



Prise en charge de l'anémie

## Paramètres érythrocytaires avancés dans le diagnostic différentiel et la prise en charge de l'anémie

### Table des matières

<b>Anémie – éléments fondamentaux et classification</b>	2
<b>Détection d'une carence en fer latente</b>	2
<b>Utilisation des paramètres érythrocytaires avancés dans la prise en charge de l'anémie microcytaire</b>	3
Détection de l'anémie ferriprive	3
Diagnostic différentiel de l'anémie microcytaire et de la $\beta$ -thalassémie	4
<b>Utilisation des paramètres érythrocytaires avancés dans la prise en charge de l'anémie associée à des maladies chroniques</b>	5
Distinction entre anémie ferriprive et anémie associée à des maladies chroniques	5
Carence en fer et prise en charge de l'anémie dans les atteintes rénales	6
<b>Diagnostic différentiel d'une anémie hémolytique rare</b>	7
<b>Conclusion</b>	8
<b>Références</b>	8

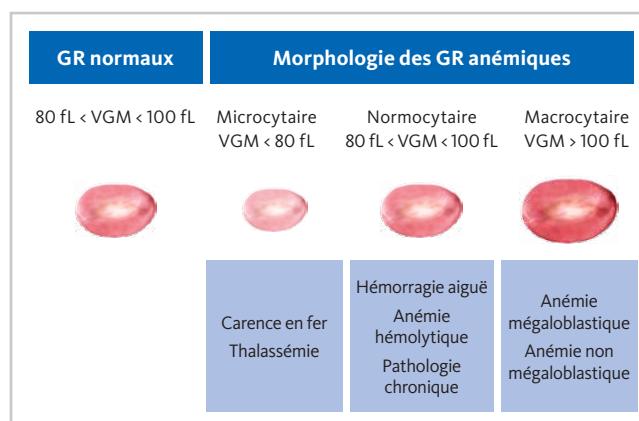
## Anémie – éléments fondamentaux et classification

L'anémie est pathologie qui touche environ un tiers de la population mondiale, principalement les femmes et les jeunes enfants. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'anémie correspond à un état dans lequel le nombre de globules rouges (GR) ou la capacité des GR à transporter l'oxygène est réduit(e), ce qui entraîne un apport insuffisant d'oxygène pour répondre à la demande physiologique de l'individu. La concentration en hémoglobine (Hb) est un bon premier indicateur pour diagnostiquer l'anémie. Les seuils d'Hb appropriés ont été publiés pour la première fois en 1968 par un groupe d'experts de l'OMS et ont depuis été fixés à < 13 g/dL (8 mmol/L) pour les hommes, < 12 g/dL (7,4 mmol/L) pour les femmes et < 11 g/dL (6,8 mmol/L) pour les femmes enceintes [1]. Par conséquent, les femmes constituent un groupe vulnérable quant au développement potentiel d'une anémie, tout comme les enfants, les personnes âgées et les patients atteints de pathologies chroniques.

Les symptômes caractéristiques de l'anémie sont la fatigue, l'essoufflement, la tachycardie et les maux de tête. Ils peuvent être légers, mais conduire malgré tout à une nette baisse de la qualité de vie de la personne. À long terme, l'insuffisance permanente de l'apport en oxygène causée par une anémie non traitée peut gravement compromettre le fonctionnement d'organes. Par conséquent, détecter les états pré-anémiques et diagnostiquer l'anémie à un stade précoce peut permettre de prévenir à temps des dommages irréversibles. Le type d'anémie le plus courant est l'anémie ferriprive (AF). D'autres types d'anémie résultent de carences en vitamines, d'hémorragies et de pathologies infectieuses/chroniques. L'AF peut souvent être traitée par une supplémentation en fer, tandis que les patients souffrant d'anémie hémolytique, aplasique ou myélodysplasique ou encore d'anémie associée à des maladies chroniques (AMC) nécessitent un diagnostic différentiel précis en vue d'une thérapie spécifique à la maladie sous-jacente.

Le diagnostic différentiel nécessite généralement une classification morphologique des GR via la mesure du volume globulaire moyen (VGM), qui permet de distinguer l'anémie microcytaire, normocytaire et macrocytaire (Fig. 1). Les valeurs normales du VGM se situent entre 80 fL et 100 fL. L'altération de la production d'hémoglobine, qui est typique de l'AF et de la  $\beta$ -thalassémie, se traduit par des GR microcytaires avec des valeurs de VGM < 80 fL. En revanche, les valeurs de VGM > 100 fL sont principalement associées à une érythropoïèse anormale. Par exemple, les carences en vitamine B12 et en folates entraînent une anémie macrocytaire avec des GR mégalo-blastiques. Un deuxième sous-type d'anémie macrocytaire est l'anémie macrocytaire non mégalo-blastique. L'anémie normocytaire, quant à elle, se caractérise par des valeurs normales de VGM et un nombre réduit d'érythrocytes dû à une hémorragie aiguë, une hémolyse et/ou des pathologies chroniques (Fig. 1).

La concentration en hémoglobine et la classification morphologique des GR fournissent des indications cliniques précieuses sur le statut anémique, en particulier si des carences en fer ou en vitamines sont en cause. L'efficacité de l'intervention médicale dépend donc d'un diagnostic différentiel précis. Les analyseurs d'hématologie automatisés offrent une variété de paramètres avancés des GR qui répondent à ce besoin. Des paramètres avancés tels que le pourcentage de globules rouges microcytaires et hypochromes, les stades de maturation des réticulocytes, les réticulocytes immatures et la teneur en hémoglobine des réticulocytes (RET-Hc) fournissent des données détaillées sur des populations cellulaires spécifiques. L'utilisation de ces paramètres pour faciliter et améliorer les décisions cliniques dans la gestion de l'anémie a été démontrée dans de nombreuses études, synthétisées dans les paragraphes suivants.



