



labmed
schweiz suisse svizzera



Filière d'analyses biomédicales

Hématologie : regard clinique sur les anémies

Dr. Pierre WYSS,

Hématologue,

EHNV, site d'Yverdon-les-Bains

Erythropoïèse

- But: formation de GR en quantité suffisante pour assurer un état d'équilibre (homéostasie) stable; implique une moelle osseuse normale
- La multiplication des précurseurs de la lignée rouge et leur maturation (différenciation) dépendent de plusieurs facteurs :
 - stroma médullaire, fer, folates, vitamine B12, facteurs de croissance, interleukines etc.
- L'érythropoïétine EPO est produite par les reins, en fonction du taux en hémoglobine et des besoins tissulaires de l'organisme en O₂

Définition des anémies

- Réduction de la masse totale des GR
- Diminution du nombre d'érythrocytes circulants, de l'hématocrite et /ou de la concentration en hémoglobine sanguine
- Valeurs normales ? Courbe de Gauss !
- Définition d'une anémie selon OMS :
taux d'hémoglobine < 120 g/L pour une femme ou < 130 g/L pour un homme
- Varie selon individus, âge, lieu de vie etc.

Clinique des anémies

- Variable selon la vitesse d'installation et la gravité de l'anémie (transport d'oxygène aux tissus, ischémie si insuffisant)
- Hémorragie aiguë : symptômes en relation avec la diminution du volume circulant, hypotension, choc ... sans anémie !
- Anémie progressive : asymptomatique !
- Accélération du rythme cardiaque, fatigue, dyspnée, douleurs thoraciques (angor)

Signes cliniques d'une anémie

- Pâleur de la peau, des muqueuses
- Parfois léger ictère (jaunisse) : hémolyse
- Recherche d'une splénomégalie
- Adénomégalies ? Tumeur palpable ?
- Baisse de l'état général ? Amaigrissement ?
- Troubles de la crase : pétéchies, purpura, ecchymoses, hématomes et saignements des muqueuses ? Douleurs osseuses ?
- Infections cutanées ou autres (neutropénies)

Anémies : rôle du laboratoire

- Formule sanguine : numération des GR
- Indices : volume globulaire $VGM = MCV$ charge en hémoglobine : MCH, MCHC
- Réticulocytes (régénération)
- RDW : index d'anisocytose des GR
- Examen du frottis sanguin : garde son importance pour détecter une agglutination, des GR anormaux ou d'autres anomalies des leucocytes ou des plaquettes...

Examen du frottis sanguin

- Anisocytose : anomalie de la taille des GR, microcytose ($MCV < 80$ fl) macrocytose ($MCV > 100$ fl)
- Double population de GR, sphérocytes
- Poïkilocytose, formes anormales : fragments globulaires (schistocytes ou schizocytes), dacryocytes (GR en larmes), acanthocytes (crénelés), cibles, ponctuations basophiles
- Rouleaux, amas de GR ; inclusions, parasites

Classifications des anémies

- Selon le mécanisme de l'anémie : insuffisance de production médullaire « centrale » ou excès de consommation et de destruction « périphérique » : hémorragies, hémolyses
- Selon la morphologie des GR :
 - anémies microcytaires et hypochromes (insuffisance d'hémoglobination)
 - macrocytaires (défaut de synthèse de l'ADN, insuffisance de production et de maturation des hématies dont la taille augmente)
 - normocytaires et normochromes

Anémies normocytaires

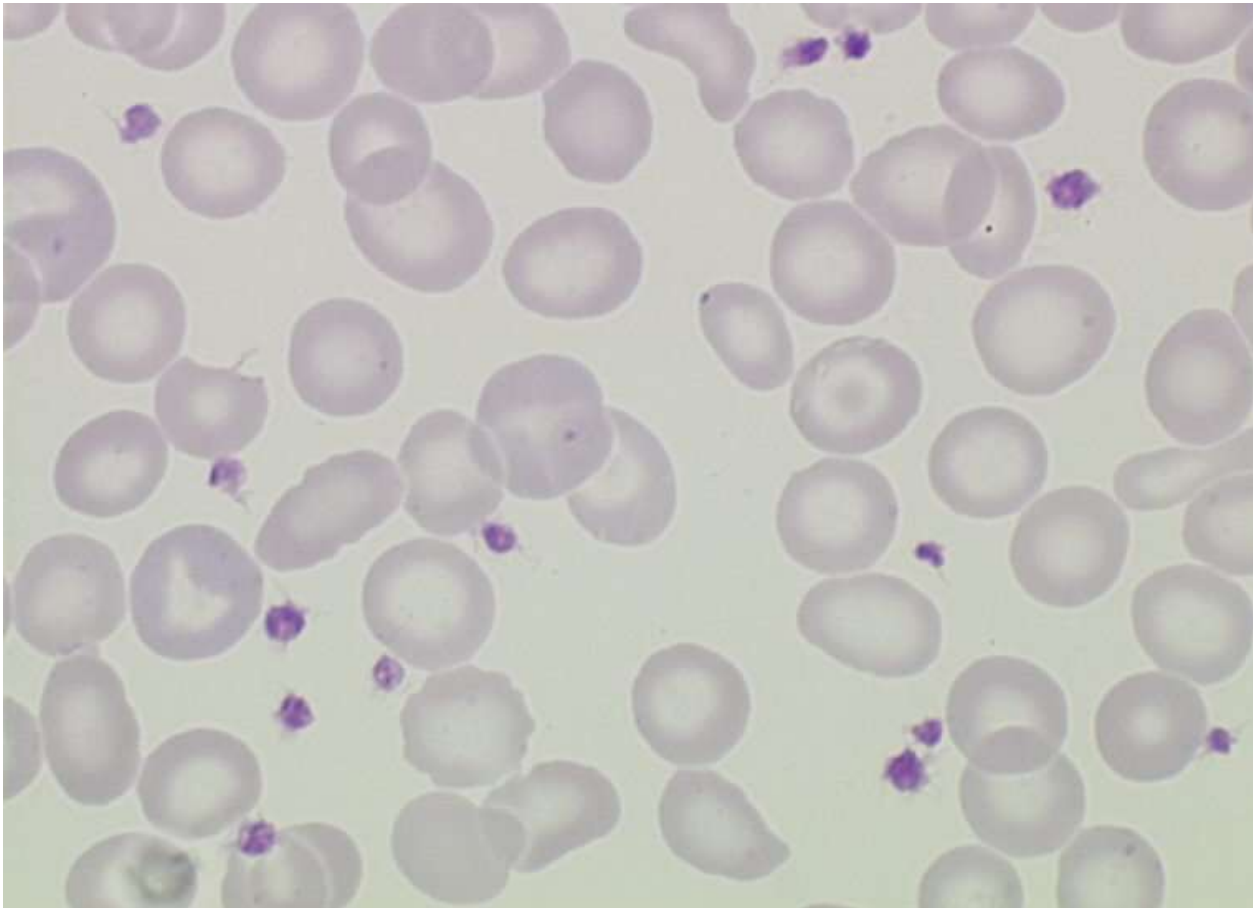
- Les plus fréquentes, nombreuses causes
- Peuvent être régénératives, par exemple après une hémorragie aiguë ou une hémolyse
- Une anémie normocytaire hypo-régénérative est très fréquente au cours de l'évolution d'une infection ou au début d'une carence en fer ; si l'inflammation persiste ou si la carence en fer est profonde, l'anémie deviendra classiquement hypochrome et microcytaire
- Anémie de l'insuffisance rénale, corrigée par l'administration d'EPO, etc.

