Diagnostic étiologique des anémies

2e partie

P. E. Peghini, J. Fehr

Correspondance:
Prof. Dr. med. J. Fehr
Abt. Hämatologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

Introduction

Dans la première partie de cet article en deux volets, nous avons discuté le diagnostic étiologique des anémies microcytaires et macrocytaires. Dans cette deuxième partie, nous nous pencherons sur les anémies normocytaires et, à ce titre, sur les anémies hémolytiques.

Anémies normocytaires normochromes

Nous aimerions souligner que les anémies dont il sera question dans cet article se présentent généralement avec un MCV et un MCHC normal mais que, parfois, elles peuvent aussi être macrocytaires ou microcytaires, hypochromes; dans ces cas, on observera souvent la présence de **sous-populations** en dehors des valeurs normales.

Tableau 1. Anémies normocytaires, normochromes hyporégénératives.

Anémie de l'insuffisance rénale
Anémie des maladies hépatiques
Anémie liée aux endocrinopathies
Hyper-/hypothyroïdie
Maladie d'Addison
Eunuchoïdisme
Panhypopituitarisme
Anémie aplastique et pure red cell aplasia
Atteintes hyporégénératives médicamenteuses ou toxiques
Chimiothérapies dans les traitements oncologiques
Analogues nucléosidiques dans le traitement HIV (zidovudine)
Immunosuppresseurs (mycophénolate, sirolimus)
Exposition au benzol
Irradiation accidentelle
Infiltration de la moelle osseuse
Leucémie
Myélome, lymphome
Myélofibrose
Métastases
Syndrome myélodysplasique
Anémie par dysérythropoïèse

La démarche la plus judicieuse est de répartir les anémies normocytaires normochromes en anémies hyporégénératives et hyperrégénératives. Il est donc nécessaire de demander une numération des réticulocytes. Dans le premier cas, ils seront diminués ou normaux alors que dans le second cas ils seront augmentés en fonction de la sévérité de l'anémie. Une réticulocytose élevée ne se retrouve que dans les anémies post-hémorragiques – qui sont généralement accompagnées de saignements manifestes sur le plan clinique – et les hémolyses.
Les anémies normocytaires normochromes hyporégénératives se composent d'une mosaïque de pathologies plus ou moins fortement apparentées (tab. 1).

Anémies normocytaires normochromes hyporégénératives

Anémie de l'insuffisance rénale

Dans l'insuffisance rénale, une anémie normocytaire normochrome s'explique tout d'abord par une diminution de la sécrétion d'érythropoïétine, mais aussi par les effets toxiques des substances d'origine rénale sur la moelle osseuse et par une durée de vie légèrement raccourcie des érythrocytes. Précisons que l'anémie ne dépend pas de la cause de l'insuffisance rénale. Il n'y a que dans les atteintes rénales polykystiques que la sécrétion d'érythropoïétine est souvent conservée [1] ou peut même s'élever. Par ailleurs, une anémie liée à une insuffisance rénale n'apparaît pas avant que la clairance de la créatinine soit inférieure à 40 ml/min [2]. Quant à la numération des réticulocytes, elle est soit dans la norme soit légèrement élevée.
En outre, il est probable que dans le cadre d'une insuffisance rénale la mobilisation des réserves de fer est un peu inhibée ce qui peut aboutir à une carence en fer fonctionnelle malgré des réserves adéquates. Le meilleur paramètre pour mettre en évidence cette carence en fer est une fois de plus le pourcentage des érythrocytes hypochromes. En pratique, la prescription de fer i.-v. s'est révélée efficace jusqu'à ce que le taux de ferritine atteigne la norme supérieure ou la dépasse un peu. Lorsque la ferritine dépasse 600 ng/ml, il est certain qu'il faut arrêter le fer

i.-v. puisque à ce stade la quantité de radicaux libres du fer augmente, ce qui peut favoriser soit l'apparition d'une artériosclérose soit l'induction d'une tumeur.

Anémie des maladies hépatiques

Les trois quarts des patients atteints de cirrhose hépatique présentent une anémie [3]. Les complications de la cirrhose participent à la formation de cette anémie: inhibition médullaire toxique par l'alcool [4], carence en folates et saignements des varices œsophagiennes ou des hémorroïdes. Mais, même en l'absence des complications mentionnées, on peut observer une anémie qui s'explique par l'association de trois facteurs: une hypervolémie due à la splénomégalie (effet de dilution), une hémolyse et une production médullaire diminuée. Peu de patients développent une anémie hémolytique plus grave liée à une modification morphologique des érythrocytes (acanthocytes, «spur cells»). La triade stéatose (avec ou sans cirrhose), anémie hémolytique aiguë et hyperlipoprotéinémie (type V) dans le contexte de la maladie alcoolique porte aussi le nom de syndrome de Zieve.

En règle générale, les indices érythrocytaires sont normaux, mais il n'est pas rare d'observer une macrocytose souvent liée à la consommation d'alcool ou à une carence en folates. Dans les hémolyses plus graves liées aux maladies hépatiques, on retrouve des acanthocytes (érythrocytes avec plusieurs spicules) et une réticulocytose.

Anémies des endocrinopathies

Une anémie normocytaire ou discrètement macrocytaire a été constatée chez 21 à 60% des patients présentant une hypothyroïdie [5, 6]. Elle s'explique par une diminution de la production érythrocytaire de la moelle osseuse et correspond probablement à une adaptation physiologique au fait que, dans l'hypothyroïdie, le corps consomme moins d'oxygène [7].

