

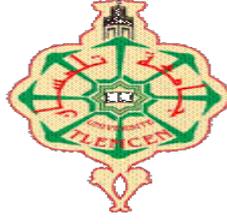
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE

DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEN



وزارة التعليم العالي

والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد

كلية الطب. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Evaluation biologique de l'anémie chez les hémodialysés au CHU-Tlemcen

Présenté par :

- ZINI Sarra
- STAMBOULI Ghizlène

Soutenu le *19/10/2020*

Le Jury

Présidente : Dr B.BENALLAL

Maitre assistante en Biophysique CHU Tlemcen

Membres : Dr M.HADDOU

Maitre assistante en Biochimie CHU Tlemcen

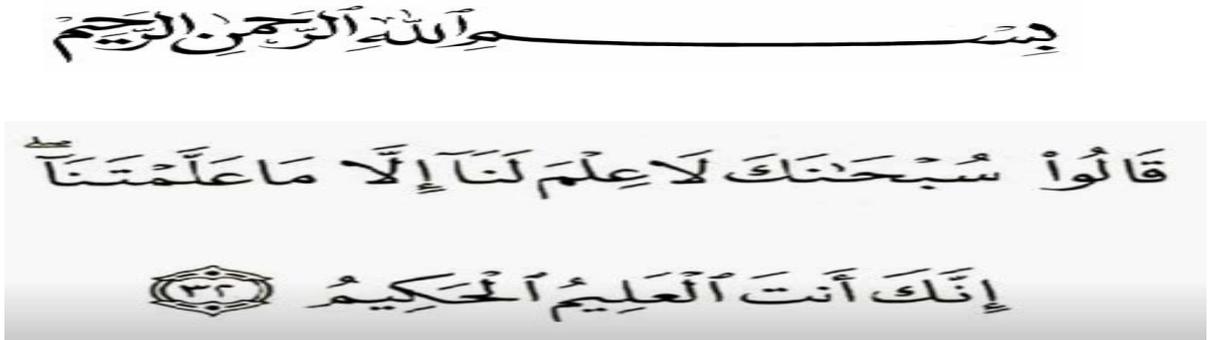
Dr S.MALTI

Assistante en néphrologie CHU Tlemcen

Encadreur : Dr N.BRIKCI NIGASSA

Maitre assistante en Biophysique CHU Tlemcen

Remerciements



Nous tenons à remercier DIEU le tout puissant de nous avoir donné la volonté, la force et le courage d'accomplir ce modeste travail.

Nous remercions notre encadrante **Dr. N.BRIKCI NIGASSA**, maitre assistante en Biophysique CHU Tlemcen, de nous avoir orienté et aidé avec dévouement et patience par ces conseils précis et précieux qui nous a beaucoup facilité ce travail. Nous exprimons nos sentiments de respect et de gratitude.

À notre président du jury **Dr B. BENALAL**. Maître assistant en Biophysique CHU Tlemcen.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de projet de fin d'études. Puisse ce travail témoigner de notre reconnaissance et de l'estime que nous portons a votre personne exemplaire.

Aux membres de notre jury,

Dr S.MALTI, assistante en Néphrologie CHU Tlemcen ;

Dr M.HADDOU, maitre assistante en Biochimie CHU Tlemcen ;

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante. C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de ce projet de fin d'études. Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et notre profond respect.

Nous tenons également à remercier le chef de service de nous avoir intégré au sein de son équipe, nous saisissons cette occasion pour lui exprimer notre sincère reconnaissance et notre infinie gratitude pour avoir mis à notre disposition tous les moyens humains et matérielles.

Nos profonds remerciements à tout le personnel du service de biochimie et de néphrologie du CHU-Tlemcen.

Nous tenons à adresser nos remerciements aux patients qui ont acceptés de prendre part à notre étude avec grande patience, en priant Dieu en leurs souhaitant un prompt rétablissement.

Dédicace

Je remercie mes parents pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterais jamais assez. Puisse dieu le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A mon grand père : qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé.

A ma sœur **Naila** : je ne peux exprimer en travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Ton aide, ta générosité, ton soutien ont été pour moi une source de courage.

A mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses : **Djamila, Farida, Mimi, Amel ,Rachid ,Lotfi ,Fethi, Rachid, Chahra**. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

Sans oublié ma très chère tante **Yasmina** qui compte énormément pour moi, je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse.

A mes cousins, cousines, leurs époux et épouses : **Sofiane, Hamed, Sami, Walid, Souhil, Yanis, Kamil, Hadi, Imene, Malek ,Radia, Farah, Nihel, Souhila** qui n'ont jamais cessé de me soutenir.

A mes amies : **Lila** et **Samia**, en souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

Je remercie aussi tout l'équipe de la pharmacie MEGHELI.

