémie arégénérative, une anémie hémolytique.
- Enumérer et savoir interpréter les examens nécessaires pour préciser les mécanismes des anémies microcytaires.
- Enumérer et savoir indiquer et interpréter les examens nécessaires pour préciser les mécanismes des anémies non microcytaires et leurs étiologies.
- Conduire les investigations étiologiques devant une anémie ferriprive chez l'adulte selon l'âge et le sexe.
- Etre capable de prescrire un traitement martial per os : doses, durée, surveillance, critères d'arrêt.
- Enoncer les causes principales des anémies macrocytaires.
- Enoncer les principes du traitement de l'anémie de Biermer et d'une carence en folates.
- Connaître les indications des prescriptions des dosages de fer sérique, transferrine, ferritine.

globules rouges : caractéristiques

- **seule fonction = transport gazeux**
pigment fonctionnel = hémoglobine $\Rightarrow \begin{cases} \text{O}_2 & \text{poumons} \longrightarrow \text{tissus} \\ \text{CO}_2 & \text{tissus} \longrightarrow \text{poumons} \end{cases}$
- **durée de vie des hématies 110 ± 10 jours**
méthode d'étude : durée de vie des hématies marquées au Chrome 51
demi-vie normale : 28 ± 4 jours
- **nombreux enzymes dont le stock enzymatique s'épuise progressivement**
(GR = cellule anucléée incapable de synthèse protéique)
 - ♦ régénération des systèmes protecteurs contre agents oxydants :
glutathion réductase, méthémoglobine réductase
 - ♦ production d'énergie (ATP) à partir du glucose puisé dans le plasma
 - ♦ génération du 2-3 DPG (régulation affinité de l'Hb pour l'O₂)
- **déformabilité indispensable** (passage dans la microcirculation)
 - ♦ intégrité de la membrane
 - ♦ stock enzymatique



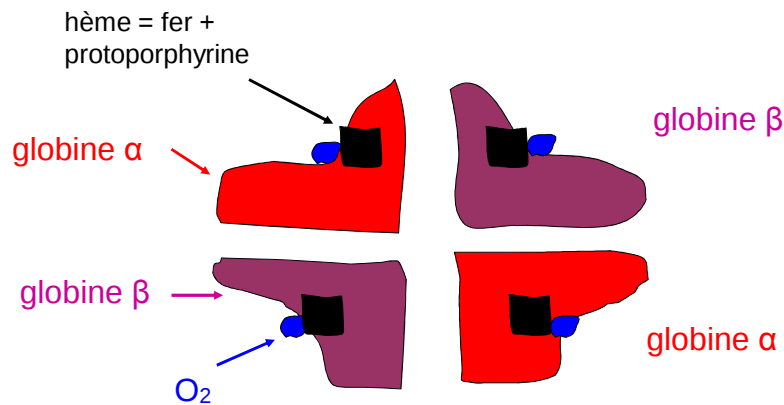
globules rouges : constituants

- ▶ hémoglobine
- ▶ stock enzymatique
- ▶ membrane



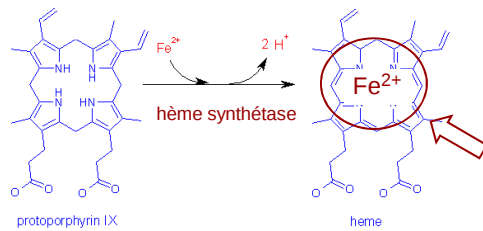
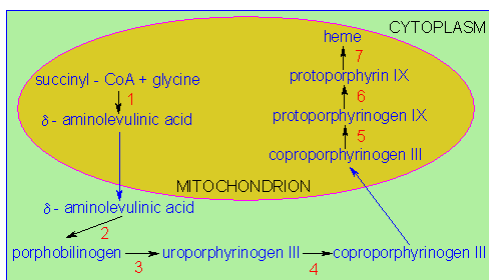
hémoglobine : structure

tétramère formé de l'union de 4 groupements prosthétiques d'hème
et de 4 chaînes polypeptidiques de globine identiques deux à deux