Cas 1 : femme de 40 ans

- Fatigue importante, sensation de malaise, vertiges, chute des cheveux et ongles cassants, difficultés de concentration, triste et « nerveuse » ; hyperménorrhée
- Hb :117 g/L, MCV 81, MCH 26, MCHC:316
Ferritine: 7µg/L : absence de réserves en fer
- Cause : une spoliation gynécologique est très probable ; carence sans sévère anémie
- Intolérance digestive au fer per os, nécessité de traitement par perfusion intraveineuse

Frottis sanguin

- Anémie ferriprive : divers aspects des GR, de normocytaire à microcytaire et hypochrome



Frottis d'anémie ferriprive



Cas 2 : anémie ferriprive, femme, 36 ans

- Hb 87 g/L, MCV 69, MCH 21 MCHC 313 ; ferritine 5 µg/L ; règles abondantes
- Spoliation gynécologique, évolution favorable sous traitement martial iv puis poursuite d'un traitement oral : correction progressive de l'anémie et de la microcytose
- Toujours rechercher une autre cause de spoliation car "un train peut en cacher un autre" !!
- L'anémie peut être d'origine mixte, par exemple inflammatoire et carencielle ...

Cas 3 , homme de 50 ans

- FS : Hb 58 g/L, MCV 106
- Notion d'alcoolisme chronique
- OGD : varices oesophagiennes de faible importance, pas de saignement actif
- Recherche de sang occulte positive, baisse progressive du MCV et anémie persistante nécessitant des transfusions et du fer iv
- Colonoscopie, vidéo-capsule : pas de source de spoliation démontrée ! ?

Anémies microcytaires et hypochromes

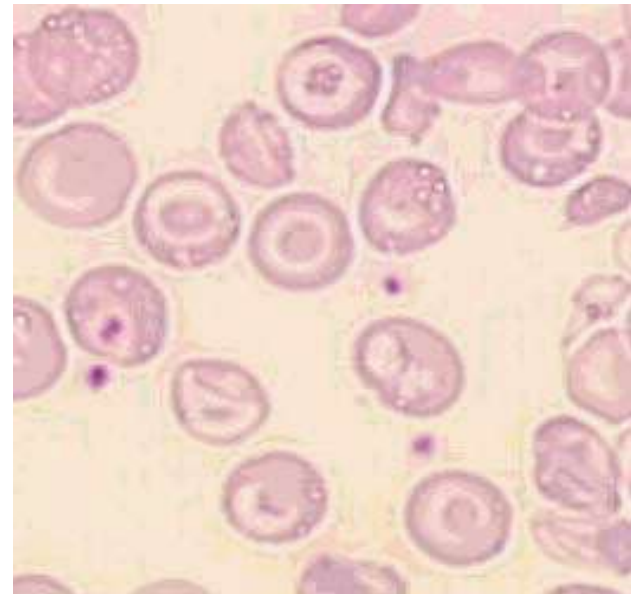
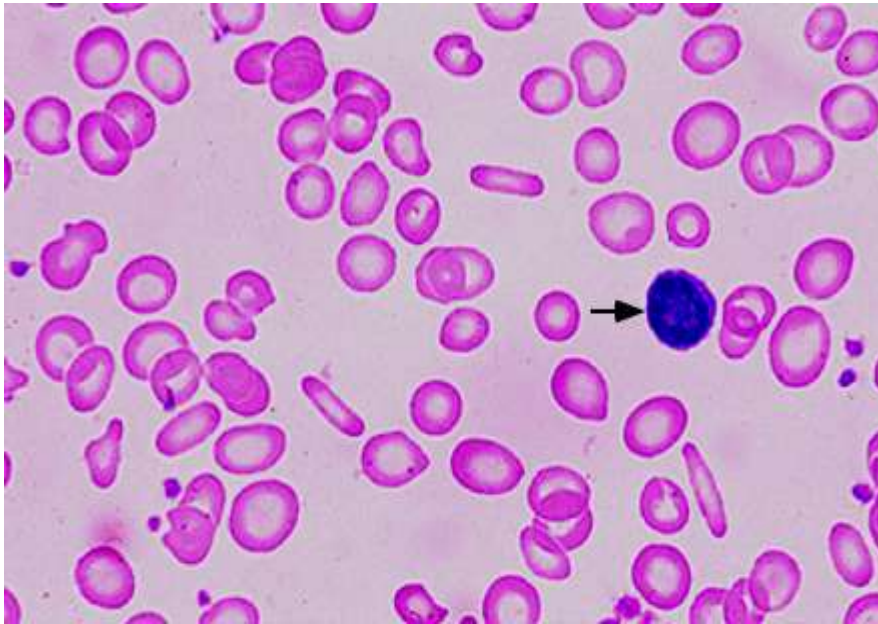
- Mécanisme : insuffisance de la charge en hémoglobine des hématies, par défaut de synthèse de Hb (anomalies de synthèse de l'hème ou des chaînes de globine)
- Cause la plus fréquente : carence en fer
- Autres : inflammation chronique, trouble de l'utilisation et de l'incorporation du fer
- Thalassémies (hémoglobinopathies)
- Anémies sidéroblastiques (myélodysplasie)

Cas 4: Mme Maria M., 1934

- Sicilienne, pas de notion d'anémie familiale ; en Suisse depuis 1960, 4 grossesses ; ictère en 1974 ; opération pour goître
- 1984 : anémie chronique et splénomégalie
- 1985 : FS : Hb 78g/L, Ht 25%, éry.4,67, MCV 55 fl, MCHC 305, MCV 15 pg ; leucocytes 6,3 G/L
- Forte anisocytose, microcytose, poïkilocytose, hypochromie, légère polychromasie, schistocytes, érythroblastes ; ponctuations basophiles; cibles
- Hb A2 : 7,3% (n: 2-3) ; Hb F : 7,3% (n: <1%)
- Dg évoqué : beta-thalassémie « intermedia »
- Longue évolution, transfusions; surcharge en fer

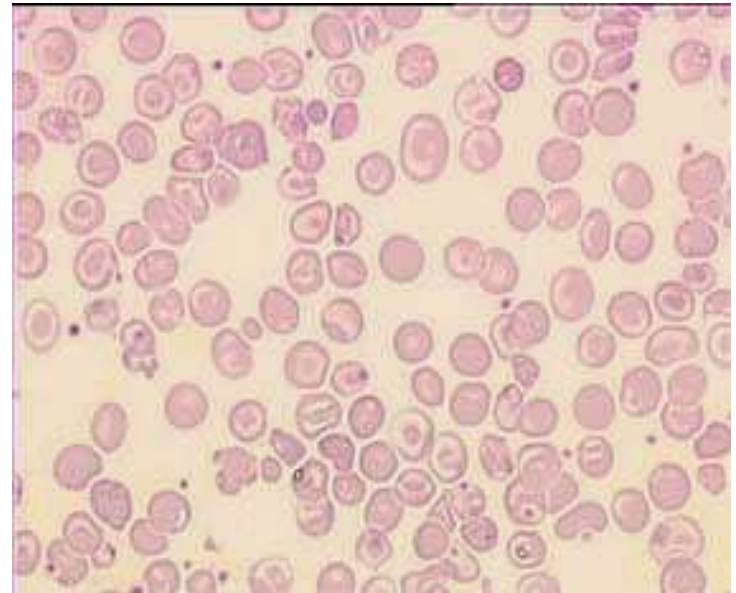
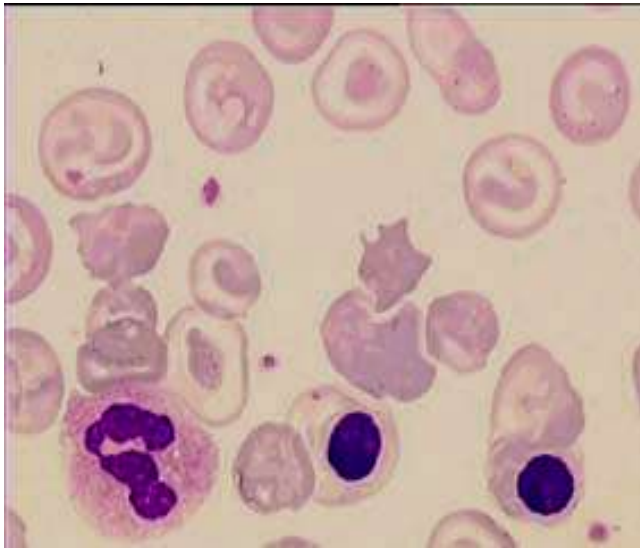
Anémies microcytaires et hypochromes