Sans oublier mon binôme **Sarra** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

A toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail, à tous ceux que j'ai omis de citer.

STAMBOULI Ghizlène

Je dédie ce travail

A mes très chers parents

A ma très chère mère **Korchi Fouzia** ; Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour. Je t'aime maman

A mon Père **Zini Lakhdar** ; Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour toi papa, tu étais toujours à mes côtés et fier de mon travail et mon choix... Si je suis ici aujourd'hui, c'est grâce à vous. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation, me rappelant chaque matin du mon but et mon projet par ta phrase « واضحة و محددة ». « Je t'aime papa

A mes chères sœurs « **Asma et Rayhane** » ; et frères « **Amine, Ibrahim et Oussama** » Pour l'affection fraternelle, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour vos soutiens, vos compréhensions et vos encouragements. Que ce travail soit le témoin de la reconnaissance infinie. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et que je sois toujours la sœur dont vous serez fières. J'espère que vous trouvez dans ce travail le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent. Je vous adore...

A mes chers amies / amis ; **Hadjer , Hanane , Sara , Asma , Téma , Soulef , Sanàa , Meriem , Siham , Dounia , Houria , Amel , Latifa , Ferial , Amina , Imen , Zinou , Oussama , Abdelhakim , Charafeddine , Achour , Mohamed** et toute ma promo ainsi que l'équipe de la pharmacie Bouzina. Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance envers vous, pour votre soutien, vos efforts et votre dévouement. En témoignage de l'amitié qui nous a uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé, de succès et de prospérité. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

ZINI Sarra

Liste des abréviations

ASE : Agent stimulant de l'érythropoïèse

AFSSA : Association française de sécurité sanitaire des aliments

AH : Anémie hémolytique

ALAS 2 : Delta amino levulinate synthase 2

BFU-E: Burst forming unit

CFU-E: Colony forming unit

CRP : Capacité totale de fixation

CSA : Cellule souche hématopoïétique

CTF : Capacité totale de fixation

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DP : Dialyse péritonéale

DPA : Dialyse péritonéale automatisé

DPCA : Dialyse péritonéale continu ambulatoire

DHF : Di hydro folate

DHFr : Dihydrofolate reductase

EER: Epuration extra rénale

EGF: Epidermal growth factor 1

EPO : Erythropoïétine

EPO –r : Récepteur d'érythropoïétine

FDA: Food and drug administration

FG: Filtration glomérulaire

FNS : Numération de la formule sanguine

GR : Globule rouge

HTA : Hypertension artérielle

Hb : Hémoglobine

IGF 1: Insulin like growth factor 1

IL : Interleukine

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRC t : Insuffisance rénale chronique terminale

LDH : Lactate déshydrogénase

MDRD : Modification of diet in renal diseases

MRC : Maladie rénale chronique

OMS : Organisation mondiale de la santé

PEC : Prise en charge

RAA : Rénine angiotensine aldostérone

RTF : Récepteur soluble de la transferrine

SDM : Syndrome myélodysplasique

THF : Tétrahydrofolate

TNF : Facteur de nécrose tumorale

TSH : Thyroestimuline

VGM : Volume globulaire moyen

Liste des tableaux

Tableau 1:Maladie rénale chronique : classification en stades évolutifs **Erreur ! Signet non défini.**

Tableau 2:Diagnostic de l'anémie chez les patients atteints d'IRC....**Erreur ! Signet non défini.**

Liste des figures

Figure 1: Système urinaire humain	Erreur ! Signet non défini.
Figure 2: Coupe d'un rein	Erreur ! Signet non défini.
Figure 3: Schématisation d'un néphron	Erreur ! Signet non défini.
Figure 4: Les forces mises en jeu dans la filtration glomérulaire.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 5: Mécanisme de la filtration glomérulaire.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 6: Réabsorption et sécrétion tubulaire	Erreur ! Signet non défini.
Figure 7: Circulation extracorporelle de l'hémodialyse	Erreur ! Signet non défini.
Figure 8: Réalisation de la DPCA en pratique.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 9: Patient en DPA connecté à son cycleur	Erreur ! Signet non défini.
Figure 10 : La transplantation rénale	Erreur ! Signet non défini.
Figure 11: Localisation de l'hématopoïèse chez l'embryon et le fœtus.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 12: Différents stades de la maturation des érythroïdes	Erreur ! Signet non défini.
Figure 13: Cytologie descriptive du centre "d'îlots érythroblastiques	Erreur ! Signet non défini.
Figure 14: Structure de la Vit B9 (Acide folique).....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 15: Structure de la Vit B12	Erreur ! Signet non défini.
Figure 16: Mécanisme d'absorption de la Vit B12	Erreur ! Signet non défini.
Figure 17: Métabolisme des folates.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 18: Classification des anémies	Erreur ! Signet non défini.
Figure 19: Principales causes des anémies arégénérative en fonction du VGM ..	Erreur ! Signet non défini.
Figure 20: Diagnostic différentiel d'une anémie ferriprive.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 21: Diagnostic de l'anémie	Erreur ! Signet non défini.
Figure 22: Schéma d'EPO endogène	Erreur ! Signet non défini.
Figure 23: Production de l'érythropoïétine	Erreur ! Signet non défini.
Figure 24: Prise en charge de l'anémie rénale.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 25: Présentation schématique montrant les sites d'action des hormones thyroïdiennes sur les étapes de l'érythropoïèse	Erreur ! Signet non défini.
Figure 26: Les étapes de centrifugation.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 27: Centrifugeuse HuMax 14K®	Erreur ! Signet non défini.

