

## DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DES ANÉMIES

### ILLUSTRATIONS CLINIQUES

J. M. ANDRIEN (1), J. BURY (2), G. FILLET (3), J. HUGUES (4), J. M. PAULUS (5)

Fréquentes dans la clientèle de l'omnipraticien, les anémies (A) posent, en pratique courante, pas mal de problèmes. Confronté avec ces affections à symptomatologie multiforme et de natures très diverses, le généraliste se sent mal assuré. Il craint de ne pouvoir démêler l'écheveau compliqué des nombreux signes cliniques, et plus encore, biologiques, qui le conduiraient dans chaque cas à la connaissance du mécanisme pathologique et au choix d'un traitement efficace parce que spécifique. Dès lors, bien souvent, il se limite à une thérapeutique palliative ou polyvalente qui fait courir des risques inutiles au malade ou perturbe plus encore le tableau clinique et biologique dont l'interprétation devient malaisée, et de toute façon, ne conduit que rarement à la guérison définitive de l'anémie.

Le but de ces notions est de montrer que tout médecin, averti de quelques données physio-pathologiques fondamentales, peut, par une démarche logique, débrouiller la plupart des cas d'A. Certes, il est souvent nécessaire de recourir à des tests biologiques, mais de manière usuelle, ces épreuves ne sont guère nombreuses et l'interprétation de leurs résultats, confrontés avec les valeurs de référence, n'offre pas de difficultés.

#### PHYSIO-PATHOLOGIE

Transporter durant le nycthème plusieurs centaines de litres d'oxygène du poumon aux tissus, telle est la mission des globules rouges (GR). Les 25 mille milliards de GR circulants

réalisent cette tâche grâce à leur protéine spécifique : l'hémoglobine (Hb) dont la masse totale en circulation est de 750 g.

La chute du taux des GR et/ou de l'Hb définit l'A. Elle entraîne une réduction du pouvoir oxyphorique du sang, et en conséquence, des perturbations dans le fonctionnement de tous les parenchymes.

La durée moyenne de vie du GR en circulation est de 120 jours. Ceci impose aux organes hématopoïétiques, la moelle osseuse, chez l'individu non anémique, une production quotidienne de 200 millions de GR allant de pair avec une synthèse de 6,25 g d'Hb.

La moelle osseuse hématopoïétique est répartie dans les os plats. Sa masse totale est considérable : elle approche les 3 kg. Chez l'homme normal, seule la moitié de cette masse présente une activité érythropoïétique. En cas de besoin, la moelle active peut s'hypertrophier, et en augmentant la production de GR, éviter dans une certaine mesure, l'apparition d'une A.

L'équilibre physiologique entre les capacités érythropoïétiques de la moelle et la disparition de GR du sang maintient à leurs valeurs normales les taux de GR et d'Hb en circulation. Toute A résulte d'une rupture de cet équilibre.

Ainsi, les mécanismes physio-pathologiques des A peuvent être multiples. Ils sont consignés dans le tableau 1.

Il est à noter que, en cas d'hémolyse, l'activité compensatrice de la moelle s'exerce plus facilement qu'en cas de spoliation sanguine, permettant même dans certaines limites d'éviter l'A. En effet, en cas d'hémolyse, les produits issus de la destruction des GR (protéines et surtout fer) demeurent dans l'organisme et peuvent être réutilisés au cours d'une érythropoïèse hyperactive.

Il en va tout autrement dans les A par pertes occultes où ces matériaux, dont le fer, sont perdus par l'organisme et entraînent une spoliation freinant l'activité érythropoïétique.

(1) Spécialiste des Hôpitaux, (2) Assistant hospitalier, (3) Chargé de Recherches au FNRS, (4) Professeur associé, (5) Chercheur qualifié au FNRS, Université de Liège, Institut de Médecine (Pr. H. Van Cauwenbergh et A. Nizet), Secteur d'Hématologie (Pr. associé J. Hugues).

TABLEAU 1. Mécanismes physio-pathologiques des anémies.

- I. Altérations du stroma conjonctivo-vasculaire des moelles hématopoïétiques.  
Certaines aplasies. Myélofibrose.
- II. Altérations de la cellule souche indifférenciée de la moelle hématopoïétique.  
Certaines aplasies. Leucémies aiguës. Leucémies myéloïdes chroniques.  
Certaines myélofibroses. Hémoglobinurie paroxystique nocturne.
- III. Envahissement des cavités médullaires.  
Carcinomatoses métastatiques. Myélome.
- IV. Troubles de la maturation de l'erythroblast.  
1) Trouble nucléaire : carences  $B_{12}$  — acide folique.  
2) Trouble cytoplasmique entravant la synthèse d'Hb :  
a) fraction hème : carence martiale, intoxication au Pb, A sidéroblastique,  
b) fraction globine : hémoglobinopathies.
- V. Raccourcissement de la durée de vie des GR.  
1) Hémorragie.  
2) Hémolyse.  
a) par anomalie constitutionnelle du GR : sphérocytose, enzymopathies ;  
b) par agressions externes : surtout auto-anticorps ;  
c) par hyperséquestration et/ou hyperdestruction dans une rate malade par ailleurs.
- VI. Mécanismes complexes.  
1) Mauvaise disponibilité du fer,  $\pm$  réduction de la stimulation érythropoïétique,  $\pm$  réduction de la durée de vie des GR,  $\pm$  pertes chroniques de sang ; par exemple infections, cancers, inflammations, certaines insuffisances rénales.  
2) Insuffisance globale de synthèse protéique,  $\pm$  carences vitaminiques,  $\pm$  effet antimétabolique de l'alcool,  $\pm$  hypersplénisme,  $\pm$  pertes digestives ; par exemple la cirrhose.

## DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Il n'est pas nécessaire d'insister sur l'utilité formelle de l'anamnèse et de l'examen somatique dans le diagnostic d'une A (8 fois sur 10, le diagnostic étiologique peut déjà être évoqué à ce stade). Suggéré par les informations ainsi recueillies, le diagnostic demande toujours à être confirmé et la nature de l'A précisée par des épreuves biologiques. Le plus souvent, ces

buts sont atteints à l'aide de quelques tests peu nombreux. La plupart d'entre eux intéressent directement la série érythrocytaire. Ce sont : le dosage de l'Hb, la numération des GR, la détermination de l'hématocrite (Ht), essentielle et qui doit être, à côté de l'Hb et des GR, impérativement exigée de tout laboratoire de biologie clinique.

A partir de ces résultats (GR, Hb, Ht), le clinicien et/ou le biologiste calcule des « valeurs dérivées » essentiellement au nombre de deux. Elles sont indispensables parce que à la base du diagnostic étiologique de l'A. Ce sont :

- 1) le volume globulaire moyen (Vol. glob. moy. ou MCV), rapport Ht/GR qui conduit au classement des A en normocytaires, macrocytaires et microcytaires ;
- 2) la valeur globulaire (Val. glob. ou Hb/GR ou MCH) ou quantité moyenne d'Hb par GR qui conduit, au sein des A, à la distinction entre A normochromes, hyperchromes, hypochromes.

De manière générale, on peut dire :

— que les A *macrocytaires*, le plus souvent hyperchromes, résultent d'un défaut de la maturation intramedullaire des GR par suite du déficit d'un facteur indispensable à ce processus (exemple A de Biermer par absence de la résorption intestinale de la vitamine B 12 alimentaire) ;

— que les A *microcytaires*, hypochromes ou non, sont liées à une spoliation en fer ou à une synthèse congénitale anormale de la globine ; elles peuvent aussi survenir au cours d'une affection chronique, inflammatoire (polyarthrite chronique évolutive) ou métabolique ;

— que les A *normocytaires*, normochromes, groupent les hémolyses excessives et les insuffisances médullaires, les pertes de sang aiguës ; elles peuvent compliquer les infections ou les intoxications chroniques (insuffisances rénales).

Il n'est pas sans difficulté d'établir les valeurs de référence (Hb, GR, Ht, Vol. glob., Val. glob.) d'une population témoin saine. Elles peuvent dépendre de nombreux facteurs et sont susceptibles de varier d'une région à l'autre. Les résultats d'une étude récente établie dans la région liégeoise, figurent au tableau 2. Ils ne s'écartent guère des valeurs consignées dans les publications étrangères les plus récentes.

TABLEAU 2. *Valeurs hématologiques de référence.*  
(Delavignette, 1973).

	Hommes	Femmes
	%	Absolu
GR ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	4,4 — 5,7	3,9 — 5,1
Hb (g %)	13,5 — 17,5	12 — 16
Ht	41 — 51	37 — 47
Vol. glob. moy. ( $\mu\text{l}^3$ )	84 — 100	84 — 100
Hb/GR ( $\mu\text{g}$ )	28 — 35	28 — 35
Concentration globulaire en Hb (%)	31 — 36	31 — 36
GB ( $\times 10^3$ )		4,3 — 10,6
Polynuc <sup>14</sup> aïres		
neutrophiles	41 — 83	2,1 — 7,9
éosinophiles	0 — 6	0 — 0,4
basophiles	0 — 1,5	0 — 0,1
Lymphocytes	11 — 53	0,8 — 3,6
Monocytes	0,6 — 9,8	0,07 — 0,7
Plaquettes ( $\times 10^3$ )	159 — 439	

Pour tirer profit de ce tableau, il convient de savoir que 95 % de la population normale sont compris entre les valeurs extrêmes qui y sont mentionnées. En d'autres termes, tout résultat, pour chaque épreuve, supérieur ou inférieur aux valeurs extrêmes, signifie que le patient considéré a moins de 5 chances sur 100 d'être normal.

L'apport de ces tests biologiques à l'établissement du diagnostic dépend évidemment de leur précision et de leur fiabilité. Le dosage de l'Hb, la numération des GR, la détermination de l'Ht font appel à des techniques soit manuelles, soit électroniques (principes Coulter et

Technicon). La reproductibilité de ces techniques figure dans le tableau 3. Plus le chiffre indiqué est bas, plus la technique est fiable.

L'étude de la morphologie des GR sur le frottis sanguin, beaucoup trop souvent négligée, rend cependant de très grands services. On note la disposition des GR : dispersés, en amas, en rouleaux.

L'hypochromie des déficits en fer ou de certaines hémoglobinopathies (thalassémies) frappe par la minceur de la couronne colorée d'Hb à la périphérie du GR.

L'anisocytose, (variation de taille), souvent avec hyperchromie, et la poikilocytose (variation de forme) suggèrent une maturation anormale ou, comme la polychromatophilie (variation de teinte), une régénération atypique.

