

– UE 7: Hématologie**Annexe sur Moodle Complet**

Semaine : n°5 (du 05/10/15 au 09/10/15) Date : 05/10/2015	Heure : de 9h00 à 10h00	Professeur : Pr..Tagzirt
Binôme : n°76		Correcteur : n°78
Remarques du professeur		

PLAN DU COURS**IV) Classification des anémies selon les constantes érythrocytaires****A) Anémies Microcytaires**

- 1) *Répartition du fer dans l'organisme*
- 2) *Le métabolisme du Fer*
- 3) *Absorption et distribution du Fer*
- 4) *La transferrine*
- 5) *La ferritine-stockage du Fer*
- 6) *Applications cliniques-Bilan martial.*

B) Anémies Macrocytaires

- 1) *Interprétation du TCMH*
- 2) *Principaux mécanismes des Anémies régénératives*

V) Les anomalies morphologiques des globules rouges**C) Taille et Forme****D) Couleurs et inclusions**

IV) Classification des anémies selon les constantes erythrocytaires

A) Anémies Microcytaires

1) Répartition du fer dans l'organisme

Une anémie est une diminution du taux d'hémoglobine. Plusieurs signes cliniques de l'anémie s'installent progressivement. Au début des années 1900, un chercheur avait mis au point des pilules miracles contenant notamment du fer : c'est là qu'on s'est rendu compte qu'il pouvait rétablir certains désordres physiologiques, physiopathologiques.

Le fer est un élément essentiel puisqu'il participe à la formation d'Hb. Il n'est pas produit par l'organisme, il faut donc un apport via l'alimentation.

3 types de fer :

- Le fer de réserve, celui qui est lié à la ferritine.
- Le fer de transport fixé à la transferrine.
- Le fer fonctionnel retrouvé dans l'hémoglobine, la myoglobine et d'autres protéines telles que les cytochromes c.

Il n'est jamais à l'état libre car ce dernier est toxique pour l'organisme.

2) Le métabolisme du Fer

Il y a nécessité de recycler ce fer car son cycle est fermé. Il y a plusieurs sites d'utilisations, notamment la moelle osseuse et l'érythropoïèse via les macrophages, qui sont issus de la différenciation des monocytes.

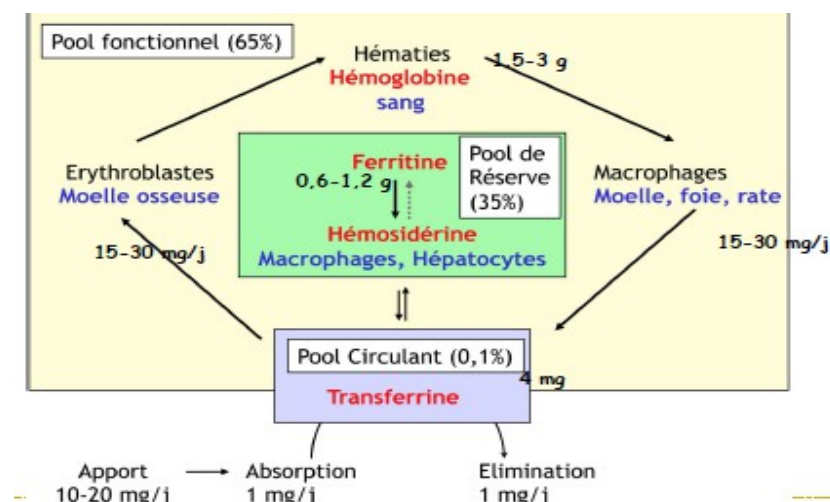
On a enfin un site d'absorption. L'absorption maximale se fait au niveau du duodénum.

Le stock martial de l'organisme est de 3 à 4g, avec 65% hémoglobine, 10% myoglobine et le reste est stocké par le macrophage, le foie, le système réticulant endoplasmique et la moelle osseuse.

On absorbe environ 15 à 20mg de fer par jour mais seul un dixième seront réellement absorbés.

On a aussi des pertes physiologiques liés par exemple au renouvellement de la muqueuse digestive, urinaire ou suite à des sudations.

Il y a donc nécessité de recycler ce fer pour qu'il soit réutilisé directement dans l'érythropoïèse via les macrophages. Les besoins en fer sont très importants dans l'érythropoïèse : de l'ordre de 15 à 30 mg par jour.



