

# Pathologies érythrocytaires

## Les anémies

### Définitions et caractéristiques

La fonction oxyphorique du sang (transport de l'O<sub>2</sub>) est assurée par l'hémoglobine des globules rouges et c'est **la diminution de la masse hémoglobinique circulante qui définit l'anémie.**

Il y a anémie si Hb < 13 gr/100 ml chez l'homme  
Hb < 11.5 gr/100 ml chez la femme

### I- Causes d'erreur

– Anémie masquée par une hémococoncentration en rapport par exemple avec une déshydratation; dans ce cas la protidémie est élevée

– Fausse anémie par hémodilution: grossesse, splénomégalie +++  
hyperimmunoglobulinémie, cirrhose ascitique; dans ce cas la protidémie est basse.

### II- Caractérisation d'une anémie

En fonction des données de l'hémoogramme on distingue plusieurs types d'anémies, chaque type étant rattaché à un mécanisme physiopathologique propre. Les principaux paramètres utiles pour la classification des anémies sont:

- Le Volume Globulaire Moyen (VGM) qui permet de distinguer les *anémies normocytaires* (VGM= 85-95fl), les *anémies microcytaires* (VGM < 85 fl) et les *anémies macrocytaires* (VGM> 95fl).
- La Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH) qui permet de distinguer les *anémies normochromes* (TCMH= 28-33 pg) et les *anémies hypochromes* (TCMH < 28 pg). Le globule rouge étant par définition saturé en Hb, il n'existe pas d'anémie hyperchrome.

Les autres paramètres intéressant les globules rouges peuvent être également perturbés dans les anémies:

- Le nombre de globules rouges circulant est souvent abaissé:  $< 5 \pm 0.5$  terra/L chez l'homme et  $< 4.5 \pm 0.5$  terra/L chez la femme
- L'hématocrite peut être également abaissé:  $< 47 \pm 7\%$  chez l'homme et  $< 42 \pm 5\%$  chez la femme
- La Concentration Corpusculaire Hémoglobinique Moyenne (CCMH) est normale (33-36 gr/100 ml) dans les anémies normochromes et  $< 33$ gr/100ml dans les anémies hypochromes.

Dans le cadre du bilan de première intention d'une anémie, il est également souhaitable de prendre en compte *l'étude du frottis sanguin* après coloration panoptique de May-Grünwald-Giemsa. Normalement la population érythrocytaire est homogène en forme (disque biconcave), en taille ( $\bar{x} = 7-8\mu$ ) et en coloration. L'étude du frottis permettra de distinguer:

– **Les anomalies de forme = Poïkilocytose** caractérisées par l'existence d'hématies de forme anormale: sphérocytes, ovalocytes ou elliptocytes, cellules cibles, drépanocytes, schizocytes, ...

– **Les anomalies de taille = Anisocytose** avec présence d'hématies de petite taille (microcytose) ou de grande taille (macrocytose). L'étude de l'histogramme de distribution et du coefficient de variation de la taille des GR fourni par les automates modernes permet d'objectiver rapidement les anomalies de taille des hématies.

– **Les anomalies de coloration** pouvant correspondre à une polychromasie (hématies ayant conservé un certain degré de basophilie), à une hypochromie, ou à la présence de GR contenant des restes de matériel nucléaire basophile (GR à granulations basophiles, GR à corps de Jolly, .....)

La numération des réticulocytes est à prendre en compte dans le bilan de toute anémie car elle permet d'apprécier la qualité de l'érythropoïèse et d'orienter le diagnostic étiologique d'une anémie. La valeur normale des réticulocytes est de 20-80 Giga/L, si cette valeur est abaissée on parle *d'anémie arégénérative d'origine centrale*, si elle est élevée il s'agit d'une *anémie régénérative d'origine périphérique*.

Enfin, dans le cadre du bilan d'une anémie il faut évaluer les paramètres concernant les autres lignées sanguines circulantes: Polynucléaires, plaquettes, lympho- et monocytes.