Les schistocytes, ou GR fragmentés, se voient dans l'hémolyse mécanique par prothèse valvulaire ou dans les A angiohémolytiques. Le GR en cible ou *target cell*, où l'anneau périphérique d'Hb s'associe à une tache centrale, se retrouve dans les thalassémies et d'autres A hémolytiques. De même, le sphérocyte, petit GR en bille, est une figure préhémolytique caractéristique de la sphérocytose héréditaire mais aussi d'autres A avec réduction de la survie des GR. Les GR falciformes (en forme de faux), images spontanées ou provoquées par des artifices techniques, imposent quasi le diagnostic d'A falciforme ou drépanocytose ou *sickle cell anemia* de la race noire. On rappellera enfin, déjà visibles aux colorations panoptiques usuelles, les granulations basophiles du saturnisme.

En dehors des tests fondamentaux et essentiels mentionnés jusqu'ici — et le plus souvent suffisants —, quelques épreuves rendent d'utiles services. Ainsi la mesure de la réticulocytose qui, si elle est élevée, témoigne d'une hyperactivité médullaire, et le dosage du fer sérique qui permet d'opposer les sidéropénies (par perte de fer ou inflammation) aux hypersidéremies de l'hémolyse, des A sidéroblastiques, des A aplastiques, des A par carence en facteurs utiles à l'érythropoïèse (A de Biermer).

Enfin, la numération des globules blancs, (GB), l'établissement de la formule hémoleucocytaire (FHL) et la numération des plaquettes, quand elles fournissent des résultats anormaux, orientent vers une lésion fonctionnelle ou

TABLEAU 3. *Reproductibilité des examens sanguins.*

	Méthode manuelle	Coulter	Technicon
GR	4,5	0,7	2,0
Hb	0,6	1,0	1,0
Ht	1,9	0,8	1,5
Vol. glob.	4,7	0,4	
Val. glob.	5,0	1,2	
GB	9,3	1,4	2,0
Plaquettes	16,6	4,0	2,5

Les chiffres indiquent les coefficients de variation (variation standard  $\times 100$ ) de mesures répétées sur

moyenne un même échantillon.

organique de l'organe siège de la maturation des séries rouges, leucocytaires et plaquettaires, c'est-à-dire, la moelle osseuse.

Pour apporter tout leur poids au diagnostic, il convient que ces épreuves soient réalisées selon des règles techniques non critiquables.

La prise de sang sera pratiquée de préférence à jeun. L'anticoagulant de choix est l'EDTA di- ou tripotassique qui permet d'excellents comptages, notamment des plaquettes non agrégées, et de bonnes colorations des frottis sanguins. Le frottis sera réalisé sans délai après le prélèvement de l'échantillon sanguin. Quant aux comptages, ils s'effectuent immédiatement en ce qui concerne les plaquettes : ils peuvent être postposés de 12 à 24 h pour les GR et les GB, pour autant que l'échantillon soit maintenu à + 4° C.

Les valeurs de base : Hb, GR, Ht, doivent, de manière impérieuse, être établies sur le même échantillon.

Quelles que soient les précautions observées par le biologiste, les erreurs les plus fréquentes sont : la surestimation de l'Ht, la sous-estimation des GR, l'absence de commentaires sur la morphologie des GR, le résultat capricieux du comptage des réticulocytes.

#### DISCUSSION DE CAS CLINIQUES

Il paraît opportun, pour illustrer l'importance de l'anamnèse, de l'examen somatique et des tests biologiques dans le diagnostic et le traitement des A, d'exposer quelques cas cliniques dont chacun est susceptible d'être rencontré par tout généraliste.

Dans la discussion de ces cas, une démarche commune sera suivie, parcourant l'une après l'autre les différentes étapes : circonstances étiologiques, examen clinique, caractères biologiques de l'A, premières hypothèses diagnostiques, examens complémentaires, diagnostic final, conceptions physio-pathologiques, thérapeutiques.

*Cas 1.* — Les informations concernant ce cas sont résumées dans le tableau 4.

Les données biologiques font apparaître une nette discordance entre le nombre de GR encore normal et la chute nette de l'Hb et de l'Ht. Le calcul du Vol. et de la Val. glob. dès lors, permet d'affirmer le caractère microcytaire (Vol. glob. moy. : 65  $\mu^3$

TABLEAU 4. *Valeurs sanguines de D.. Christine, 35 ans.*  
Asthénie, règles abondantes.  
Examen clinique : pâleur.

Hb	8,5 g %
GR	4.000.000/mm <sup>3</sup>
Ht	26 %
Vol. glob.	65 $\mu^3$
Hb/GR	21,2 $\mu \mu \text{g}$
GB	6.300/mm <sup>3</sup>
FHL	normal
Plaquettes	310.000/mm <sup>3</sup>

au lieu de 84 à 100) et hypochrome (Val. glob. 21,2  $\mu \mu \text{g}$  au lieu de 28 à 35) de cette anémie, c'est-à-dire que les GR sont très peu chargés en Hb.

Les séries blanches et plaquettaires sont indemnes. L'anamnèse, avec les pertes menstruelles abondantes et les caractères de l'A, microcytaire hypochrome, suggèrent nettement sa nature ferriprive.