10–15% des patients avec une hyperthyroïdie présentent également une anémie dont la pathogenèse n'est pas élucidée. Le MCV est normal ou légèrement abaissé.

Après la puberté, les taux d'hémoglobine sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Cependant, après une orchidectomie, les taux masculins s'alignent sur les normes féminines. En outre, une discrète anémie s'observe dans la maladie d'Addison. Enfin, une insuffisance hypophysaire entraîne une anémie en réduisant la production hormonale de la thyroïde, des surrénales et des gonades. Elle est réversible avec un traitement de substitution adapté.

Anémie aplastique

Le terme d'anémie aplastique est réservé aux pancytopénies dans lesquelles il y a une diminution de la production des trois lignées cellulaires dans la moelle osseuse. Il s'applique aux hypoplasies et aplasies médullaires ainsi qu'aux cas d'aplasie sans cause décelable. Sont exclues de cette catégorie les aplasies liées aux chimiothérapies ou à d'autres médicaments inhibant la division cellulaire. Précisons toutefois que plusieurs médicaments ont été mis en cause dans la formation d'une anémie aplastique sans que leur mode d'action puisse expliquer le déclenchement d'une telle anémie. En effet, la relation de causalité n'a été bien documentée que pour quelques médicaments: le chloramphénicol, la phénytoïne, les sels d'or et probablement les sulfonamides. En outre, les infections sont actuellement de plus en plus considérées comme faisant partie des causes d'anémie aplastique. Aussi certaines aplasies graves ont-elles été en partie attribuées à l'hépatite non A, non B, non C [8], et à la mononucléose aiguë [9]. Néanmoins, dans environ la moitié des cas, on ne trouve pas de facteur déclenchant. Ces cas idiopathiques représentent l'anémie aplastique dans son sens le plus étroit. Les examens de laboratoire révèlent une pancytopénie. Les indices érythrocytaires sont normaux ou macrocytaires. La numération des réticulocytes est proche de zéro. La ponction de moelle osseuse permet de poser le diagnostic. Dans le diagnostic différentiel, il faut avant tout exclure un syndrome myélodysplasique hypocellulaire, ce qui se fait surtout par une analyse morphologique. Mais, pour compliquer le tout, une anémie aplastique peut se transformer en syndrome myélodysplasique et des formes intermédiaires sont possibles.

Pure red cell aplasia

Apparentée aux anémie aplastiques, cette maladie rare se manifeste par une anémie normocytaire ou macrocytaire et une numération des réticulocytes proche de zéro. Au niveau de la moelle osseuse, la cellularité est normale mais les éléments de l'érythropoïèse manquent complètement. Environ 10 à 15% de ces patients présentent un thymome qui est impliqué dans la formation de l'aplasie. Si cette pathologie est parfois associée à des maladies auto-immunes ou à une infection au parvovirus B 19, elle est le plus souvent idiopathique. Notre expérience nous a montré qu'il existe probablement aussi une «pure red cell *hypoplasia*» avec une érythropoïèse fortement diminuée mais pas absente. A l'instar de l'aplasie, cette «forme fruste» peut très bien répondre à un traitement de ciclosporine.

Syndrome myélodysplasique

Le syndrome myélodysplasique est une atteinte clonale des cellules souches de la moelle osseuse. Elle se traduit par une hématopoïèse inefficace (mort cellulaire dans la moelle osseuse

– sous forme d'augmentation de l'apoptose – avant l'entrée dans la circulation) et des troubles de la maturation, qui entraînent différentes formes de cytopénies. Il n'est pas rare que ce syndrome soit à l'origine d'une cytopénie inexpliquée et sa fréquence augmente nettement avec l'âge.
C'est l'examen morphologique du frottis sanguin qui permet de poser le diagnostic; en effet, un œil exercé peut, soit reconnaître avec précision, soit exclure un SMD sur la base du frottis sanguin. Cependant, il est nécessaire de confirmer le diagnostic par un examen de la moelle osseuse. Les signes de dysplasie morphologique d'une, de deux ou des trois lignées cellulaires représentent un critère diagnostique important. Les dysplasies les plus significatives sont: la macrocytose, des formes de larmes, des neutrophiles aux granulations anormales ou absentes, des ponctuations basophiles sans CRP, des noyaux de forme pelgeroïde, des thrombocytes agranuleux ou encore des thrombocytes géants. Dans la moelle, on trouve, au sein d'une cellularité soit augmentée soit diminuée, des micro-mégacaryocytes, des bâtonnets géants, des macro-érythroblastes et des noyaux de formes atypiques dans les érythroblastes. Mais il est important de reconnaître que ce diagnostic morphologique est difficile et qu'il nécessite le recours à des spécialistes, toutefois, cette démarche permet d'éviter des investigations laborieuses et des tentatives thérapeutiques inutiles.

Processus infiltratifs

L'ensemble des processus infiltratifs néoplasiques touchant la moelle osseuse, y compris les cancers métastatiques, les leucémies et l'ostéomyélofibrose, induisent des anémies hyporégénératives. Dans ces cas, seule la ponction de moelle osseuse permet de poser le diagnostic. Néanmoins, on trouve classiquement une image de leuco-érythroblastose en périphérie. Ce terme décrit le passage des érythroblastes et des précurseurs de la myélopoïèse dans la circulation.