Au terme de ce bilan de première intention il sera possible de définir le type de l'anémie, son caractère régénératif ou arégénératif, de préciser s'il existe ou non des anomalies associées des autres lignées sanguines et ainsi de poser l'indication d'examen complémentaires

### III- Classification physiopathologique des anémies

Dans les conditions normales, l'hémolyse physiologique est compensée par érythropoïèse, cet équilibre peut être rompu et conduire à une anémie selon deux processus distincts:

#### a) Perte exagérée de globules rouges

- Par hémorragie ++
- Par excès de destruction des globules rouges en rapport avec une cause *corpusculaire* (anomalie de la membrane ou du contenu du GR) ou *extracorpulaire* (immunologique, toxique, infectieuse, mécanique)

Dans ce cas l'anémie sera le plus souvent normochrome, normocytaire et régénérative (également qualifiée de périphérique).

#### b) Défaut de production de globules rouges

Ce défaut peut être *quantitatif* (aplasie globale ou sélective de la lignée érythroïde, envahissement du tissu hématopoïétique par des cellules tumorales) ou *qualitatif* (anomalie de synthèse de l'ADN, de l'hémoglobine, anomalie des cellules souches, anomalie de la régulation de l'érythropoïèse)

Dans ce cas l'anémie sera arégénérative (origine centrale), les paramètres de l'hémogramme seront modifiés en fonction de l'étiologie.

# Les anémies hypochromes microcytaires

## I- Définition

Ce sont les anémies les plus fréquentes, elles se définissent par un *taux d'Hb circulante, un VGM et un TCMH (CCHM) inférieurs à la normale.*

## II- Physiopathologie

Les anémies hypochromes microcytaires relèvent de façon constante d'un défaut de synthèse de l'hémoglobine. La microcytose résulte de la poursuite dans la moelle osseuse de mitoses d'érythroblastes insuffisamment chargés en Hb (découplage maturation, divisions cellulaires), d'où la production de globules rouges de petite taille. Différents mécanismes peuvent expliquer un défaut de synthèse d'Hb par l'érythroblaste.

### 1) Réduction de l'apport de Fe à l'érythroblaste

Le Fe étant un élément essentiel pour la synthèse de l'hème de l'Hb, toute anomalie portant sur le métabolisme ce métal aura des répercussions sur l'hémoglobinosynthèse.

#### a) Par carence martiale vraie

Une carence martiale peut s'observer dans différentes circonstances:

- **Augmentation des pertes**

- *Pertes hémorragiques* (1ml de sang = 0.5 mg de Fe !). *Sont la conséquence de 80% des anémies ferriprives, il s'agit toujours d'hémorragies peu importantes en volumes mais répétées* ("hémorragies distillantes") se produisant à la suite de lésions bénignes ou tumorales au niveau de différents organes:

- Pertes digestives.* ex: ulcère, hernie hiatale, tumeur bénignes ou malignes du tractus digestif

- Pertes gynécologiques.* ex: hyperménorrhée, tumeurs bénignes ou malignes de l'appareil génital féminin

- Autres causes: épistaxis répétés, donneurs de sang

- *Pertes non hémorragiques* plus rarement rencontrées (hémosidérinurie)

- **Diminution des apports**

- Carence martiale vraie, rare dans nos pays (milieux défavorisés, vieillards dénutris)
- **Carence relative surtout par**
  - Augmentation des besoins: grossesses multiples et rapprochées, croissance
  - Diminution de l'absorption: trouble de l'absorption, chirurgie digestive (gastrectomie)

Le retentissement de la carence martiale sur l'érythropoïèse se fait en plusieurs temps:

- Mobilisation des réserves, augmentation compensatrice de l'absorption du Fe, augmentation de la synthèse de la transferrine. Cela concourt à maintenir une sidérémie normale dans un premier temps.

- Si la carence se maintient, les réserves s'épuisent et la sidérémie baisse entraînant une diminution du Fe disponible pour l'érythropoïèse et une baisse de synthèse de l'hémoglobine ⇒ hypochromie (diminution de la charge hémoglobinique des GR). En réponse on observe une augmentation du nombre des mitoses des érythroblastes ⇒ microcytose, ce qui explique que le nombre de GR diminue proportionnellement de façon moins importante. Malgré une stimulation de la production d'érythropoïétine du fait de la diminution du pouvoir oxyphorique du sang, une érythropoïèse normale ne peut être rétablie, il s'agira donc d'une anémie peu ou pas régénérative.

## **b) Par rétention anormale de Fe dans les macrophages:**

### **Anémies inflammatoires**

Lors de certaines infections chroniques, maladies de systèmes (collagénoses, affections auto-immunes), affections malignes.

