

1. Définition, étiologie, incidence.

* **Anémie** = baisse du taux d'hémoglobine (Hb) à l'hémogramme (< 13 g/dL chez l'homme, < 12 g/dL chez la femme, < 11 g/dL chez l'enfant, et < 10,5 g/dL chez la femme enceinte)

* **ET Volume Globulaire Moyen (VGM) diminué :**

VGM < 80 fL chez l'adulte [valeurs normales du VGM = 82 – 98 fL]

VGM < 71 fL chez l'enfant

Quand on découvre une anémie microcytaire à l'hémogramme:

1. On évoque en premier lieu une **carence martiale**, qui conduit à une anémie ferriprive : c'est l'étiologie majeure, touchant > 1 milliard d'individus dans le monde

2. On évoque ensuite un **état inflammatoire très prolongé** : le fer est dévié de son utilisation normale et n'est plus utilisable par les érythroblastes = c'est un défaut d'utilisation du fer par l'érythropoïèse

3. On peut également évoquer l'une des diverses **hémoglobinoses microcytaires** = les syndromes thalassémiques : une anomalie génomique est responsable de la diminution (ou l'absence) de synthèse d'une chaîne de globine, ou la synthèse d'une chaîne de globine anormale : anémie modérée ou absente dans les formes mineures (hétérozygotes), et anémie modérée à très sévère dans les formes majeures (homozygotes).

Remarque : les syndromes thalassémiques incluent les alpha et les bêta thalassémies, et certaines hémoglobinoses (C,D, E) ; elles sont plus fréquents dans le pourtour méditerranéen, l'Afrique, l'Asie (300 millions d'individus porteurs)]

4. Enfin, diverses **situations très rares ou exceptionnelles**, avec microcytose modérée ou sévère (certaines anémies sidéroblastiques, une maladie constitutionnelle du métabolisme du fer ou du cuivre, ...) ne seront évoquées que dans un second temps.

2. Démarche diagnostique générale.

2.1. Hémogramme (NFS) et biologie générale.

La NFS des anémies microcytaires diffère quelque peu d'une étiologie à l'autre :

	Carence en fer	Etat inflammatoire chronique	Thalassémie mineure
Hémoglobine (g/dL)	5 – 10	8 – 11	11 – 14 (H) 10 – 13 (F)

			(parfois pseudo polyglobulie = nb de GR ↑ et Hte bas)
VGM (fL)	50 – 70 parallélisme entre importance de l'anémie, de la microcytose et de l'hypochromie	70 – 85 anémie d'abord modérée normochrome normocytaire, puis progressivement hypochrome microcytaire	55 – 65 dissociation entre anémie souvent absente et microcytose profonde (normochrome ou peu hypochrome)
CCMH (g/dL)	26 – 30	28 – 32	31 – 34
Morphologie des GR	annulocytes* / poïkilocytose	peu d'anomalies	qq GR cible/qq GR ponctués(β thal)
Plaquettes (G/L)	300 - 600 N° PLT ↑ si carence modérée ou moyenne ; N° PLT N ou ↓ si carence profonde	300 – 800	150 – 500
Leucocytes (G/L)	4 – 10 carence sévère : discrète neutropénie, PNN moins riches en granulations	10 – 25 - polynucléose neutrophile inflammatoire - parfois ↑ monocytes	4 – 10 (rares érythroblastes:<1%)
Réticulocytes (G/L)	< 150 (20 – 80)	< 150 (20 – 50)	< 150 (50 – 100)
Fer sérique (N:12-30 μmol/L) sidérophiline et CSS :	diminué (<5) sidérophiline élevée Coeff Sat Sidérophiline : bas	diminué (< 5) sidérophiline basse Coeff Sat Sidérophiline : N	N ou un peu ↑ sidérophiline : N
Ferritinémie (H=30-280μg/L; F=20-120μg/L)	basse < 10 μg/L	normale ou ↑	normale
Electrophorèse de l'Hb	Sans objet (normale)	Sans objet (normale)	Souvent anormale (voir plus loin)
Biochimie de l'inflammation	N	APR** et fibrinogène augmentés	N

* annulocytes : hématies hypochromes, avec hémoglobine localisée en périphérie et centre clair. Les anomalies morphologiques des GR des carences martiales sont cependant rarement caricaturales (spécificité faible).

** APR ou Acute Phase Reactants : protéines de la phase aiguë de l'inflammation (CRP)

Bonne pratique de prescription devant une anémie microcytaire (recommandations HAS fev 2011) :

- **Pour rechercher une carence en fer, le marqueur à doser est la ferritine sérique**, quelle que soit la situation clinique (en dehors de la grossesse et l'enfant moins de 6 mois) : une valeur < N affirme la carence martiale.