On a un site fonctionnel (65%) et un pool de réserve (35%). Le fer de réserve, c'est essentiellement la ferritine mais on trouve aussi l'hémossidérine (forme dégradée de la ferritine) en petit pourcentage. On trouve ce pool au niveau des macrophages et hépatocytes.

Concernant le pool fonctionnel, le processus physiologique de l'érythropoïèse utilise une grande partie de ce pool. Ce pool de réserve lié à la ferritine peut être transféré avec transferrine au niveau du pool circulant.

Il ne représente que 0,1% des apports totaux. On a donc le fer qui est absorbé et une autre partie qui est éliminée. Seul 10% de ce fer est absorbé par la muqueuse digestive. Il est pris en charge par une molécule de transferrine et est apporté au niveau de la moelle osseuse ou au niveau des macrophages pour qu'il y soit stocké.

3) Absorption et distribution du Fer

On a une absorption digestive du fer au niveau du Duodénum. Le Fe^{2+} est réduit en Fe^{3+} par le pH acide de la muqueuse digestive. Ces molécules font parties du bilan martial → Il est demandé lors d'une anémie microcytaire car elle peut être dû à une diminution du fer ou bien à un état inflammatoire prolongé (le fer est dérivé de son utilisation normale). Ce dernier va permettre de différencier ces 2 pathologies.

On a ensuite la distribution du fer aux cellules par le plasma.

- Le fer plasmatique est entre 10 et $30\mu M$
- La transferrine est le transporteur sanguin du fer.

Il est capable de transférer **2 molécules de fer ferrique Fe^{3+}** . Elle est majoritairement synthétisée par le foie sous forme d'apotransferrine, le fer étant associé à la transferrine secondairement.

A l'état normal, la transferrine est **incomplètement saturée**. Seul 20 à 40% (1/3) des sites potentiels de liaison au fer de la transferrine plasmatique (2 à $4g/L$) sont occupés par du fer.

Ce fer est transporté par la transferrine pour être amené vers les tissus périphériques. Les cellules de ces tissus présentent des **récepteurs à la transferrine (Rtf)**

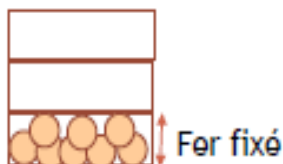
- Érythroblastes (Rtf1)
- Hépatocytes (Rtf2)
- Macrophages (Rtf1 et RTf2)

4) La transferrine

La synthèse de la transferrine va être inversement proportionnelle à la quantité de fer dans les cellules. (Plus on trouve de fer, moins il y aura de transferrine)

On va calculer 2 paramètres :

Le **coefficient de saturation de la Transferrine**. Sur le schéma, 1/3 de sites sont occupés.



On calcule aussi la **capacité totale de fixation de la transferrine** Elle représente la quantité maximale de fer que la transferrine peut fixer. Les valeurs normales sont comprises entre **50 et $70\mu mol/L$** .

Dans une carence martiale (diminution des réserves en fer) on va avoir une augmentation de la synthèse de la transferrine. La capacité totale de saturation va augmenter et on aura une diminution du coefficient de saturation.

Dans le cas contraire, par exemple si l'on a une hémochromatose (surcharge en fer), le coefficient de saturation de la Transferrine sera supérieur à 40%.

5) La ferritine-stockage du Fer

La ferritine est la molécule qui va stocker le fer. Le dosage de la ferritine permet d'avoir un bon reflet du fer dans l'organisme → ce dosage est diminué dans les carences en fer. C'est le meilleur marqueur pour connaître la reconstitution du stock de fer dans un traitement. Il permet le suivi de la reconstitution du stock martial lors d'un traitement.



Lors d'une carence en fer : on a une diminution de la ferritine et la capacité totale de fixation de la ferritine va augmenter. On a une diminution du dosage de fer. L'érythropoïèse va subir une dérégulation. Les constantes érythrocytaires vont être modifiées. Le VGM va être diminué (inférieur à 80fl) d'où la présence de petits globules rouges moins chargés en Hb.

L'Hb responsable de la coloration des érythrocytes va être diminuée et va entraîner une diminution de la TCMH et CCMH. Sur un frottis sanguin, on observera des globules rouges plus petits et décolorés.