Le mécanisme de cette anémie est complexe. L'hyposidérémie résulte de la séquestration du Fe dans les macrophages médullaires. On trouve généralement associées une diminution de l'absorption du Fe, une diminution de la synthèse de transferrine et de l'érythropoïétine, et une hémolyse modérée

## **c) Par défaut de pénétration du Fe dans les érythroblastes**

Dans le cas exceptionnel d'une atransferrinémie congénitale

## 2) Trouble de l'utilisation du Fe par l'érythroblaste

En raison d'un défaut de l'hémoglobinosynthèse

### a) Par défaut héréditaire de synthèse, partiel ou total, d'une chaîne de globine (chaîne $\alpha$ ou $\beta$ ): thalassémies

Cela conduit à une érythropoïèse inefficace et à une destruction ++ des GR (hémolyse). Ce sont des maladies héréditaires à transmission autosomique récessive.

–  *$\beta$  thalassémies*: rencontrée autour du pourtour méditerranéen, résulte d'un défaut de production de la chaîne  $\beta$  de l'Hb et a pour conséquence la diminution de synthèse de l'Hb A1

–  *$\alpha$  thalassémies*: fréquentes en Extrême-Orient, défaut de synthèse de la chaîne  $\alpha$  et par conséquence des Hb A1, A2 et F qui sont remplacées par des Hb H ( $\beta_4$ ) ou Bart ( $\gamma_4$ )

### b) Par défaut de synthèse de l'hème

Au cours des *anémies réfractaires* par défaut constitutionnel portant sur une enzyme impliquée dans la synthèse de l'hème (transmission récessive liée au sexe) ou par défaut acquis (saturnisme, carence en vitamine B<sub>6</sub>).

## III- Diagnostic biologique des anémies hypochromes

### 1) Des anémies hyposidérémiques

#### a) Par carence martiale vraie = anémies ferriprives

Un bilan hématologique simple permettra de faire le diagnostic sans avoir recours à des investigations complexes et contraignantes pour le patient.

#### ◆ *Les données de l'hémogrammes*

- Hb, VGM, TCMH (CCMH) abaissés
- Le nombre de GR n'est abaissé que tardivement et proportionnellement de façon plus modérée
- Sur le frottis, les GR sont pâles avec un centre décoloré (annulocytes)
- Les réticulocytes sont normaux ou peu augmentés
- Les leucocytes et les plaquettes sont normaux ou discrètement augmentés (hyperactivité médullaire compensatrice)

### ◆ *Métabolisme du Fe*

- La sidéremie est basse < 10 Mmol/L
- La transferrinémie est augmentée, La capacité totale de fixation de la Tf est augmentée > 65%, et le coefficient de saturation de la Tf est abaissé < 15%
- La ferritinémie est effondrée < 10 ng/ml (épuisement des réserves)

### ◆ *Les autres examens sont inutiles*

– Le myélogramme montrerait une augmentation du nombre des érythroblastes > 30% avec des cytoplasmes effilochés sans sidérosomes à la coloration de Perls et une diminution du contenu en Fe des macrophages.

– L'exploration au <sup>59</sup>Fe montrerait un renouvellement rapide du Fe plasmatique avec une accélération de l'incorporation dans les GR

## **b) Par carence d'utilisation = anémies inflammatoires**

### ◆ *Les données de l'hémogrammes*

- L'anémie est modérée (Hb = 9-11 gr/100ml), normochrome et normocytaire au début puis hypochrome et enfin microcytaire si le syndrome inflammatoire se prolonge (la microcytose restant toutefois modérée).
- Sur le frottis, anisocytose et hypochromie
- Les réticulocytes sont normaux ou diminués
- Polynucléoses neutrophiles fréquentes (< 8 Giga/L), plaquettes modérément augmentées (500-600 Giga/L)

### ◆ *Métabolisme du Fe*

- Hyposidéremie constante, modérée apparaissant avant l'anémie
- Capacité totale de fixation de la Tf normale ou diminuée ainsi que le coefficient de saturation
- Ferritinémie élevée (augmentation des réserves en Fe)

### ◆ *Les autres examens sont inutiles*

– Myélogramme: lignée érythroblastique quantitativement nle, hypochromie. A la coloration de Perls, diminution des sidéoblastes dans les Eb, macrophages chargés ++ en Fe