Expansion de volume plasmatique

Il est rare qu'une expansion du volume plasmatique soit à l'origine d'une anémie. Strictement parlant, ce n'est pas vraiment une anémie puisque la masse érythrocytaire est normale; il s'agit plutôt d'un effet de dilution qui s'observe en cas de grossesse, de splénomégalie, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale ou d'hypoalbuminémie. Une diminution de l'hématocrite, pouvant aller jusqu'à 16%, a été mesurée chez des patients avec des œdèmes une heure après qu'ils se sont couchés [10].

Comment investiguer une anémie normocytaire normochrome?

Commencer par mesurer les réticulocytes et les paramètres de l'hémolyse (bilirubine, LDH, créatine érythrocytaire, haptoglobine). Si les réticulocytes sont élevés, c'est soit une hémorragie, soit une hémolyse (voir ci-dessous) selon l'anamnèse et les résultats des paramètres hémolytiques. S'il n'y a pas de réticulocytose, rechercher les causes, à la fois rénales (créatinine), hépatiques (transaminases) ou endocrines (TSH, mal. d'Addison). Si ces résultats sont dans les normes, poursuivre avec un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une anémie hypoplasique ou aplastique, d'un processus infiltratif ou d'un syndrome myélodysplasique. Finalement, exclure une expansion du volume plasmatique en mesurant les volumes érythrocytaire et plasmatique (appréciation des deux volumes).

Anémies hémolytiques

Les anémies hémolytiques sont soit normocytaires normochromes soit, dans un contexte de réticulocytose, macrocytaires hypochromes. Elles se différencient de toutes les autres anémies, excepté de celle des pertes sanguines subaiguës, par une réticulocytose régénérative. En effet, une réponse réticulocytaire élevée limite le diagnostic différentiel à ce groupe d'anémies, c'est pourquoi cela vaut toujours la peine de demander une numération des réticulocytes au début des investigations d'une anémie.

Hémolyses exogènes

Les causes infectieuses ou toxiques peuvent être soit suspectées soit exclues sur la base de l'anamnèse et de l'examen clinique. Parmi elles figurent la malaria et la bartonellose (fièvre d'Oroya, Pérou) qui se diagnostiquent par l'objectivation des parasites intra-érythrocytaires sur le frottis sanguin. La septicémie à Clostridium perfringens est associée aux avortements septiques, à la cholangite, à la gangrène gazeuse, à la leucémie, à l'endocardite, aux malformations artério-veineuses du tractus gastro-intestinal ou encore à l'entérite nécrosante du nouveau-né. Elle entraîne une hémolyse particulièrement rapide. Les hémocultures permettent de poser le diagnostic. Beaucoup d'autres germes, Gram positif ou négatif, peuvent causer une hémolyse [11].
Une série de médicaments et de produits chimiques (voir au-dessous) provoquent une hémolyse chez les patients présentant une résistance diminuée aux agressions oxydantes. Toutefois, il existe des substances qui dénaturent

également l'hémoglobine normale par oxydation et qui peuvent ainsi déclencher une hémolyse. Les substances les plus citées sont la naphtaline (antimites), la nitrofurantoïne (Furadantine®, Urodin®), la salicylazosulfidine, la sulfaméthoxypyridine, l'acide aminosalicylique, le natriumsulfoxone, la dapsone et la phénazopyridine. C'est par le même mécanisme qu'une exposition à 100% d'oxygène provoque une discrète hémolyse [12]. En outre, des hémolyses mortelles peuvent suivre une exposition accidentelle à des substances toxiques industrielles comme les particules de résine d'époxyde, le cuivre et l'hydrogène arsine – un gaz sans couleur ni odeur – qui est utilisé pour travailler le métal (corroder, enduire de plomb, galvaniser) [13]. Enfin, l'anamnèse permettra de repérer parmi les causes d'hémolyse une exposition, soit à des venins d'araignées ou de serpents (en particulier à celui du cobra), soit à de multiples piqûres d'abeilles.

Une hypophosphatémie grave – par exemple dans les cas de long traitement par des antiacides qui captent les phosphates, d'alimentation parentérale sans adjonction de phosphates ou d'alimentation gravement carencée, voire absente (alcooliques, p.ex.) – peut entraîner non seulement une confusion, une asthénie et des paresthésies mais aussi une anémie hémolytique [14].

Les causes d'anémie hémolytique mentionnées ci-dessus sont certes rares, mais elles peuvent être facilement exclues par l'anamnèse et par l'absence de signes infectieux.

Tableau 2. Les anémies hémolytiques.