Figure 28:Automate SIEMENS Immulite ®**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 29:Répartition de la population selon les tranches d'âge**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 30:Répartition de la population selon le sexe.....**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 31:Répartition de la population en fonction de l'origine**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 32:Répartition de la population selon la profession.....**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 33:Répartition de la population selon la notion du tabac**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 34:Répartition des hémodialysés selon les antécédents médicaux .. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 35:Répartition des hémodialysés selon la durée de dialyse...**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 36:Répartition de la population selon le taux d'Hb**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 37:Répartition de la population selon le type d'anémie**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 38:Répartition de la population selon le taux de la TSH.....**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 39:Répartition des hémodialysés selon le taux de ferritine ...**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 40:Répartition des hémodialysés selon le taux de la vit B12..**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 41:Répartition des hémodialysés selon le taux de l'acide folique..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 42:Répartition des patients anémiques selon le taux de TSH **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 43:Répartition des patients anémiques selon le taux de vit B12 et l'acide folique
.....**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 44:Répartition des patients anémiques selon le taux de ferritine **Erreur ! Signet non défini.**

Table des matières

INTRODUCTION ET GENERALITES	13
Introduction	14
Historique	16
Anatomie du rein	17
1. Appareil urinaire.....	17
2. Rein.....	17
3. Le néphron.....	18
Physiologie	19
1. Fonctions exocrines	19
2. Fonctions endocrines	23
INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	25
Définition.....	26
Diagnostic	26
1. Estimation du DFG.....	26
2. Classification de l'IRC	28
3. Les causes de l'insuffisance rénale chronique.....	29
4. Les conséquences de l'insuffisance rénale chronique	29
4.1. Métabolisme des protéines, rétention azotée et dénutrition	29
4.2. Déséquilibre hydro électrolytique et acido-basique	29
4.3. Modification des fonctions endocrines	30
Prise en charge de l'IRCt.....	31
1. Hémodialyse	31
2. Dialyse péritonéale	33
3. Transplantation rénale	35
ANEMIE	37
Rappel sur l'érythropoïèse.....	38
1. Définition.....	38

2.	Différents stades de la maturation érythroïdes	39
3.	Eléments nécessaires à l'érythropoïèse	40
3.1.	Fer.....	40
3.2.	L'acide folique	41
3.3.	La vitamine B12	42
3.4.	Le Cuivre.....	45
3.5.	Carnitine	45
3.6.	Le zinc	45
3.7.	Les protides	45
	Définition de l'anémie	46
	Différents type d'anémie	47
1.	Anémie normo- ou macrocytaire régénérative	47
2.	L'anémie microcytaire hypochrome.....	48
3.	Anémie normo – ou macrocytaire arégénérative.....	49
	Diagnostic de l'anémie	50
	ANEMIE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE.....	55
	Physiopathologie de l'anémie au cours de l'IRC	56
1.	Inhibiteurs de l'érythropoïèse.....	59
2.	Raccourcissement de la durée de vie des hématies	59
3.	L'hyperparathyroïdie	60
4.	Hypersplénisme	60
5.	La surcharge aluminique	60
6.	Les carences.....	60
	Le diagnostic d'une anémie rénale	62
	Traitement de l'anémie rénale	63
1.	Transfusion	63
2.	Les agents stimulant de l'érythropoïèse	64
3.	Supplémentation en fer.....	65
	Thyréostimuline (TSH).....	67
	Anémie des dysthyroïdies.....	69
	PARTIE PRATIQUE.....	70

Matériels et méthodes	71
Phase pré-analytique	72
Résultats	78
1. Données épidémiologiques	78
2. Données cliniques	81
3. Données biologiques	82
Discussion	88
Conclusion	93
Bibliographie	95
Résumé	102

INTRODUCTION ET GENERALITES

Introduction

Le rein est un organe vital responsable de l'homéostasie de l'eau et des électrolytes, filtration des déchets métaboliques, produits toxiques, d'osmorégulation des fluides corporels(1) ,le maintien de l'équilibre acido-basique et la production des hormones qui contrôlent d'autres fonctions de l'organisme (2).