## **2) Des anémies normo- ou hypersidérémiques**

### **a) Les thalassémies**

#### ◆ *La $\beta$ -thalassémie homozygote (maladie de Cooley)*

– Hémogramme: microcytose et hypochromie ++, poïkilocytose ++ (cellules cibles,

- GR à ponctuations basophiles), parfois érythroblastose sanguine.
- Etude du Fe: augmentation de la sidéremie, du coefficient de saturation de la Tf, et de la ferritine.
  - Myélogramme: hyperplasie érythroblastique ++, sidéroblastose ++, signes de dysérythropoièse (cytoplasmes effilochés, anomalies nucléaires, ...)
  - Electrophorèse de Hb: HbF augmentée (50-98%), HbA2 nle, HbA1 diminuée (valeurs normales des différentes formes d'Hb chez l'adulte: HbA1 = 97%, HbA2 <3%, HbF < 1%)

◆ ***La  $\beta$ -thalassémie intermédiaire ou mineure***

- Forme atténuée ou asymptomatique de la maladie de Cooley, l'aspect classique rencontrée sur l'hémoграмme est celui d'une *pseudo-polyglobulie hypochrome microcytaire*)
- Electrophorèse de l'Hb: augmentation de l'HbA2 > 3%, augmentation de HbF 1-5%

◆ ***L'  $\alpha$ -thalassémie***

Est à l'origine d'une anémie microcytaire d'importance variable avec présence d'hémoglobine H ou Bart à l'électrophorèse.

**a) Les anémies sidéroblastiques**

Se traduisent par une augmentation de la sidéremie, du coefficient de saturation de la Tf et de la ferritinémie. Au myélogramme après coloration de Perls présence de très nombreux sidéroblastes (sidéroblastes en couronne où les sidérosomes sont disposés en couronne autour du noyau des érythroblastes).



# Les anémies macrocytaires

## I- Définition

*Une anémie macrocytaire se définit par une valeur inférieure aux normales du taux d'Hb circulante et par un volume globulaire moyen (VGM) élevé > 100 fl*

## II- Physiopathologie

Une macrocytose peut se rencontrer dans différentes situations pathologiques:

**1) Anémies très régénératives avec hyperréticulocytose**, les réticulocytes ayant un diamètre supérieur à celui des GR adultes.

**2) Au cours d'hépatopathies**, alcooliques en particulier, du fait d'une augmentation de la surface du GR par excès de lipides membranaires. La macrocytose est un très bon signe biologique d'imprégnation éthylique chronique.

**3) Lors d'anomalies de synthèse de l'ADN** en rapport avec des *carences en folate ou en vitamine B<sub>12</sub>*. Le défaut de synthèse d'ADN se traduit au niveau de la moelle osseuse, par une diminution du nombre des mitoses érythroblastiques alors que le processus de maturation cytoplasmique (hémoglobiniisation) se poursuit normalement ⇒ macrocytose. On observe de ce fait un *asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique* qui conduit à une *érythropoïèse inefficace* avec avortement érythroblastique intramédullaire.

Les carences en folate sont les causes les plus fréquentes d'anémies macrocytaires:

- **Causes nutritionnelles ++**: alcoolisme chronique, grossesses multiples et répétées, vieillard dénutri, malnutrition.
- Malabsorption: pathologie du grêle
- **Origine iatrogène** (interférences médicamenteuses) ++: de nombreux médicaments interfèrent avec le métabolisme des folates: antibiotique, anti-épileptiques, antimétabolites.
- Hyperconsommation en raison d'une production cellulaire élevée: hémolyse chronique, cancers.

Les carences en vitamine B<sub>12</sub> sont moins fréquentes:

- Malabsorption d'origine gastrique: **gastrite atrophique de la maladie de Biermer** (Maladie auto-immune avec production d'auto-anticorps anti-Facteur intrinsèque de Castle et anti-cellules pariétales gastriques ⇒ défaut d'absorption de la B<sub>12</sub>), chirurgie gastrique (gastrectomie)
- Pathologie du grêle
- Végétariens strictes