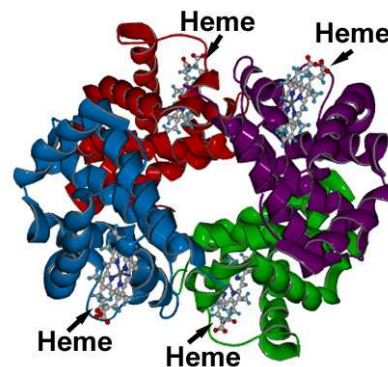
hémoglobine : structure & synthèse

synthèse de l'hème



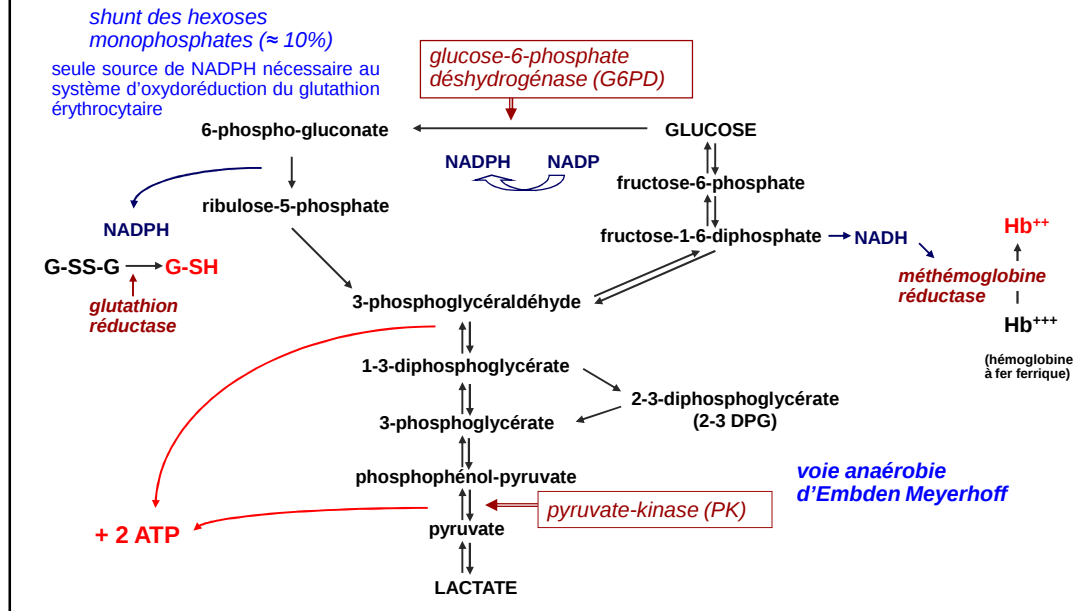
hémoglobine = tétramère

4 groupements prosthétiques d'hème
+ 4 chaînes de globine identiques deux à deux



> 1 an	Hb A	$\alpha_2\beta_2$	97%
	Hb A ₂	$\alpha_2\delta_2$	< 3%
	Hb F	$\alpha_2\gamma_2$	< 1%

métabolisme énergétique des globules rouges



membrane érythrocytaire

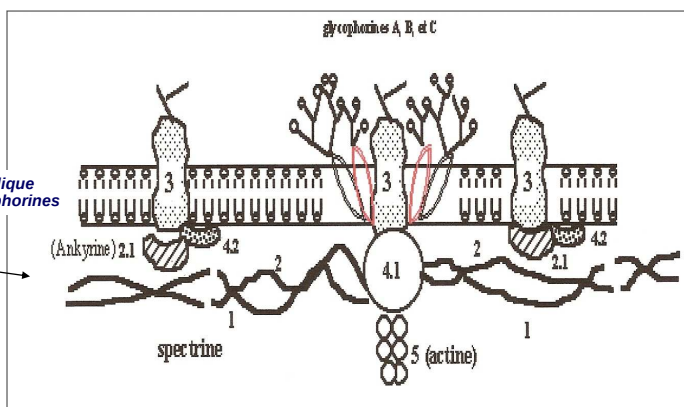
4 protéines de membrane principales :

- spectrine *
 - actine
 - protéine 4.1
 - ankyrine
- maintien de la forme discoïde et de la **déformabilité**
- amarrées à la membrane par l'intermédiaire de l'ankyrine

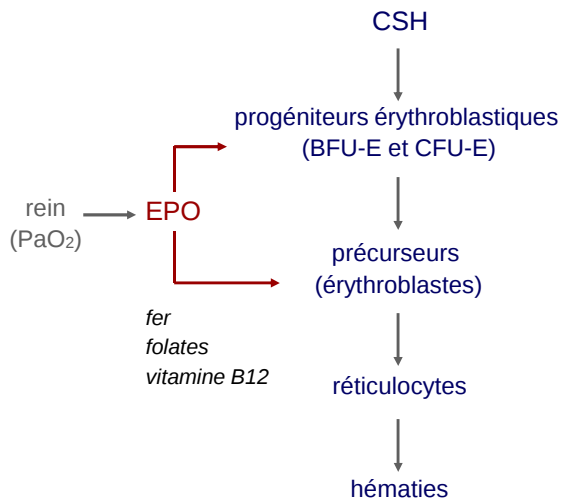
double couche lipidique
protéine 3 et glycophorines

cytosquelette

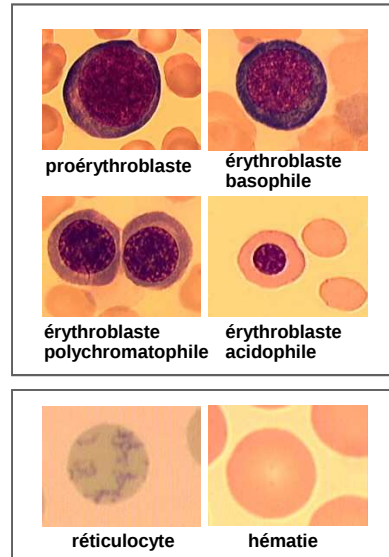
spectrine composée de 2 chaînes α et β formant des hétérodimères, réunis deux à deux pour former des tétramères attachés l'actine



érythropoïèse



EPO : érythropoïétine



anémies : mécanismes possibles

anémies non
régénératives
« centrales »

► défaut de production

- carence vitaminique (folates, vitamine B12)
- carence en fer = carence martiale
- carence en érythropoïétine (insuffisance rénale)
- anomalie de la cellule souche (syndromes myélodysplasiques)
- infiltration tumorale de la moelle osseuse (ex. leucémies)

anémies
régénératives
« périphériques »

► anomalie d'un des constituants du globule rouge

- hémoglobine
 - membrane
 - enzymes
- } anémies hémolytiques congénitales
« corpusculaires »

► hémorragie

► destruction des GR (hyperhémolyse)

- immunologique (auto-anticorps anti-GR)
- non immunologique

paramètres globulaires

- taux d'hémoglobine (Hb)
- hématocrite (Ht)
- volume globulaire moyen (VGM)
$$\text{VGM} = \frac{\text{Ht}}{\text{n GR}} \quad \text{N} = 80 \text{ à } 100 \text{ fl } (\mu^3)$$
- teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)
$$\text{TCMH} = \frac{\text{Hb}}{\text{n GR}}$$