**Fig. 1 Classification morphologique de l'anémie à l'aide du VGM.** Généralement, des valeurs de VGM basses indiquent la présence d'une anémie microcytaire, qui peut être due à une carence en fer ou à une thalassémie. Les anémies de type normocytaire peuvent être provoquées par des hémorragies aiguës, une hémolyse accrue ou des maladies chroniques, dont aucune ne modifie le VGM. L'anémie macrocytaire se caractérise par une augmentation du VGM et se divise en deux catégories : l'anémie non mégalo-blastique due à un trouble de l'érythropoïèse, et l'anémie mégalo-blastique due à une carence en vitamine B12 ou en folates.

## Détection d'une carence en fer latente

L'approvisionnement en fer dépend de l'apport alimentaire. Une carence en fer commence souvent de manière latente, sans symptôme, avec des valeurs normales de VGM et d'Hb. Mais elle est susceptible de donner lieu à une AF avec le temps. Les femmes enceintes, en particulier, sont exposées au risque de complications dues à une carence en fer (CF) latente ou grave. Il en va de même pour les bébés et les enfants, car leur organisme a besoin de taux élevés de fer pour une croissance et un développement rapides. Par conséquent, diagnostiquer une carence en fer latente à un stade subclinique est crucial pour intervenir à temps en modifiant le régime alimentaire ou en administrant une supplémentation en fer. L'un des paramètres cliniques avancés qui permet de prédire efficacement une carence en fer est la teneur

en hémoglobine des réticulocytes ou son équivalent (RET-He/CHR, voir encadré). À cette fin, la teneur en hémoglobine des réticulocytes a récemment été étudiée dans des groupes de population à haut risque. Une étude menée par Ulrich *et al.* a démontré une meilleure performance globale du CHR pour prédire les réserves en fer dans une population pédiatrique de nourrissons de 9 à 12 mois [2]. Les auteurs ont déterminé que le seuil idéal du CHR était de 27,5 pg (1,707 fmol), avec une sensibilité de 83 % et une spécificité de 72 %, afin d'inclure les nourrissons présentant une forte probabilité de développer ultérieurement une anémie. Toki *et al.* ont comparé le RET-He aux paramètres biochimiques classiques pour un dépistage précis de la carence en fer dans une population adulte [3]. Le seuil a été fixé à 28,4 pg (1,762 fmol) avec une sensibilité correspondante de 68 % et une spécificité de 91 % – des résultats qui correspondent bien aux valeurs biochimiques classiques et indiquent une précision comparable dans le diagnostic de la carence en fer. Le seuil appliqué dans une étude évaluant le RET-He comme outil de dépistage de routine d'une carence en fer latente parmi les donneurs de sang s'est avéré similaire ( $Hb > 12,5 \text{ g/dL}$ ,  $> 7,8 \text{ mmol/L}$ ) [4]. Le seuil de RET-He a été fixé à 28 pg (1,73 fmol) avec une sensibilité de 91,2 % et une spécificité de 97,2 % par rapport à la valeur du récepteur soluble de la transferrine (sTfR). Des femmes ménopausées, en bonne santé, ont été examinées par Urrechaga *et al.*, qui ont conclu que le RET-He montre des différences significatives entre les individus avec carence en fer latente et ceux sans carence en fer [5].

### RET-He et CHR – deux paramètres équivalents

La teneur en hémoglobine des réticulocytes est rapportée par deux systèmes d'analyse d'hématologie différents possédant des terminologies différentes : le contenu en hémoglobine des réticulocytes (CHR) fournie par les analyseurs d'hématologie Advia® de Siemens Healthineers et l'équivalent en hémoglobine réticulocytaire (RET-He) de Sysmex.

Plusieurs études ont montré que ces deux paramètres ont la même signification clinique et concordent fortement chez des sujets en pédiatrie (RET-He et CHR;  $y = 1,04x - 1,06$ ;  $r^2 = 0,88$ ) et chez des sujets adultes (RET-He and CHR;  $y = 1,06x - 0,43$ ;  $r^2 = 0,83$ ) [31].

De même, Jarc *et al.* ont montré une corrélation linéaire entre RET-He et CHR ( $r = 0,895$ ) et ont fourni des valeurs seuils pour identifier la carence en fer dans l'anémie ferriprive. Dans l'ensemble, ces études montrent que CHR et RET-He sont des paramètres équivalents et directement comparables [26, 31, 32].

Toutes les études mentionnées ont souligné les avantages qu'il y a à mesurer la teneur en hémoglobine des réticulocytes ou son équivalent dans le but d'évaluer l'état des réserves en fer à un stade précoce. L'analyse est rapide, rentable et comparable

ou supérieure aux marqueurs biochimiques conventionnels, ce qui fait de l'application un paramètre approprié pour dépister la carence en fer latente.

### Utilisation des paramètres érythrocytaires avancés dans la prise en charge de l'anémie microcytaire

#### Détection de l'anémie ferriprive (AF)

On estime que la carence en fer est à l'origine de 50 % des anémies [1]. La méthode de référence pour évaluer les réserves en fer de la moelle osseuse et détecter une carence en fer est la coloration de Perls au bleu de Prusse [6, 7]. Cette méthode nécessite un prélèvement médullaire, une procédure invasive et douloureuse. Par ailleurs, les taux de ferritine sérique, le pourcentage de saturation de la transferrine (TSAT), la capacité totale de fixation du fer (TIBC) et les récepteurs solubles de la transferrine (sTfR) sont des indicateurs biochimiques courants de la carence en fer [6]. Toutefois, ces paramètres ont leurs limites. Étant donné que la TSAT est influencée par les fluctuations quotidiennes du fer sérique et que la ferritine sérique est un paramètre de phase aiguë, les deux paramètres peuvent ne pas être fiables dans un contexte inflammatoire [8, 9]. En revanche, le RET-He reflète la teneur en hémoglobine des progéniteurs des globules rouges, qui ont une durée de vie d'un ou deux jours dans le sang périphérique. Ce paramètre donne donc des informations en temps réel sur la disponibilité du fer dans la moelle osseuse et son incorporation dans l'hémoglobine. Le RET-He n'est pas affecté par la réaction de phase aiguë [10, 11] et présente un degré de variation biologique beaucoup plus faible que la TSAT et la ferritine (tableau 1) [12].