## II- Diagnostic biologique des anémies macrocytaires

### 1) Les données de l'hémogramme

- Anémie d'importance variable, parfois sévère (Hb < 6 gr/100mL)
- Macrocytose: VGM > 100 fl, on parle de mégaloblastose si le VGM > 120 fl
- TCMH augmenté > 33pg, CCMH normale
- *Neutropénie modérée fréquente* < 2 Giga/L, plaquettes normales ou discrètement diminuées < 150 Giga/L
- Sur le frottis, on note une anisocytose avec une majorité de macrocytes ( $\varnothing > 9\mu$ ) sans zone claire centrale, une poïkilocytose avec macro-ovalocytes, une anisochromie avec hyperchromasie, des *Polynucléaires neutrophiles hypersegmentés*

### 2) Les données du myélogramme

Devant un tableau d'anémie macrocytaire, *le myélogramme est un examen indispensable à pratiquer avant tout traitement.*

- *Hyperplasie érythroblastique* > 30% avec excès de formes jeunes (proérythroblastes, érythroblastes basophiles)
- Anomalies morphologiques de la lignée érythroïde = signes de *dysérythropoïèse*. Les érythroblastes sont de grande taille (**mégaloblastes**) avec *asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique*: cytoplasmes normalement hémoglobinisés contrastant avec une immaturité nucléaire ("chromatine perlée" non condensée, "oedème chromatinien"), fragmentation nucléaire (corps de Jolly), mitoses anormales polyploïdes.
- Anomalies de la lignée granuleuse: myélocytes et métamyélocytes de grande taille, PNN à noyau hypersegmenté (*métamyélocytes géants*)
- Anomalies de la lignée plaquettaire: mégacaryocytes hypersegmentés

### 3) Numération des réticulocytes

Taux variable selon le type régénératif ou arégénératif de l'anémie macrocytaire

### 4) Bilan martial

- Sidérémie normale ou légèrement augmentée en raison de l'hémolyse intramédullaire (avortement érythroblastique)
- Ferritine élevée

## II- Diagnostic étiologique des anémies macrocytaires

### 1) Anémies macrocytaires régénératives

Au cours des poussées d'hémolyse ou après un épisode hémorragique aigu. Les réticulocytes sont élevés  $> 80$  Giga/L et l'anémie souvent modérée.

### 2) Anémies macrocytaires arégénératives

#### a) Anémies mégaloblastiques par carence vitaminique (Folate et/ou B<sub>12</sub>)

- Anémie ++, Hb  $< 6$  gr/L
- Réticulocytose basse  $< 20$  Giga/L
- Neutropénie et thrombopénie modérée
- Le myélogramme est indispensable, réalisé avant tout traitement
- Le diagnostic de la carence vitaminique se traduit par une diminution du *taux de B<sub>12</sub> sérique* (dosage radio-immunologique) et/ou des *folates sériques et surtout érythrocytaires*.

Certains tests classiques: test de Schilling, exploration du métabolisme des folates ne sont plus réalisés en pratique courante.

#### a) Les myélodysplasies

Maladie de la cellule souche myéloïde avec une insuffisance quantitative et qualitative de l'hématopoïèse. Il s'agit de pathologies malignes (états préleucémiques), le diagnostic sera évoqué si à l'anémie macrocytaire arégénérative on trouve associées une neutropénie et/ou une thrombopénie ++ (PN  $< 0.5-1$  Giga/L, plaquettes  $< 50-100$  Giga/L). Le myélogramme fera le diagnostic (cf cours ultérieurs).

# Les anémies normochromes normocytaires

## I- Définition et caractéristiques

Ces anémies se définissent par *un taux d'hémoglobine circulante abaissé avec un TCMH et un VGM normaux*. Elles relèvent de deux types de mécanisme

- *Origine périphérique* par hémorragie ou excès de destruction des GR (hyperhémolyse), l'anémie sera dans ce cas de type *régénératif*
- *Origine centrale* par défaut de production (anomalie des cellules souches et de leur régulation), l'anémie sera dans ce cas de type *arégénératif*

## II- Anémies par hémorragie aiguë

Il s'agit dans ce cas d'hémorragies importantes faciles à objectiver. Dans un premier temps l'hémorragie entraîne une perte équivalente de plasma et d'éléments figurés, les paramètres de l'hémoграмme (Hb, GR, hématocrite) ne sont donc pas perturbés. Secondairement il se produit un afflux de liquide du compartiment extravasculaire, ce qui occasionne une hémodilution et modifie les paramètres de l'hémoграмme. Après quelques heures on constate une augmentation de la synthèse d'érythropoïétine à l'origine d'une hyperréticulocytose qui culmine vers le 8-10<sup>ème</sup> jour. L'origine de l'anémie est généralement évidente et ne nécessite pas de bilan particulier.