- réticulocytes

- . hématies jeunes (24-48 h) qui gardent une certaine charge en ARN
- . coloration bleu de crésyl brillant / automates / cytométrie en flux

- ▶ meilleur indice de la production médullaire
- ▶ taux normal : $25 \text{ à } 75 \times 10^9/\text{l}$ (soit $\approx 1\%$ des hématies)



anémie : définition

anémie = diminution taux d'hémoglobine

- homme $< 130 \text{ g/l}$ (7.8 mmol/l)
- femme $< 120 \text{ g/l}$ (7.2 mmol/l)
- femme enceinte $< 110 \text{ g/l}$ (6.6 mmol/l)

* chez le nouveau-né, Hb $< 140 \text{ g/l}$

anémies : symptômes (1)

♦ pâleur

seul symptôme directement lié à la baisse du taux d'hémoglobine

⇒ coloration unguéale ? conjonctives ?

♦ manifestations fonctionnelles liées à l'hypoxie tissulaire

intensité dépendante de la rapidité d'installation de l'anémie

- ▶ asthénie
- ▶ dyspnée d'effort puis de repos
- ▶ malaise, lipothymies, vertiges, bourdonnements d'oreille
- ▶ céphalées
- ▶ palpitations, tachycardie
- ▶ souffle cardiaque fonctionnel
- ▶ décompensation ou aggravation d'une pathologie préexistante :
angor, claudication intermittente, insuffisance cardiaque, ...

anémies : symptômes (2)

♦ anémie par hémorragie de grande abondance

- ▶ malaise voire état de choc avec tachycardie, hypotension, oligurie

♦ autres symptômes plus directement en rapport avec l'étiologie de l'anémie

- ▶ ongles plats, chute des cheveux, glossite, perlèche (carence en fer)
- ▶ glossite, troubles dyspeptiques, syndrome des jambes sans repos (carence en vit B12 ou en folates)
- ▶ parfois manifestations neurologiques : sd pyramidal, sd cordonnal postérieur (carence en vit B12)
- ▶ subictère ou ictère franc (anémie hémolytique)
- ▶ splénomégalie (anémie hémolytique)
- ▶ signes cliniques en rapport avec hypothyroïdie, processus inflammatoire chronique
- ▶ manifestations hémorragiques si anémie associée à thrombopénie
- ▶ etc

classification des anémies

étiologies très nombreuses

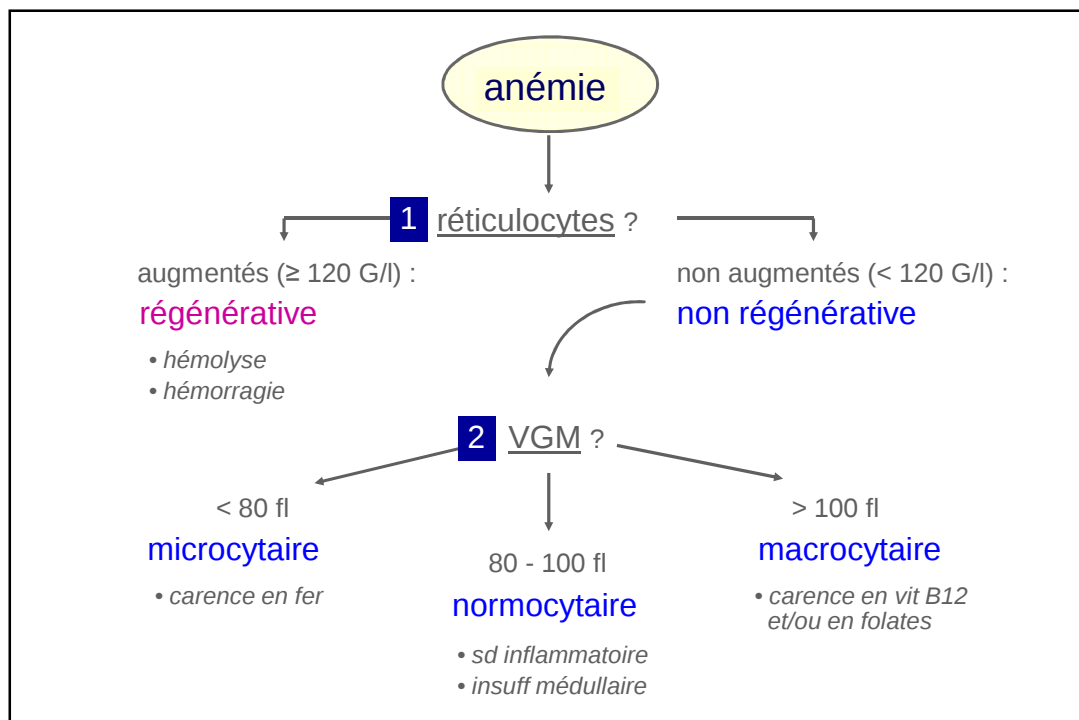
démarche diagnostique fondée sur les caractéristiques de l'anémie

