

IV. Anémies

1. Globules rouges et érythropoïèse

1.1. Généralités

Les globules rouges (hématies ou érythrocytes) sont des cellules dépourvues de noyau dont la seule fonction est de transporter les gaz du sang et tout particulièrement l'oxygène, assurant ainsi l'oxygénation des tissus. Ce transport de l'oxygène est assuré par l'**hémoglobine**, pigment fonctionnel des hématies qui leur confère leur couleur rouge.

Les globules rouges sont des cellules aplaties, biconcaves, de 7 à 8 μ de diamètre et d'environ 2 μ d'épaisseur correspondant à un volume moyen de 80 à 100 femtolitres (μ^3) (figure 1).

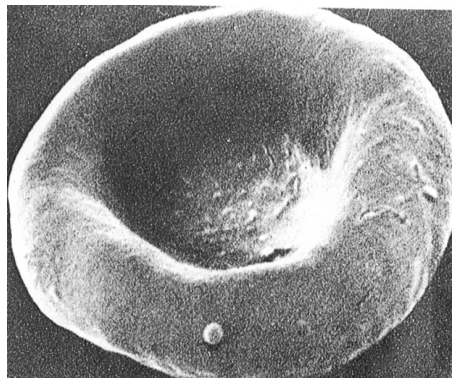


Fig. 1

La numération globulaire, les taux d'hémoglobine et d'hématocrite ainsi que les constantes érythrocytaires sont déterminées grâce à des appareils automatiques :

- soit à détection électrique, par variation d'impédance, de type "Coulter",
- soit à détection optique, en flux continu, de type "Technicon".

Grâce aux diagrammes, les automates permettent d'analyser les différentes anomalies de forme et de taille des hématies mais ils ne dispensent pas de leur analyse cytologique au microscope.

Exceptionnellement on peut être amené à mesurer directement l'**hématocrite** par centrifugation du sang en microtube.

La durée de vie des hématies est de **120 jours** et leur renouvellement est assuré en permanence par l'**érythropoïèse médullaire** qui produit ainsi chaque jour 1/120ème du pool total de globules rouges. Au cours de leur vieillissement, la densité, l'agglutinabilité et la fragilité osmotique des globules rouges augmentent tandis que leur charge électrique diminue. Les globules rouges vieillissants sont phagocytés à la fin de leur vie par les macrophages de la moelle osseuse, du foie et de la rate.

1.2. Érythropoïèse

L'engagement des progéniteurs (BFU-E et CFU-E) dans la lignée érythroïde se traduit par leur spécialisation, en l'occurrence la synthèse de l'hémoglobine. Sous l'influence de différents facteurs stimulants et tout particulièrement de l'**érythropoïétine**, principal facteur de croissance de l'érythropoïèse, les progéniteurs érythroïdes vont donner naissance aux précurseurs morphologiquement identifiables des globules rouges, les érythroblastes : proérythroblastes, puis successivement érythroblastes basophiles, polychromatophiles et acidophiles. La maturation des érythroblastes (qui représentent 10 à 30% des éléments nucléés médullaires) se poursuit jusqu'à la saturation en hémoglobine du cytoplasme puis l'expulsion du noyau avant le passage au stade de réticulocytes et la sortie de la moelle vers le sang.

L'hémoglobine est une protéine comportant un pigment ferrique, l'hème, synthétisé essentiellement dans les mitochondries, et une portion polypeptidique, la globine, synthétisée au niveau des polyribosomes dans le cytoplasme.

L'érythropoïèse comporte un grand nombre de mitoses successives et donc une réplication active de l'ADN qui nécessite des apports suffisants en **vitamine B12** (cobalamines) et en **folates**, co-enzymes de la thymidylate-synthétase. Une carence en vitamine B12 ou en folates peut être responsable d'une anémie voire d'une pancytopenie par défaut de production médullaire.