- Anémie ferriprive, lymphocyte étalon et thalassémie (trait) avec cellules cibles



Thalassémies

- Aniso-poïkilocytose, cibles, érythroblastes des thalassémies majeures



Hémoglobinopathies

- Thalassémies : défaut de synthèse des chaînes β ou α de la globine
- Maladies génétiques, formes fréquentes hétérozygotes peu / pas symptomatiques « polyglobulie microcytaire » ou rares formes homozygotes avec sévère anémie
- Thalassémie dite intermédiaire, anémie plus sévère que les formes hétérozygotes
- Anémies chroniques, hyperplasie rouge et hématopoïèse extra-médullaire ; surcharge en fer avec atteinte cardiaque (mortelle)

Cas 5 : femme de 57 ans

- Toux , essoufflement et fièvre depuis 7-8j
Rx: foyer pulmonaire et épanchement pleural
- FS : Hb 104 g/L, MCV 86 , MCHC 344
- Leucocytose (36 G/L) avec neutrophilie ;
thrombocytose à 574 G/L
- Elévation de la CRP à 500 mg /L
- Ponction de l'épanchement :
liquide purulent, pH 6,8, LDH 5300 U/L
- Dg : anémie inflammatoire sur empyème

Inflammation chronique et anémie

- Une infection chronique, une inflammation ou une maladie chronique, un cancer ... s'accompagnent souvent d'une baisse du taux d'hémoglobine :
« anémie inflammatoire »
- Libération de nombreuses cytokines qui stimulent la production de nombreuses protéines hépatiques :
CRP, hepcidine etc.
- Hepcidine: en se liant à la ferroportine, bloque la résorption intestinale du fer et son transfert vers l'érythropoïèse (diminution du fer fonctionnel donc de la synthèse de Hb)

Anémies microcytaires: DD carence en fer et inflammation chronique

- Bilan sanguin de la carence en fer :
- Fer sérique : diminue dans carence mais aussi en cas d'inflammation: donc peu utile!!
- Transferrine : augmente dans la carence en fer, normale dans l'inflammation
- Saturation de la Tf : basse en cas de carence
- Récepteurs libres (solubles) pour Tf : augmentent dans la carence martiale
- Ferritine : dans carence $< 30\mu\text{g/L}$ mais peut être normale si inflammation !

DD carence en fer et inflammation ?

- Ferritine : si $> 30 \mu\text{g/L}$: réserves en fer semblent suffisantes en absence de syndrome inflammatoire (CRP, VS : N)
- entre 30 et $100 \mu\text{g/L}$: zone grise ?
- sTfR : augmente si carence ; index sTfR / log ferritine : meilleure sensibilité et spécificité
- Carence si $> 5\%$ de GR hypochromes $< 26\text{pg}$
- Baisse du contenu en hémoglobine des réticulocytes (certains automates)
- Dosage de l'hepcidine ?

Anémies macrocytaires

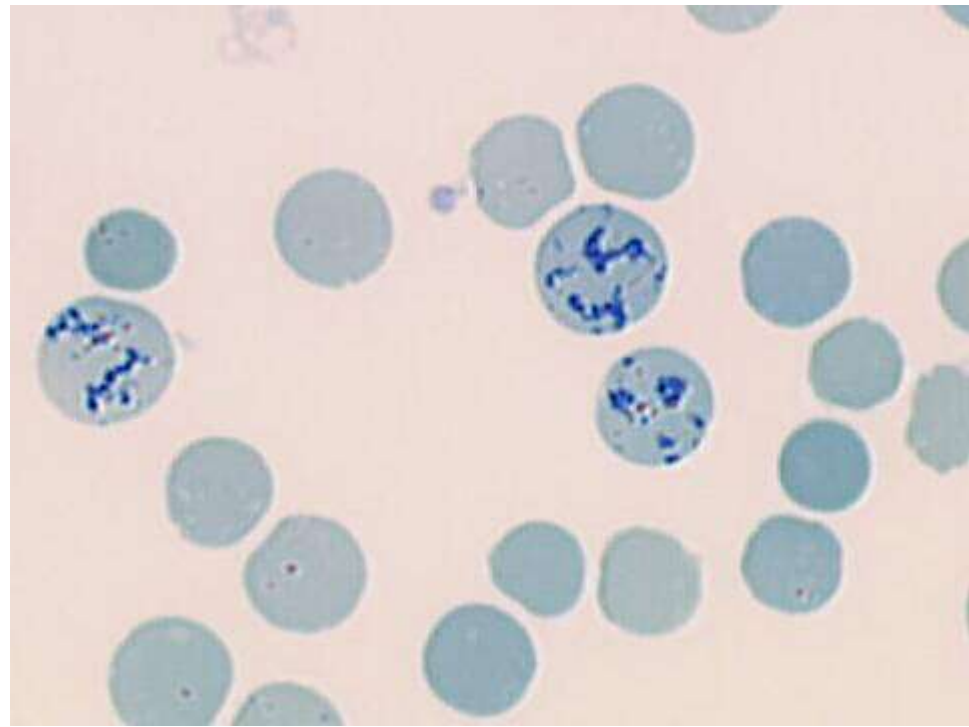
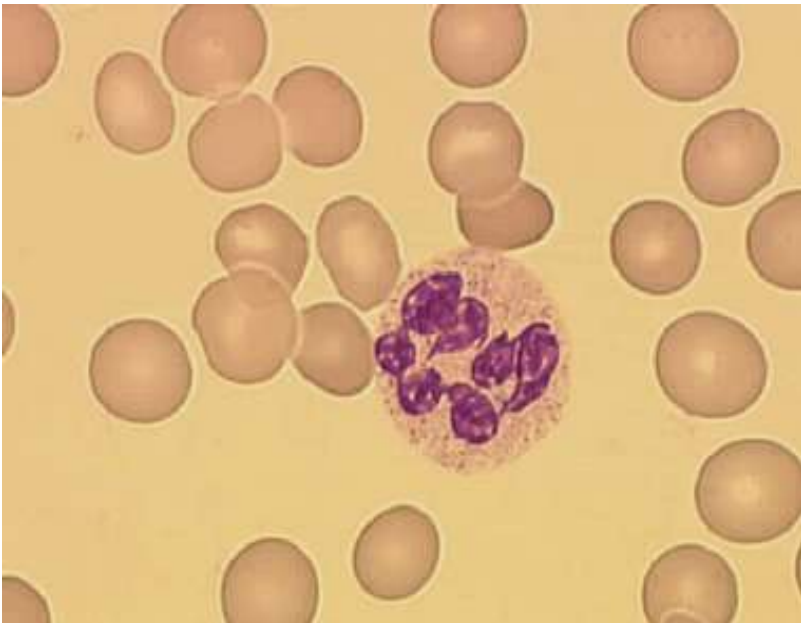
- Mécanisme : insuffisance de synthèse des acides nucléiques (ADN) par manque d'acide folique ou vitamine B12 (groupes -CH₃)
- Anémie de Biermer (mégaloblastique)
- Effets toxiques : alcool, chimiothérapies anti-foliques ; hypothyroïdie (TSH haute)
- Dysmyélopoïèse, dysérythropoïèse : troubles de la maturation et de la différenciation des érythrocytes (et autres cellules) dans les syndromes myélodysplasiques SMD

Cas 6 : femme de 47 ans

- Fatigue, découverte d'une anémie : Hb 80 g/L
Leucocytes 3,7 G/L, thrombocytes 180 G/L
- MCV 110 fl ; LDH 2230 U/L
- Frottis : présence de macro-ovalocytes et hypersegmentation nette des granulocytes
- Folates N mais vitamine B12: 42 pmol /L
- Présence d'Anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales
- OGD : gastrite atrophique (Biermer)
- Traitement par B12 im ; OGD !