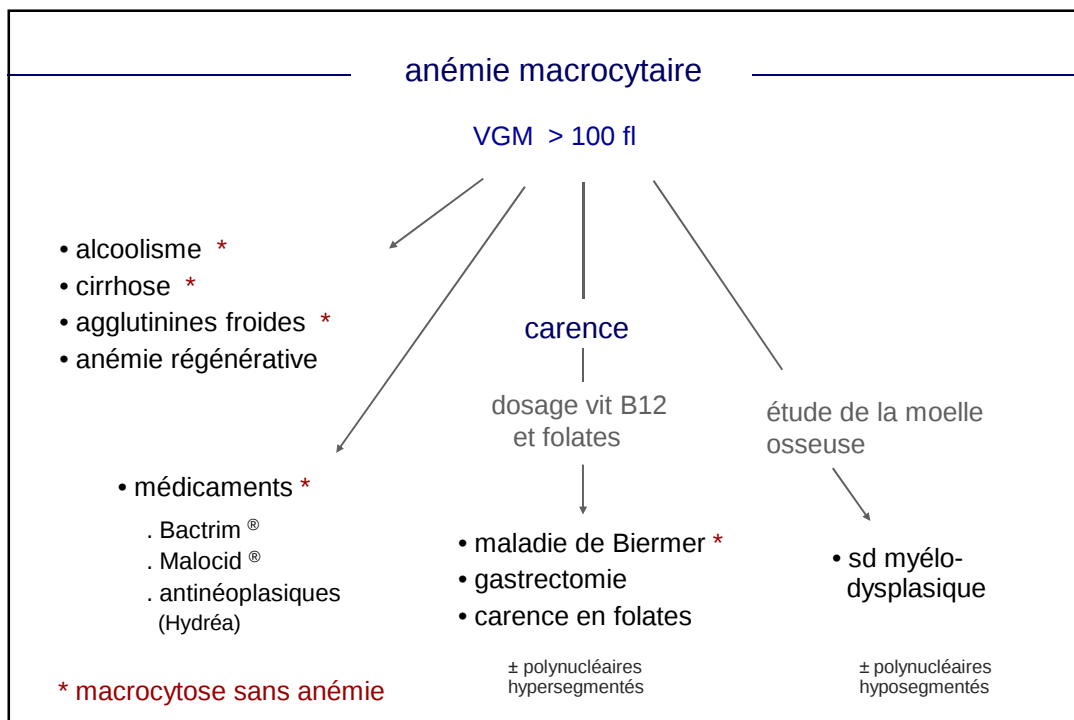
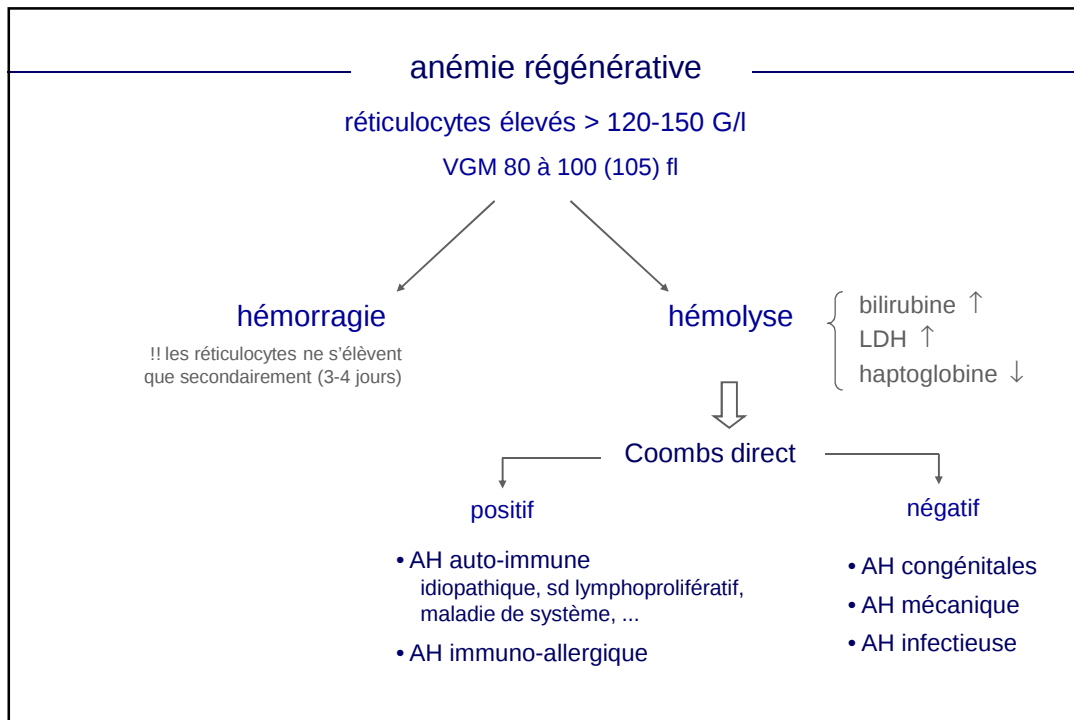