**Tab. 1** Variation analytique et biologique des paramètres évaluant l'anémie et le statut ferrique, adapté de [12].

Origine de la variation	Coefficient de variation (%)				
	Hb	Hct	RET-He/CHR	TSAT	Ferritine
Analytique	2,0	2,2	2,4	2,7	6,9
Biologique	4,0	4,0	4,8	38,0	15,1
Total	6,0	6,2	7,2	40,7	22,0

Hb: hémoglobine ; Hct : hématocrite ; RET-He/CHR : hémoglobine réticulocytaire ; TSAT : saturation de la transferrine

Mehta *et al.* ont étudié la capacité du RET-He et de la ferritine sérique à évaluer le niveau de fer dans la moelle osseuse en cas d'AF en comparaison directe dans une cohorte de patients adultes. Leurs résultats ont montré une forte corrélation entre le RET-He et la ferritine sérique ( $r = 0,786$  ;  $P < 0,0001$ ), mais aussi que le RET-He est légèrement plus performant pour prédire les réserves en fer de la moelle osseuse avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,894, contre 0,891 pour la ferritine sérique [7].

Buttarello *et al.* ont comparé l'efficacité de l'HYPO-He, qui donne le pourcentage de GR ayant une teneur en hémoglobine < 17 pg (1,055 fmol), et du RET-He pour diagnostiquer les états de carence en fer, définis par des taux de ferritine sérique < 15 µg/L (12 µg/L chez les femmes) et une TSAT < 16%. Avec une sensibilité de 93,1% et une spécificité de 95,1%, le RET-He (seuil de 30,6 pg, 1,899 fmol) a montré une capacité remarquable à identifier l'AF et s'est montré légèrement plus performant que l'HYPO-He (seuil de 0,9%), qui a atteint 84,5% de sensibilité et 95,7% de spécificité [6].

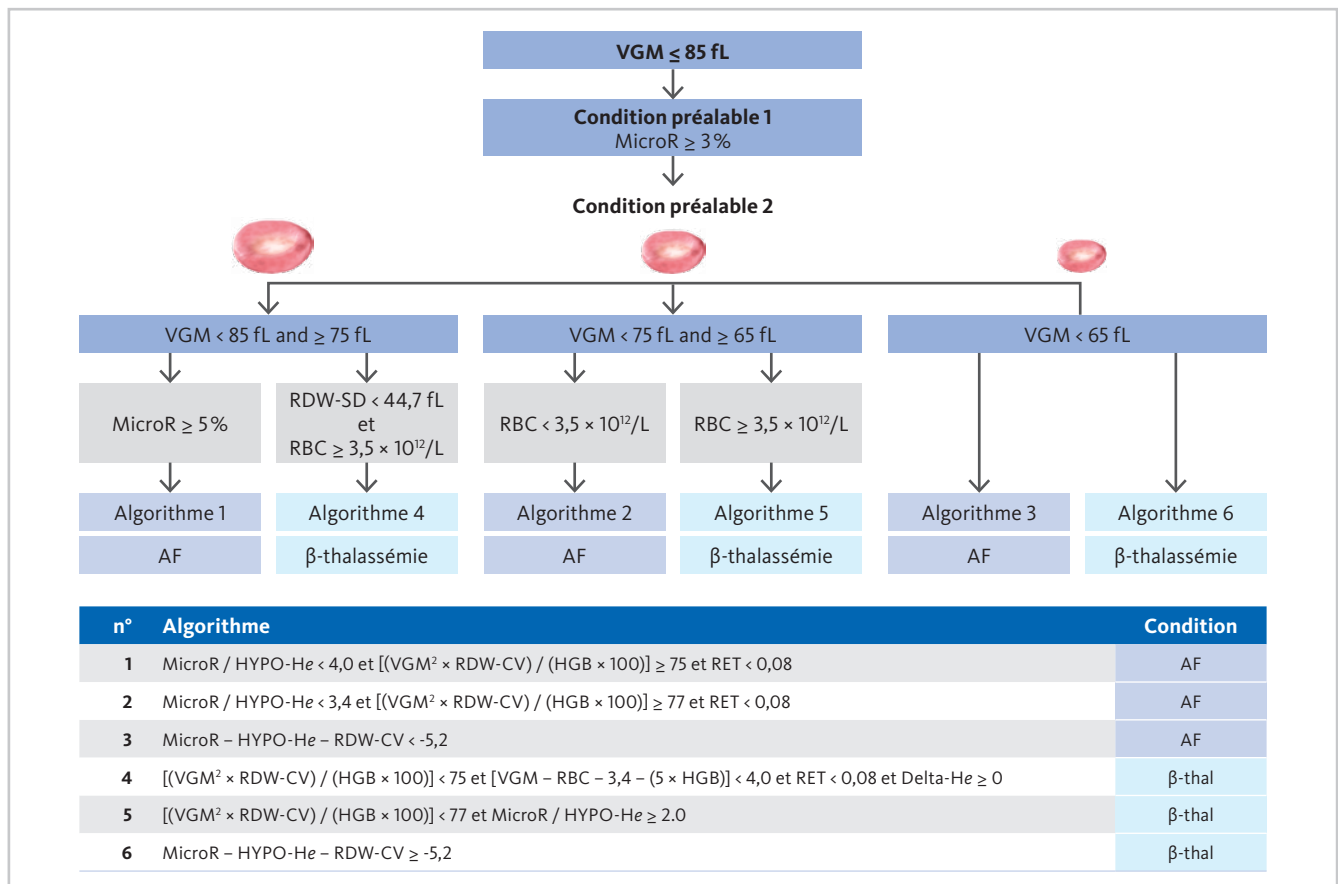
Ensemble, ces études ont montré que les paramètres érythrocytaires avancés, en particulier le RET-He, sont des outils prometteurs pour détecter l'AF et évaluer les réserves en fer dans la moelle osseuse. Cependant, ces paramètres ne permettent pas de différencier les états de carence en fer de la β-thalassémie. Par conséquent, ils doivent être utilisés avec prudence dans les populations présentant une prévalence élevée de β-thalassémie.