Cependant cet organe peut être menacé par l'insuffisance rénale où il cesse de fonctionner adéquatement.(2)

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie fréquente dont la prévalence est en constante augmentation et qui présente un taux variant de 10-15 % dans le monde. Elle est définie par la persistance pendant plus de trois mois d'une diminution du débit de filtration glomérulaire(DFG) $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$,ou par un débit de filtration glomérulaire $>60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ associés à un ou plusieurs marqueurs d'atteinte rénale (3). Le débit de filtration glomérulaire est le meilleur marqueur quantitatif de fonction rénale, il permet le diagnostic et la classification en cinq stades de gravité de la maladie rénale chronique. En pratique , il est le plus souvent estimé à partir d'équations dérivées de la créatinine plasmatique(4) . Les facteurs de risque de maladie rénale sont classiquement l'hypertension artérielle, le diabète. D'autres facteurs doivent être bien connus tels que l'obésité ou à l'inverse un petit poids à la naissance, une masse de tissu rénal réduite, des présences de maladie auto-immune, la prise chronique de médicaments néphrotoxiques , l'existence de pathologie cardio-vasculaire ou encore des lithiases rénales (5).

Dans la majorité des cas, l'IRC reste asymptomatique aux stades précoces. Lorsque la maladie progresse vers des stades avancés , elle implique de lourdes conséquences sur le patient nécessitant une prise en charge thérapeutique pouvant aller jusqu'au traitement de substitution extra-rénales (comme l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et la greffe) (6).

Dans le monde, le nombre de patients traité pour insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) a été estimé à la fin de l'année 2013 à 3,2 millions de patients, environ 70,3% ont été traités par hémodialyse, 8,4% par dialyse péritonéale et 21,2% ont été transplantés. En 2016, près de 23.900 patients en IRCT sont traités en Algérie dont 91% par hémodialyse, 3 % par dialyse péritonéale et 6 % par greffe rénale. L'incidence annuelle de l'IRCT en Algérie est de 104 patients par an et par million d'habitants(7).

Introduction et généralités

L'anémie est une complication fréquente de l'IRC, elle est observée dès que le débit de filtration glomérulaire (DFG) devient inférieur à 60 ml/min/1,73 m², et elle s'aggrave avec l'insuffisance rénale progressive et complique presque toujours l'IRCT ; 80 % des hémodialysés ont une anémie.

Au cours de l'IRC, l'anémie est principalement due à une diminution de la production rénale d'érythropoïétine(EPO), à laquelle peuvent s'ajouter la diminution de la durée de vie des hématies, les pertes sanguines, les carences en oligoéléments ou l'inflammation chronique et la malnutrition. Sa prise en charge(PEC) a connu depuis la fin des années 80 une nette amélioration avec l'introduction des agents stimulants l'érythropoïèse(ASE), qui ont totalement révolutionné la gestion de cette anémie particulière, diminuant ainsi la fréquence des transfusions sanguines et leurs risques, tout en contribuant à l'amélioration de la qualité de vie des patients. Actuellement, cette prise en charge est basée sur l'utilisation simultanée d'ASE et la supplémentation martiale, voire en acide folique ou vitamine B12 avec rarement un recours à la transfusion sanguine. Toutes fois, la gestion des risques liés aux doses des ASE, leur coût et les taux d'hémoglobine cibles en fonction des patients restent un problème d'actualité.(8)

Notre étude a pour but d'étudier le statut de l'anémie chez les insuffisants rénaux au stade terminal hémodialysés par le dosage des différents paramètres à savoir la ferritine, l'acide folique, la Vit B12 et la TSH.

Historique

1836 : RICHARD BRIGHT note une pâleur particulière chez les malades en insuffisance rénale chronique, attribuée par la suite à une anémie.

1929 : le rôle du rein dans l'érythropoïèse est confirmé par l'observation d'une polyglobulie dans un cas de carcinome rénal.

1953 : Découverte des caractères hémolytique et arégénératif de l'anémie chez Les insuffisants rénaux.

1950 : Théorie de l'inhibition de l'activité médullaire d'origine toxique dans la même période, ERSLEV observa que l'érythropoïèse était sous le contrôle d'une hormone d'origine rénale : l'érythropoïétine.

1957 : l'équipe de Jacobson démontra expérimentalement que la néphrectomie bilatérale provoquait chez les rats une anémie majeure arégénérative.

1958 : Gurney et Coll. Remarquèrent que les taux sériques d'érythropoïétine n'augmentaient pas chez les urémiques.

1977 : l'érythropoïétine a été isolée pour la première fois par l'équipe dirigée par Golwasser à partir de l'urine de patient souffrant d'anémie aplasique.