La **régulation de l'érythropoïèse** est essentiellement sous la dépendance de l'érythropoïétine, cytokine qui se comporte comme une hormone (sécrétion à distance des cellules cibles). Il s'agit d'une glycoprotéine plasmatique dont la synthèse est essentiellement assurée par le rein, une faible quantité étant aussi produite par le foie. La production du facteur rénal est régulée par la PaO₂ tissulaire et augmente en cas d'anoxie. L'érythropoïétine stimule l'érythropoïèse au niveau des précurseurs érythroblastiques.

Certains facteurs hormonaux influencent aussi l'érythropoïèse. Ainsi, les androgènes stimulent la synthèse de l'érythropoïétine et la thyroxine agit indirectement en augmentant l'hypoxie tissulaire.

1.3. Réticulocytes

Les **réticulocytes** correspondent aux hématies jeunes libérées par la moelle osseuse depuis moins de 48 heures. Ils possèdent encore un réseau d'ARN colorable par le bleu de crésyl brillant ce qui permet de déterminer leur taux qui représente le meilleur indice de la production médullaire.

Les réticulocytes représentent normalement environ 1% des hématies circulantes, soit un taux de 25 à 75 x 10⁹/l en valeur absolue.

2. Le syndrome anémique

2.1. Définition de l'anémie

Une **anémie** est définie de façon exclusive par la **baisse du taux d'hémoglobine** :

- inférieur à 130 g/l chez l'homme ;
- inférieur à 120 g/l chez la femme (110 g/l chez la femme enceinte) ;
- et inférieur à 140 g/l chez le nouveau-né.

Attention : le taux d'hémoglobine n'est qu'un rapport qui correspond à la concentration de l'hémoglobine dans le plasma. Il peut donc, dans certaines circonstances où il existe des variations significatives du volume plasmatique, ne pas refléter la situation réelle.

- Ainsi, une inflation significative du volume plasmatique (augmentation du dénominateur) peut abaisser le taux d'hémoglobine en l'absence d'anémie vraie c'est à dire de diminution de la masse globulaire totale. On parle alors de **fausse anémie par hémodilution** (figure 2).

- A l'inverse, dans les **hémorragies aiguës**, la perte des globules rouges s'accompagne d'une perte plasmatique de même importance (diminution parallèle du numérateur et du dénominateur) de telle sorte que le taux d'hémoglobine demeure normal pendant les premières heures avant de s'abaisser par la suite.

Dans ces deux cas de figure, la mesure isotopique de la **masse sanguine** permet de déterminer précisément, après marquage des hématies du patient par le chrome⁵¹, la masse globulaire et la masse plasmatique réelles. Cet examen est utile dans les situations difficiles à analyser de même qu'il est indispensable pour vérifier la réalité d'une polyglobulie (augmentation de la masse globulaire).

Les valeurs normales de la masse globulaire totale sont de 30 ± 5 ml/kg chez l'homme et de 25 ± 5 ml/kg chez la femme; la masse plasmatique est d'environ 45 ± 5 ml/kg.