Anémies macrocytaires

- Hyper-segmentation des granulocytes et réticulocytose



Cas 7 : femme de 70 ans

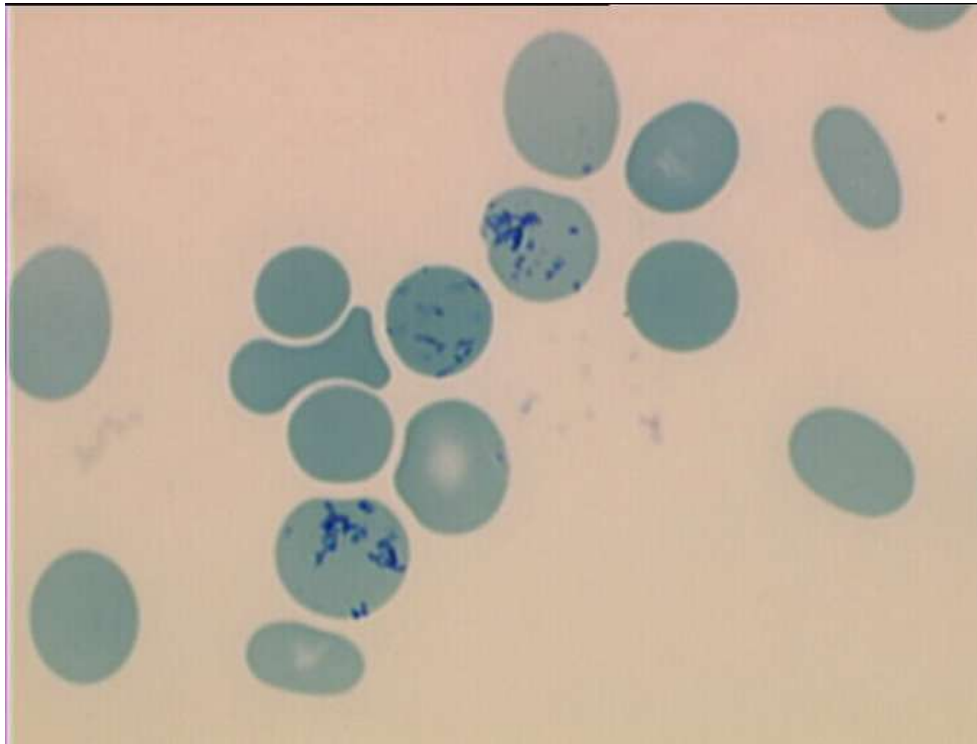
- FS : leucocytes 4,9 G/L, Hb 45 g/L, Ht 0,13, MCV 125, MCH 44, MCHC 347 ; réticulocytes 2,6 % (27G/L) ; thrombocytes 43 G/L
- Après incubation à 37⁰ C : FS inchangée
- Vitamine B12: 103, folates: 7,4 (limite)
- LDH 2500 U/L ; absence d'anticorps anti-cellules pariétales et anti-FI mais réponse favorable à l'administration de B12
- Anémie à 19 g/L (?!) en 1996 ; cachexie, anorexie; troubles psychiques
- Carence d'apport vraie ??

Anémies hyper-régénératives

- Réticulocytose > 120 G/L
- Mécanisme : destruction excessive des GR, hémorragies ou hémolyses
- FS : macrocytose liée à la réticulocytose, polychromasie, érythroblastes, sphérocytes
- Hémolyses mécaniques (valves artificielles) fragmentation de GR (micro-angiopathies) anomalies « corpusculaires » (membranes, cytosquelette dans la sphérocytose ou enzymes des hématies)

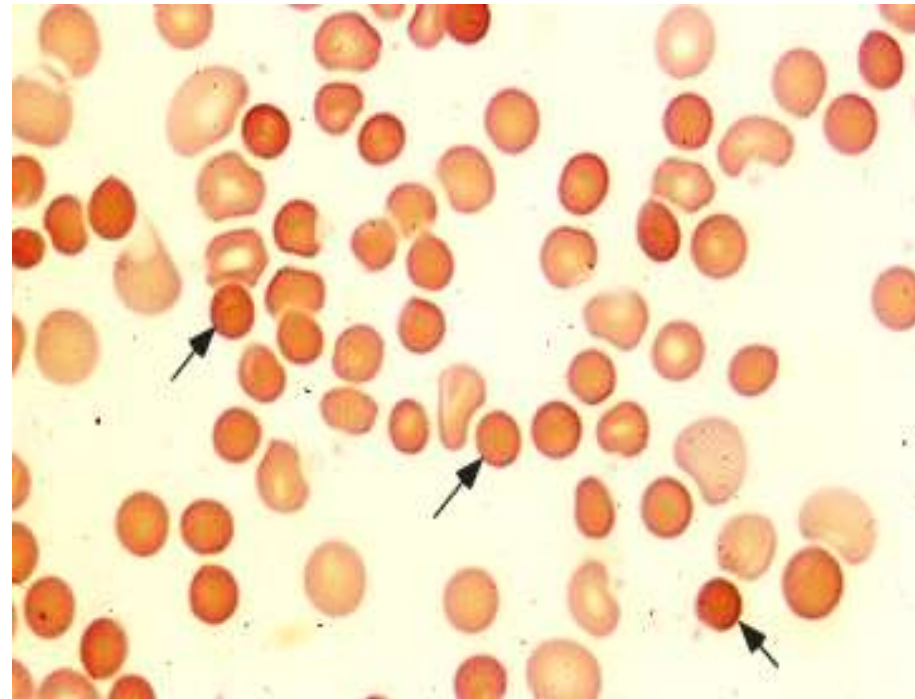
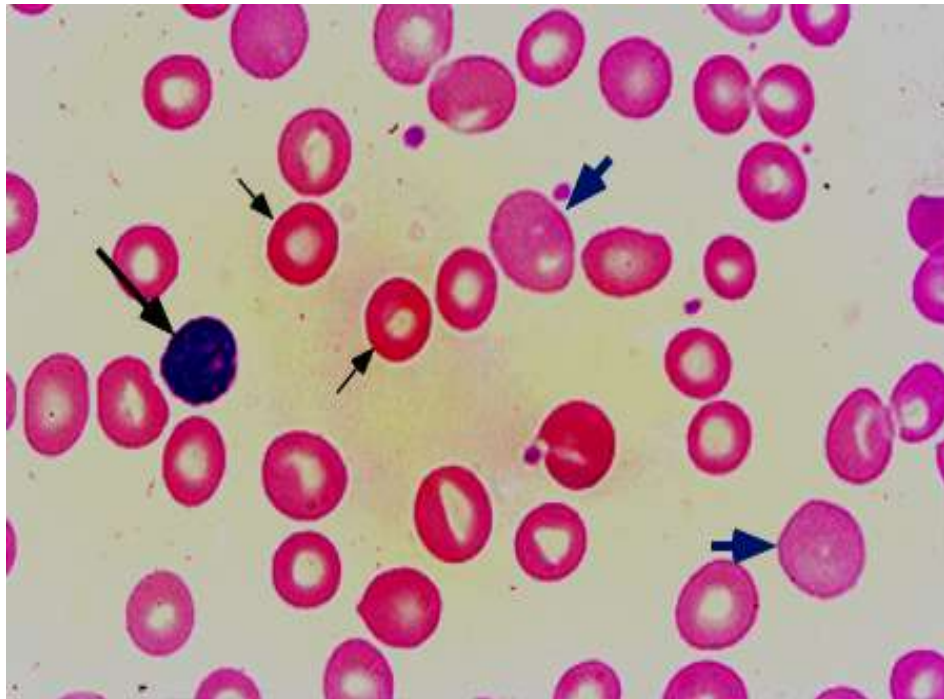
Réticulocytes