1985 : deux équipes ont réussi, la même année, à cloner le gène codant pour l'érythropoïétine humaine entraînant sa production à l'échelle industrielle.

1986 : début des premiers essais chez l'homme et ce traitement a fait la preuve de l'efficacité thérapeutique de cette molécule dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique.(9)

Anatomie du rein

1. Appareil urinaire

L'appareil urinaire est un appareil rétro péritonéal, comprend les reins, les uretères, la vessie et l'urètre.

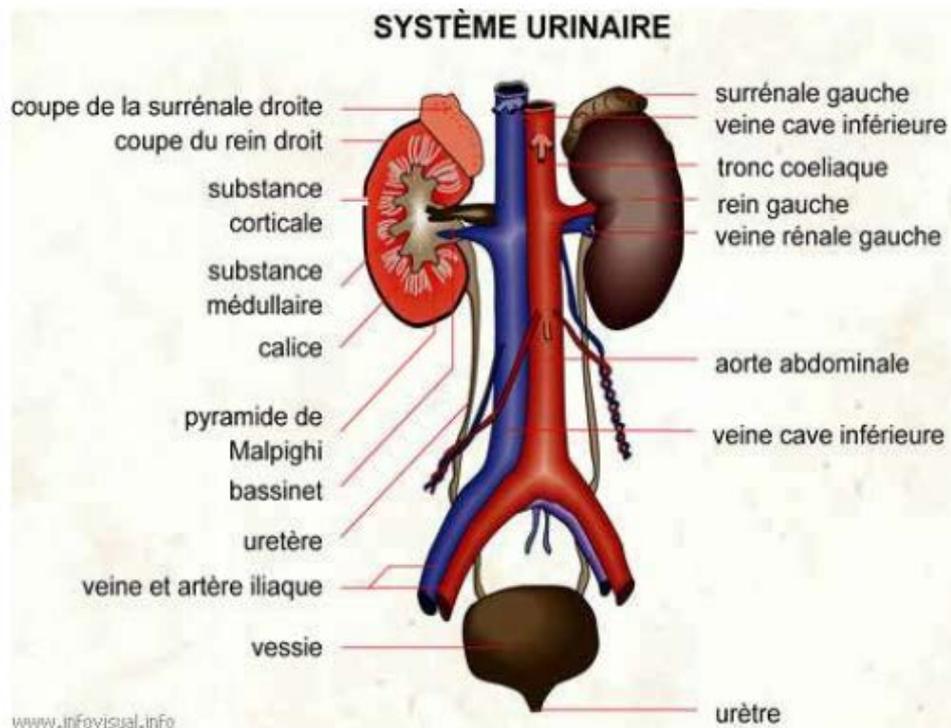


Figure n°1 : Système urinaire humain (10)

2. Rein

Les reins ont une situation abdominale, sous diaphragmatique, au niveau des fosses lombaires, dans le rétro péritoine (11) un rein adulte pèse entre 135 et 150g et mesure 10 à 12 cm de long, 5 à 7 cm de large et 3 cm d'épaisseur.

Les reins sont constitués de deux parties : le parenchyme rénale et le bassinnet du rein .le parenchyme se compose du cortex rénal et de la médullaire rénale. le cortex est composé de corpuscules rénaux ,de tubules contournés proximaux et distaux , de tubules collecteurs et de capillaires périrubulaires.la médullaire rénale a la forme de pyramides , la base faisant face au cortex du rein et la pointe au hile du rein .

Introduction et généralités

Chaque rein contient de 8 à 18 pyramides rénales. Celles-ci se déversent dans 8 à 18 petits calices qui à leur tour se vident dans 2 ou 3 calices principaux lesquels s'ouvrent directement dans le bassinet.

Le hile est la partie concave du rein dans laquelle entre l'artère rénale et d'où sortent la veine rénale et l'uretère.

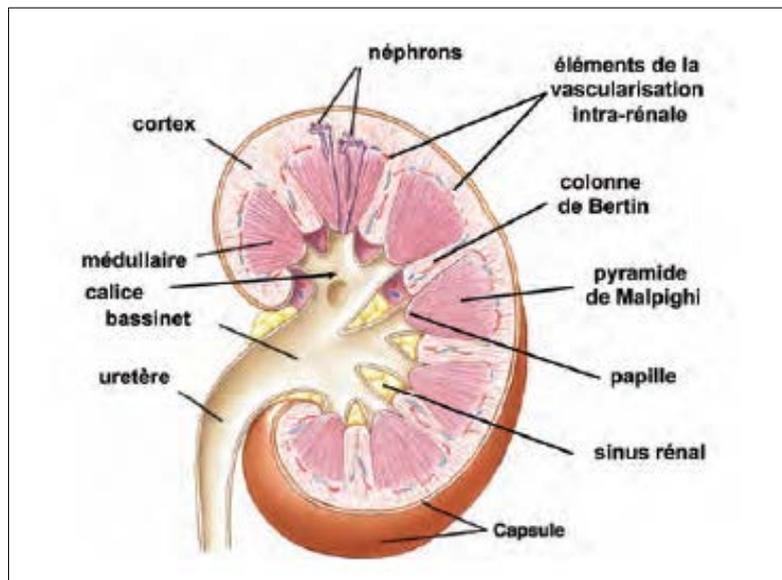


Figure n° 2 : Coupe d'un rein (12)