Le fer sérique est fortement abaissé : 20  $\gamma$  (valeurs normales : 60-150  $\gamma$ ). La capacité de fixation de la sidérophiline (protéine plasmatische vectrice du fer) se situe par contre au-dessus de la normale : 540  $\gamma$ .

Le diagnostic final est donc celui d'A ferriprive par pertes sanguines d'origine gynécologique.

On se rappellera que si 3 des 5 g de fer de notre organisme sont utilisés dans l'érythropoïèse, seuls 0,5 à 1 g de fer constituent les réserves pour ce processus. La résorption intestinale (environ 10 % du fer ingéré) ne représente que 1 mg par jour. Elle compense parfaitement une excréption du même ordre. En cas de saignements abondants, souvent occultes et répétés, les besoins en fer augmentent et s'ils ne sont pas assurés, l'A apparaît dès que les réserves de l'organisme sont épuisées. Il en est de même en cas de demandes excessives : grossesse, croissance rapide du nouveau-né et de l'adolescent. À titre d'exemples, signalons ainsi que les besoins sont de 1 mg chez l'homme et la femme ménopausée, de 2 mg chez la femme réglée, de 4 mg chez la femme enceinte, de 1,5 mg chez le nouveau-né, de 2,5 mg chez l'adolescent.

Le traitement chez la patiente sera avant tout causal : le gynécologue consulté veillera à réduire l'abondance des menstruations.

Une thérapeutique martiale sera instaurée. On aura quasi toujours recours à la voie orale sauf en cas d'intolérance confirmée, de troubles gastro-intestinaux avérés ou d'absence de collaboration de la patiente et de l'incertitude

concernant la prise régulière du médicament.

Les doses, réparties sur le nycthémère, seront lentement progressives, aux repas tout d'abord, entre les repas quand la tolérance sera acquise. Il convient d'assurer un apport quotidien de 100 à 300 mg de fer ferreux élémentaire. Ci-dessous figurent les teneurs en fer élémentaires de diverses préparations : aspartate : 14,2 % ; fumarate : 33 % ; gluconate : 12 % ; glutamate : 28 % ; succinate : 25 % ; sulfate : 30 % ; tartrate : 27 %.

*Le traitement sera prolongé plusieurs semaines après la normalisation des taux d'Hb et de GR afin de restaurer les réserves en fer de l'organisme.*

Le traitement martial par voie parentérale, non sans dangers ni inconvénients, n'est justifié que dans les indications mentionnées plus haut.

Il convient, au début d'un traitement par voie parentérale, de calculer soigneusement la dose nécessaire pour corriger le déficit en Hb et renouveler les 0,5 à 1 g de réserve. De toute façon, on ne dépassera pas la dose de 1,5 à 2 g de fer par traitement. Le calcul de la dose utile se fait à l'aide de la formule suivante : (Hb normale g % — Hb initiale g %) × 10 × volume sanguin en litre × 0,0034 + 0,5 g = dose totale du fer en g (le volume sanguin correspond environ à 70 ml par kg de poids corporel).

La 1<sup>re</sup> injection ne comprendra que 50 mg de fer, les injections suivantes, quotidiennes, 100 mg, jusqu'à atteindre la dose totale calculée.

Le médecin dispose, entre autres, de deux produits pour la thérapeutique martiale par voie parentérale : le fer-dextran (Imferon) par voie im ou iv prudente, le fer-sorbitol (Jectoferr) administré par voie im. On remarquera que des lésions sarcomateuses sont apparues, chez le rat, après l'injection im du 1<sup>er</sup> de ces 2 produits mais que ce risque paraît très faible chez l'homme. Par contre, les tatouages sont tenaces. On notera aussi que les réactions toxiques sont fréquentes lorsqu'on a recours à la voie iv (1,5 % des cas). Elles peuvent aller jusqu'à des phénomènes allergiques graves, voire mortels.

*Cas 2.* — Le tableau 5 indique que les caractères de cette A, microcytaire et hypochrome, sont identiques à ceux présentés par le cas 1. Ici aussi le fer

TABLEAU 5. *Valeurs sanguines de D., Victor, 63 ans.*  
PCE évolutive, altération de l'état général, angor.  
Examen clinique : déformations articulaires.

Hb	9,4 g %
GR	3.760.000/mm <sup>3</sup>
Ht	30 %
Vol. glob.	81 μ <sup>3</sup>
Hb/GR	25 μg
GB	9.400/mm <sup>3</sup>
FHL	normal
Plaquettes	310.000/mm <sup>3</sup>

sérique est abaissé : 20 γ, mais également la capacité de saturation de la sidérophiline : 178 γ.

On pourrait imaginer que, soumis depuis des années à divers traitements anti-inflammatoires, ce patient, atteint de PCE, souffre d'une irritation chronique du tube digestif responsable de saignements occultes. Cette hypothèse est rejetée sur la foi des résultats de nombreuses recherches négatives de sang dans les selles.

Par ailleurs, la persistance d'un état inflammatoire malgré la thérapeutique est prouvée par divers tests complémentaires : VS : 70 mm/1<sup>re</sup> h, fibrinogène : 6 g/l, latex : +++, alpha<sub>2</sub>-globuline : 18 %.