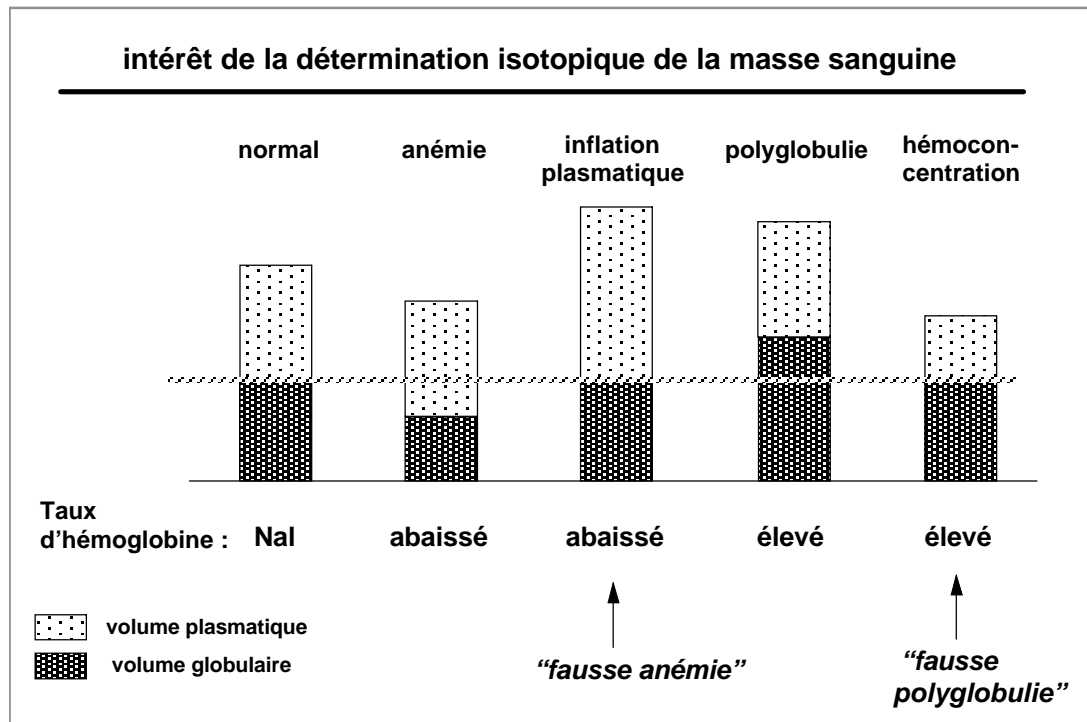


Fig. 2

2.2. Les symptômes

La **pâleur** des téguments et des muqueuses est le seul symptôme directement lié à la baisse du taux d'hémoglobine. Elle s'apprécie en comparant la couleur de la paume de la main du patient avec celle de l'examineur, ainsi qu'en appréciant la coloration sous-unguéale, celle des lèvres et des culs-de-sac conjonctivaux.

Les autres symptômes sont dépendants de la rapidité d'installation de l'anémie et de l'adaptation individuelle de l'organisme. La baisse du taux d'hémoglobine, transporteur d'oxygène, se traduit par une **hypoxie tissulaire**.

Pour lutter contre cette hypoxie, plusieurs mécanismes sont mis en jeu :

- redistribution du volume sanguin en faveur du débit **cérébral** et **cardiaque** (épargne des "tissus nobles"), par vasoconstriction cutanée (accroissant la pâleur), mésentérique et musculaire (crampes);
- augmentation du débit cardiaque responsable d'une **tachycardie**, d'un éréthisme cardiaque avec souvent un **souffle** systolique fonctionnel ;
- augmentation de la fréquence respiratoire avec une polypnée superficielle apparaissant d'abord à l'effort (dyspnée d'effort) puis au repos.

Si ces mécanismes compensatoires sont dépassés, apparaissent des signes de souffrance cérébrale et cardiaque, favorisés par un état vasculaire défectueux (athérome) : malaises, lipothymies, vertiges, bourdonnements d'oreille, troubles visuels, palpitations, douleurs coronariennes voire infarctus du myocarde.

En cas d'anémie aiguë par hémorragie de grande abondance, l'anémie s'accompagne d'une **hypovolémie**, responsable d'un état de malaise voire d'un **état de choc** avec tachycardie, **hypotension**, **oligurie**.

En règle générale, plus l'anémie est d'installation progressive et **lente**, plus les symptômes seront **discrets** et apparaîtront tardivement pour des taux d'hémoglobine plus bas (< 80 g/l)

D'**autres anomalies cliniques** peuvent être constatées ou retrouvées par l'interrogatoire, en rapport plus direct avec le mécanisme physiopathologique ou l'étiologie de l'anémie :

- ▶ ongles plats, chute des cheveux, glossite et perlèche en cas de carence en fer ;
- ▶ glossite, troubles dyspeptiques, syndrome des jambes sans repos en cas de carence en vitamine B12 ou en folates ; parfois manifestations neurologiques : syndrome pyramidal et syndrome cordonnal postérieur par atteinte des fibre longues en cas de carence en vitamine B12 (tableau de "sclérose combinée" de la moelle, "syndrome neuro-anémique") ;
- ▶ subictère ou ictère franc, splénomégalie en cas d'anémie hémolytique ;
- ▶ signes cliniques en rapport avec une hypothyroïdie, une insuffisance rénale, une cirrhose, ou un processus/maladie inflammatoire chronique, circonstances au cours desquelles peut être observée une anémie de sévérité variable.