3. Le néphron

Chaque rein contient environ 1 million d'unités fonctionnelles appelées néphrons et chaque néphron est constitué d'un glomérule, d'artériole afférente et efférente, de la capsule glomérulaire (de Bowman) et de tubules urinaires. Il existe deux catégories distinctes de néphrons : les néphrons corticaux, situés haut dans le cortex rénal et les néphrons juxta médullaires, contigus à la médulla rénale(13).

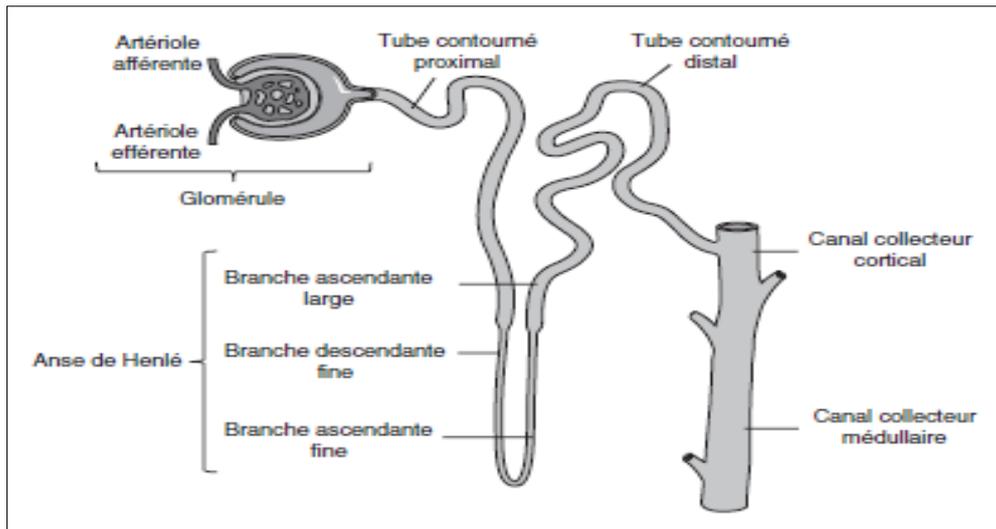


Figure n° 3 : Schématisation d'un néphron (11)

Physiologie

Le rein est un organe complexe qui assure trois groupes de fonctions :

- Une fonction d'élimination des déchets et d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères ;
- Une fonction de maintien de la composition du milieu intérieur, donc de maintien de l'homéostasie de l'eau et des électrolytes ;
- Une fonction endocrine avec la synthèse de la rénine, de l'érythropoïétine et du calcitriol.(12)

1. Fonctions exocrine

❖ Formation de l'urine et excrétion des déchets

Les reins assurent la formation de l'urine et la purification du sang de ses déchets. Ils filtrent environ 180 litres de sang par jour au niveau du glomérule, il en résulte la formation de l'urine primitive qui va subir des transformations à l'intérieur du tubule en réabsorbant certaines substances et en excréant d'autres aboutissant à la formation d'un liquide jaune, limpide, salé légèrement acide: l'urine définitive(14) . Ces fonctions sont assurées par les néphrons en deux étapes : la filtration glomérulaire donnant l'urine primitive et la fonction tubulaire donnant l'urine définitive.

Introduction et généralités

a. Filtration glomérulaire (FG)

❖ Notion de débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire ou DFG est le volume d'ultra filtrat formé par l'ensemble des néphrons en une minute. Chez l'adulte, il est d'environ 120 ml/min/1,73m². Lorsqu'il y a une atteinte rénale, ce DFG est diminué.(15)

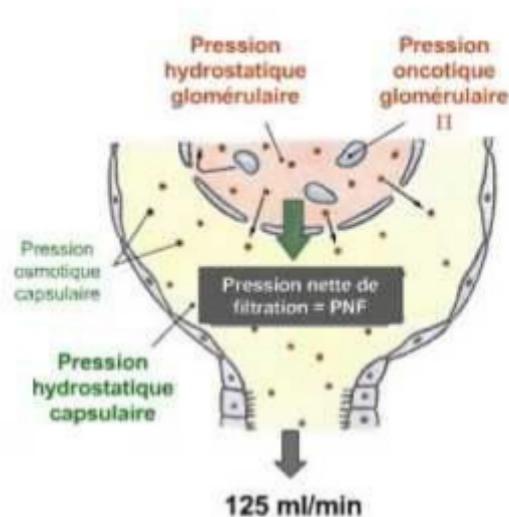


Figure n°4 : Les forces mises en jeu dans la filtration glomérulaire (16)

La FG est la première étape de formation de l'urine. La fraction du plasma filtré est de l'ordre de 20%. Elle est le quotient de débit de FG (DFG = 120 ml/min) par le débit plasmatique rénale (DSR = 1200 ml/min).