- Réticulocytose des anémies hyper-régénératives > 12 G/L



Anémies régénératives

- Polychromasie, sphérocytes

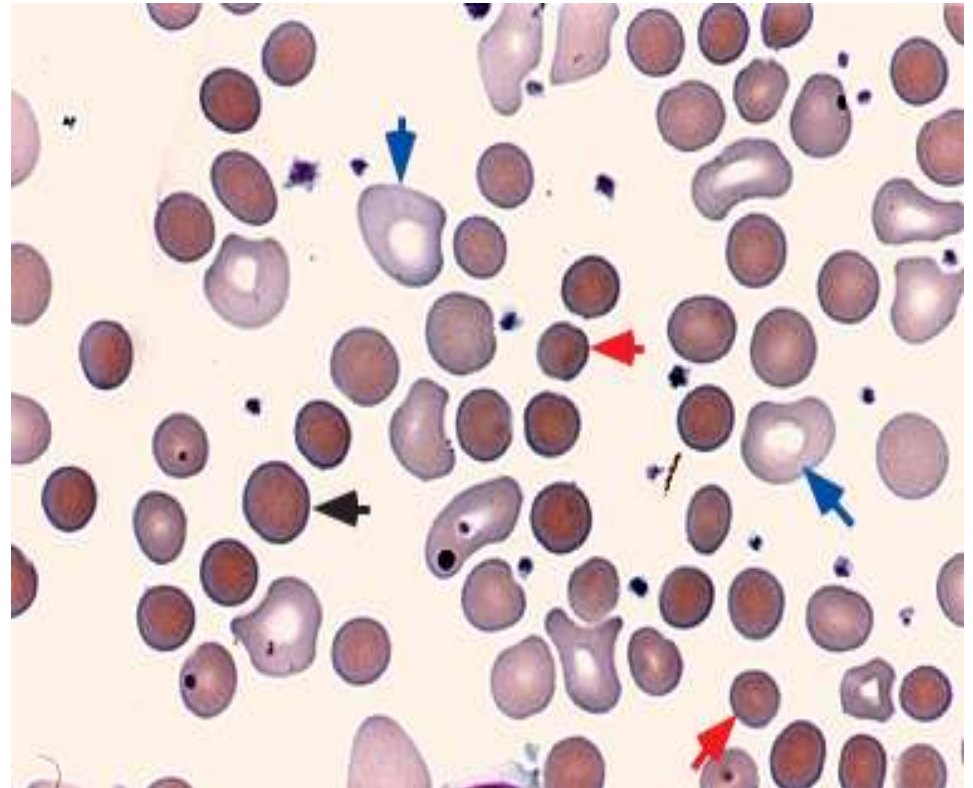
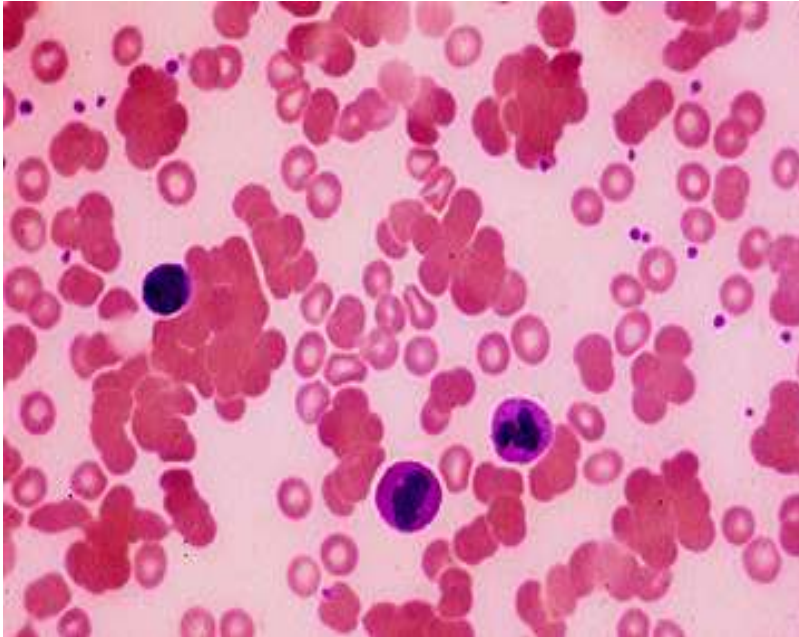


Anémies hémolytiques

- Mécanismes « extra-corporels »
- Anémies immuno-hémolytiques : Test
de Coombs (direct) positif :
présence d'anticorps +/- de Complément à la surface des GR (direct)
- Hémolyse induite par activation du C intra-vasculaire, par IgM « froids » ou phagocytose intra-tissulaire dans le système macrophagique : rate, foie par IgG « chauds »

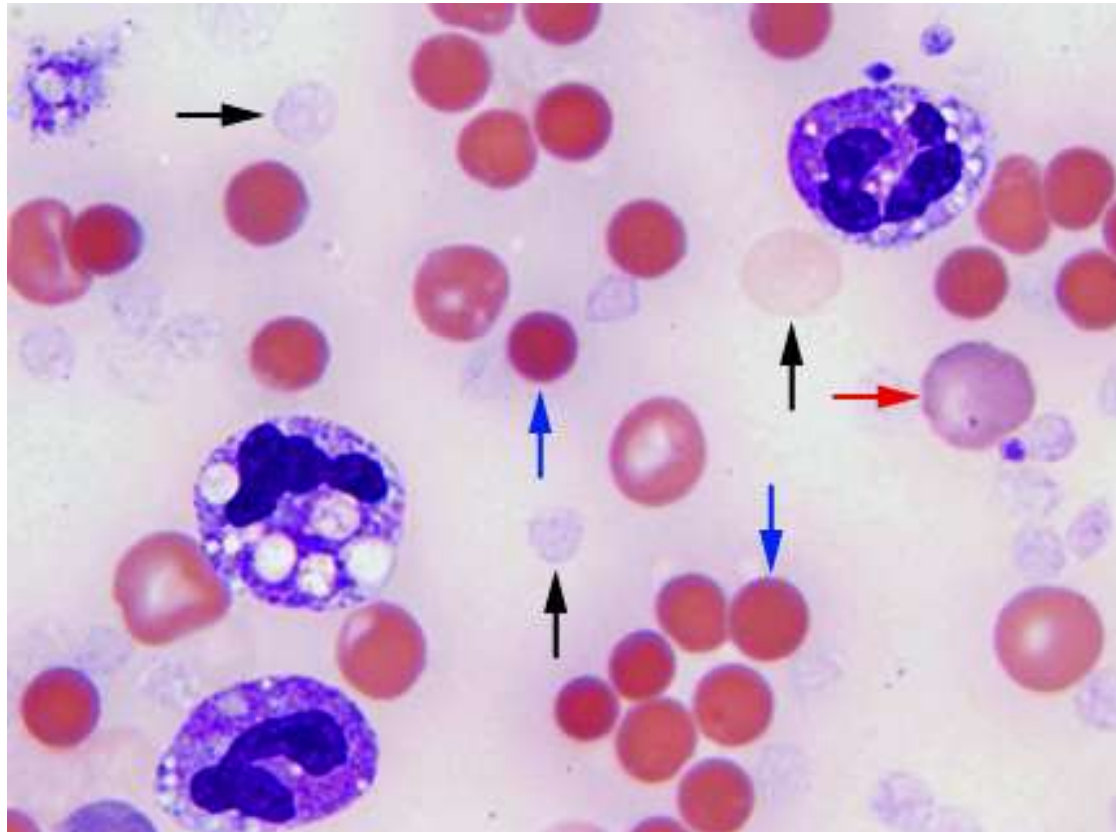
Anémies hémolytiques, images

- Agglutinines froides, microsphérocytes



Hémolyse intravasculaire massive

- Sepsis à *Clostridium perfringens* : sphérocytes, érythrocytes lysés, polychromasie ; granulations toxiques des granuleux avec vacuoles



Bilan d'hémolyse

- Diminution de la vie des GR; réticulocytose nette sauf si insuffisance de production médullaire (carence en folates...)
- Libération d'hémoglobine plasmatique, hémoglobinurie, libération de LDH, bilirubine non conjuguée; haptoglobine non dosable si hémolyse intravasculaire; ferritine haute
- Détermination du type des auto-anticorps et de leur spécificité (immuno-hématologie)
- Rechercher la cause de l'hémolyse ! Maladie auto-immune ou néoplasique? LNH, LLC ...