**Diagnostic différentiel de l'anémie microcytaire et de la β-thalassémie**

Bien que l'AF et la β-thalassémie relèvent d'étiologies différentes, la baisse commune qu'elle occasionne sur le VGM rend difficile leur différenciation à l'aide des paramètres hématologiques classiques.

La méthode la plus fiable pour diagnostiquer la β-thalassémie est la mesure de la concentration en HbA<sub>2</sub> par chromatographie en phase liquide à haute performance. À la recherche d'un outil de dépistage rapide et facile à utiliser, plusieurs auteurs ont utilisé les paramètres classiques liés aux globules rouges – VGM, teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), Hb et indice de répartition des globules rouges (IDR) – pour développer des algorithmes permettant de différencier les patients AF des patients β-thalassémiques. Mais ces algorithmes se sont avérés inappropriés pour discriminer les sujets AF des porteurs de β-thalassémie. Avec la disponibilité de paramètres érythrocytaires avancés, l'intérêt pour ces algorithmes a connu un regain [13]. Par exemple, Urrechaga *et al.* ont développé un indice qui combine MicroR – le pourcentage de globules rouges microcytaires avec un volume < 60 fL – et HYPO-He, qui reflète le pourcentage de globules rouges hypochromes avec une teneur en Hb < 17 pg (1,055 fmol), ainsi que l'indice de répartition des globules rouges (IDR). Pour le dépistage de la β-thalassémie, l'indice « M-H-IDR » a montré une sensibilité de 100% et une spécificité de 92,6%, à une valeur seuil de -7,6 [13].

Schoorl *et al.* ont développé six algorithmes – trois pour l'AF et trois pour la β-thalassémie – qui peuvent être utilisés pour distinguer l'AF de la β-thalassémie en fonction de conditions



**Fig. 2 Distinction entre AF et β-thalassémie à l'aide de six nouveaux algorithmes développés par Schoorl *et al.***  
 Après l'identification d'érythrocytes microcytaires (VGM ≤ 85 fl), la condition préalable 1 (MicroR ≥ 3 %) est utilisée pour confirmer la microcytose. Trois plages de VGM différentes sont utilisées comme condition préalable 2 pour classer cette microcytose. Au-delà de la condition préalable 2, d'autres critères de décision orientent vers un algorithme approprié pour identifier l'AF ou un algorithme pour identifier la β-thalassémie. Les formules correspondant aux algorithmes respectifs sont présentées dans le tableau situé sous l'arbre décisionnel. Adapté et modifié de [14]. Unités utilisées pour les paramètres de l'algorithme : RBC (× 10<sup>12</sup>/L), Delta-He (pg), haemoglobin HGB (g/dL), HYPO-He (%), VGM (fL), MicroR (%), RDW-SD (fL), RDW-CV (%), RET (× 10<sup>12</sup>/L).

préalablement définies (Fig. 2) [14]. Par exemple, après l'identification d'un patient microcytaire ( $VGM \leq 85$  fL), l'érythropoïèse microcytaire doit être confirmée par un  $MicroR \geq 3\%$ , ce qui constitue la première condition préalable. L'utilisation de plages de VGM plus spécifiques comme deuxième condition préalable, associée à des valeurs seuils de  $MicroR$ ,  $IDR$  et/ou  $GR$ , oriente la décision quant à l'algorithme à utiliser pour identifier l'AF (algorithmes 1 à 3) ou la  $\beta$ -thalassémie (algorithmes 4 à 6). La comparaison directe de l'efficacité diagnostique dans une population d'étude composée de 142 AF, 34  $\beta$ -thalassémies et 309 sujets sains a révélé que les algorithmes développés par Schoorl *et al.* ont obtenu de meilleurs résultats que les indices précédemment publiés. Les algorithmes 1 à 3 (AF) ont montré une sensibilité de 79% et une spécificité de 97%, tandis que les algorithmes 4 à 6 ( $\beta$ -thalassémie) ont présenté une sensibilité de 74% et une spécificité de 98% [14].

La combinaison de paramètres érythrocytaires avancés avec les indices conventionnels constitue un outil précieux qui améliore le dépistage de la  $\beta$ -thalassémie et aide au diagnostic différentiel de l'AF et de la  $\beta$ -thalassémie.

### Utilisation des paramètres érythrocytaires avancés dans la prise en charge de l'anémie associée à des maladies chroniques