Carence en fer = carence martiale = anémie ferritine.

Le traitement est un traitement de substitution car il apporte du fer de substitution. On va rétablir alors les constantes. La restauration des taux normaux de ferritine est le signe du succès du traitement. Ce dernier prend 3 à 4 mois.

6) Applications cliniques- Bilan martial.

Le médecin peut soit demander le fer plasmatique + la transferrine → il va alors calculer la capacité totale de fixation et le coefficient de saturation de la transferrine, soit il demande la ferritine seule. Il est inutile d'avoir uniquement le dosage du fer.

Ce bilan va être demandé dans le cas d'une anémie microcytaire (VGM<80fl)

- **Fer plasmatique** : N : 10-30 $\mu\text{mol/L}$
- **Transferrine** : N : 2-4 g/L
- **Capacité totale de fixation de la transferrine (CTFT) = transferrine (g/L)*25** : N : 45-70 $\mu\text{mol/L}$ (2,5-4 mg/L)
- **Coefficient de saturation de la transferrine (= fer/CTFT)** : N : 20-40%
- **Ferritine plasmatique** : N : Pour l'homme, 20-250 $\mu\text{G/L}$ et pour la femme, 15-150 $\mu\text{g/L}$
- **Hepcidine** : Non dosé actuellement en routine

B) Anémies macrocytaires

VGM \geq 100fl.

Elles ont comme physiopathologie la dysérythropoïèse. Cela comprend une anémie centrale par avortement intramédullaire des érythroblastes et une hémolyse précoce intramédullaire.

On le retrouve dans :

- **le déficit en vitamine B12 et folates.** On les appelle des vitamines « anti mégaloblastiques »
- **Les syndromes myélodysplasiques** (surtout les pathologies qualitatives de l'hématopoïèse qui vont entraîner des cytopénies, diminution d'une ou plusieurs lignées)
- Autres causes fréquentes : **les médicaments et l'alcoolisme.** (Avant, le prélèvement sanguin permettait de repérer si la personne avait des globules rouges $<8\mu\text{m}$)

Dans ces anémies, on trouve un avortement intramédullaire des érythroblastes. La qualité des érythrocytes sera mauvaise... Ces érythroblastes vont subir une apoptose. Cela est souvent lié à une Hémolyse.

Les signes d'une Hémolyse, c'est une diminution de la LDH et une augmentation plasmatique de la bilirubine qui sont liés à des anémies.

Dans le cas des anémies macrocytaires liées à une carence en vitamine B12 et folates, on va trouver une anémie arégénérative puisque la cause de cette anémie est centrale. De même lors de la carence en fer.

C) Anémies normocytaires

$80 \leq \text{VGM} \leq 100$ fl

Dans ce groupe, on retrouve les signes cliniques comme les hémorragies et les hyperhémolésies.

On a 2 sous groupes : les anémies régénératives et les anémies arégénératives. Cette distinction dépend de la numération des réticulocytes.

- Lorsque les **réticulocytes sont supérieurs à 100G/L**, on parlera d'**anémies normocytaires régénératives** (périphériques) Dans ce groupe, on retrouve les signes cliniques comme les hémorragies et une hyperhémolyse.
- Lorsque les **réticulocytes sont inférieurs à 100G/L**, on parlera d'**anémies normocytaires arégénératives** (Cause centrale)

Cela peut être dû à une hémodilution (physiologique lors d'une grossesse ou pathologique lors d'une splénomégalie), à une inflammation ou à une insuffisance rénale. Lors d'une insuffisance rénale, on aura diminution de l'érythropoïétine d'où l'entraînement de cette anémie.