Investigations du cas

- Test de Coombs positif IgG C3d titre 1/ 2
- Auto-anticorps froids en faible quantité, autres ac. fixés indéterminés; anticorps froids actifs jusqu'à 22⁰ C ; hémolysines de type Donath- Landsteiner suspectées ?
- Stabilisation 2 ans sous corticothérapie mais sevrage impossible, récurrence de l'hémolyse
- Recherche de PNH négative
- Nouvelle évaluation immuno-hématologique: compatible avec des auto-anticorps chauds

Cas 9 : femme, 70 ans

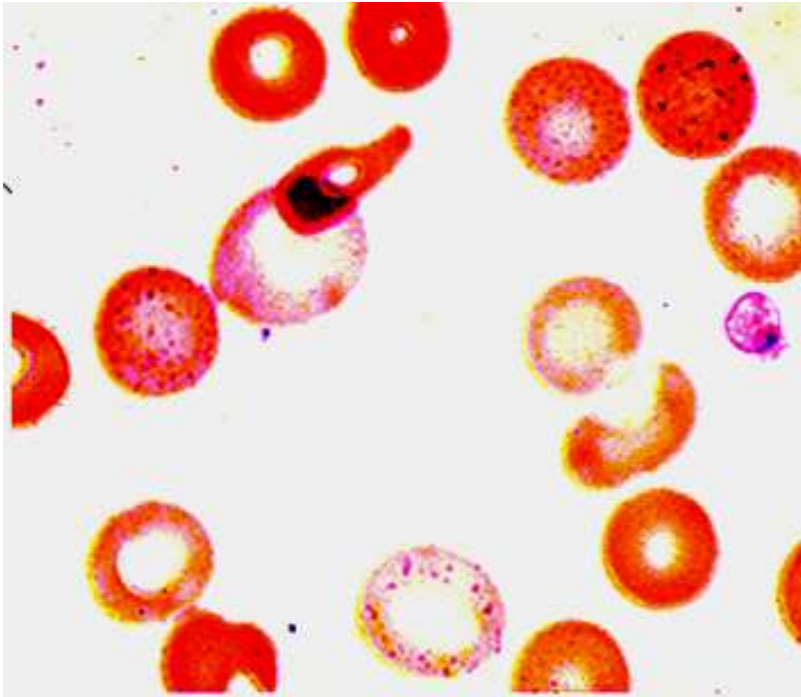
- Adressée pour investigations de douleurs abdominales depuis plusieurs semaines, avec baisse état général, asthénie et dépression ; OGD et CT scanner : normal
- FS : Hb 88 g/L, MCV 94; leucocytes et plaquettes dans les normes; GR: aniso-poïkilocytose, polychromasie, Howell-Jolly, érythroblastes, nombreuses ponctuations basophiles grossières des GR
- LDH 248, ASAT 57, ALAT 53, GGT 230 U/L ferritine 1070 µg/L ; Coombs négatif
- Quel test demandez-vous ?

Suite du cas 9

- Plombémie : 5000 nmol /L très pathologique!
- Anamnèse : mari de la patient présente aussi des douleurs abdominales
- Consomment depuis plusieurs semaines leur vin contenu dans une channe ancienne...
- Analyse du vin : 98 mg/L de plomb !
- Saturnisme : douleurs abdominales, coliques, troubles neurologiques, anémie de type sidéroblastique...avec classiques ponctuations basophiles grossières

saturnisme

- Ponctuations basophiles

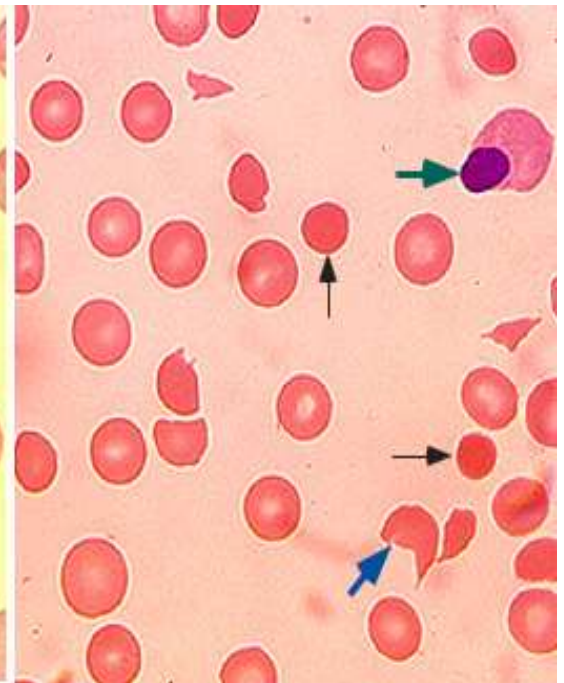
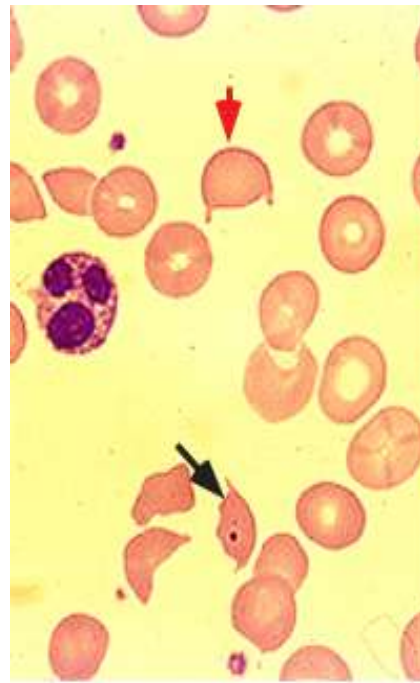
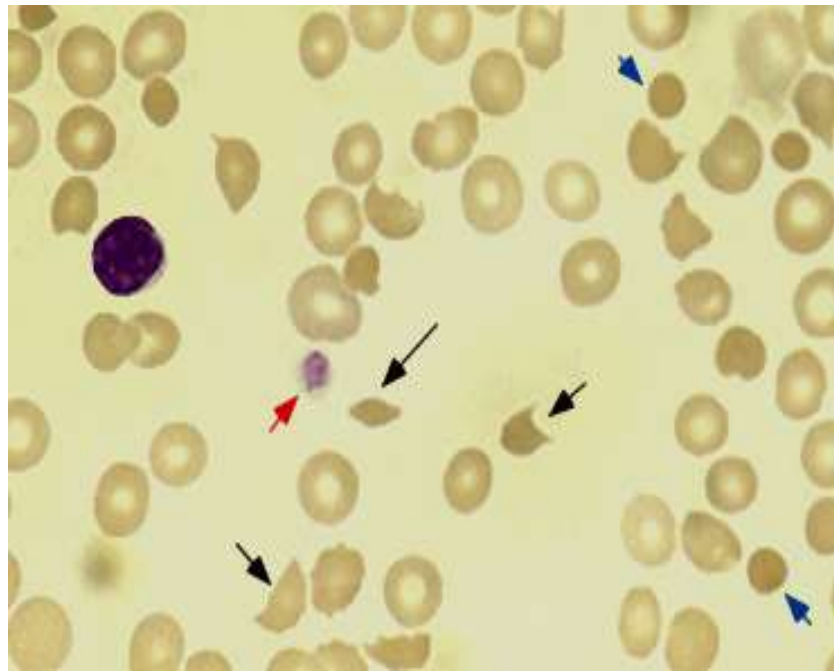