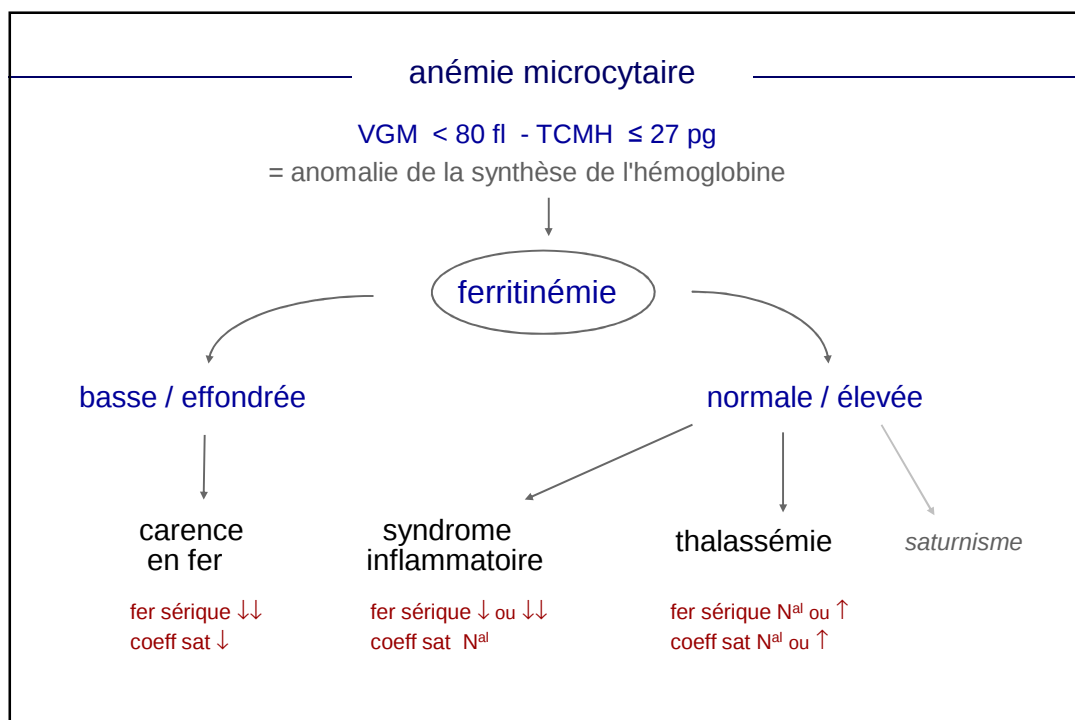
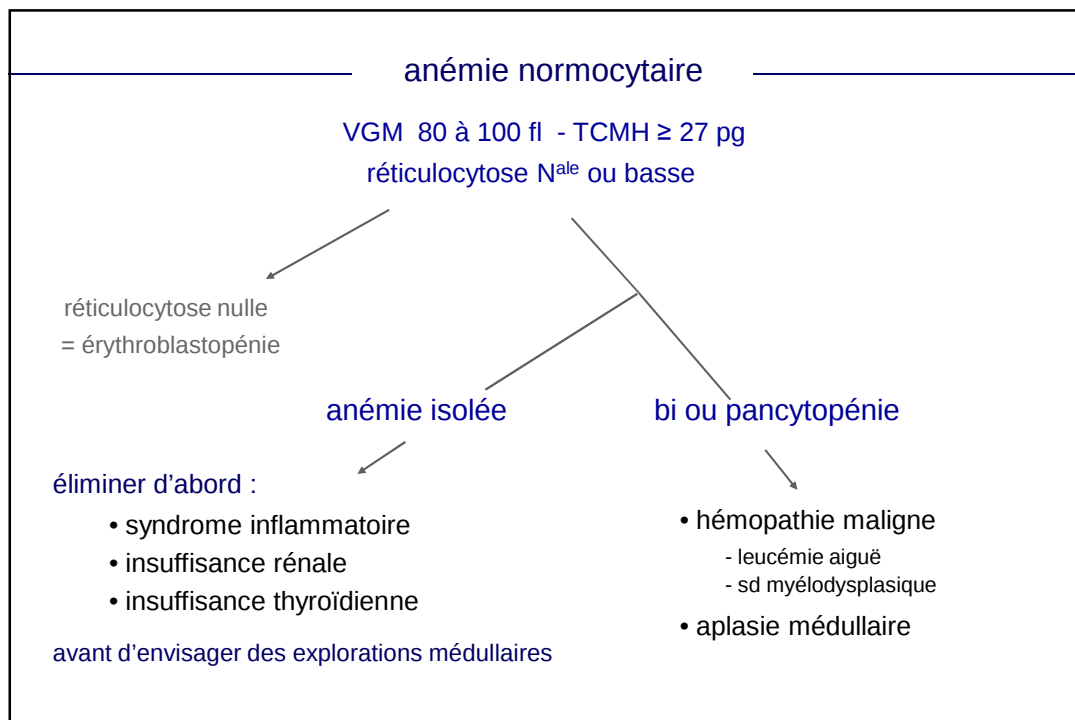
(1) appréhender le mécanisme de l'anémie

(2) investigations complémentaires orientées

- réticulocytes
- constantes érythrocytaires : VGM, TCMH
- frottis sanguin morphologie des GR ?
 autres lignées ?







classification des anémies

réticulocytes ?

anémie régénérative

- hémorragie
- hémolyse
 - congénitale
 - acquise

anémie non régénérative

VGM ?