On trouve aussi comme causes toutes les pathologies qui mènent à une insuffisance de l'hématopoïèse. Cela se constate grâce à un myélogramme et/ou une biopsie ostéomédullaire)

- **Aplasia médullaire** : cytopénie des 3 lignées.
- Lors d'une **myélofibrose**, la fibrose va remplacer les tissus de la moelle osseuse.
- Lors d'un **cancer**, les cellules cancéreuses vont remplacer les cellules médullaires normales et entraîner une cytopénie. C'est un **envahissement médullaire** (leucémies, métastases)
- **érythroblastopénies**

1) Interprétation du TCMH

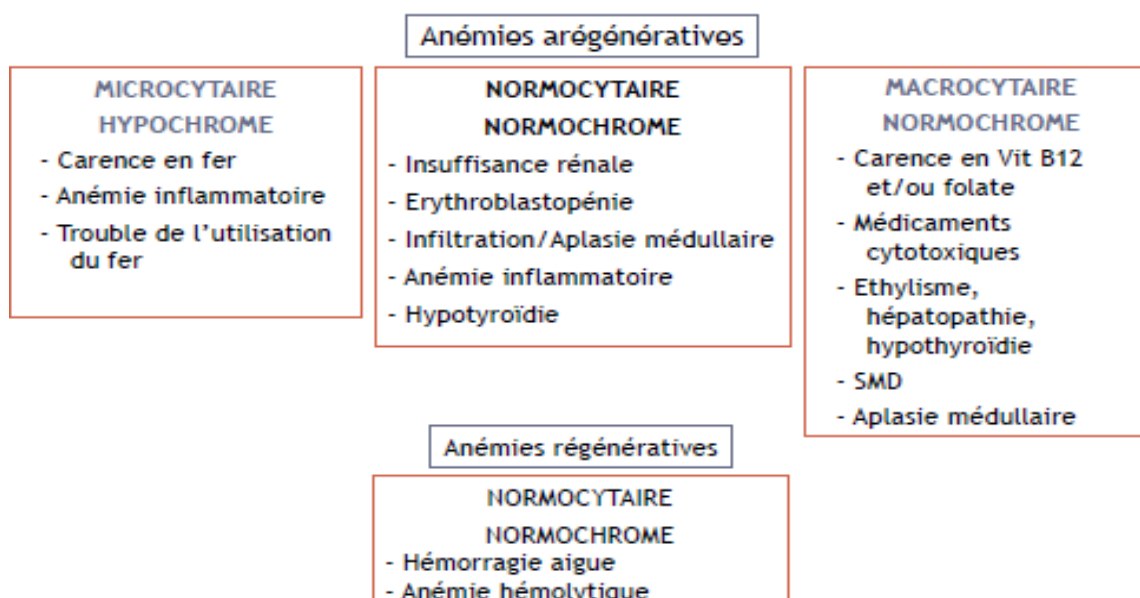
Il s'agit de la teneur corpusculaire/globulaire Moyenne en Hémoglobine. Elle permet de **quantifier la quantité d'hémoglobine à l'intérieur de chaque hématie**. (Hb/ Numération érythrocytaire). Ses valeurs normales sont de **27 à 32 pg**.

- Anémie hypochrome lorsque les taux de TCMH sont inférieurs à 27 pg. Elles sont souvent associées à des anémies microcytaires.
- Anémie normochrome (origine centrale) souvent normocytaires.

Attention : Le terme anémie hyperchrome n'existe pas !

Le CC(/G)MH correspond à la concentration Corpusculaire/Globulaire Moyenne en Hémoglobine. Ses valeurs physiologiques vont de 32 à 35 g/100ml.

Lorsque le TCMH est diminué, la CCMH est également diminuée. La CCMH est moins sensible que la TCMH.



2) Principaux mécanismes des Anémies régénératives

On distingue 2 types de causes : les causes extracorporelles et les causes corpusculaires.

Les **causes extracorporelles** ne sont pas liées exclusivement au globule rouge, on a une attaque extérieure qui va entraîner généralement la lyse des globules rouges. Ces attaques extérieures sont soit des hémolyses mécaniques soit des hémolyses immunologiques. On a des anticorps produits par l'organisme ou venant de l'extérieur qui vont se diriger vers des antigènes érythrocytaires entraînant ainsi la lyse du globule rouge.

Le paludisme est un parasite qui peut entraîner une hémolyse de type infectieuse en s'insérant dans l'érythrocyte en se nourrissant de l'Hb.

Toutes les **anémies corpusculaires** sont des anémies liées à une anomalie d'un des trois constituants de la membrane. (membrane, Hémoglobine, enzyme)

- Comme **anomalie de la membrane**, on peut citer la microsphérocytose qui est liée à une anomalie des protéines de la membrane.
- **Toutes les hémoglobinopathies de type qualitative**. Par exemple la drépanocytose avec la production d'Hb de type S.
- **Déficit enzymatique** : par exemple le déficit de la glucose 6 phosphate déshydrogénase.