On sait que ces états inflammatoires chroniques provoquent souvent l'apparition, par mauvaise utilisation du fer, d'une A microcytaire, hypochrome, sidéropénique. Les réserves en fer, contrairement aux A par pertes de sang, ne sont pas épuisées. Dès lors le traitement martial sera ici sans effet. Seule la guérison du syndrome inflammatoire, thérapeutique étiologique, corrigera l'A. Avant que ce but soit atteint — et non sans difficultés —, la transfusion, suivant les nécessités correctement évaluées, représente une mesure palliative adéquate.

Dans le diagnostic différentiel de ces A microcytaires, hypochromes, sidéropéniques, les unes par pertes sanguines, les autres (1/4 de l'ensemble des A) associées à un syndrome inflammatoire, le clinicien est fortement aidé par un test précieux : la mesure simultanée du taux du fer sérique et de la capacité totale de fixation du fer par la sidérophiline, sa protéine vectrice.

Chez l'homme normal, cette capacité est de l'ordre de 350 γ et 1/3 de la protéine est saturé de fer (environ 60 - 150 γ).

En cas de pertes sanguines, la capacité de fixation augmente par une néosynthèse de la protéine. Elle atteint 540 γ dans le cas 1. La

sidérophiline est cependant presque désaturée (fer sérique de 20 γ dans ce même cas).

Au cours des inflammations chroniques, la sidéropénie est de même importance (20 γ dans le cas 2) mais la capacité de fixation de la sidérophiline est également réduite en dessous des valeurs normales (178 γ dans le cas 2).

*Cas 3.* — Tableau 6. Les plaintes de cet Italien adulte sont mineures. Seule une discrète pâleur a motivé l'examen sanguin.

Les résultats sont anormaux : ils révèlent, une fois encore, une A microcytaire hypochrome. Les séries blanches et plaquettaires ne sont pas touchées.

A l'opposé des valeurs relevées chez les cas 1 et 2, le taux du fer sérique est discrètement élevé (160 γ), la capacité de fixation de la sidérophiline est normale (350 γ). La carence martiale est ainsi éliminée.

C'est en fonction du caractère racial que le diagnostic s'oriente. L'A microcytaire, hypochrome, non sidéropénique, est caractéristique de la forme hétérozygote de la β-thalassémie. Il s'agit d'une A congénitale, propre au bassin méditerranéen et tributaire d'une synthèse insuffisante des chaînes β de la globine de l'Hb.

TABLEAU 6. Valeurs sanguines de S., Eliseo, 42 ans.  
Constipation.  
Examen clinique : normal.

Hb	10,1 g %
GR	4.150.000/mm <sup>3</sup>
Ht	30 %
Vol. glob.	72 μ <sup>3</sup>
Hb/GR	25 μμ g
GB	6.400/mm <sup>3</sup>
FHL	normal
Plaquettes	340.000/mm <sup>3</sup>

C'est un exemple, parmi d'autres, de ces nombreuses hémoglobinopathies qui traduisent un défaut de synthèse de la globine. Les progrès de la biochimie pathologique ont conduit à la localisation précise de ces déficits en certains endroits des chaînes polypeptidiques α ou β de la globine.

Dans la forme hétérozygote β-thalassémique dont souffre le patient, aucun traitement n'est exigé. L'A discrète est bien tolérée. Par contre, les conseils eugéniques s'imposent. Epousant une Italienne elle aussi hétérozygote, les risques de concevoir un enfant thalassémique homozygote, affection très grave, sont de 25 %.

Le tableau 7 résume quelques données pratiques concernant les différentes A hypochromes microcytaires présentant une image hématologique commune.

TABLEAU 7. Caractéristiques sanguines des anémies hypochromes.

	Carence martiale	Inflammation	Trait thalassémique
Hb	10,6	9,4	10,1
GR	3.980.000	3.760.000	4.150.000
Ht	32	30	30
Vol. glob.	80	81	72
Hb/GR	27	25	25
Fer sérique	34	20	160
Saturation sidérophiline	510	178	350
VS	10	70	6

Egalement sidéropéniques, la carence martiale et le syndrome inflammatoire se distinguent par l'anamnèse, une nette discordance dans la capacité de fixation de la sidérophiline et l'absence ou la présence de signes inflammatoires.

Non sidéropénique, l'A microcytaire hypochrome du β-thalassémique (forme hétérozygote) se diagnostique grâce à l'origine raciale du patient et à la détection d'Hb anormale par électrophorèse.

*Cas 4.* — Tableau 8. Les informations recueillies par un complément d'anamnèse chez ce patient présentant une A normocyttaire normochrome, sans atteinte d'autres lignées, sont ici très importantes. On apprend que, souffrant de longue date de céphalées d'origine indéterminée, il a eu recours à la prise répétée, pendant des années, de phénacétine, seul analgique efficace chez lui.

Le médecin est ainsi orienté vers un dysfonctionnement rénal déjà suggéré par l'hypertension systolodistolaïque et le teint gris. Les examens complémentaires montrent : urée : 0,99 g/l, créatinine : 32 mg %. Par ailleurs, le taux du fer sérique est normal (114 γ) et les tests inflammatoires négatifs. L'atteinte rénale chronique est confirmée par l'uropathie qui montre de petits reins.

TABLEAU 8. Valeurs sanguines de D., Joseph, 50 ans.  
Céphalées anciennes, asthénie.  
Examen clinique : TA 16/10, teint gris.