- Anémies hémolytiques acquises
  - Anémies hémolytiques immunitaires
    - Accident transfusionnel
    - Maladie hémolytique du nouveau-né
    - Anémie hémolytique auto-immune
      - Anticorps chauds
      - Hémoglobinurie paroxystique a frigore
  - Hémoglobinurie paroxystique nocturne
  - Syndrome de fragmentation des érythrocytes
  - Infections
    - Paludisme, toxoplasmose, leishmaniose, trypanosomiase, babésiose
    - Bartonellose, infections à Clostridium, choléra, fièvre typhoïde
  - Substances chimiques, médicaments, toxines
    - Oxydants
    - Substances chimiques non oxydantes
    - Venins de serpents et insectes
  - Hypophosphatémie
  - Maladies hépatiques
- Anémies hémolytiques congénitales
  - Anomalies de la membrane érythrocytaire
    - Sphérocytose héréditaire
    - Ovalocytose héréditaire
    - Abêtalipoprotéinémie (acanthocytose)
    - Stomatocytose héréditaire
    - Xérocytose héréditaire
    - Déficit en lécithine-cholestérol-acétyl-transférase
    - Hémolyse avec élévation de la phosphatidylcholine
    - Atteintes liées au rhésus négatif
    - Phénotype McLeod
  - Déficit enzymatique dans la glycolyse érythrocytaire
    - Pyruvate kinase, glucose-6-phosphate isomérase, phospho fructokinase, triose phophate isomérase, hexokinase, phosphoglycérate kinase, aldolase, diphosphoglycérate mutase
  - Déficit enzymatique dans le métabolisme des nucléotides des érythrocytes
    - Pyrimidine 5' nucléotidase, adénosine triphosphatase, adénylate kinase
    - Hyperactivité de l'adénosine désaminase
  - Déficit enzymatique dans la voie des pentoses-phosphates et dans le métabolisme du gluthation
    - Glucose-6-phosphate déhydrogénase, glutamyl-cystéine synthétase, glutathion-synthétase, glutathion-réductase
  - Troubles de la synthèse de la globine
    - Hémoglobines instables
    - Drépanocytose
    - Autres hémoglobinopathies (C, D, E)
    - Thalassémie et hémoglobine H

Anémie hémolytique par allo-immunisation

Les anémies hémolytiques par allo-immunisation se présentent suite à des confusions dans les transfusions sanguines ou pendant la grossesse, généralement par une immunisation rhésus de la mère. Nous ne nous pencherons pas sur ce problème particulier ici.

Anémie hémolytique auto-immune

Des signes d'hémolyse auto-immune peuvent être perçus à la formule sanguine de routine sous la forme d'une proportion de cellules microcytaires hyperchromes. Sur le frottis sanguin, ces cellules prennent la forme de microsphérocytes. Dans une hémolyse, le premier examen de laboratoire à effectuer est une recherche d'anticorps antiérythrocytaires (test de Coombs). S'il est positif, le diagnostic d'hémolyse auto-immune est certain.

Les anémies hémolytiques auto-immunes sont souvent secondaires de sorte qu'il est justifié d'en chercher l'étiologie. En sus d'une anamnèse dirigée sur les maladies listées dans le tableau 3 et d'un examen clinique, les examens suivants devraient faire partie des investigations: un examen de la moelle osseuse dans le but d'exclure tant un lymphome qu'un myélome multiple, une sérologie du lupus et, au moins, une radiographie du thorax et un ultrason abdominal à la recherche d'une néoplasie, de lymphomes et/ou d'une splénomégalie. Les examens sérologiques concernant les autres

maladies auto-immunes présentées dans le tableau ne se justifient que si les symptômes cliniques parlent en faveur de l'une ou l'autre de ces pathologies.

Dans l'hémoglobinurie paroxystique a frigore, il y a un anticorps qui se lie aux érythrocytes lorsque la température est basse et qui active le complément, ce qui induit une lyse lors du réchauffement. Cet anticorps a été décrit pour la première fois en 1904 par Donath et Landsteiner dans le cadre d'une syphilis avancée [15] et porte maintenant leurs noms. De nos jours, on le rencontre, mais c'est rare, après d'autres infections ou de manière idiopathique. Sur le plan clinique, cette pathologie se manifeste en cas d'exposition au froid par de la fièvre, des douleurs du dos ou des membres inférieurs, des coliques, des céphalées, des nausées, des vomissements et des diarrhées. Les premières urines qui suivent l'exposition sont de couleur rouge très foncé. On recherche l'anticorps en exposant le sang prélevé au froid.

On rapporte régulièrement que l'alpha-méthyldopa, la pénicilline, les céphalosporines, la tétracycline, le tolbutamide, la quinidine et le stiphobène sont à l'origine d'hémolyses auto-immunes. Plusieurs autres médicaments ont été incriminés dans des cas particuliers mais la qualité de la démonstration de causalité est variable.

Dans les hémolyses auto-immunes, l'équilibre entre la destruction cellulaire et la production cellulaire est souvent précaire; il peut basculer et rapidement évoluer vers la mort. C'est pourquoi ce tableau clinique représente une urgence hématologique qui, dans les anémies moyennes à graves, justifie sans aucun doute une orientation vers un centre expérimenté.

Tableau 3.
Eventuels facteurs déclenchants d'une anémie hémolytique auto-immune secondaire.

Maladies auto-immunes
LED
Polyarthrite rhumatoïde
Sclérodermie
Rectocolite ulcéro-hémorragique
Leucémie lymphoïde chronique
Maladie de Hodgkin
Lymphome non hodgkinien
Myélome multiple, maladie de Waldenström
Thymome
Kyste dermoïde de l'ovaire
Tératome
Cancers
Hypogammaglobulinémie
Dysglobulinémie
Infection par le VIH
Infection par M. pneumoniae
Syphilis

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Dans cette maladie, il y a une expansion monoclonale, rarement oligoclonale, d'une cellule souche atypique. Ces cellules sont incapables de produire le glycophosphatidylinositol (GPI), qui est l'ancrage de plusieurs protéines dans la membrane tant des érythrocytes que des leucocytes et des thrombocytes. On attribue ce déficit à une mutation du gène codant pour une enzyme, gène qui a été appelé phosphatidyl-inositol-glycan classe A (PIG-A). Parmi les protéines de la membrane qui se lient au GPI se trouvent deux inhibiteurs du complément: le «Decay Activating Factor» (DAF), qui participe à l'inactivation du facteur du complément C3 activé, et le «Membrane Inhibitor of Reactive Lysis» (MIRL). L'absence de ces protéines à la surface des érythrocytes entraîne une diminution de la résistance à la lyse par le complément. Quant au fait que l'hémolyse est augmentée la nuit, c'est probablement une conclusion erronée à attribuer à la forte concentration des premières urines du matin.