- pas d'indication à doser le fer sérique seul ni le couple fer sérique + ferritine.

- L'interprétation des résultats des marqueurs du métabolisme du fer n'est pas consensuelle pendant la grossesse et chez l'enfant.

- Les dosages combinés du fer sérique + transferrinémie (= ou la CTF) + les récepteurs solubles de la transferrine n'ont pas d'indication en dehors de rares situations en hématologie spécialisée

- bilan inflammatoire : CRP, ou fibrinogène, indispensables en cas d'état inflammatoire pour interpréter la valeur de la ferritinémie.

Si tout est normal : prescrire une électrophorèse de l'hémoglobine et une étude de la morphologie des GR sur frottis.

Remarque : Si l'anémie est modérée ou absente et le VGM très bas, avec anomalies morphologiques des GR évocatrices, on prescrira d'emblée un bilan martial et une électrophorèse de l'hémoglobine.

2.2. Autres examens biologiques.

- **Le myélogramme des anémies microcytaires** : sauf exception, il est sans apport diagnostique et ne doit pas être réalisé.

Dans la carence martiale il montrerait dans les carences martiales une moelle riche en érythroblastes (> 40%) dont le cytoplasme est très réduit

Dans l'anémie des états inflammatoires il montrerait un nombre d'érythroblastes un peu bas = 10 – 20%

Dans les syndromes thalassémiques mineurs il serait riche en érythroblastes (30-50 %), de taille un peu réduite (petit cytoplasme) avec dysérythropoïèse discrète

NB : La ponction est parfois réalisée dans les syndromes thalassémiques majeurs, quand le diagnostic n'est pas évident d'emblée (sinon il est inutile) [dysérythropoïèse majeure avec parfois > 80% d'érythroblastes].

- La coloration de Perls.

Théoriquement le meilleur moyen d'apprécier les réserves en fer de l'organisme et des érythroblastes. Pas réalisée en pratique.

Carence en fer : absence de sidéroblastes et absence de fer intra macrophagique,

Etats inflammatoires : absence de sidéroblastes, mais quantité de fer intra macrophagique normale ou augmentée.

- Autres.

Récepteur soluble de la transferrine (sérique) : valeur augmentée dans la carence en fer.

Marqueur spécifique de la carence martiale non influencé par l'état inflammatoire : prescrit dans des cas très précis, comme la suspicion de carence en fer associée à un état inflammatoire; pas d'usage en première intention.

Remarques.

- La résistance aux solutions hypotoniques est augmentée dans les anémies microcytaires : en tenir compte dans l'interprétation d'une courbe de fragilité osmotique (sinon : pas d'indication de prescription)
- Une carence martiale qui se surajoute à une b thal minime peut normaliser le tracé électrophorétique de l'hémoglobine jusqu'à correction de la carence
- L'association d'une carence martiale et d'une carence en folates ou vit B12 peut induire une anémie profonde et normocytaire.

3. La carence martiale.

Les signes cliniques généraux de l'anémie (signes cardiorespiratoires [voir document « généralités sur les anémies »]) s'observent inconstamment : le plus souvent l'anémie d'installation lente et progressive, « chronique », et est longtemps bien supportée.

La recherche de signes en faveur d'un saignement chronique (90% des cas) est essentielle (cause gynécologique chez la femme en période d'activité génitale, saignement digestif chez l'homme ou la femme ménopausée).

Tardivement : atrophie possible des muqueuses de la cavité buccale et du tractus digestif (érosions de la commissure des lèvres ou rhagades), des altérations des phanères, des modifications du comportement alimentaire (pica).

Absence de tuméfaction des organes hématopoïétiques (ni adénopathie ni hépatomégalie).

3.1. Etiologie.

3.1.1. Saignement chronique : cause majeure : > 90 % des situations de carence.

Saignements digestifs : à envisager en premier lieu chez l'homme.

Rechercher : une symptomatologie digestive,
la notion de méléna ou de rectorragie,
la prise médicamenteuse (aspirine, corticoïdes, anticoagulants, AINS...),

Seront utiles : toucher rectal : sang ? hémorroïdes ?
dans un second temps : fibroscopie; coloscopie.

Un saignement digestif chronique de l'homme adulte est de nature cancéreuse dans la moitié des cas.

Penser aux parasites intestinaux (pays émergents)

Saignements gynécologiques : à envisager en premier lieu chez la femme.