Hb	9,8 g %
GR	3.320.000/mm <sup>3</sup>
Ht	31 %
Vol. glob.	92 μ <sup>3</sup>
Hb/GR	30 μμ g
GB	5.400/mm <sup>3</sup>
FHL	normal
Plaquettes	220.000/mm <sup>3</sup>

Il est bien connu que l'insuffisance rénale se complique souvent d'A habituellement normocyttaire normochrome. La gravité de cette A est sans corrélation étroite avec l'importance de la rétention azotée. Son mécanisme est complexe.

Le traitement est causal : correction de l'insuffisance rénale et de ses désordres métaboliques.

Bien sûr, le toxique éventuel, ici la phénacétine, sera supprimé.

Les anabolisants *per os*, à bonne dose, ont quelques succès à leur actif. Leur prescription chez la femme n'est pas sans poser des problèmes.

Les indications de transfusions palliatives seront minutieusement soupesées dans chaque cas, selon les nécessités cliniques.

*Cas 5.* — Tableau 9. Ce qui frappe, chez cette femme âgée, de bonne corpulence, est, outre son incontestable pâleur, un teint discrètement jaunâtre.

Les résultats de l'examen sanguin s'opposent très nettement à ceux des autres cas par plusieurs points. L'A sévère est, cette fois, nettement macrocytaire (Vol. glob. moy. : 121  $\mu^3$ ) et hyperchrome (Val. glob. : 39,8  $\mu\text{g}$ ). De fait, sur le frottis sanguin, les GR sont foncés mais on note aussi de grandes variations de taille (anisocytose) et de forme (poïkilocytose). Enfin, la série blanche est touchée avec leucopénie et granulopénie.

La grande taille des GR et leur morphologie anormale suggèrent ici un trouble de la maturation. Responsable d'une élévation très considérable des LDH (lactico-déshydrogénases) (ici 2900 au lieu de 40 à 350), particulièrement de leurs fractions I et II, il oriente le diagnostic vers celui d'A mégaloblastique.

TABLEAU 9. *Valeurs sanguines de D., Hélène, 65 ans.*  
Asthénie, œdème des membres inférieurs.  
Examen clinique : bouffissure du visage, pâleur.

Hb	6,9 g %
GR	1.740.000/mm <sup>3</sup>
Ht	21 %
Vol. glob.	121 $\mu^3$
Hb/GR	39,8 $\mu\text{g}$
GB	3.100/mm <sup>3</sup>
Neutrophiles	43 %
Eosinophiles	0 %
Basophiles	0 %
Lymphocytes	55 %
Monocytes	2 %
Plaquettes	162.000/mm <sup>3</sup>

Pour le confirmer, des examens complémentaires sont utiles.

Le taux des réticulocytes est normal bas (10 %), tandis que le fer sérique (180  $\gamma$ ) est élevé, la bilirubine indirecte également, quoique de façon modérée (11 mg %).

L'exploration de la moelle démontre, en dehors de toute thérapeutique, à la fois sa richesse et son caractère nettement mégaloblastique.

Diverses étiologies sont possibles.

La plus fréquente est un déficit en vitamine B 12 caractéristique de l'A pernicieuse de Biermer. L'origine de ce déficit est lié à une affection gastrique avec sécrétion insuffisante ou nulle de « facteur intrinsèque ». En son absence, la vitamine B 12 alimentaire ne peut être résorbée dans les voies digestives.

La preuve de l'existence de pareil mécanisme pathologique est faite, d'une part, par la mise en évidence d'une achylie du suc gastrique avec atrophie de la muqueuse de l'estomac, et d'autre part, par le test de Schilling. Celui-ci consiste à faire ingérer au malade une dose de vitamine B 12 marquée au cobalt isotopique. Chez le sujet sain, plus de 10 % de la radioactivité se retrouve dans les urines après 48 h, démontrant la résorption intestinale de la vitamine. En cas d'A de Biermer, le pourcentage est inférieur à 5 %. La réduction de l'élimination urinaire est corrigée, chez le malade, lorsque la dose test de vitamine B 12 est associée au facteur intrinsèque.

Le traitement correct de l'A pernicieuse conduit à sa guérison, mais il doit être poursuivi pendant toute la vie. Au début, les doses quotidiennes sont de l'ordre de 100  $\gamma$ . Une fois l'A corrigée, 1000  $\gamma$  par mois ou tous les 2 mois peuvent suffire.

Si, dans nos régions, l'A de Biermer est la plus fréquente des A mégaloblastiques (80 % des cas), on peut rencontrer le même tableau clinique et hématologique en cas de défaut en acide folique. Celui-ci est tantôt d'origine alimentaire, tantôt lié à un syndrome de mal-absorption intestinale, tantôt encore provoqué par des besoins accrus comme dans la grossesse.

Si les données biologiques sont ici analogues à celles décrites dans l'A de Biermer, le test de Schilling est normal. Le diagnostic peut être confirmé par des dosages sanguins d'acide folique et plus aisément par un essai théra-

peutique (acide folique *per os* 2 fois 10 mg) qui, dans ces cas, corrige rapidement les troubles.

**Cas 6.** — Tableau 10. Par son âge, son ictere cependant peu évident, son A macrocytaire hyperchrome, ce cas se rapproche du précédent. Cependant, certains caractères les opposent : l'existence d'une splénomégalie et, au point de vue biologique, d'une part, l'absence de leucopénie, et d'autre part, la présence d'éléments immatures de la série rouge (érythroblastes) dans le sang circulant alors qu'ils sont normalement confinés à la moelle osseuse. Parallèlement, le taux des réticulocytes, ou GR jeunes, est fortement augmenté (300 pour 1.000 GR au lieu de 10 à 20).