macrocytaire

- carentielle (folates, vitamine B12)
- non carentielle

normocytaire

- syndrome inflammatoire
- insuff. rénale, insuff. thyroïdienne
- autres

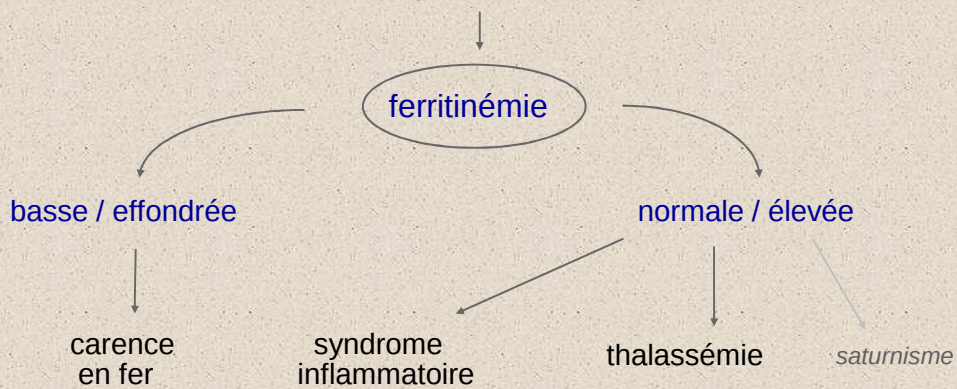
microcytaire

- carence en fer
- syndrome inflammatoire
- thalassémie



anémie microcytaire

VGM < 80 fl - TCMH ≤ 27 pg
= anomalie de la synthèse de l'hémoglobine



ferritinémie et profil martial dans les anémies microcytares

	carence martiale	anémie inflammatoire	thalassémie
Ferritinémie	basse ou effondrée	N ^{ale} ou élevée	N ^{ale} ou élevée
Fer sérique	bas ou effondré	bas	N ^{al} ou élevé
Transferrine	augmentée	N ^{ale} ou abaissée	N ^{ale}
Coefficient de saturation	bas ou effondré	N ^{al}	N ^{al} ou élevé

métabolisme du fer

formes métaboliquement actives

fer sérique lié à la transferrine

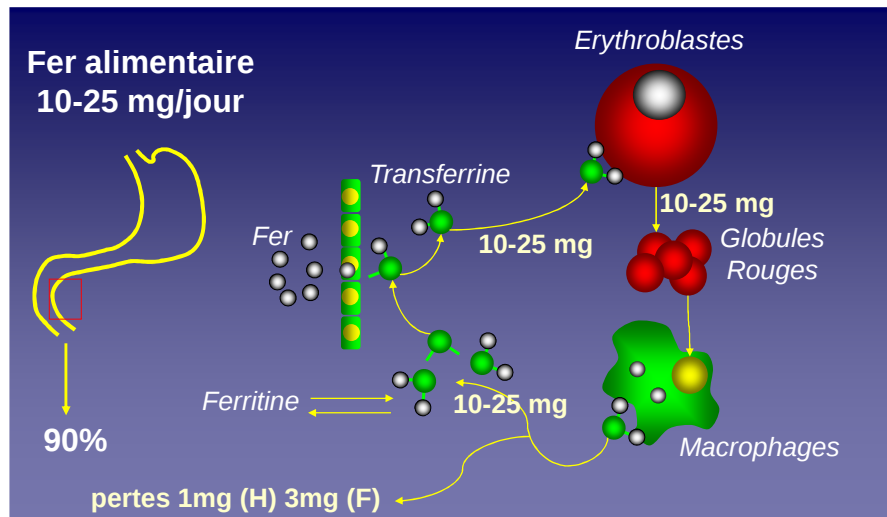
fer des pigments respiratoires : hémoglobine, myoglobine, cytochromes

et des enzymes oxydatives : catalases, peroxydases

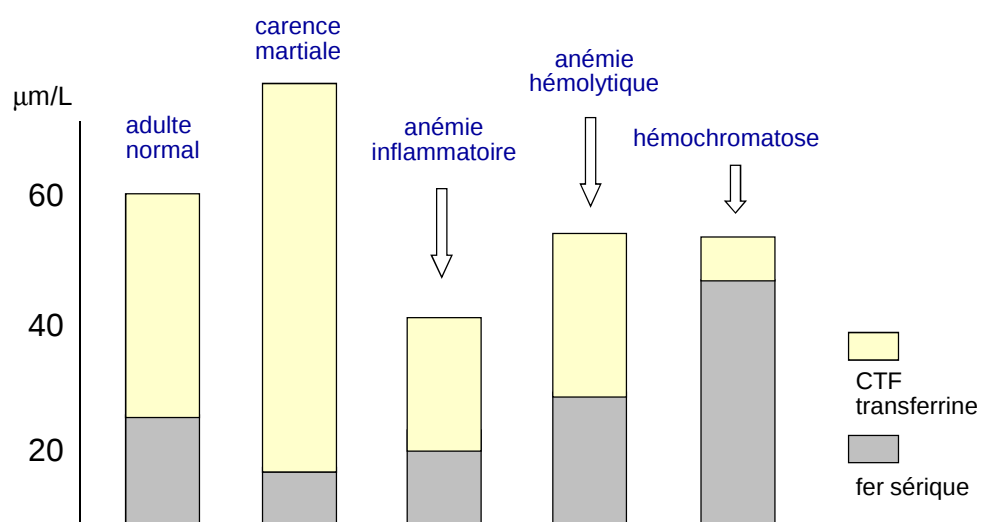
répartition du fer dans l'organisme

hémoglobine	≈ 3 grammes (la plus grande partie du fer de l'organisme) 1 litre sang total = 500 mg de fer
fer non héminique intra-érythrocytaire	très peu, sous forme de grains bleus (visualisés par la coloration de Perls) = sidéroblastes
fer sérique et transferrine	fer sérique ≈ 0,004 g forme de transport et de mobilisation, entièrement lié à la transferrine (synthèse hépatique)
fer des réserves	≈ 1 gramme dans les macrophages (foie, rate et moelle osseuse) et les hépatocytes ferritine hydrosoluble (fer rapidement mobilisable) hémosidérine (libération du fer très lente)