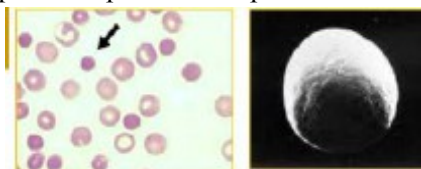
) V) Les anomalies morphologiques des globules rouges

A) Taille et Forme

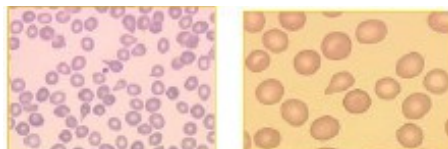
L'anomalie de taille est appelée **Anisocytose**. Cela comprend les macrocytoses et les microcytoses.

L'anomalie de forme est appelée **Poikilocytose**. On a plus l'aspect de disque biconcave.

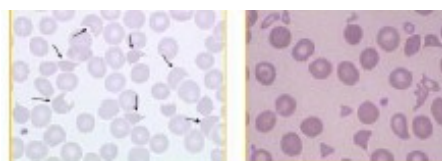
- Ex : **Sphérocytes**. Ce sont de petits globules rouges sans dépression centrale. On les observe dans les anémies hémolytiques comme par exemple chez les patients atteints de sphérocytose héréditaire.



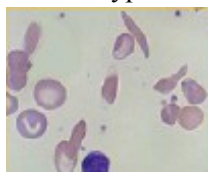
- **Hématies en larmes** (ou poire) ce sont des dacriocytes. On peut les retrouver dans la myélofibrose.



- **Schyzocytes** sont des hématies cassées. Lors d'une attaque mécanique, l'hématie va se casser en 2 ou en 4. Ils sont en forme de triangle ou de casque. On peut les retrouver chez les patients qui vont retrouver une valve mécanique. (Par exemple : Microangiopathie thrombotique ou MAT) Ils sont observables sur frottis sanguin.



- **Drépanocytes ou hématies falciformes** : forme de banane avec des extrémités pointues que l'on retrouve chez des patients porteurs d'une hémoglobine de type S.



B) Couleurs et inclusions

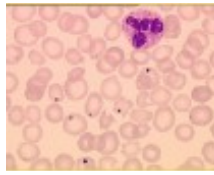
Le globule rouge va paraître moins coloré au centre dû à la dépression centrale qui entraîne une diminution de l'Hb. Lorsque l'on a une anomalie de cette coloration.

- **Anisochromie** : Hématies de couleurs différentes
- **Hypochromie** : Hématies très pâles à faible concentration en hémoglobine, avec très souvent des hématies cible. Le TCMH est diminué.
- **Polychromatophilie** : Hématies violettes ou polychromatophilies (signe de régénération érythrocytaire accélérée)

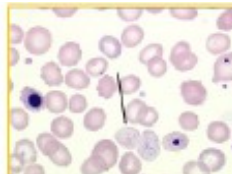
Le globule rouge normale est dépourvue d'inclusions érythrocytaire. Lorsqu'il y en a, c'est le signe d'une anomalie.

Lorsque l'on a des restes de divisions cellulaires, on peut avoir **des corps de Howell Jolly** (restes nucléaires).

Ce sont des fragments d'ADN. Ce type d'hématie est normalement éliminé par la rate quelques minutes après son passage sanguin. Leur présence est constante après une splénectomie totale ou asplénie. On les retrouve aussi lors de désérythropoïèses importantes (production excessives). Les corps de Howell et Jolly correspondent à un grain de 1µm.



Les **Anneaux de Cabot** sont des reliquats du fuseau mitotique (tubules), d'apparence violacée formant un anneau ou une boucle dans l'hématie. Ils sont présents lors de grandes désérythropoïèses.



Les **hématies ponctuées** sont des nombreuses petites ponctuations sombres, basophiles (témoin d'une anomalie de synthèse de l'Hémoglobine) On les retrouve lors de thalassémies, d'anémies sidérolastiques (secondaires (Pb) et primitives) et enfin lors de grandes désérythropoïèses.



Sphérocytes : petits globules rouges uniformément colorés.