3. Classification des anémies

Les étiologies des anémies sont très nombreuses et ne seront pas détaillées ici. Seuls seront abordés les principes de la démarche diagnostique devant une anémie. Celle-ci est dans un premier temps basée sur l'analyse du taux de réticulocytes et des constantes érythrocytaires qui permettent de définir des grands cadres étiologiques (figure 3).

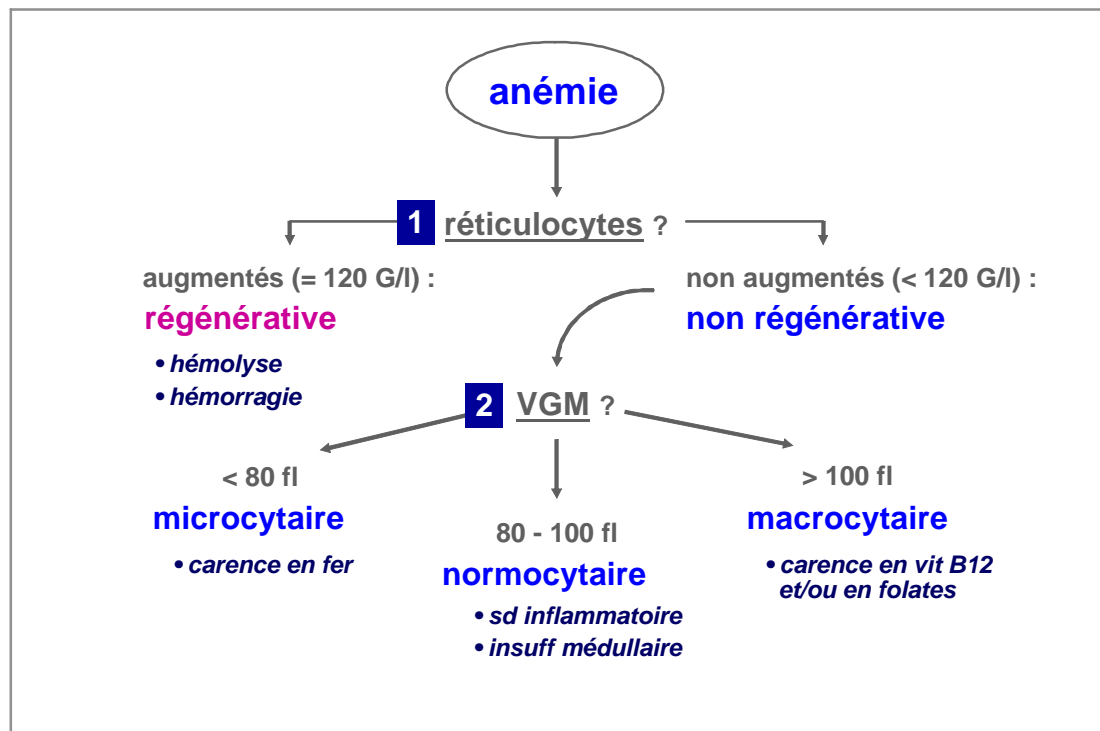


Fig. 3

3.1. Le taux de réticulocytes est élevé

Il s'agit d'une **anémie régénérative** correspondant soit à une **hémorragie** (d'abondance moyenne ou grande) soit à une **destruction** des globules rouges. La moelle osseuse essaie de compenser les pertes en accélérant la production des hématies, ce dont témoigne l'augmentation des réticulocytes.

La réponse réticulocytaire n'est pas immédiate mais se produit dans les 2 à 3 jours qui suivent une hémorragie aiguë ou le début d'une hyperhémolyse;

Dans les anémies régénératives, le VGM est souvent modérément élevé (100 à 105-110 fl) car les réticulocytes ont une taille plus grosse que les hématies matures.