#### Distinction entre anémie ferriprive (AF) et anémie associée à des maladies chroniques (AMC)

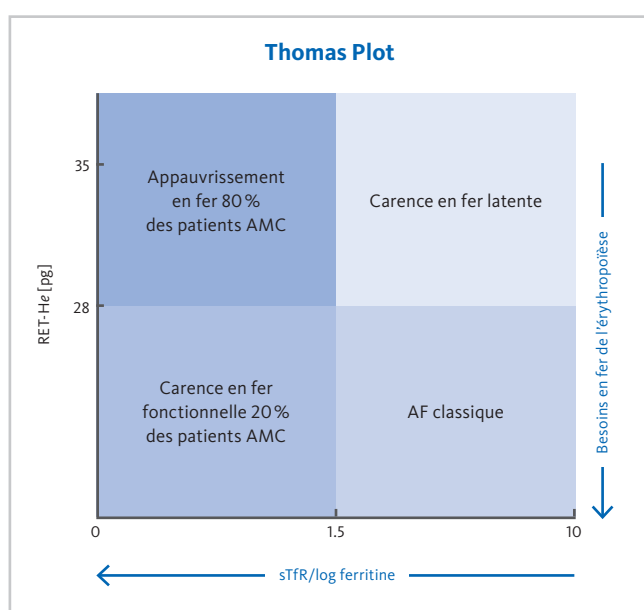
L'AMC est le deuxième type d'anémie le plus répandu dans le monde. Elle peut se développer à partir de nombreuses étiologies différentes, par exemple des pathologies rénales ou des tumeurs

malignes. Dans la plupart des cas, l'AMC se manifeste par une anémie normocytaire, ce qui signifie que les valeurs du VGM ne sont pas affectées. Les marqueurs biochimiques tels que le  $sTfR$  et le rapport  $sTfR/\log$  ferritine se sont révélés fiables en usage clinique, mais présentent des limites.

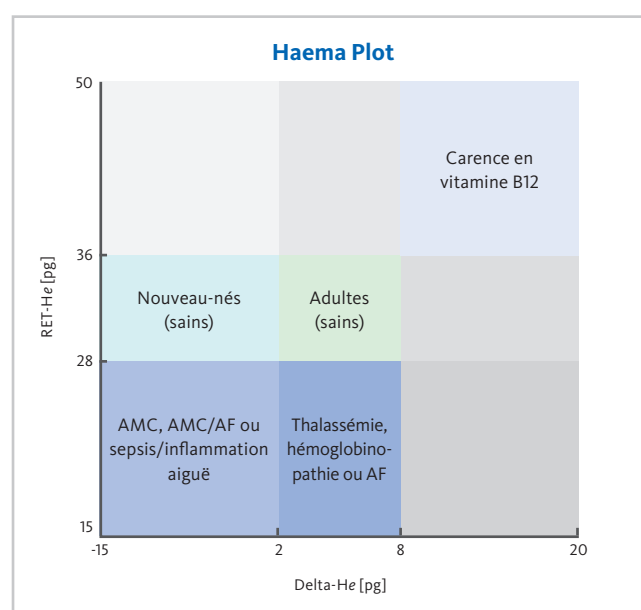
Néanmoins, il reste difficile de distinguer l'AF classique, l'AMC et une combinaison d'AMC/AF. Puisque le RET-He est un paramètre utile pour la détection de la carence martiale et de l'AF dans certaines cohortes de patients, ce paramètre est considéré comme utile pour distinguer les patients AF et AMC. L'étude de Canals *et al.* a rapporté des différences significatives dans les valeurs obtenues pour RET-He entre les patients AF et AMC [15]. Cette capacité du RET-He à distinguer l'AF de l'AMC a été confirmée par Urrechaga *et al.* Il est intéressant de noter que le RET-He, mais aussi l'HYPO-He, ont montré des différences significatives entre les patients souffrant de carence en fer, d'insuffisance rénale chronique (IRC) et d'hémodialyse [11, 16].

Le « Thomas plot » (ou « diagramme de Thomas »), mis au point par Thomas *et al.*, est un outil puissant pour distinguer l'AF classique de l'AMC, mais aussi l'état qui associe la carence en fer fonctionnelle et l'AMC. Le diagramme diagnostique à quatre zones combine le RET-He avec le ratio  $sTfR/\log$  ferritine pour aider à la décision thérapeutique et déterminer si une supplémentation en fer (AF et AMC avec AF) ou une administration d'érythropoïétine (AMC et AMC avec AF) peut être indiquée (Fig. 3) [10].

Le diagramme de Thomas s'est révélé intéressant pour la gestion préopératoire de l'anémie. Enko *et al.* ont utilisé le diagramme de Thomas pour décider si un patient souffrant d'anémie préopératoire



**Fig. 3 Diagramme diagnostique pour l'évaluation du statut ferrique dans la carence en fer selon Thomas et al.** Le Thomas plot est un graphique à quatre zones qui combine le  $sTfR/\log$  ferritine et le RET-He. Il fournit des informations sur le statut de la carence en fer et permet de différencier l'AF de l'AMC. Adapté et modifié de [10].



**Fig. 4 Diagramme d'Haema pour la prise en charge de divers types d'anémie spécifiques à une pathologie [18].** Le diagramme d'Haema comporte neuf zones et fusionne les valeurs de RET-He et de Delta-He. Les zones sont numérotées consécutivement de un à neuf et les patients peuvent y être affectés en fonction des valeurs respectives obtenues pour les deux biomarqueurs. Adapté et modifié de [18].

(Hb < 13 g/dL, < 8,1 mmol/L) devait être supplémenté avec 200 mg de fer par voie intraveineuse et 40 000 unités internationales (UI) d'agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) si le diagramme indiquait une AMC, ou avec 1 000 mg de fer par voie intraveineuse et 10 000 UI d'ASE si le diagramme indiquait une carence en fer ou une association AMC/carence en fer. Sur la base de ces critères, les patients ayant subi une opération programmée de la hanche ou du genou présentaient des taux d'Hb plus élevés avant et après opération par rapport aux patients anémiés non traités et recevaient 44 % d'unités de transfusion de globules rouges en moins [17].

Outre le RET-He, le Delta-He est devenu un paramètre utile dans la gestion de l'anémie et dans le diagnostic différentiel des AMC/AF [18]. Le Delta-He représente la différence entre la teneur en hémoglobine des réticulocytes et des globules rouges, reflétant ainsi la tendance à l'incorporation du fer dans les précurseurs érythroïdes.