## III Anémies par hyperhémolyse, diagnostic biologique

- *Hémoграмme*
  - Anémie d'importance variable
  - Sur le frottis: anisocytose, poïkilocytose, polychromasie (présence de réticulocytes), érythroblastose sanguine fréquente.
  - Hyperréticulocytose ++
  - Polynucléose modérée réactionnelle fréquente
- *Myéloграмme*
  - Hyperplasie érythroblastique homogène portant sur tous les éléments de la lignée, les autres lignées sont normales.
  - Coloration de Perls: augmentation des réserves médullaires
- *Bilan martial*
  - La sidérémie, la ferritinémie et le coefficient de saturation de la Tf sont normaux ou augmentés en fonction de l'importance de l'hyperhémolyse

- **Bilan d'hémolyse**
  - **Bilirubine libre** ↗, **Haptoglobine** ↘, urobilinurie
  - Si l'hémolyse est massive: hyperhémoglobinémie (Hb libre circulante), hémoglobinurie, méthémoglobinémie
- **Durée de vie des GR**  
Le plus souvent inutile, parfois réalisée pour préciser le lieu de destruction des GR

## III Anémies par hyperhémolyse, diagnostic étiologique

### 1) Hémolyses d'origine extracorporelle

Elles peuvent être de causes multiples généralement acquises:

- Hémolyse d'origine mécanique: l'hémolyse est intravasculaire, les GR sont détruits ou fragmentés du fait d'obstacle mécaniques ou de turbulences hémodynamiques (prothèses cardiaques, circulation extra-corporelle). L'anémie est généralement d'intensité modérée et se caractérise par la présence de schizocytes sur le frottis.
- Hémolyse d'origine infectieuse: une hémolyse parfois massive peut se rencontrer au cours d'infections bactériennes (*Clostridium Perfringens*, *Streptocoque*, *Staphylocoque*) ou **parasitaire comme le paludisme (*Plasmodium Falciparum*)**.
- Hémolyse d'origine toxique: industrielle (aniline, nitrobenzène, ...), animale (venins), végétale (champignons).
- **Hémolyse d'origine immunologique +++:**

Parmi les causes les plus fréquentes d'hémolyse extracorporelle

- Anémie hémolytique auto-immune liée à la présence dans le sérum d'auto-anticorps dirigés contre des déterminants antigéniques présents à la surface des GR (cf cours d'Immuno-Hématologie)
- Anémie hémolytique d'origine médicamenteuse faisant intervenir là encore un mécanisme immunologique
- Anémie hémolytique néonatale par incompatibilité foeto-maternelle (cf cours d'Immuno-Hématologie)
- Anémie hémolytique après accident transfusionnel
- Anémie hémolytique observée après certaines viroses

## 2) Hémolyses d'origine corpusculaire

Les causes sont là encore multiples, l'origine héréditaire (constitutionnelle) étant la règle.

### a) Par anomalie de la membrane du GR

#### ◆ *La sphérocytose héréditaire*

C'est la plus fréquente des anémies hémolytiques constitutionnelles en rapport avec une anomalie de la membrane des GR (transmission autosomique dominante, expression variable). La lésion en cause est une mutation portant sur une protéine du cytosquelette (spectrine) ⇒ perte de la plasticité du GR, stase dans les capillaires spléniques et destruction par phagocytose dans la rate. La conséquence en est une *anémie chronique modérée avec présence de sphérocytes sur les frottis* (GR sans zone claire centrale). On note une augmentation de la fragilité osmotique des GR aux solutions hypotoniques (test peu spécifique), une augmentation du degré d'auto-hémolyse spontanée in vitro à 37°C après 48h (>2%), auto-hémolyse corrigée par apport de glucose dans le milieu (test spécifique). On peut proposer une étude de la durée de vie des GR si l'hémolyse n'est pas patente ou pour préciser l'importance de la séquestration splénique (la durée de vie des GR observée est généralement dans ce cas de 5-10j).