La réticulocytose doit s'apprécier en chiffre absolu : par exemple, quand le nombre de globules rouges est de $3.25 \times 10^{12}/l$ et le taux de réticulocytes de 5.4%, le nombre de réticulocytes est de $175 \times 10^9/l$.

De façon générale, on considère qu'une anémie est régénérative quand le nombre de réticulocytes excède $120 \times 10^9/l$.

3.1.1. Saignements d'abondance moyenne ou grande

Ils sont généralement extériorisés mais il faut se méfier des saignements qui peuvent passer inaperçus dans un premier temps tels que la rupture d'une grossesse extra-utérine ou une hémorragie digestive haute.

3.1.2. Hémolyse

Il s'agit de l'hyperdestruction des hématies (à différencier de l'hémolyse physiologique des globules rouges vieillissants arrivés au terme de leur durée de vie).

Les anémies hémolytiques peuvent être **extravasculaires** ou **intravasculaires**.

Dans les deux cas, il existe un ictère d'intensité plus ou moins importante avec **élévation du taux de la bilirubine** aux dépens de la **bilirubine libre** (capacités de glycoconjugaison de la bilirubine dépassées).

Outre l'élévation de la réticulocytose et du taux de bilirubine libre, les autres signes biologiques d'hyperhémolyse sont :

- ▶ l'**élévation du taux sérique de la LDH** (lactico-déshydrogénase)
- ▶ et la **diminution** (voire l'effondrement) **du taux d'haptoglobine**.

Ce dernier paramètre classiquement associé aux hémolyses intravasculaires est également observé dans les hémolyses extravasculaires.

Dans les hémolyses extravasculaires, il existe souvent une **splénomégalie**, les urines sont orangées (urobiline) et les selles foncées (stercobiline).

Dans les hémolyses intravasculaires, le taux d'haptoglobine est effondré et il existe une hémosidérinurie.

En cas d'hémolyse intravasculaire aiguë, il peut exister un état de choc avec hémoglobinémie (donnant au sérum une couleur "laquée") et hémoglobinurie potentiellement responsable d'une insuffisance rénale aiguë (précipitation intratubulaire).

Les anémies hémolytiques peuvent être :

- ▶ soit congénitales et liées dans ce cas à une anomalie du globule rouge (anémies dites corpusculaires) : anomalie de la membrane globulaire, de l'hémoglobine ou de l'équipement enzymatique du globule rouge ;
- ▶ soit acquises et extracorporelles (sauf un seul cas particulier : l'hémoglobinurie paroxystique nocturne) immunologiques ou non. Les anémies hémolytiques immunologiques sont liées à l'existence d'anticorps dirigés contre les hématies, lesquels sont mis en évidence par le **test de Coombs** direct (qui détecte l'existence d'immunoglobulines fixés au globule rouge).

3.2. Le taux de réticulocytes est bas

Il s'agit d'une **anémie non régénérative** (définie habituellement par un taux de réticulocytes inférieur à $100 \times 10^9/l$).

Il faut alors raisonner en fonction du volume globulaire moyen (VGM).

3.2.1. Le VGM est abaissé (< 80 fl)

On parle d'**anémie microcytaire**. La microcytose s'accompagne généralement d'une hypochromie c'est à dire une diminution de la TCMH (< 27 pg).

L'existence d'une microcytose témoigne toujours d'une anomalie de synthèse de l'hémoglobine qu'il s'agisse d'une carence en fer ou de sa mauvaise utilisation (anémie inflammatoire), ou bien d'une anomalie de synthèse de la globine (thalassémie principalement) (figure 4).

Le dosage de la ferritine plasmatique (qui représente un reflet fidèle des réserves en fer de l'organisme) éventuellement complété par l'analyse du profil martial (dosage du fer sérique, taux de transferrine et coefficient de saturation de la transferrine) permet de différencier ces diverses situations (tableau 1).