Sur le plan clinique, on constate une anémie hémolytique de sévérité variable accompagnée d'une réponse réticulocytaire proportionnelle à la gravité de l'anémie. Lorsque les exacerbations saturent l'haptoglobine, elles entraînent une hémoglobinurie suivie d'une perte de fer qui peut à son tour causer une carence en fer. Au début, les leucocytes sont normaux et les thrombocytes sont tout au plus discrètement diminués. Ensuite, soit, les cytopénies peuvent s'accentuer, soit, la maladie peut entrer en phase de rémission. Ce qu'il faut retenir, c'est que l'HPN fait des complications thrombo-emboliques; aussi faut-il rechercher des signes d'HPN particulièrement en cas de thromboses de localisation atypique, par exemple des thromboses des veines hépatiques, de la veine porte ou des veines mésentériques.

Il y a encore quelques années, on posait le diagnostic en testant la sensibilité à la lyse induite par le complément. Une hémolyse était provoquée en laboratoire en présence du complément, par exemple par acidification (test de Ham [16]). Au cours de ces dernières années, on a de plus en plus utilisé la cytométrie par immunofluorescence (Fluorescence Activated Cell Scanning = FACS) qui met en évidence l'absence des protéines d'ancrage du GPI, procédé qui a permis de tester plusieurs protéines. Depuis peu, il existe une méthode simple et rapide: une toxine de l'Aeromonas hydrophila, l'aérolysine, se lie spécifiquement aux protéines d'an-

crage du GPI. Si la toxine est couplée à une substance fluorescente (FLAER), elle peut être utilisée dans la cytométrie par fluorescence pour le diagnostic de l'HPN; en effet, les cellules normales lient la toxine avec pour résultat une fluorescence mesurable, tandis que les cellules HPN ne présentent pas de telles liaisons [17]. Généralement, les patients présentant une HPN ont deux populations cellulaires: une négative et une positive.

Hémolyse par fragmentation des érythrocytes

Les hémolyses par fragmentation des érythrocytes forment un groupe bien défini caractérisé par la présence de schizocytes. Ces derniers peuvent être triangulaires, en faucilles ou en «casques» et sont le produit d'érythrocytes qui ont subi des traumatismes mécaniques intravasculaires. D'ailleurs, on oublie souvent que les érythrocytes qui perdent leur membrane de manière mécanique peuvent devenir sphériques autour d'un contenu qui ne diminue pas, formant ainsi des sphérocytes reconnaissables en tant que sous-population hyperchrome.
Les prothèses de valves cardiaques, mais aussi les affections valvulaires graves – surtout les sténoses aortiques et les végétations liées aux endocardites – de même que le stent porto-systémique intrahépatique transjugulaire (TIPS) causent une fragmentation mécanique directe. Les modifications que subissent les érythrocytes lors de leur fragmentation dans les gros vaisseaux sont comparables à celles qui ont lieu dans les microangiopathies.

Purpura thrombopénique thrombotique (PTT) et syndrome hémolytique urémique (SHU)

Le PTT et le SHU se caractérisent, non seulement, par une hémolyse avec schizocytes, mais aussi, par une insuffisance rénale. En sus, dans le PTT, on trouve généralement une thrombopénie, de la fièvre et des troubles neurologiques dus à des microinfarctus dans le SNC. Dans ce contexte de tendance aux occlusions vasculaires, on observe également des infarctus du myocarde. Néanmoins, les deux tableaux cliniques ne sont pas faciles à délimiter et les formes mixtes sont fréquentes.
La pathogenèse s'explique par une lésion de l'endothélium des petits vaisseaux (ce processus est essentiellement rénal dans le SHU). Cela cause, d'une part, des microthromboses suivies de lésions des organes concernés, et d'autre part, une perte de la surface lisse de l'endothélium, probablement par des agrégations plaquettaires et secondairement par des dépôts de fibrine, suivie d'une fragmentation des érythrocytes.
Les infections peuvent être un facteur déclenchant de SHU surtout. Tout d'abord, les infections à *E. coli* entéro-hémorragique (sérotype 0157:H7) et à *Shigella dysenteriae* peuvent provoquer des flambées, des sortes de petites épidémies, de SHU chez les enfants en bas âge [18, 19]. Ensuite, d'autres germes comme le *Streptococcus pneumoniae* peuvent aussi être incriminés. Dans le PTT, l'absence d'une protéase scindant le facteur de von Willebrand joue un rôle [20] dont, toutefois, les tenants et les aboutissants sont contestés [21].
C'est la constellation des observations cliniques et des résultats des examens de laboratoire qui permet de poser le diagnostic. Les examens de laboratoire se caractérisent par une urémie, des signes d'hémolyse, des schizocytes et, obligatoirement, une élévation de la LDH (hémolyse intravasculaire). Une thrombopénie et une consommation des facteurs de coagulation – ce qui peut entraîner une diminution du temps de Quick – ne sont pas toujours présentes. Dans cette situation, une consommation importante des facteurs de coagulation et du fibrinogène parle plutôt en faveur d'une coagulation intravasculaire disséminée.