Ces éléments circulants témoignent d'une hyperactivité compensatrice de la moelle osseuse absente dans l'A de Biermer. Ainsi qu'il a été signalé dans les considérations physiologiques, pareille régénération se rencontre surtout dans les A hémolytiques (AH) avec réduction de la durée de vie des GR.

TABLEAU 10. Valeurs sanguines de D. Hermann, 70 ans. Décompensation cardiaque, ictere fluctuant depuis 3 mois.  
Examen clinique : rate 1 travers de doigt, subictère.

Hb	8 g %
GR	1.870.000/mm <sup>3</sup>
Ht	21 %
Vol. glob.	107 μ <sup>3</sup>
Hb/GR	42 μμ g
GB	8.400/mm <sup>3</sup>
FHL	normal + 2 % érythroblastes
Plaquettes	415.000/mm <sup>3</sup>

TABLEAU 11. Valeurs sanguines de D. Eugène et D. Joseph.

D. Eugène, 50 ans.  
Asthénie progressive, ecchymoses faciles.  
Examen clinique : pâleur.

8 g %	Hb	8,7 g %
2.490.000	GR	2.640.000
24,8 %	Ht	24,9 %
99 μ <sup>3</sup>	Vol. glob.	97 μ <sup>3</sup>
32,6 μμ g	Hb/GR	33,9 μμ g
1.200/mm <sup>3</sup>	GB	5.600/mm <sup>3</sup>
60	Neutrophiles	6
4,5	Eosinophiles	0
33	Lymphocytes	52
2,5	Monocytes	7
—	Promyélocytes	8
43.000/mm <sup>3</sup>	Blastes	27
	Plaquettes	74.000/mm <sup>3</sup>

D. Joseph, 41 ans.  
Asthénie, amaigrissement, infection bucco-pharyngée.  
Examen clinique : état général altéré, rate 1/2 travers de doigt, pâleur.

8 g %	Hb	8,7 g %
2.490.000	GR	2.640.000
24,8 %	Ht	24,9 %
99 μ <sup>3</sup>	Vol. glob.	97 μ <sup>3</sup>
32,6 μμ g	Hb/GR	33,9 μμ g
1.200/mm <sup>3</sup>	GB	5.600/mm <sup>3</sup>
60	Neutrophiles	6
4,5	Eosinophiles	0
33	Lymphocytes	52
2,5	Monocytes	7
—	Promyélocytes	8
43.000/mm <sup>3</sup>	Blastes	27
	Plaquettes	74.000/mm <sup>3</sup>

héritaire est de première importance, car c'est la seule AH qui, de manière constante, répond favorablement à la splénectomie.

*Cas 7 et 8.* — Eugène D... et Joseph D..., qui ne sont pas parents, souffrent l'un et l'autre d'asthénie progressive et présentent une A importante qui, chez les deux patients, est de type normochrome normocyttaire (tableau 11).

Si la pâleur est commune à ces deux cas, Joseph se plaint d'une altération évidente de l'état général avec amaigrissement, une infection bucco-pharyngée avec fièvre et une discrète splénomégalie.

L'un et l'autre sont aussi thrombocytopéniques avec ecchymoses faciles.

Anémiques et thrombocytopéniques, les deux malades présentent en outre des anomalies, soit quantitatives (leucopénie avec granulopénie), soit qualitatives (nombreux blastes dans le sang circulant), des leucocytes.

L'atteinte simultanée des trois lignées — érythrocytaire, granulocytaire et plaquettaire — oriente aussitôt le diagnostic vers une affection de l'organe unique où elles prennent naissance : la moelle osseuse. Dans ces cas, le recours au spécialiste se justifie. L'hématologue explorera le tissu hématopoïétique, soit par une ponction médullaire, soit par une biopsie osseuse.

Ces épreuves réalisées chez Eugène ont montré que les moelles osseuses sont vides de tout élément hématopoïétique. Entre les travées osseuses ne persiste que du tissu graisseux. Le diagnostic de pancytopenie périphérique (réduction dans le sang des GR, des GB et des plaquettes) par aplasie médullaire s'impose. C'est une affection grave, de nature idiopathique ou secondaire, et souvent alors d'origine toxique, médicamenteuse ou autre.

Le traitement relève aussi du spécialiste qui administrera, parfois efficacement, des hormones mâles ou des anabolisants à forte dose et de manière prolongée, les corrections éventuelles ne se manifestant qu'après plusieurs mois. Il s'assurera aussi de l'évitement de tout toxique, cause possible de l'aplasie. Il décidera, avec économie, du rythme des transfusions palliatives en fonction des nécessités.

A l'opposé, la ponction sternale effectuée chez Joseph fournit une moelle hypercellulaire mais où la richesse bigarrée normale est remplacée par un envahissement massif par des blastes. Leur présence en si grand nombre conduit à l'étouffement des précurseurs des lignées normales, et de là, à la pancytopenie périphérique.

Blastose centrale et sanguine conduisent au diagnostic de leucémie aiguë déjà suggéré par l'état fébrile toxico-infectieux, les hémorragies, l'atteinte pharyngée, la splénomégalie et le résultat de l'examen du sang.