Les anémies par carence martiale sont dues le plus souvent à un saignement chronique à bas bruit (digestif, pertes menstruelles) mais il existe d'autres causes possibles.

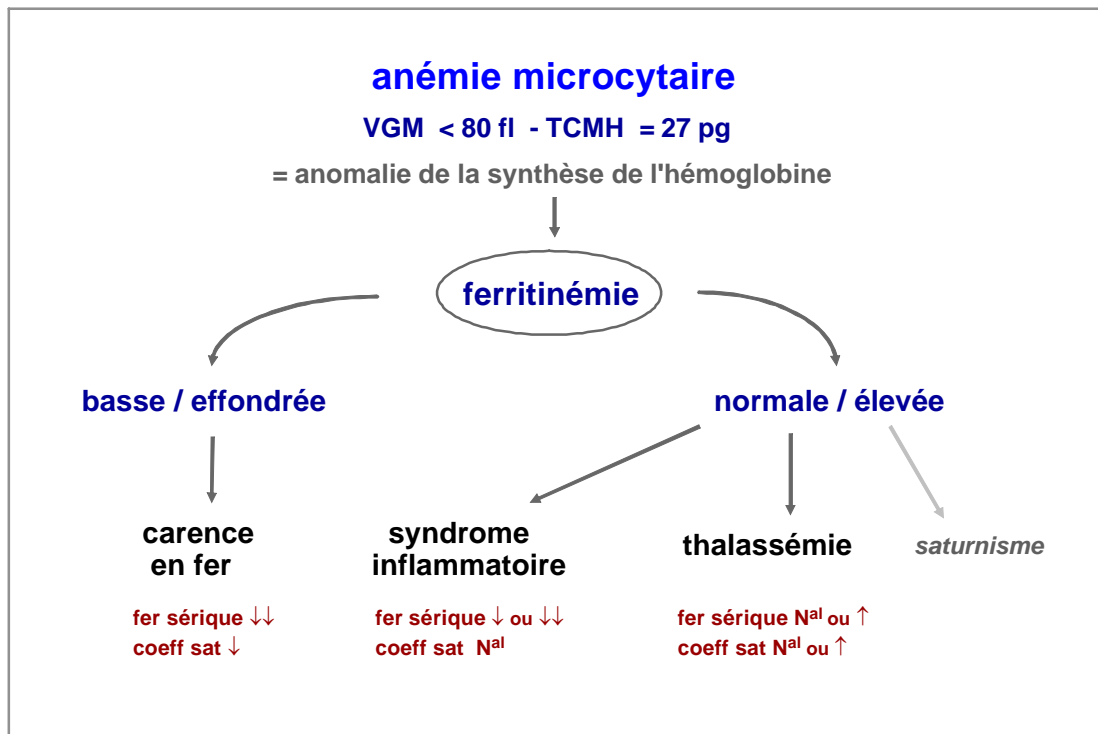


Fig. 4

Tableau 1 : Ferritinémie et profil martial dans les anémies microcytaires

	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

3.2.2. Le VGM est élevé (100 à 130-140 fl)

On parle dans ce cas d'**anémie macrocytaire** (figure 5).