#### ◆ *Elliptocytose héréditaire*

Caractérisée par l'existence sur les frottis de > 15% des GR avec une forme ovale; l'anémie est variable, si elle existe on peut observer une augmentation de la fragilité osmotique des GR aux solutions hypotoniques et de l'auto-hémolyse spontanée des GR.

### a) Anémie par anomalie de l'hémoglobine (hémoglobinopathies)

#### ◆ *La drépanocytose*

La plus fréquente et la plus grave des anémies hémolytiques en rapport avec l'existence d'une Hb anormale. S'observe essentiellement chez les sujets de race noire. Transmission autosomique intermédiaire. L'anomalie de l'Hb en cause (HbS) est représentée par une mutation ponctuelle touchant le codon 6 de la chaîne  $\beta$  de la globine et substituant une valine à une glutamine ( $\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$ ). *Les GR contenant de l'HbS adoptent une forme en faux ou en feuille de houx (drépanocytes) lorsque le milieu est pauvre en  $O_2$*  (polymérisation des molécules d'HbS désoxygénées et gélification du contenu du GR → falciformation) entraînant leur destruction dans les capillaires.

– **Drépanocytose homozygote S/S.** Anémie hémolytique chronique importante (Hb = 6-9 gr/100mL), sur les frottis présence de quelques drépanocytes, leur pourcentage augmentant si le sang est pré-incubé avec un agent réducteur comme le métabisulfite de Na (test de falciformation). A l'électrophorèse de l'Hb absence d'HbA1, présence d'HbS. La

mutation spécifique peut être recherchée à partir des leucocytes du sang périphérique par les techniques de biologie moléculaire.

– **Drépanocytose hétérozygote A/S.** Le plus souvent asymptomatique sauf en situation d'hypoxie (voyage en altitude par exemple). On retrouve 35-45% d'HbS à l'électrophorèse de l'Hb.

#### ◆ *Hémoglobinose C*

Rencontrée uniquement en Afrique, la forme homozygote C/C donne une anémie franche modérée. Sur le frottis on observe la présence de cellules cibles et à l'électrophorèse de l'Hb l'absence d'Hb A1 et la présence d'HbC.

#### a) Anémie par défaut enzymatique du GR (enzymopathies érythrocytaires)

Tout déficit enzymatique du GR perturbe le métabolisme érythrocytaire et concourt à la destruction prématurée du GR. Toutes les enzymes présentes dans le GR peuvent être concernées, nous n'envisagerons que les enzymopathies les plus fréquentes.

#### ◆ *Déficit en G6PD (Glucose-6-Phosphate-déshydrogénase)*

C'est la plus fréquente des enzymopathies érythrocytaires. Elle touche les sujets de race noire et ceux originaires du pourtour méditerranéen. Maladie récessive liée au sexe (les sujets mâles expriment la maladie qui est transmise par les femmes).

Il existe deux variants enzymatiques normaux (isoformes) Gd(+)A dans la race noire, Gd(+)B dans la race blanche. Pour que le déficit s'exprime, **nécessité d'une "agression oxydante"**: prise médicamenteuse, favisme, ...La G6PD est une enzyme nécessaire à la production de NADPH, coenzyme de la glutathion réductase qui permet la détoxification des peroxydes. En cas de dysfonctionnement de cette enzyme par absence de coenzyme, les peroxydes altèrent les chaînes de globine et la membrane du GR avec formation de corps de Heinz, diminution de la déformabilité des GR et destruction.

Le déficit en G6PD s'exprime le plus souvent par des accidents hémolytiques aigus survenant 1-3 j après la cause déclenchante: Chez les sujets de race noire Gd(-)A il s'agit le plus souvent de la prise d'antipaludéens, chez les sujets de race blanche Gd(-)B l'accident est classiquement secondaire à l'ingestion de fèves où à l'inhalation de leur pollen. L'hémolyse aiguë concerne uniquement les GR âgés (stock enzymatique réduit), et une réexposition immédiate à l'agent déclenchant n'aura pas de conséquence. Une anémie hémolytique chronique peut se rencontrer mais uniquement chez les sujets de race blanche Gd(-)B.

Le diagnostic se fait sur la mise en évidence des corps de Heinz dans les GR et est confirmé par le **dosage du G6PD érythrocytaire**. La biologie moléculaire permet également de préciser la nature de la mutation.