La FG était étudiée en injectant des substances (par voie intraveineuse) dont l'élimination urinaire ne dépend que du fonctionnement glomérulaire et on dose dans le plasma et l'urine. Couramment on utilise l'inuline.

La paroi de glomérule constitue une barrière devant les protéines et les éléments figurés du sang et laisse passer les autres molécules (eau, déchets azotés, glucose,...) sous forme 180L/j d'ultra filtrat : l'urine primitive.

Introduction et généralités

Ce passage dépend de trois paramètres :

- ✓ Le débit de filtration glomérulaire (DFG).
- ✓ La pression d'ultrafiltration qui dépend à son tour surtout de la pression hydrostatique intra capillaire
- ✓ Le coefficient d'ultrafiltration qui dépend de la surface capillaire glomérulaire disponible et de la conductivité hydraulique.

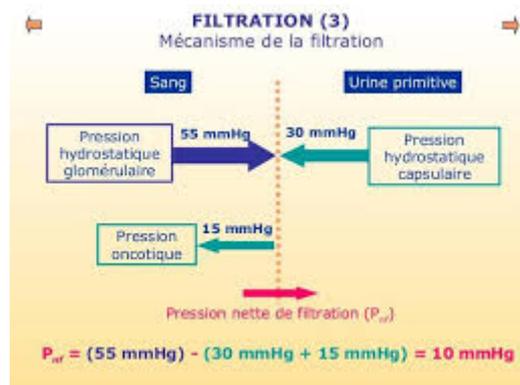


Figure n°05 : Mécanisme de la filtration glomérulaire (16)

b. Les fonctions tubulaires

L'ultra filtrat glomérulaire (urine primitive) va être modifié tout au long de son trajet intra tubulaire. L'ensemble des phénomènes tubulaires qui président à l'élaboration de l'urine définitive peuvent se regrouper en deux fonctions principales : la réabsorption tubulaire et l'excrétion tubulaire. Ces fonctions interviennent simultanément. Parmi les substances d'ultra filtrat, il y a des substances utiles dont le rein n'élimine que l'excès soit ils sont réabsorbés totalement (glucose) soit ils sont réabsorbés partiellement (les sels et l'eau). D'autres substances sont des déchets azotés comme l'urée, acide urique et la créatinine dont le rein les élimine.(2)

Introduction et généralités

Le tubule rénal est subdivisé en :

- **Tubule contourné proximal (TCP)** : enroulé autour du glomérule, formé de cellules cubiques dont la zone apicale est pourvue d'une bordure en brosse. Il est responsable de la réabsorption de 55% de K^+ , 65% d'eau et de Na^+ . Ce dernier est réabsorbé soit par un transport passif (canaux spéciaux) soit par co-transport avec le phosphore, citrate, glucose ou acides aminés et le reste par contre transport avec les ions H^+ .
- **L'anse de Henlé** : avec une portion descendante grêle et une portion ascendante plus volumineuse. La principale fonction de l'anse de Henlé est de produire une pression osmotique élevée dans l'espace extracellulaire de la médulla (ROSTOKER et COLOMBEL., 1997) mais il rentre également dans la réabsorption de 10% d'eau, 25% de Na^+ , 30% de K^+ et dans la réabsorption de Cl^- .
- **Tubule contourné distal (TCD)** : très voisin du tube proximal, entoure le glomérule de ses circonvolutions ; ses cellules n'ont pas de bordure en brosse. Il est responsable de la réabsorption des ions Na^+ par un processus actif régulé par l'aldostérone. Dans le TCD la réabsorption de Na^+ est couplée avec la sécrétion de K^+ ou H^+ , d'où ce tube prend son rôle capital dans la régulation acido-basique. Après échange d'ion H^+ , des bicarbonates ou des phosphates sont éliminés sous forme mono sodique, ce qui économise une molécule.
- **Tubule collecteur** : qui se jette dans les tubes de Bellini, dans la papille basale à l'organisme. Normalement ce tube est imperméable à l'eau mais en cas de déshydratation et sous l'action d'hormone antidiurétique il devient perméable et l'eau est réabsorbée. Au niveau de tube collecteur aussi l'urée diffuse suivant un gradient de concentration. En fin le tube collecteur conduit l'urine à sa forme définitive au bassinet(17).