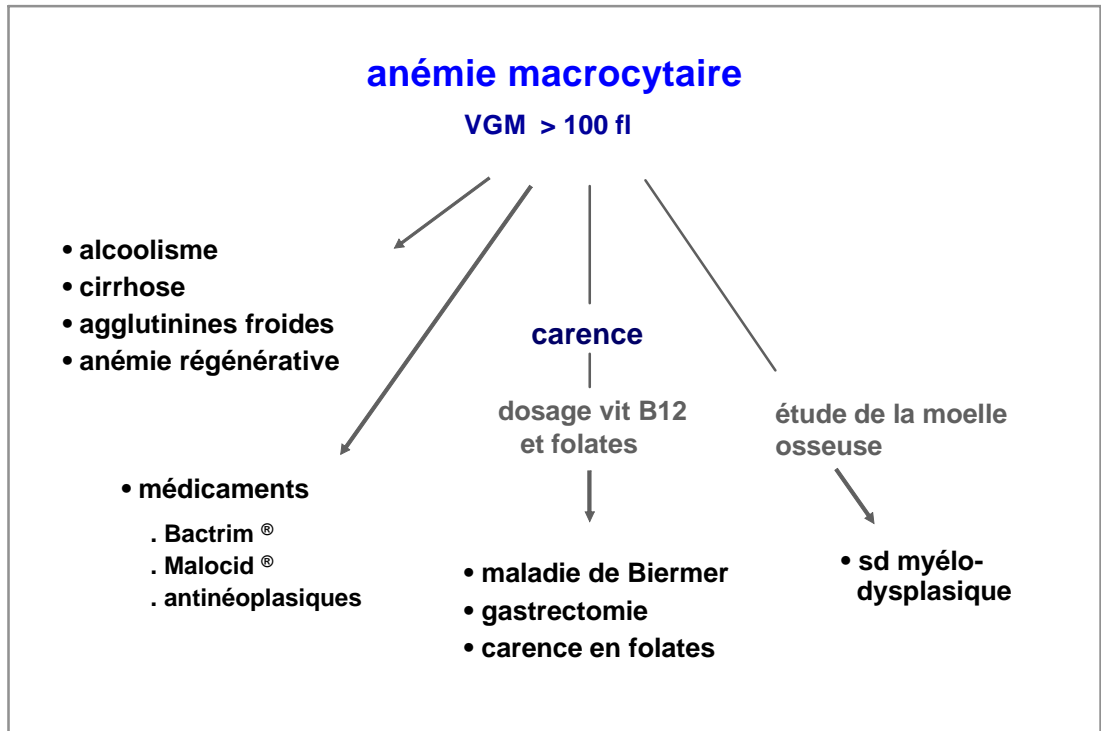


Fig. 5

Il est possible d'observer dans certaines circonstances une **macrocytose sans anémie**. La cause la plus fréquente en France en est l'**alcoolisme**. Il s'agit en général d'une macrocytose modérée (VGM entre 100 et 110 fl) et son existence est un bon moyen de dépister l'alcoolisme chronique (avec le dosage des gamma-GT). Ailleurs, il peut s'agir de la prise de médicaments ayant une activité anti-folique.

Il faut également connaître la possibilité de fausse macrocytose lorsqu'il existe des agglutinines froides. L'agglutination des hématies à basse température fait que plusieurs hématies sont comptées en même temps par les automates qui ne dénombrent alors qu'une seule cellule de grande taille. L'examen sur lame du frottis sanguin et le passage dans l'automate du tube conservé à 37°C (numération "à chaud") permettent de mettre en évidence ce phénomène.

Les causes les plus fréquentes d'anémies macrocytaires sont :

- les carences en vitamine B12 ou en folates responsables d'un défaut de synthèse de l'ADN. Il peut s'agir, entre autres, d'un trouble de l'absorption intestinale (comme dans la maladie de Biermer en cas de carence en vitamine B12) ou d'apports alimentaires insuffisants (pour les carences en folates notamment). Ces anémies carencielles et plus particulièrement celles en vitamine B12 peuvent être associées à des manifestations neurologiques (cf page 4).
- des maladies de la cellule souche hématopoïétique appelées syndromes myélodysplasiques (ou anémies réfractaires) caractérisées par des troubles de maturation affectant à des degrés divers toutes les lignées myéloïdes et un avortement intramédullaire. Il s'agit d'affections observées essentiellement chez les sujets âgés.

En cas de carence vitaminique (B12 et/ou folates), et non dans les syndrome myélodysplasiques, il existe une hypersegmentation du noyau des polynucléaires neutrophiles avec un taux élevé (> 50%)

de polynucléaires à 4 et 5 lobes. La formule d'Arneth, qui est le décompte sur un frottis sanguin du nombre de lobes des noyaux des polynucléaires neutrophiles, permet d'orienter rapidement le diagnostic en attendant le résultat des dosages vitaminiques.