Cas 10: femme enceinte, 29 ans

- Fin de grossesse, hypertension 160/ 90 ; œdèmes chevilles; hyperréflexie généralisée, angoisse ; protéinurie ++
- FS :1janv., 8h :Hb 148 g/L , leuco.11 G/L
thrombocytes 112 G/L ; TP > 120%, aPTT
28 sec., fibrinogène: 2,4 g/L ASAT 160,
ALAT 180 U/L
- FS jour suivant, après césarienne : Hb 89,
thrombocytes : 63 G/L
- Frottis : présence de schistocytes
- Dg : HELLP (gestose)

Anémies avec fragmentation globulaire

- Schistocytes et microsphérocytes, « helmets cells », érythroblaste ; microangiopathie



Anémies et cytopénie

- Souvent neutropénie associée
- Thrombocytopénie variable
- Atteinte de la moelle hématopoïétique probable , défaut de production
- Effet médicamenteux, toxique (alcool)
- Insuffisance médullaire, hypo- ou aplasie
- Envahissement de la moelle, leucose
- Dysmyélopoïèse primaire avec défaut de la cellule souche et troubles de la maturation

Cas 11 : homme, 1937

- 2005 : polyarthrite rhumatoïde, anomalies de la FS avec bi-cytopénie et monocytose
- FS : thrombocytes 113 G/L, Hb 98 g/L, MCV 80 , MCH 25 ; Leuco.: 9 G/L, 50% granuleux, 20 % monocytes; pas de blaste
- Aniso-poïkilocytose, monocytose avec formes jeunes (noyaux nucléolés)
- Moelle : hypercellulaire, fibrose médullaire, hyperplasie mégacaryocytaire, signes de dysmyélopoïèse (micro-mégacaryocytes) léger excès de blastes 5-10%

Cas 11: homme, 1937 suite

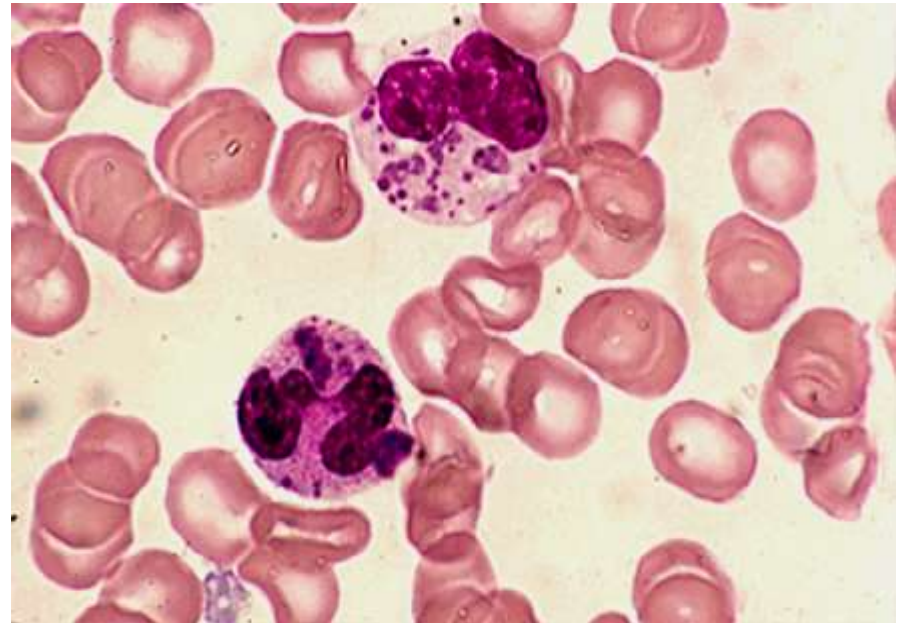
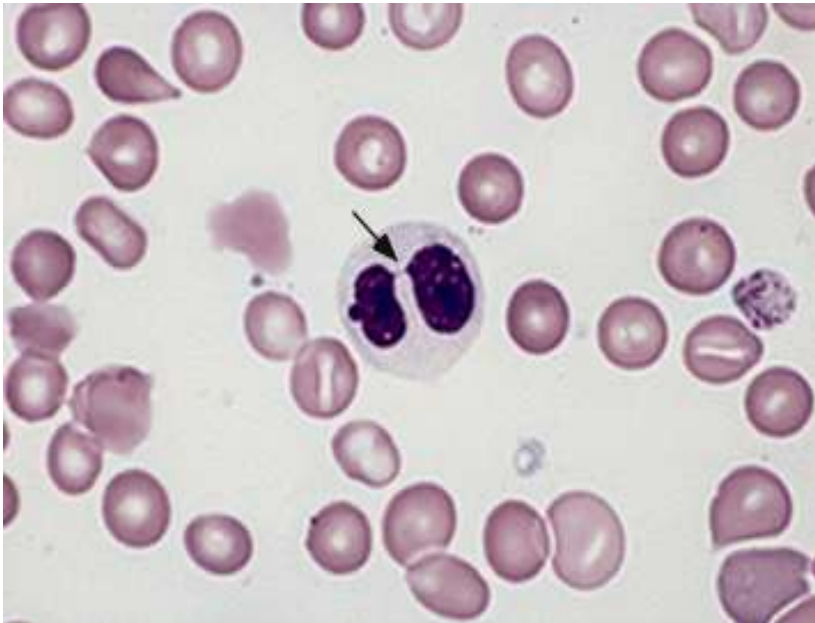
- Immunophénotypisation en 2005 : monocytes coexpriment CD 14 et CD 4; cytogénétique normale
- Dg retenu : SMD de type LMMC
- FS 5 ans plus tard : Hb 102 g/L, leucocytes 2 G/L, avec 46 % granuleux, myélémie, monocytes 1% mais 2 % de blastes ; thrombocytes : 63 G/L
- Traitement d'azacitidine pour SMD à haut risque
- 1 an plus tard : leucocytes 12 G/L dont 40 % de blastes (18% en marquage) : évolution défavorable d'un syndrome myélodysplasique avec transformation en LMA ; fièvre d'origine indéterminée et sévère baisse de l'état général

Anémies « réfractaires »

- Anémies chroniques, souvent discrètement macrocytaires, sans déficit mesurable en vitamine B12 ni en folates; TSH normale, pas de médicament hémato-toxique ; patients généralement plus âgés
- Présence d'autres anomalies de la FS: leucopénie (neutropénie), monocytose, thrombopénie, anisocytose des plaquettes, anomalies morphologiques subtiles des leucocytes, Pelger-Huët, présence de blastes