En combinant le Delta-He et le RET-He, Weimann *et al.* ont développé un nouveau diagramme diagnostique. Le « Haema plot » (ou « diagramme Haema » (Fig. 4)) fournit des informations rapides sur les changements de l'érythropoïèse, qui pourraient aider à décrypter la cause profonde des différents types d'anémie liés à des pathologies dans un contexte inflammatoire [18]. Il est intéressant de noter que les deux paramètres, Delta-He et RET-He, ont permis de distinguer les patients atteints d'AMC et de sepsis, avec ou sans traitement, ce qui en fait des paramètres pertinents pour le suivi thérapeutique.

### Carence en fer et prise en charge de l'anémie dans les atteintes rénales

Dans le cas de l'insuffisance rénale chronique (IRC), l'anémie est le résultat d'une altération de l'érythropoïèse, laquelle est souvent due à un déficit de production d'érythropoïétine (EPO). L'administration d'ASE, tels que l'érythropoïétine humaine recombinante (rHuEPO), est une thérapie efficace ayant le potentiel de corriger le déficit de production de globules rouges. Cependant, une disponibilité insuffisante en fer, due à une carence en fer absolue ou fonctionnelle, limite significativement l'efficacité thérapeutique de la rHuEPO [19]. Par conséquent, il est nécessaire d'identifier les patients requérant une supplémentation en fer. Étant donné que les paramètres biochimiques tels que la ferritine sérique et la saturation de la transferrine se sont révélés moins précis pour évaluer la carence en fer fonctionnelle dans un contexte inflammatoire [6], plusieurs recommandations de pratique clinique proposent de retenir le pourcentage d'érythrocytes hypochromes et le taux d'hémoglobine des réticulocytes comme paramètres pour évaluer la carence en fer et définir les objectifs de la thérapie ferrique chez les patients atteints d'IRC (Fig. 5) [20, 21].

## Évaluation initiale de la carence en fer dans l'IRC

### Analyse cellulaire

- Hb < 11 g/dL
- Indices érythrocytaires (TCMH, CCMH, VGM)
- Numération et formule leucocytaire
- Numération des plaquettes et des réticulocytes

### Évaluation du fer

- % Cellules hypochromes (si l'échantillon a moins de 6 h)
- Hb réticulocytaire (RET-He)
- Ferritine sérique
- Protéine C-réactive (CRP)

### Cibles de la thérapie ferrique

- Cellules hypochromes < 6 %
- Hb réticulocytaire (RET-He) > 29 pg
- Ferritine > 100 µg/L
- TSAT > 20 %

**Fig. 5** Recommandations de pratique clinique de la Renal Association sur l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique [21]. Une Hb < 11 g/dL équivaut à une Hb < 6,8 mmol/L en unités SI. Par conséquent, le RET-He > 29 pg est égal au RET-He > 1,8 fmol.

À ce jour, selon plusieurs études, il est possible d'évaluer la cible de la supplémentation en fer chez les patients en IRC sous hémodialyse [22] en utilisant le RET-He. Il s'agit d'un paramètre utile pour évaluer le besoin de supplémentation en fer au cours du traitement par rHuEPO [20]. En particulier chez les enfants sous dialyse chronique, chez qui l'anémie évolue en raison d'une carence en fer plutôt que d'une production insuffisante d'EPO, le RET-He s'est révélé être un bien meilleur biomarqueur de la carence en fer que la TSAT et la ferritine [23]. Chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse péritonéale, Danielson *et al.* ont observé une corrélation entre le Delta-He et les marqueurs d'inflammation IL-6 et hs-CRP. De plus, l'étude a révélé une association du Delta-He avec la réponse au traitement par ASE et le risque de mortalité toutes causes confondues [24].

En résumé, le RET-He est un paramètre précieux pour évaluer le statut ferrique chez les patients atteints d'IRC. Il s'avère plus fiable que les autres paramètres biochimiques. L'utilisation du RET-He est avantageuse chez les patients hémodialysés et permet d'adapter la supplémentation en fer et le traitement à l'EPO en fonction des besoins du patient. Outre le RET-He, le Delta-He présente également un grand intérêt en tant que marqueur alternatif de l'inflammation pour prédire la réponse aux ASE et évaluer le risque dans les atteintes rénales.

### Valeurs de référence pour les paramètres érythrocytaires avancés

Les valeurs de référence relatives à une grande cohorte caucasienne saine n'ont pas été publiées jusqu'à présent concernant les paramètres érythrocytaires avancés. Cependant, dans une étude récente, van Pelt *et al.* ont analysé 12 782 prélèvements sanguins provenant d'individus néerlandais sains et ont établi un intervalle de référence pour ces paramètres (tableau 2) [33]. Malgré ces données complètes, leur pertinence doit toujours être testée dans une population de patients donnée, conformément aux recommandations de l'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [30].

**Tab. 2** Valeurs de référence pour les paramètres érythrocytaires avancés sur les analyseurs XN-Series [33].

Paramètre XN	Intervalle de référence
RET-He	29,7 – 35,4 pg (1,731 – 2,197 fmol)
IRF	2,7 – 14,9%
Delta-He	1,4 – 3,7 pg (0,087 – 0,23 fmol)
MicroR	0,3 – 3,9%
MacroR	2,9 – 4,8%
HYPO-He	0,0 – 0,2% (homme) 0,0 – 0,4% (femme)
HYPER-He	0,5 – 0,9% (homme) 0,4 – 0,8% (femme)