3.2.3. Le VGM est normal (80 à 100 fl)

Il s'agit d'une **anémie normocytaire** (figure 6).

Les causes en sont multiples. Il faut penser à la possibilité d'une "fausse anémie" par hémodilution (cf. page 2) en cas d'insuffisance cardiaque ou de l'existence d'une volumineuse splénomégalie.

Dans de nombreux cas, il n'est pas nécessaire d'envisager d'exploration de la moelle osseuse : anémies observées en cas d'insuffisance rénale chronique (défaut de production d'érythropoïétine), d'endocrinopathie (insuffisance thyroïdienne), de maladie inflammatoire chronique (dans ce dernier cas, l'anémie est tout d'abord normocytaire avant de devenir microcytaire et hypochrome).

Ailleurs, l'étude de la moelle osseuse est indispensable et l'anémie est éventuellement associée à des anomalies intéressant les autres lignées myéloïdes (leucocytose ou leucopénie, thrombopénie, passage sanguin d'éléments immatures, érythromyélocytose, ...) :

- moelle pauvre ou désertique dans l'aplasie médullaire
- moelle riche avec infiltration par des cellules tumorales hématopoïétiques (leucémies, lymphomes) ou autres cellules non hématopoïétiques (métastases).

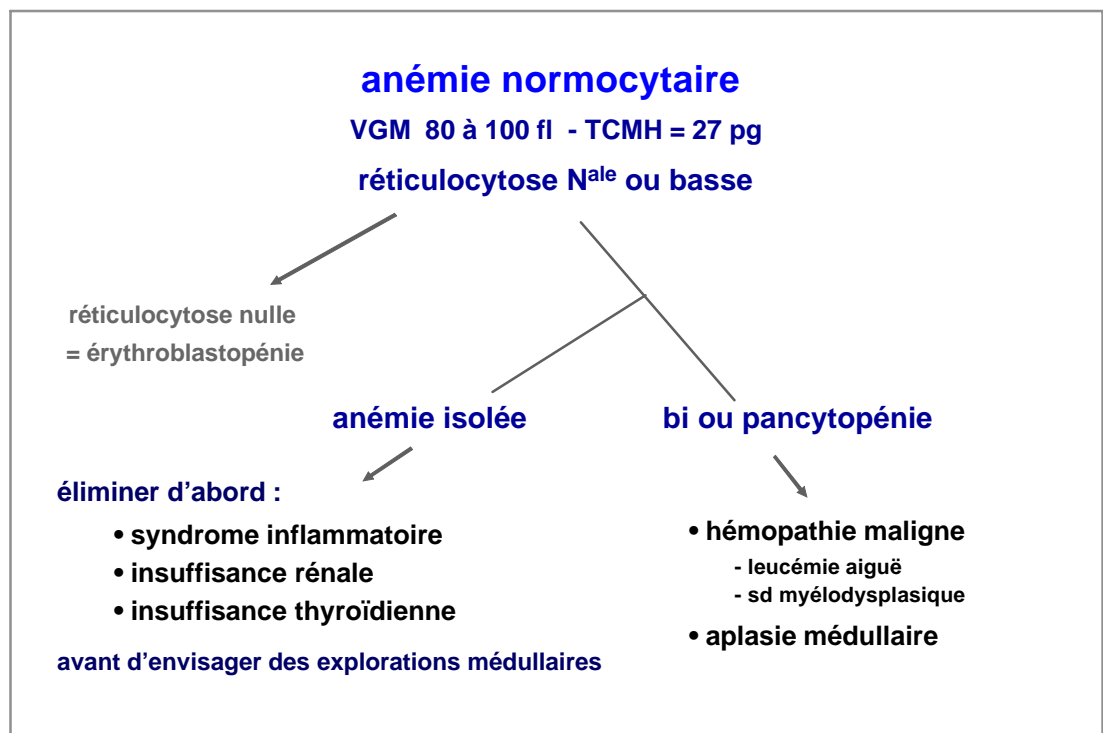


Fig. 6