Cancers métastatiques

Dans les cancers métastatiques généralisés, on observe parfois une anémie hémolytique avec schizocytes. Sur le plan de l'étiologie, on l'attribue à des dépôts de fibrine dans les vaisseaux tumoraux. Mais il existe une autre tentative d'explication: l'observation de multiples embolies tumorales pulmonaires suivies d'une prolifération de l'intima des vaisseaux, entraînant une augmentation de la pression artérielle pulmonaire et, par là, des forces de cisaillement sur les érythrocytes, ce qui causerait une fragmentation [22]. Dans ces cas également, il faut penser au diagnostic différentiel d'une coagulation intravasculaire disséminée liée à la tumeur.

Chimiothérapie

Plusieurs substances antinéoplasiques peuvent être à l'origine d'un tableau semblable au PTT/SHU. Cette complication se présente de loin le plus fréquemment, c'est à dire chez 2 à 10% des patients traités par chimiothérapie, après de la mitomycine C, plus rarement après du cisplatine, du carboplatine, de la bléomycine ou de la gemcitabine. Elle commence généralement quatre à huit semaines après la dernière dose et a, comme particularité supplémentaire, d'être fréquemment associée à un œdème pulmonaire d'origine non cardiaque.

Transplantation d'organe

Un tableau proche du PTT/SHU peut apparaître suite à la transplantation d'organes solides ou de moelle osseuse. Dans ce dernier cas, il survient aussi bien dans les transplantations allo-

géniques qu'autologues. L'irradiation du corps entier et la prescription de cyclosporine A, potentiellement toxique pour l'endothélium, semblent être des facteurs de risque importants.

Grossesse

Un groupe de pathologies liées au péripartum montre une forte parenté avec le PTT/SHU: ce sont la prééclampsie, l'éclampsie, le syndrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets), le PTT de la grossesse et le SHU du post-partum. Dans toutes ces pathologies, il y a une atteinte multisystémique touchant à des degrés variables le foie, les reins, le SNC et le cœur. En outre, on trouve régulièrement une hémolyse microangiopathique avec formation de schizocytes. Les critères diagnostiques sont les mêmes que ceux du PTT, grossesse mise à part.

Hypertension maligne

On a pas encore élucidé le mécanisme qui cause la fragmentation des érythrocytes dans les cas de pression artérielle excessivement élevée, mais ce phénomène est souvent observé dans l'hypertension maligne [23]. Une partie des patients présente en plus une discrète thrombopénie.

Tableau 4.
Hémolyses par fragmentation des érythrocytes.

Fragmentation macroangiopathique des érythrocytes	
	Prothèse valvulaire
	Affections valvulaires graves
	Endocardite avec végétations importantes
	TIPS
Fragmentation microangiopathique des érythrocytes	
	SHU / PTT
	Cancer métastatique
	Anémie hémolytique microangiopathique associée à la chimiothérapie
	Transplantation d'organe
	Hypertension maligne
	Coagulation intravasculaire disséminée
	Hémangiome géant

Tableau 5.
Tests permettant de déceler une sensibilité augmentée à l'oxydation.

Sulfhémoglobine, spontanée
Sulfhémoglobine, après exposition à la vitamine C
Recherche de corps de Heinz provoqués par l'acétylphénylhydrazine
Hémolyse liée à une exposition à H_2O_2

Coagulation intravasculaire disséminée

Quelle qu'en soit la cause, la coagulation intravasculaire disséminée provoque de toutes façons une fragmentation des érythrocytes. Sont importants pour le diagnostic: la consommation du fibrinogène et des facteurs de coagulation avec une diminution du Quick et du fibrinogène, la thrombopénie et les manifestations des différentes lésions organiques.

Maladies auto-immunes

Une hémolyse microangiopathique s'observe dans les différentes pathologies des rhumatismes inflammatoires et des vascularites [24, 25], telles que le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Sjögren, la panartérite noueuse, la polymyosite, la sclérodermie, la granulomatose de Wegener, la maladie de Horton. Sur le plan de la pathogenèse, on émet l'hypothèse de dépôts de complexes immuns au niveau endothélial, suivis de modifications endothéliales et de dépôts de fibrine.

Les hémoglobinopathies

Les hémoglobinopathies, aussi bien quantitatives (thalassémies) que qualitatives (drépanocytose, hémoglobines instables), entraînent une hémolyse suivie d'une réponse réticulocytaire compensatoire. Leur diversité est telle que toutes les mutations ne peuvent pas être présentées.

Les thalassémies sont microcytaires et hypochromes. Elles ont été discutées dans le passage qui leur est consacré.

La drépanocytose se diagnostique au moyen du test de falciformation (exclusion d'O_2) et/ou d'une électrophorèse de l'hémoglobine.

Les différentes hémoglobines instables entraînent des anémies hémolytiques de sévérité variable accompagnées de paramètres érythrocytaires également variables. Généralement, ils sont normochromes normocytaires ou hypochromes discrètement microcytaires. Le frottis sanguin révèle en plus une anisochromie, une poïkilocytose et des ponctuations basophiles. Lorsqu'on suspecte une hémoglobine instable d'être à l'origine d'une hémolyse, il faut commencer par une coloration des réticulocytes avec examen au microscope puisque le colorant (le bleu de crésyl brillant) met en évidence l'hémoglobine dénaturée, sous forme de corps de Heinz, à la face interne de la membrane érythrocytaire. Toutefois, il faut savoir que, chez de nombreux patients, les corps de Heinz ne peuvent être observés qu'après une splénectomie ou pendant la phase aiguë d'une hémolyse. Les

autres moyens d'investigation à disposition sont les tests, d'une part, d'instabilité thermique, d'autre part, de précipitation par l'isopropanol. Pour notre part, nous préférons les examens testant la sensibilité à l'oxydation (tab. 5) parce qu'ils révèlent aussi avec fiabilité les variantes de l'hémoglobine et les déficits enzymatiques (voir ci-dessous). Précisons que l'électrophorèse de l'hémoglobine ne permet qu'un diagnostic partiel des hémoglobines instables.