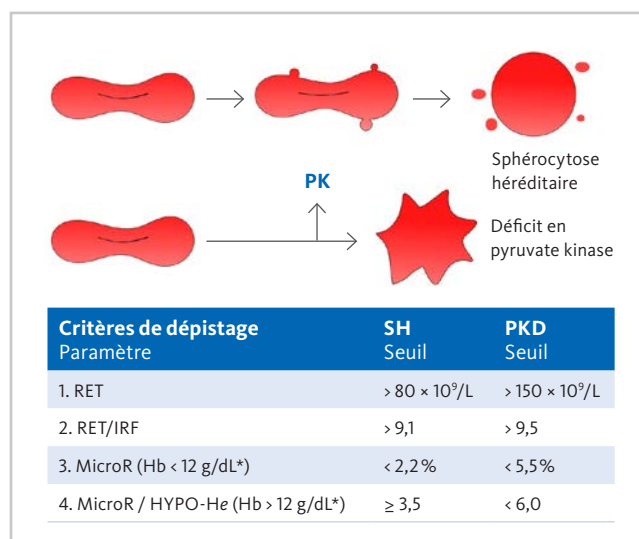
### Diagnostic différentiel d'une anémie hémolytique rare

Les anémies hémolytiques telles que la sphérocytose héréditaire (SH) et le déficit en pyruvate-kinase (PKD) sont classées parmi les types d'anémie normocytaire. Le diagnostic différentiel est particulièrement difficile en raison du manque de sensibilité et de spécificité des méthodes couramment utilisées [25]. La SH se développe à partir de divers mutations moléculaires entraînant des anomalies du squelette membranaire et la formation d'hématies de forme sphérique.

Dans ce contexte, une numération normale associée à une concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) légèrement élevée revêt une importance particulière pour identifier certains patients souffrant de pathologies membranaires des globules rouges, y compris la SH. Ainsi, le RBC score du CBC-O Concept permet une détection très sensible des pathologies érythrocytaires [26]. La recherche d'un outil de dépistage de la SH facile à utiliser et basé sur les paramètres hématologiques de routine a révélé qu'une augmentation du nombre de réticulocytes (RET) et un ratio élevé

entre le total de réticulocytes et la fraction réticulocytaire immature (RET/IRF) sont associés à la SH. Cette découverte a conduit à leur intégration dans les recommandations de l'International Council for Standardization in Haematology (ICSH) comme critères diagnostiques de la SH [27, 28]. Ces résultats s'appuient sur une étude menée par Mullier *et al.*, qui ont utilisé une numération réticulocytaire  $\geq 80\ 000/\mu\text{L}$  et un RET/IRF  $> 7,7$  pour identifier les patients atteints de SH. Leur étude a également montré qu'un RET/IRF  $> 16$  pouvait être utilisé pour identifier une SH caractéristique ou légère et a défini plus précisément la gravité de la SH : MicroR  $\geq 3,6\%$  et MicroR/HYPO-He  $\geq 2,5$  (modéré) et  $\geq 2,0$  (sévère). Cet outil a été adapté ensuite par Persijn *et al.*, qui ont obtenu de meilleures performances en augmentant le seuil de la numération des réticulocytes à  $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$  et en diminuant le seuil de MicroR à  $\geq 2,6\%$  [29].

Sur la base de ces résultats, Bobeé *et al.* ont mis au point un outil de dépistage de la SH spécifique et facile à utiliser, qui a atteint une sensibilité de 100 % et une spécificité de 92,1%, en combinant le rapport RET/IRF avec le taux d'hémoglobine, la numération des réticulocytes, MicroR et HYPO-He. En utilisant les mêmes paramètres, Bobeé *et al.* ont également développé des critères pour le diagnostic de la PKD et ont établi le premier outil de dépistage automatisé basé sur la numération sanguine pour identifier les patients atteints de PKD avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 96,5 % (Fig. 6). Les critères de dépistage de la SH et de la PKD se sont avérés efficaces chez les patients SH anémiés et chez les enfants de moins de trois ans [25].



**Fig. 6** Schéma de la formation anormale de la membrane érythrocytaire due à la SH et à la PKD avec les critères de dépistage respectifs basés sur les paramètres érythrocytaires avancés pour l'identification des patients SH et PKD. En utilisant les paramètres érythrocytaires étendus, Bobeé *et al.* ont développé un outil de dépistage de la SH, qui permet d'identifier les patients atteints de SH et de PKD avec les valeurs seuils retenues pour le nombre de réticulocytes (RET), le ratio entre les réticulocytes et la fraction réticulocytaire immature (RET/IRF) et, selon le taux d'Hb, le pourcentage de GR microcytaires (MicroR) ou le ratio entre les GR microcytaires et hypochromes (MicroR/HYPO-He). Une Hb  $< 12\ \text{g/dL}$  équivaut à une Hb  $< 7,4\ \text{mmol/L}$ . Adapté et modifié de [25].

\*Les concentrations d'Hb ne sont prises en compte que pour les patients SH.

## Conclusion

Les analyseurs d'hématologie modernes mesurent facilement une multitude de paramètres différents, ce qui permet d'obtenir une vision rapide et claire du statut anémique d'un patient. Plusieurs études ont montré que les paramètres avancés des globules rouges sont un outil précieux pour aider à la prise en charge de l'anémie et pourraient guider les cliniciens dans leur choix de la meilleure thérapie et de la plus efficace dans un contexte d'anémie. En outre, combiner entre eux les paramètres érythrocytaires avancés ou avec des paramètres classiques ouvre toute une série de possibilités nouvelles pour le diagnostic précoce des différents types d'anémie, ainsi que pour le suivi de l'évolution de la pathologie et de la réponse au traitement.