Métrorragies, fibrome, cancer utérin, endométriose, stérilet

Indépendamment de ces causes locales, penser à un trouble général sous-jacent de l'hémostase (Willebrand, hémophilie).

Plus rarement : dons de sang répétés, hématuries chroniques, maladie de Rendu Osler, hémolyse intravasculaire chronique, syndrome de Lasténie de Ferjol.

3.1.2. Déficit d'apport : à envisager dans certaines situations.

Chez le nourrisson :

Une carence s'installe d'autant plus vite et plus précocement que :

- la mère était profondément carencée, et les grossesses étaient rapprochées,

- le degré de prématurité est élevé et le poids de naissance est bas (la majorité du fer est transférée de la mère à l'enfant au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse).

- L'allaitement prolongé ne favorise pas l'absorption intestinale du fer

Chez la femme après grossesses répétées et rapprochées :

- Elles provoquent une carence profonde chez la mère (penser à réaliser un hémogramme + ferritine en début de grossesse).

Une grossesse menée à terme, avec le fer donné au fœtus et la perte sanguine de la délivrance, représente pour la mère une perte de 500-1000 mg de fer

Chez les vieillards sous-alimentés, les populations dénutries.

3.1.3. Déficit d'absorption :

Gastrectomies, gastrites atrophiques, antiacides (pas de dissociation du fer à partir de ses complexes alimentaires par manque d'acidité gastrique)

Maladie coeliaque.

Grands buveurs de thé ; géophagie.

3.2. Physiopathologie de la carence martiale.

Quelques chiffres permettant d'apprécier la perte ou la surcharge ferrique (sang perdu, sang transfusé) :

1 g d'hémoglobine contient 3.4 mg de fer ; 100 ml de sang total (Hb = 15 g/dL) contiennent environ 50 mg de fer ;

Perte de 20 ml de sang par jour (hémorragies distillantes) = perte de 10 mg de fer/j = anémie obligatoire avec le temps.

Transfusion d'une poche de sang (culot globulaire obtenu à partir d'un don de 350 ml de sang) = 150 mg de fer (= surcharge à terme, que l'on peut chiffrer).

Chez le sujet sain, l'absorption quotidienne de fer compense les pertes (1 mg/j chez l'H, 2 mg/j chez la F). Le fer de l'hémolyse physiologique est réutilisé pour l'érythropoïèse.

Effets progressifs de la carence en fer sur l'érythropoïèse :

Etape 1 : carence d'apport = le fer perdu (desquamation, phanères, bile, microsaignements) n'est pas compensé par les apports : le fer des réserves est progressivement mobilisé pour l'érythropoïèse (fer des macrophages de la MO et du foie). Baisse progressive des réserves martiales, mais l'érythropoïèse est préservée.

perdes excessives = la quantité de fer perdue dépasse les capacités d'absorption intestinale (7-8 mg/j), et l'érythropoïèse utilise le fer des réserves.

Dans les 2 cas : au niveau plasmatique : petite baisse de la ferritinémie, fer sérique pas ou peu diminué, augmentation discrète du taux plasmatique de transferrine (= synthèse stimulée par un rétrocontrôle négatif du fer sérique), diminution du coefficient de saturation de la transferrine.

Etape 2 : Quand le fer des réserves est épuisé l'érythropoïèse manque progressivement de fer.

Au niveau plasmatique : fer sérique et la ferritinémie diminués ; le taux de récepteur soluble de la transferrine augmente.

Au niveau médullaire le fer manque à l'érythropoïèse :

- perturbation de la synthèse de l'hème avec augmentation des protoporphyrines libres érythrocytaires (dosage possible (USA) pour affirmer la carence martiale)

- la diminution de synthèse de l'Hb entraîne une diminution de sa concentration dans l'érythroblaste : hypochromie. Augmentation associée du nombre des mitoses, provoquant une diminution de taille (trop peu de temps pour restaurer une quantité normale de cytoplasme entre 2 mitoses).

- une petite régénération médullaire est possible au début;

- augmentation de sécrétion d'érythropoïétine (rein).

Etape 3 : baisse du taux d'Hb circulante : l'anémie est d'origine centrale par insuffisance médullaire qualitative.

Remarque : le traitement martial corrigera toutes ces anomalies dans la séquence inverse de leur apparition.

3.3. Traitement de la carence martiale.

Sel de fer per os : 2 à 3 mg de fer métal/kg/jour, pendant une durée minimale de 4 à 6 mois.

Efficacité initiale du traitement: amélioration de la symptomatologie générale, remontée de l'hémoglobine (1g/dL et par semaine), crise réticulocytaire vers 7-10 j.