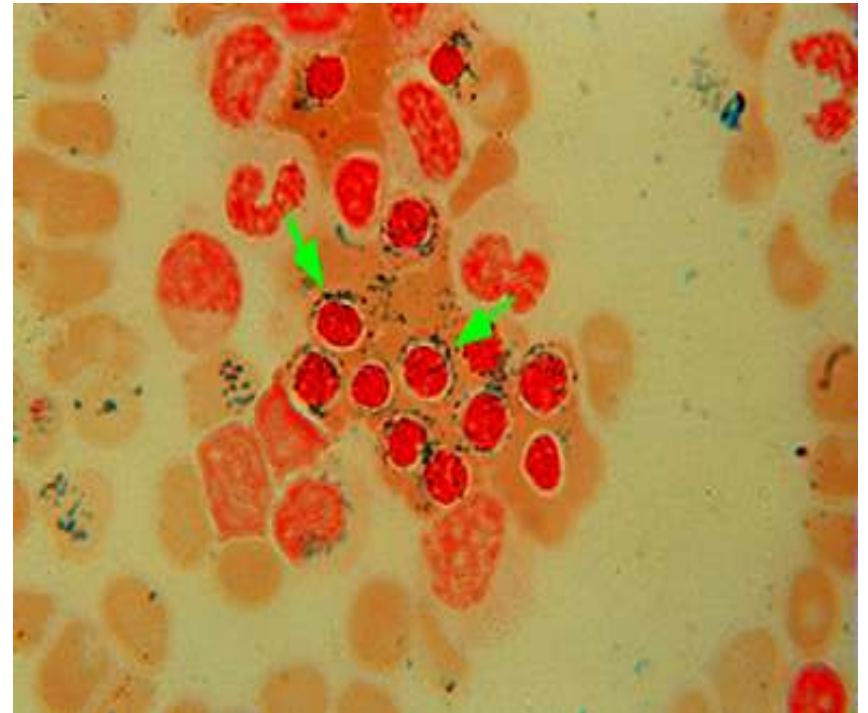
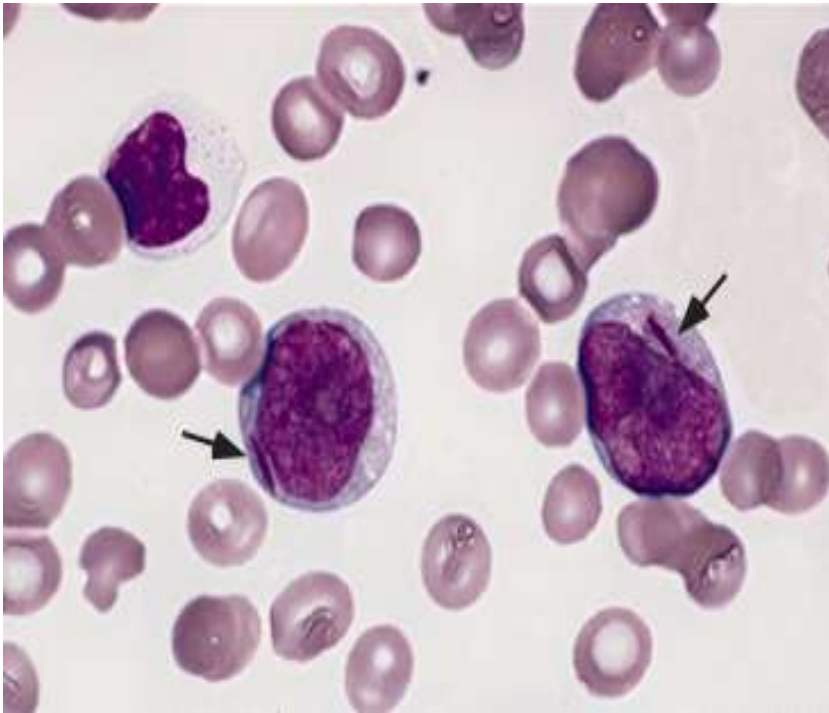
Dysmyélopoïèse

- Anomalies des granulocytes de type Pelger-Huët et de type Chediak-Higashi



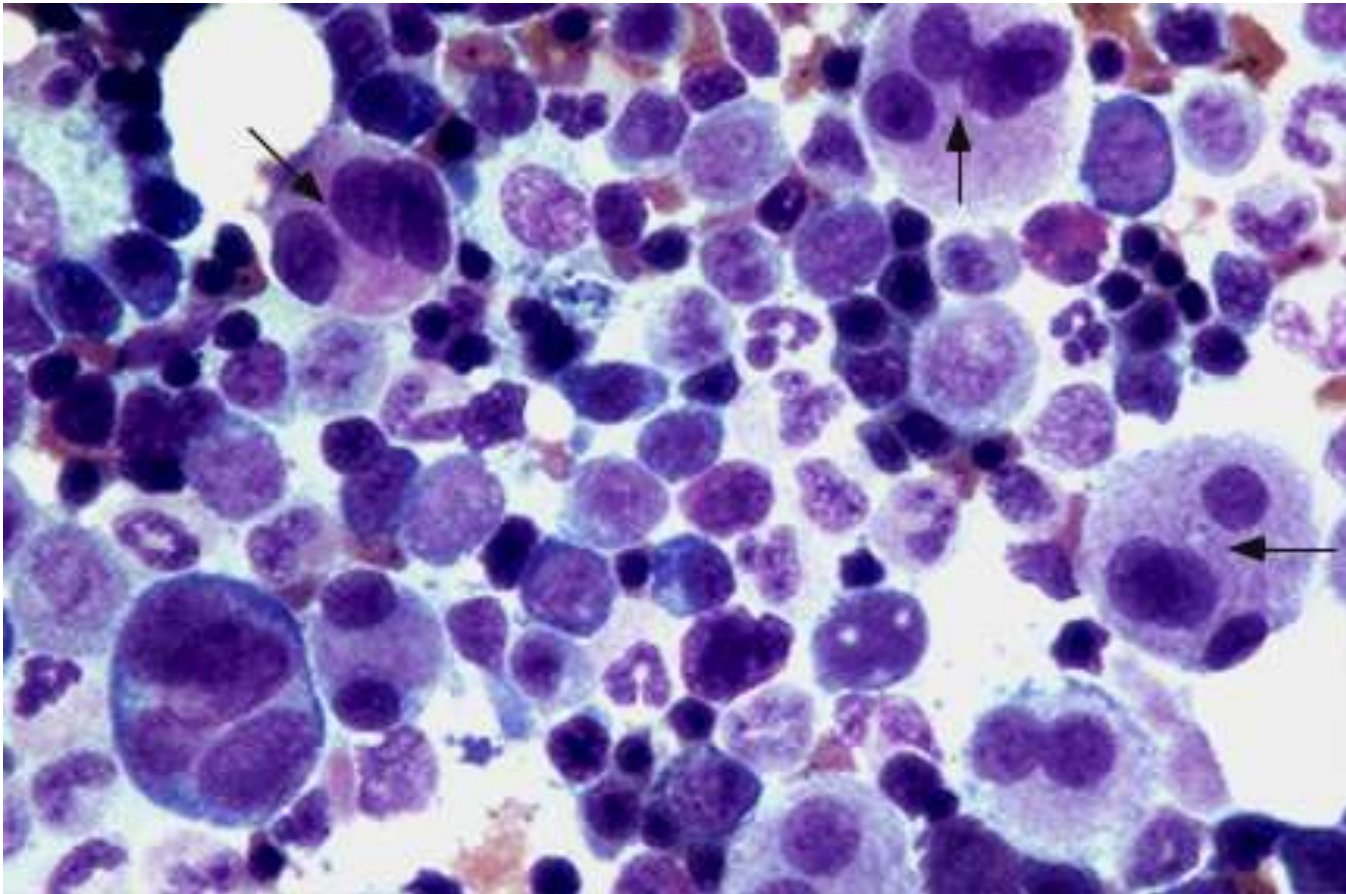
Anomalies morphologiques des SMD

- Myéloblastes avec bâtonnets d'Auer et sidéroblastes « ringed » en couronne



SMD, anomalies morphologiques

- Anomalies des mégacaryocytes, troubles de la maturation, micro-mégacaryocytes ...



Anémies « réfractaires »

- AR : syndromes myélodysplasiques (SMD) primaires acquis ou secondaires à divers traitements de chimiothérapie, radiothérapie, toxiques divers (benzène)
- Dysmyélopoïèse : anomalies de maturation des GR, leucocytes et plaquettes
- Maladies acquises de la cellule souche hématopoïétique ; clonales, irréversibles
- Evoluent en pancytopénie ou leucémies aiguës (LMA)

En conclusion ...

- Anémies : fréquentes, multiples causes, parfois premier signe d'une affection potentiellement grave : nécessitent souvent des investigations multiples, ciblées, parfois invasives (examens endoscopiques, CT scan, biopsies, ponction de moelle etc.)
- Le plus souvent secondaires à d'autres maladies, carence ou perturbations du fonctionnement de l'érythropoïèse
- Plus rarement dans le cadre d'une maladie « hématologique »

Références

- Chapitres « anémies » de UpToDate (site médical remis à jour régulièrement)
- Site 2bib.ch (Dr Schmidt et Cornu)
- Revue médicale suisse (anémies)
- Rev Med Suisse 2011;7: 2018-23
- Forum Med Suisse (nombreux articles)
- Primary Care 2003; 3: 922-926
- Nombreux sites sur « Internet »
- Merci !