## Références

- [1] **WHO (2011):** Haemoglobin concentrations for the diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. Online WHO/NMH/NHD/MNM/11.1
- [2] **Ullrich C et al. (2005):** Screening Healthy Infants for Iron Deficiency Using Reticulocyte Hemoglobin Content. *JAMA* 294(8): 924.
- [3] **Toki Y et al. (2017):** Reticulocyte hemoglobin equivalent as a potential marker for diagnosis of iron deficiency. *Int. J. Hematol.* 106(1): 116–125.
- [4] **Tiwari AK et al. (2018):** Applying newer parameter Ret-He (reticulocyte haemoglobin equivalent) to assess latent iron deficiency (LID) in blood donors-study at a tertiary care hospital in India. *Vox Sang.* 113(7): 639–646.
- [5] **Urrechaga E et al. (2016):** Clinical Value of Hypochromia Markers in the Detection of Latent Iron Deficiency in Nonanemic Premenopausal Women. *J. Clin. Lab. Anal.* 30(5): 623–627.
- [6] **Buttarelo M et al. (2016):** Evaluation of the hypochromic erythrocyte and reticulocyte hemoglobin content provided by the Sysmex XE-5000 analyzer in diagnosis of iron deficiency erythropoiesis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 54(12): 1939–1945.
- [7] **Mehta S et al. (2016):** Reticulocyte hemoglobin vis-a-vis serum ferritin as a marker of bone marrow iron store in iron deficiency anemia. *J. Assoc. Physicians India* 6438–6442.
- [8] **Northrop-Clewes CA (2008):** Interpreting indicators of iron status during an acute phase response – lessons from malaria and human immunodeficiency virus. *Ann. Clin. Biochem.* 45(1): 18–32.
- [9] **Kasvosve I et al. (2006):** Association of serum transferrin receptor concentration with markers of inflammation in Zimbabwean children. *Clin. Chim. Acta* 371(1–2): 130–136.
- [10] **Thomas L et al. (2005):** Reticulocyte hemoglobin measurement – Comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 43(11): 1193–1202.
- [11] **Thomas C et al. (2002):** Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin. Chem.* 48(7): 1066–76.
- [12] **Van Wyck DB et al. (2010):** Analytical and biological variation in measures of anemia and iron status in patients treated with maintenance hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 56(3): 540–546.
- [13] **Urrechaga E et al. (2011):** The role of automated measurement of RBC subpopulations in differential diagnosis of microcytic anemia and  $\beta$ -thalassemia screening. *Am. J. Clin. Pathol.* 135(3): 374–379.
- [14] **Schoorl M et al. (2012):** Efficacy of advanced discriminating algorithms for screening on iron-deficiency anemia and  $\beta$ -thalassemia trait: A multicenter evaluation. *Am. J. Clin. Pathol.* 138(2): 300–304.
- [15] **Canals C et al. (2009):** Chronic inflammatory disease, lymphoid tissue neogenesis and extranodal marginal zone B-cell lymphomas. *Haematologica.* 94(8): 1109–1123.
- [16] **Urrechaga E et al. (2013):** Erythrocyte and reticulocyte indices in the assessment of erythropoiesis activity and iron availability. *Int. J. Lab. Hematol.* 35(2): 144–149.
- [17] **Enko D et al. (2013):** The Impact of an Algorithm-Guided Management of Preoperative Anemia in Perioperative Hemoglobin Level and Transfusion of Major Orthopedic Surgery Patients. *Anemia.* 2013: 1–9.
- [18] **Weimann A et al. (2016):** Delta-He, Ret-He and a new diagnostic plot for differential diagnosis and therapy monitoring of patients suffering from various disease-specific types of anemia. *Clin. Lab.* 62: 667–677.
- [19] **Miwa N et al. (2010):** Usefulness of measuring reticulocyte hemoglobin equivalent in the management of haemodialysis patients with iron deficiency. *Int. J. Lab. Hematol.* 32(2): 248–255.
- [20] **Maconi M et al. (2009):** Erythrocyte and reticulocyte indices in iron deficiency in chronic kidney disease: Comparison of two methods. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 69(3): 365–370.
- [21] **Mikhail A et al. (2017):** Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol.* 18(1): 345.
- [22] **Wirawan R et al. (2017):** Concordance between Reticulocyte Hemoglobin Equivalent and Reticulocyte Hemoglobin Content in CKD Patients Undergoing Hemodialysis. *Acta Med. Indones.* 49(1): 34–40.
- [23] **Davidkova S et al. (2016):** Comparison of reticulocyte hemoglobin equivalent with traditional markers of iron and erythropoiesis in pediatric dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 31(5): 819–826.
- [24] **Danielson K et al. (2014):** Delta-He: A novel marker of inflammation predicting mortality and ESA response in peritoneal dialysis patients. *Clin. Kidney J.* 7(3): 275–281.
- [25] **Bobée V et al. (2018):** Screening of hereditary spherocytosis and pyruvate kinase deficiency by automated blood count using erythrocytic and reticulocytic parameters. *Int. J. Lab. Hematol.* 40(6): 697–703.
- [26] **Berda-Haddad Y et al. (2017):** Increased mean corpuscular hemoglobin concentration: artefact or pathological condition? *Int. J. Lab. Hematol.* 39(1): 32–41.
- [27] **Mullier F et al. (2011):** Additional erythrocytic and reticulocytic parameters helpful for diagnosis of hereditary spherocytosis: Results of a multicentre study. *Ann. Hematol.* 90(7): 759–768.
- [28] **King M-J et al. (2015):** ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders. *Int. J. Lab. Hematol.* 37(3): 304–325.
- [29] **Persijn L et al. (2012):** Screening for hereditary spherocytosis in routine practice: Evaluation of a diagnostic algorithm with focus on non-splenectomised patients. *Ann. Hematol.* 91(2): 301–302.
- [30] **Solberg HE (2004):** The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. *The RefVal Program. Clin. Chem. Lab. Med.* 42(7): 710–714.
- [31] **Brugnara C et al. (2006):** Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) and assessment of iron-deficient states. *Clin. Lab. Haematol.* 28(5): 303–308.
- [32] **Jarc E et al. (2017):** Comparison of erythrocyte and reticulocyte indices for the diagnosis of iron deficiency. *Zdr. Vestn.* 86(1–2).
- [33] **van Pelt LJ et al.:** Manuscript in preparation.

Vous pouvez télécharger nos White Papers sur notre site Internet : [www.sysmex.fr/n/academie/bibliotheque/documents.html](http://www.sysmex.fr/n/academie/bibliotheque/documents.html)