On notera à ce propos que reconnaître dans le sang des cellules immatures d'éléments normaux (souvent lymphocytes ou monocytés) n'est pas à la portée de tout technicien. Aussi, associé à un contexte clinique identique à celui de Joseph, un examen sanguin avec leucocytose normale mais inversion de la formule hémoleucocyttaire (par exemple polynucléaires

neutrophiles 6 %, lymphocytes et monocytes 94 %) doit-il être tenu comme très suggestif d'un processus leucémique, les autres causes, parfois bénignes, d'inversion de la formule ayant été éliminées.

Le traitement, dangereux par la cytotoxicité d'association de drogues antimitotiques, requiert la compétence d'un spécialiste particulièrement averti.

Des tableaux analogues à celui de Joseph D... peuvent se rencontrer dans d'autres envahissements médullaires, par exemple par des cellules myélomateuses ou métastatiques.

#### CONCLUSIONS ET COMMENTAIRES

La fréquence relative des divers types d'A est consignée de manière schématique sur la figure 1.

On relève que 1/4 des A est lié à des pertes aiguës et massives de sang. D'origine traumatique, médicale ou gynécologique, leur diagnostic

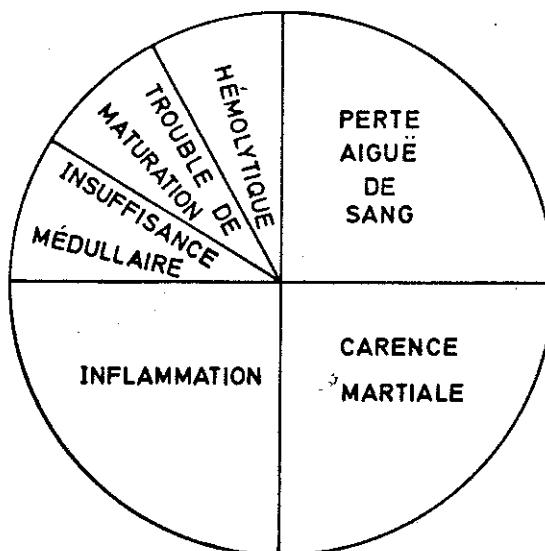


FIG. 1. Fréquence relative des anémies chez l'adulte.

est évident. Leur traitement relève de ces différentes disciplines.

Les A par carence en fer sont également fréquentes. Elles représentent même, parmi les maladies chroniques, l'affection la plus répandue dans toutes les contrées du globe. Leur diagnostic repose sur la présence d'une A microcytaire hypochromie chez des individus carencés en fer dans leur alimentation ou souffrant de pertes sanguines souvent occultes et répétées. Le dosage du fer sérique confirme le diagnostic,

de même que l'efficacité du traitement martial bien appliqué, prolongé suffisamment longtemps après correction des saignements pathologiques.

Maints syndromes inflammatoires se compliquent d'A (25 % de toutes les A). Pour les distinguer malgré leur sidérémie également basse, il convient de s'assurer de la positivité des tests biologiques inflammatoires et, dans le doute, d'une réduction de la capacité de saturation de la sidérophiline. Leur traitement, fastidieux, exige, dans la mesure du possible, la guérison de l'affection causale.

Enfin, un dernier quart de l'ensemble des A groupe des affections diverses : A hémolytique, A par troubles de la maturation du GR, souvent mégaloblastique par déficit en vitamine B 12 ou en acide folique, A par insuffisance médullaire. Elles ne présentent en général guère de grands problèmes diagnostiques quoique le médecin doive parfois recourir à des épreuves plus élaborées. Ce sont l'étude du catabolisme de l'Hb et la mesure de la réticulocytose dans les AH ; le test de Schilling dans l'A pernicieuse ; la ponction biopsique des organes hématopoïétiques dans les diverses insuffisances médullaires.

Ainsi orienté, le thérapeute pourra souvent disposer d'armes efficaces parce qu'elles sont en rapport direct avec la pathogénie de l'affection : par exemple, la vitamine B 12 dans l'A

de Biermer ou l'acide folique dans d'autres A mégaloblastiques, de même aussi la splénectomie dans certaines AH sélectionnées par des tests appropriés.

Dans d'autres cas, notamment les insuffisances médullaires, le traitement n'est que palliatif. On se rappellera à ce propos que transfuser n'est pas un acte gratuit et sans danger. On recourt à la transfusion toujours avec parcimonie, jamais par complaisance. Sauf cas extrêmes, le taux d'Hb, à lui seul, ne constitue pas une indication. On se guide plus encore, en l'absence d'une thérapeutique étiologique toujours préférable, sur des plaintes réelles telles que dyspnée, angor, œdèmes. Celles-ci seront particulièrement prises en considération chez le patient âgé. De toute façon, après avoir décidé de transfuser, on ne négligera jamais les risques de ce geste : les complications cardio-circulatoires par surcharge, les accidents liés à l'une ou l'autre incompatibilité, les dangers de l'hépatite virale.

#### BIBLIOGRAPHIE

##### Généralités

- FINCH, C. A. — *Red. Cell. Manual*. Harvard University Press, Cambridge, 1969.  
WILLIAMS, W. J., BEUTLER, E., ERSLEO, A. J., RUNDLES, R. W. — *Hematology*. McGraw-Hill Book Company, London, 1972.