#### ◆ *Déficit en pyruvate kinase*

Toutes les races sont concernées, transmission autosomique récessive. Le déficit en cette enzyme a pour conséquence une baisse du contenu en ATP des GR et est à l'origine d'une

anémie d'intensité variable. On observe une augmentation de l'auto-hémolyse des GR à 37°C après 48h, hémolyse non corrigée par le glucose mais corrigée par l'apport d'ATP dans le milieu. Le *dosage de l'activité enzymatique dans les GR* confirme le diagnostic.

## **IV- Anémies normochromes normocytaires arégénératives**

Sont caractérisées par une réticulocytose en dessous des valeurs normales, l'absence de signe biologique d'hémolyse et d'anomalies morphologiques des GR.

### **1) Le contexte est évocateur**

- Insuffisance rénale  $\Rightarrow$  défaut de synthèse d'érythropoïétine
- Hypothyroïdie ( cf rôle des hormones thyroïdiennes dans l'érythropoïèse)

### **2) Troubles quantitatif ou qualitatif des cellules souches**

Le myélogramme (et la biopsie ostéomédullaire) sont utiles pour le diagnostic pour évaluer l'hématopoïèse et rechercher l'existence de cellules anormales

- *Aplasia ou hypoplasie érythroblastique* congénitale (érythroblastopénie de la maladie de Blackfan-Diamond) ou acquise.
- *Aplasia ou hypoplasie médullaire globales* (touchant toutes les lignées hématopoïétiques) congénitales ou acquises
- *Infiltration médullaire par des cellules malignes* (leucémies aiguës, métastases)



# Les polyglobulies

## I- Définitions

*La polyglobulie se définit par l'augmentation de la masse érythrocytaire totale (Volume Globulaire Totale = VGT), la masse plasmatique totale étant normale.*

Le diagnostic est évoqué sur l'hémogramme:

- GR > 6 Terra/L
- Hb > 17gr/100 ml chez l'homme et > 16 gr/100ml chez la femme
- Hématocrite > 55%

Le diagnostic est confirmé par la mesure du VGT par méthode isotopique ( $^{51}\text{Cr}$ ):

- = 36 ml/kg chez l'homme
- = 32 ml/kg chez la femme

## II- Physiopathologie

### 1) Les fausses polyglobulies

- Hémococoncentration (protidémie)
- Thalassémie mineure (pseudopolyglobulie hypochrome)
- “La pseudopolyglobulie de stress”: homme de 40-50 ans, obèse, hypertendu. Le VGT est nl mais on observe une diminution du volume plasmatique totale.

### 2) Les polyglobulies secondaires

Par hypersécrétion d'érythropoïétine (Epo)

#### a) Hyperproduction d'Epo adaptée à une hypoxie

- *Désaturation artérielle en O<sub>2</sub>*
  - Altitude
  - Insuffisance respiratoire
  - Tabagisme
  - Malformations cardiaques cyanogènes (shunt droit-gauche)
- *Mauvais transfert de l'O<sub>2</sub> aux tissus*
  - Anomalies de l'Hb avec augmentation de l'affinité de l'Hb pour l'O<sub>2</sub>
  - Déficit en 2,3-DPG
  - Méthémoglobinémie congénitale

- ***Hyperproduction inappropriée d'Epo***

Possible dans certaines tumeurs du foie, rein, utérus et cervelet

### **3) La polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez**

Syndrome myéloprolifératif (pathologie maligne) qui, à côté de la lignée érythroïde, concerne également les lignées granuleuse (hyperleucocytose) et plaquettaire (thrombocytose)

### **4) La polyglobulie idiopathique**

Polyglobulie vraie sans étiologie évidente (à surveiller ++)

## **III- Diagnostic biologique**

### **1) L'hémogramme**

- Les GR sont normochromes normocytaires de morphologie normale
- Rechercher des anomalies des autres lignées: polynucléose? thrombocytose ?

### **2) Gazométrie artérielle**

- Recherche d'une désaturation artérielle en O<sub>2</sub>: PaO<sub>2</sub> < 65 mm de Hg et SaO<sub>2</sub> < 92%
- Détermination de la P50 (affinité anormale de l'Hb pour l'O<sub>2</sub>)

### **3) Myélogramme et biopsie ostéomédullaire**

En cas de syndrome myéloprolifératif (maladie de Vaquez): hyperplasie de l'ensemble des lignées myéloïdes