schéma simplifié des mouvements quotidiens du fer



profil martial dans divers états



anémies microcytaires

anémie par carence martiale	anémie inflammatoire	thalassémie
installation progressive troubles des phanères (ongles, cheveux) perlèche, glossite	sd inflammatoires importants et prolongés: - maladies infectieuses - maladies inflammatoires - néoplasies	contexte ethnique splénomégalie <i>(inconstante et modérée dans les formes hétérozygotes)</i>
anémie microcytaire hypochrome arégénérative hématies cibles double population si associée à carence folique ou en vitamine B12 (frottis sanguin ++) thrombocytose	anémie normocytaire normochrome arégénérative plus souvent que microcytaire hypochrome thrombocytose leucopénie ou hyperleucocytose (fonction de l'étiologie)	anémie microcytaire hypochrome microcytose franche sans anémie dans les formes hétérozygotes hématies cibles, déformations érythrocytaires multiples réticulocytose relativement peu élevée bilirubine élevée
ferritinémie, fer sérique, transferrine et coefficient saturation		
Rechercher un saignement en priorité <i>(90% des anémies par carence martiale)</i>	syndrome inflammatoire biologique: - VS, CRP - fibrinogène - alpha-2-globulines - etc...	électrophorèse hémoglobine <i>(à refaire après supplémentation martiale si carence associée dans les formes hétérozygotes)</i>

anémies par carence martiale : étiologies

Hémorragies génitales	- ménorragies (fibromyome) - polyménorrhées fonctionnelles (DIU)
Hémorragies digestives	- ulcère gastro-duodénal, cancer colique, hernie hiatale, AINS - varices oesophagiennes, colites inflammatoires, diverticuloses, angiodysplasie, ankylostomiase, T. du grêle (lymphome)
Autres causes hémorragiques	- épistaxis récidivantes, prélèvements sanguins répétés (enfant), - hémorragies alvéolaires, sd de Lasthénie de Ferjol
Carences d'apport	- nourrissons (régime lacto-farineux prolongé), - malnutrition (pays en voie de développement)
Carences d'absorption	- gastrectomie totale ou partielle, résection du grêle, maladie coeliaque (carence mixte fer + folates), - médicaments ou boissons (thé) empêchant l'absorption du fer
Pertes excessives	- hémolyses intravasculaires prolongées (hémosidérinurie): prothèse valvulaire, HNP, hémodialyse chronique, - sportifs de haut niveau
Augmentation des besoins	- grossesses (multiples), prématurité, - traitement par érythropoïétine recombinante

anémies par carence martiale : explorations

► interrogatoire :

- femme : caractéristiques des cycles ?
grossesses antérieures ?
supplémentation martiale pendant la(les) grossesse(s) ?
- prises médicamenteuses: aspirine, AINS, gastroprotecteurs ?
- boissons : thé ?
- activité sportive ?
- troubles digestifs ?

► explorations digestives :

- pour tous ?
- NON : fonction du sexe, de l'âge et de la vraisemblance des autres étiologies possibles
- si gastroscopie: biopsies duodénales systématiques (atrophie villositaire?)

► autres investigations :

- d'emblée ?
- si réapparition de l'anémie après supplémentation bien conduite ?

anémie macrocytaire

VGM > 100 fl

- alcoolisme *
- cirrhose *
- agglutinines froides *
- anémie régénérative

- médicaments *
- Bactrim®
- Malocid®
- antinéoplasiques (Hydréa)

* macrocytose sans anémie

carence

dosage vit B12
et folates

- maladie de Biermer *
- gastrectomie
- carence en folates

± polynucléaires
hypersegmentés

étude de la moelle
osseuse

- sd myélo-
dysplasique

± polynucléaires
hypossegmentés

anémies mégaloblastiques

- anémies par carence en folates ou en vitamine B12
- anémies non régénératives macrocytaires (VGM souvent > 110-115 fl)
le plus souvent associées à une leuco-neutropénie et une thrombopénie
bilirubine souvent augmentée
LDH souvent (très) élevées
myélogramme : mégaloblastes / dysmyélopoïèse
} = dysérythropoïèse
- manifestations neurologiques (syndrome neuro-anémique [vit B12])
glossite
troubles psychiatriques (tableau démentiel)



anémie régénérative

réticulocytes élevés > 120-150 G/l

VGM 80 à 100 (105) fl

hémorragie

!! les réticulocytes ne s'élèvent
que secondairement (3-4 jours)

hémolyse

{ bilirubine ↑
LDH ↑
haptoglobine ↓

Coombs direct

positif

- AH auto-immune
idiopathique, sd lymphoprolifératif,
maladie de système, ...
- AH immuno-allergique

négatif

- AH congénitales
- AH mécanique
- AH infectieuse

anémies hémolytiques

♦ manifestations cliniques

ictère cutanéomuqueux $\pm$ franc

splénomégalie (hémolyses intra-tissulaires mais pas dans les hémolyses intravasculaires)

urines orangées

hémolyse intravasculaire : lombalgies, urines foncées (« couleur porto », état de choc, fièvre, douleurs abdominales, insuffisance rénale aiguë anurique

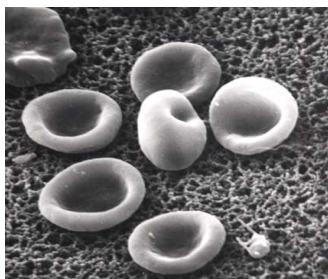
♦ signes biologiques d'hyperhémolyse

- ↗ réticulocytes
- ↗ bilirubine libre
- ↗ taux de LDH
- ↘ haptoglobine

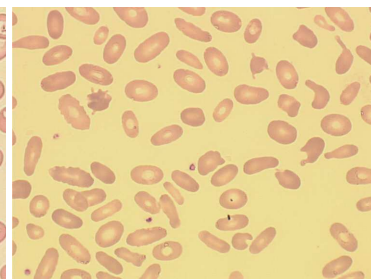
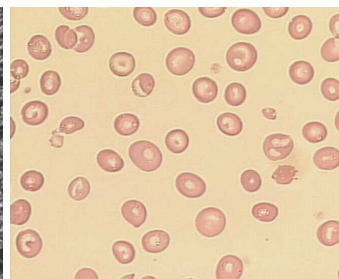
anémies hémolytiques congénitales