Le traitement ne sera arrêté qu'après normalisation de l'hémoграмme et de la ferritinémie (= signe de reconstitution des réserves martiales).

On utilise des médicaments contenant ou non de la vitamine C : fumarate, sulfate, saccharate de fer (tous sont efficaces).

Chez l'enfant : 5-10 mg de fer/kg/jour

Le traitement curatif doit être accompagné d'un traitement de la cause.

Un traitement préventif peut être proposé : chez les prématurés, nourrissons, aux 2ème et 3ème trimestre de la grossesse, dès le début des prélèvements de sang pour transfusion autologue.

NB: l'ANDEM préconise la prescription d'un hémoграмme et une ferritinémie au premier trimestre de chaque grossesse

Le traitement parentéral est réservé aux rares cas où un traitement per os bien conduit s'avère impossible ou inefficace (certaines pathologies rénales ou gastrointestinales).

4. Anémie inflammatoire ou anémie des maladies chroniques.

Les signes généraux de l'anémie (signes cardiorespiratoires [voir document « généralités sur les anémies »]) : s'observent inconstamment : les signes de la maladie inflammatoire sont au premier plan et l'anémie n'est qu'une conséquence, qu'il faudra gérer.

Principales pathologies en cause :

- Maladies de systèmes : lupus, PR, Horton ...
- Maladies néoplasiques : cancers et lymphomes
- Maladies infectieuses chroniques

Mécanisme de l'anémie inflammatoire.

Les partenaires de l'inflammation (lymphocytes, macrophages) libèrent diverses cytokines (TNF α , IFN γ , IL-1) qui **inhibent la croissance des progéniteurs érythroblastiques** et **limitent la production (rein) et l'action de l'érythropoïétine**. Ces cytokines agissent sur les macrophages qui captent le fer, lequel devient indisponible pour l'érythropoïèse. La libération d'IL6 agit sur le foie en induisant la synthèse de diverses protéines (de la aussi phase aiguë de l'inflammation) dont l'**hepcidine**.

L'hepcidine inhibe la sortie du fer des macrophages et des cellules intestinales en neutralisant et en induisant la dégradation de la **ferroportine**, protéine membranaire qui permet l'export du fer en dehors des cellules [alors que le fer continue à pénétrer dans les macrophages, où il est stocké sous forme de ferritine, d'où à terme la surcharge en fer des macrophages].

Dans l'intestin l'absorption du fer est diminuée.

Le traitement de l'anémie inflammatoire elle-même ne s'envisage que pour les situations où l'état inflammatoire ne peut être contrôlé (érythropoïétine) ; sauf quelques situations précises on n'utilise pas de fer dans cette indication.

5. Thalassémies et autres hémoglobinopathies microcytaires

5.1. Particularités cliniques des syndromes thalassémiques :

- Le plus souvent la situation est cliniquement inapparente : thalassémies hétérozygotes (Hb souvent aux limites inférieures de la normale) et hémoglobinoses C et E (homo et hétérozygotes) ;

- Parfois une discrète splénomégalie est observée au cours de l'hémoglobinoses C homozygote, plus rarement au cours des bêta thalassémies.

- Une symptomatologie anémique :

à début néo natal est observée au cours des alpha thal majeures,

à début plus tardif (6-12 mois) évoque une bêta thal majeure, une double hétérozygotie E, C, ou D avec un gène de thalassémie ou de la drépanocytose.

- L'origine ethnique du patient est utile à la démarche diagnostique

5.2. Hémogrammes comparatifs des principales hémoglobinoses microcytaires.

(voir également le document : « les syndromes thalassémiques »).

	β thal majeure (M de Cooley)	α thal majeure (3 gènes absents)	Thal mineure	Hb E hétérozygote	Hb E homozygote
Hémoglobine g/dL	4 – 8		12 – 14	N	12 – 15
VGM (fL)	55 -65		55 – 65	60– 70	55 – 65
CCMH	28 -30		31 – 34	30 – 32	29 – 32
Réticulocytes G/L	< 100	> 100		N	N
Morphologie des GR	aniso- poïkilocytose +++ GR cible GR ponctués Erythroblastes circulants		qq GR cible qq GR ponctués	> 15% GR cible	> 50% GR cible
Leucocytes G/L	10 -20 (↑ PNN, érythroblastes)		N	N	N
Plaquettes	N		N	N	N