Variantes de la forme des érythrocytes

La sphérocytose héréditaire est due à l'absence d'une protéine membranaire spécifique des érythrocytes, ce qui accélère le processus au cours duquel la membrane devient plus petite. Sont nécessaires au diagnostic: la présence obligatoire d'une sous-population d'érythrocytes hyperchromes, des sphérocytes sur le frottis et une résistance osmotique diminuée. Le test de Coombs permet d'exclure les hémolyses auto-immunes qui, en général, comprennent également la présence de sphérocytes.

L'elliptocytose héréditaire est très proche de la sphérocytose; elle repose en partie sur des déficits en protéines membranaires très semblables à ceux de la sphérocytose. Les ovalocytes, caractéristiques sur le frottis, permettent de poser le diagnostic.

La stomatocytose héréditaire et la xérocytose s'expliquent par un transport pathologique des ions à travers la membrane. Néanmoins, les stomatocytes se retrouvent aussi dans les intoxications alcooliques aiguës, les pathologies hépato-biliaires graves et après certains traitements médicamenteux, par exemple par vincristine. Lorsque la stomatocytose est importante, il y a une discrète hémolyse.

L'acanthocytose se caractérise morphologiquement par des prolongements cellulaires en forme de spicules. On l'impute à une asymétrie des deux couches de la membrane cellulaire favorisant la couche interne. Contrairement à l'échinocytose, les spicules sont grossières, de longueurs diverses et moins nombreuses. Les anglophones désignent ces cellules par le terme de «spur»-cells (spur = éperon). L'acanthocytose acquise se retrouve dans la sous-alimentation (par exemple dans l'anorexie nerveuse), dans l'hypothyroïdie, après splénectomie et dans l'insuffisance hépato-cellulaire grave. Les formes héréditaires comprennent l'abêtalipoprotéinémie et le phénotype McLeod (= absence de l'antigène Kell dans le groupe sanguin). Le diagnostic d'acanthocytose se pose au moyen du frottis sanguin. Quant au phénotype McLeod, il peut être obtenu lors de la détermination sérologique du groupe sanguin. Le degré de sévérité de l'hémolyse dans l'acancythose varie, mais des transfusions peuvent s'avérer nécessaires.

Déficits enzymatiques érythrocytaires

Les déficits enzymatiques de la glycolyse et du métabolisme des nucléotides (tab. 2) peuvent causer une hémolyse par différents mécanismes. Ces pathologies sont difficiles à diagnostiquer, c'est pourquoi cette tâche est réservée aux laboratoires spécialisés. Ici, nous aimerions mettre en garde contre la prescription peu critique de tests génétiques dans les investigations d'une anémie. Ces examens sont coûteux et, en raison tant de la rareté de ces pathologies que du large éventail des déficits génétiques possibles, ils ne sont justifiés que dans des cas précis, une fois que toutes les autres causes d'anémie hémolytique ont été exclues.

Déficit enzymatique dans la voie des pentoses-phosphates et dans le métabolisme du gluthation

Les situations suivantes produisent des substances oxydantes (H_2O_2 et O_2^-): le métabolisme de certains médicaments, les leucocytes en cas d'infections et la réaction entre hémoglobine et oxygène.

La voie des pentoses-phosphates est la seule source érythrocytaire de nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate (NADPH) réduit, indispensable à la réduction du gluthation. Le gluthation protège la cellule contre les agressions oxydantes. Des déficits enzymatiques dans ce système augmentent la sensibilité à l'oxydation, ce qui entraîne la dénaturation de l'hémoglobine avec formation de corps de Heinz et aboutit à une hémolyse.

Pour poser le diagnostic, il faut à nouveau tenter de mettre en évidence les corps de Heinz par une coloration des réticulocytes. Dans ce cas aussi, il est préférable de ne pas utiliser les tests génétiques d'emblée, à cause de la diversité et de la rareté de ces déficits enzymatiques. Il vaut mieux objectiver la sensibilité à l'oxydation de

Quintessence

- Les anémies normochromes normocytaires forment un groupe vaste et hétérogène. Il est important de faire la différence dès le début entre les anémies hyperrégénératives et hyporégénératives au moyen de la numération des réticulocytes. Aux anémies hyporégénératives appartiennent, d'une part, les formes liées aux affections hépatiques, rénales et endocrines, qui se diagnostiquent grâce au contexte clinique et aux examens de laboratoire et, d'autre part, les formes hématologiques spécifiques que sont l'anémie aplastique, la pure red cell aplasia et le syndrome myélodysplasique dont le diagnostic repose sur l'examen morphologique du frottis sanguin et de moelle osseuse.
- Les anémies hyperrégénératives comprennent à la fois les anémies causées par les hémorragies et le large groupe des anémies hémolytiques dont les différentes étiologies se diagnostiquent par des méthodes de laboratoire hématologiques et hémostatiques.

manière globale par différents tests de laboratoire (tab. 5). En effet, le déficit enzymatique sous-jacent n'a généralement qu'un intérêt académique.