► anomalies de la membrane érythrocytaire

sphérocytose héréditaire (maladie de Minkowski-Chauffard)
plus rarement: elliptocytose, stomatocytose, acanthocytose



sphérocytes



elliptocytes

anémies hémolytiques congénitales

► anomalies de la membrane érythrocytaire

sphérocytose héréditaire (maladie de Minkowski-Chauffard)
plus rarement: elliptocytose, stomatocytose, acanthocytose

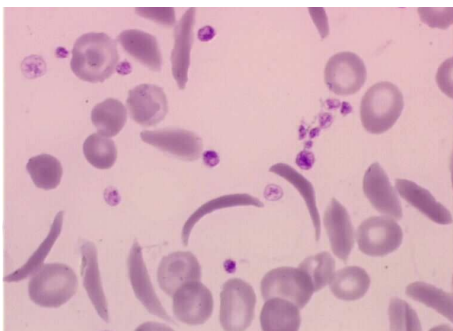
► enzymopathies

shunt des pentoses: déficit en G6PD
anomalies de la voie principale de la glycolyse: déficit en PK

► anomalies de l'hémoglobine

drépanocytose homozygote (S-S) et double hétérozygotie S/C
 β -thalassémie et double hétérozygotie S/ β -thalassémie,...
hémoglobines instables et méthémoglobines

drépanocytes



Grossissement x100 : corps de Jolly, nombreuses
hématies cibles, hématies falciformes

hématies falciformes, corps de Jolly,
cellules cibles

anémies hémolytiques acquises

► AH d'origine immunologique

AH auto-immune à Ac chauds, idiopathique ou non
AH immunoallergique médicamenteuse
AH à taux élevé d'agglutinines froides
allo-immunisation (maladie hémolytique du nouveau-né)

► AH toxiques

chlorates, phénacétine, sulfamides, venin de serpent, ...

► AH infectieuses

bactériennes: Cl. perfringens
parasitaire: paludisme, babésiose

► AH mécaniques

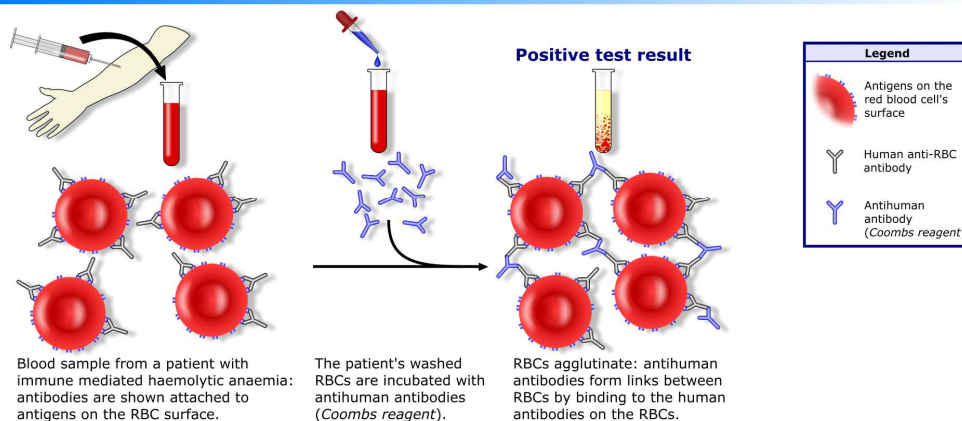
prothèse cardiaque
microangiopathie thrombotique

► HPN (Marchiafava-Michelli)

test de Coombs direct

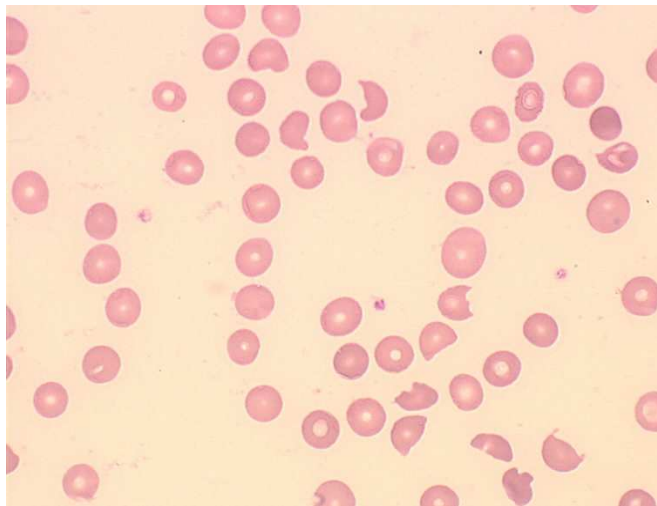
⇒ détection d'immunoglobulines (anticorps) à la surface des globules rouges

Direct Coombs test / Direct antiglobulin test



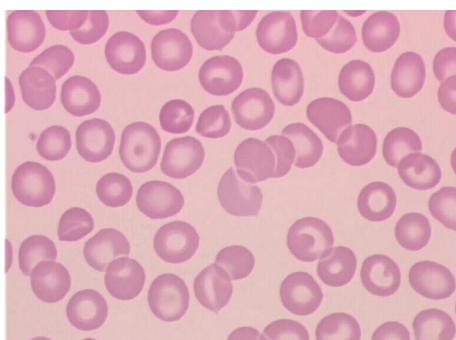
schizocytes

(anémies hémolytiques mécaniques)



anomalies morphologiques des globules rouges

cellules cibles



dacryocytes