5.3. Electrophorèse de l'Hémoglobine :

Bêta thalassémie: majeure : HbF : 50 à 95 % ; Hb A2 : N ou augmentée ; Hb A : 0 % (b⁰ thal) , ou 5 - 45 % (b⁺ thal)

mineure : Hb F : 1 – 5% ; Hb A2 : 3.5 - 8 % ; Hb A : 92 – 95%

Alpha thalassémie : majeure : nouveau-né : 10 à 30 % d'hémoglobine Bart's g4 ;
Adulte : **HbA** : 70 -95% ; **Hb H** : 1 -30%

mineure/minime : électrophorèse normale

Hémoglobinoses E : **hétérozygote :** **HbE** : 20 – 40 % ; **Hb A** : 60 -80%

homozygote : **HbE** : 95 % ; **Hb A** : 0 % ; **Hb F** : 1 – 3%

[Hémoglobinoses E (β 26 glu \rightarrow lys): surtout observées en Asie du sud – est. Situation asymptomatique de microcytose sans (hétérozygote) ou avec parfois discrète anémie (homozygote), avec nombreuses hématies en cible sur le frottis sanguin ; le diagnostic différentiel est la thalassémie mineure]

Hémoglobinoses C : **hétérozygote :** **HbC** : 30 -40% ; **HbA** : 50 -70% (parfois petite \uparrow HbA2)

homozygote : **HbC** : 85 - 90% ; **HbA** = 0 % ; **HbF** : 5 – 15%

[Hémoglobinoses C (β 6 glu \rightarrow lys) : surtout observée en Afrique de l'ouest, Ghana. Hétérozygote totalement asymptomatique (microcytose avec 10 – 30% de GR cibles sur frottis) ; homozygote : petite splénomégalie; anémie modérée, nettement microcytaire avec petite composante hémolytique et GR cibles sur frottis > 90%).

Hémoglobinoses D hétérozygote : **HbD** : 30 -40% ; **HbA** : 50 – 70%

Hémoglobinoses D homozygote : **HbD** : > 95% ; **HbA** : quasi absente ; **HbA2 et F**: quantités normales

[Hémoglobinoses D : 1-3% de la population indienne ; totalement asymptomatique [splénomégalie très modérée] ; hémogramme normal ou discrète anémie légèrement microcytaire avec poïkilocytose et nombreuses hématies en cible [parfois hémolyse modérée]; le diagnostic est fortuit, avec un profil de migration identique à celui de la drépanocytose hétérozygote, car HbS et HbD migrent au même endroit en acétate de cellulose]

Remarque : Hb C, HbE, et A2 sont difficiles à séparer à l'électrophorèse sur acétate de cellulose classique (utiliser la chromatographie sur colonne).

6. Les autres microcytoses.

6.1. Anémies sidéroblastiques (AS)

Le fer sérique et la ferritine sont augmentés ou normaux. Le cycle du fer est perturbé au sein de l'érythroblaste: le fer s'accumule dans les mitochondries et la synthèse de l'hème est altérée.

Myélogramme: > 30 % de sidéroblastes (érythroblastes avec excès de granules de fer) et nombre variable de sidéroblastes en couronne, parfois > 15 % [après coloration de Perls]

AS constitutionnelles: plutôt microcytaires et hypochromes; exceptionnelles, découvertes dans la petite enfance.

AS acquises: dimorphes, avec mélange d'hématies microcytaires et normo voire macrocytaires. On les décrit parfois au cours de :

carence en vit B6 (ou perturbation du métabolisme de la B6 : isoniazide)
effets toxiques : alcoolisme ; saturnisme ;
hémopathies malignes: splénomégalie myéloïde, LMC en acutisation, érythroleucémie, syndromes myélodysplasiques (notamment l'anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique)

6.2. L'exceptionnelle atransferrinémie congénitale se caractérise par une profonde diminution du fer sérique et de sa protéine porteuse; la ferritinémie est élevée.

6.3. Certaines pathologies du métabolisme du cuivre.

Parfois décrite au cours du traitement par agents stimulant l'érythropoïèse.

Références.

A-S Zhang , CA Enns. Molecular mechanisms of normal iron homeostasis. Hematology ASH educational program, 2009, pp207-214.
MA Knovich et al. Ferritin for the clinician. Blood Reviews 2009 ;23 :95-104.
Anemia of chronic diseases. New Engl J Med 2005;352 : 1011-1023.
MB Zimmermann MB et al. Nutritional iron deficiency. Lancet 2007 ;370 :511-520.
T Ganz. Heparin and iron regulation : 10 years later. Blood 2011;117:4425-4433.
Recommandations HAS. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. Février 2011

Octobre 2011