Comment investiguer une anémie hémolytique?

Pour terminer, voici une proposition permettant d'investiguer une hémolyse. La séquence des points 4 à 9 peut varier en fonction des résultats obtenus auparavant.

1. Confirmer la présence d'une hémolyse par la numération des réticulocytes, la créatine érythrocytaire (meilleur paramètre pour déterminer l'âge des érythrocytes) [26] et l'haptoglobine. Précisons que la sensibilité de la LDH est très bonne dans les hémolyses intravasculaires mais nettement moins dans les hémolyses extravasculaires.
2. La présence de sphérocytes, déjà perceptible lors de la cytométrie en flux sous la forme d'une sous-population hyperchrome, réduit rapidement le diagnostic différentiel aux hémolyses auto-immunes, aux hémolyses mécaniques (macro- ou microangiopathie) et à la sphérocytose héréditaire.
3. Exclure une hémolyse toxique sur la base de l'anamnèse.
4. Objectiver / exclure une anémie hémolytique auto-immune par le test de Coombs.
5. Objectiver / exclure un syndrome de fragmentation érythrocytaire (entre autres PTT / SHU) par l'examen clinique, les examens de laboratoire et la recherche de schizocytes.
6. Objectiver / exclure une variante héréditaire de la forme érythrocytaire par le frottis sanguin et, selon la situation, par l'évaluation de la résistance globulaire osmotique.
7. Objectiver / exclure une augmentation de la sensibilité à l'oxydation par les tests présentés dans le tableau 5.
8. Objectiver / exclure une hémoglobinurie paroxystique nocturne par l'anamnèse, l'examen des urines, le test FLAER ou une détermination du phénotype immunitaire.
9. Objectiver / exclure une hémoglobine instable par la recherche de corps de Heinz avec la coloration au bleu de crésyl brillant (coloration des réticulocytes), l'instabilité à la chaleur, le test de précipitation par l'isopropanol ou éventuellement une électrophorèse de l'hémoglobine.

Références

1 Eckardt K-U, et al. Erythropoietin in polycystic kidneys. J Clin Inest 1989;84:1160.
2 Radtke HW, et al. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: Relationship to degree of anemia and excretory renal function. Blood 1979;54:877.
3 Berman L, et al. The blood and bone marrow in patients with cirrhosis of the liver. Blood 1949; 4:511.
4 Eichner ER. The hematologic disorders of alcoholism. Am J Med 1973;54:621.
5 Carpenter JT, et al. Anemia in myxedema. In: Crispell KR, editor, Current concepts in hypothyroidism. New York: Macmillan, 1963, p. 147.
6 Horton L, et al. The haematology of hypothyroidism. Q J Med 1976;45: 101.
7 Bomford R. Anemia in myxoedema. Q J Med 1938;7:495.
8 Hibbs JR, Frickhofen N, Rosenfeld SJ. Aplastic anemia and viral hepatitis. Non-A, non-B, non-C? JAMA 1992;267:2051–4.
9 Lazarus KH, Baehner RL. Aplastic anemia complicating infectious mononucleosis: A case report and review of the literature. Pediatrics 1981;67:907.
10 Fawcett JK, Wynn V. Effects of posture on plasma volume and some blood constituents. J Clin Pathol 1960;13:304.
11 Emerson WA, Zieve PD, Krevans JR. Hematologic changes in septicemia. Johns Hopkins Med J 1970; 126:69.
12 Larkin EC, Williams WT, Ulvedal F. Human hematologic responses to 4 hr of isobaric hyperoxic exposure. J Appl Physiol 1973;34:417.
13 Lee GR. Acquired hemolytic anemias resulting from direct effects of infectious, chemical, or physical agents. Wintrobe's clinical Hematology, Williams & Wilkins, 1999, p. 1297.
14 Jacobs HS, Amsden T. Acute hemolytic anemia with rigid red cells in hypophosphatemia. N Engl J Med 1971;285:1146.
15 Donath J, Landsteiner K. Über paroxysmale Hämoglobinurie. Münch Med Wochenschr 1904;51: 1590–3.
16 Ham TH. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1937; 217:915.
17 Brodsky RA, Mukhina GL, Li S, Nelson KL, Chiurazzi L, et al. Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. Am J Clin Pathol 2000; 114:459–66.
18 Neild G. The hemolytic uremic syndrome: A review. Q J Med 1987; 63:367.
19 Pickering LK, Obrig TG, Stapleton FB. Hemolytic-uremic syndrome and enterohemorrhagic Escherichia coli. Pediat Infect Dis J 1994; 13:459–76.
20 Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 1998 Nov 26;339(22):1578–84.
21 Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. Blood. 2001 Nov 1;98(9):2730–5.
22 Antman KH, et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: A review. Medicine 1979;58:377.
23 Linton AL, et al. Microangiopathic haemolytic anemia and the pathogenesis of malignant hypertension. Lancet 1969;1:1277.
24 Nesher G, Hanna VE, Moore TL, et al. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1994;24(3):165–72
25 Kwaan HC. Miscellaneous secondary thrombotic microangiopathy. Semin Hematol 1987;24:141.
26 Fehr J, Knob M. Comparison of red cell creatine level and reticulocyte count in appraising the severity of hemolytic processes. Blood 1979; 53:966.