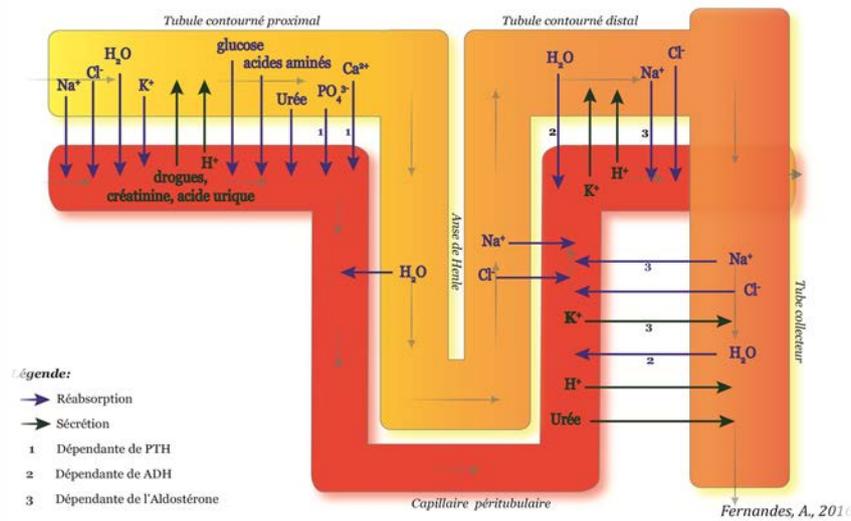


Figure n °06 : Réabsorption et sécrétion tubulaire (18)

2. Fonctions endocrines

Le rein intervient dans la production et la sécrétion d'hormones :

- L'érythropoïétine (EPO) ; hormone synthétisée par le rein, elle stimule la production médullaire des érythrocytes et régule la masse globulaire. Elle est sécrétée par certaines cellules péri tubulaires spécialisées (fibroblastes interstitiels) en réponse à la baisse de la pression en oxygène dans le rein.
- La rénine ; hormone exclusivement synthétisée par le rein, est à l'origine de la production de l'angiotensine II à partir de l'angiotensinogène et de l'aldostérone, hormones intervenant dans la régulation de la pression artérielle.
- La formation du calcitriol (1alpha25 dihydroxycholecalciférol) ; La 1 alpha, présente exclusivement au niveau des cellules tubulaires proximales, synthétise la forme active de la vitamine D qui est fabriquée à partir du cholestérol alimentaire au plusieurs étapes par le foie, la peau et les reins où elle passe par une hydroxylation au Dihydroxy vitamine D3 ou la forme active de vitamine D3 qui stimule l'absorption intestinale du calcium et du phosphore , elle rend possibles les échanges calciques de l'os en croissance et de limiter les pertes rénales de calcium.
- Les prostaglandines rénales ; les prostaglandines sont des hormones fabriquées par nombreux organes (Prostate, ovaires, poumons,...). Le rein produit d'importantes quantités de prostaglandines qui ont des effets vasodilatateurs et hypotenseurs.

Introduction et généralités

Le rein intervient dans un certain nombre d'interconversions métaboliques, comme la néoglucogénèse, le métabolisme des lipides ou de l'homocysteine. Il assure également la synthèse de facteurs de croissance agissant selon un mode autocrine ou paracrine : l'insuline-like growth factor 1 (igf1) responsable de l'hypertrophie rénale, l'epidermal growth factor (egf) et l'endothéline qui est un peptide produit par les cellules endothéliales, les cellules mésangiales et les cellules tubulaires. L'endothéline est un puissant vasoconstricteur. Les kinines : elles appartiennent au système kinines kalllicréines et sont vasodilatatrices. tout cela explique l'apparition d'une anémie, d'une hypertension artérielle ou de désordres métaboliques qui peuvent survenir lors de certaines pathologies rénales ou lors de l'insuffisance rénale (14) + (2)

INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Insuffisance rénale chronique

Définition

L'insuffisance rénale chronique (IRC) correspond à la perte progressive et irréversible des fonctions des reins. Elle résulte de la réduction du parenchyme rénal fonctionnel. Au cours de l'IRC, les néphrons qui restent fonctionnels s'adaptent remarquablement au surcroît de travail qui leur est demandé par l'organisme urémique pour assurer l'excrétion des substances azotées et maintenir l'homéostasie de l'eau et des électrolytes. Mais ce surcroît de travail entraîne à terme la destruction progressive des néphrons encore fonctionnels.(19)

En d'autres termes, tous les patients avec un DFG <60 ml/min/1,73 m² ont une maladie rénale chronique pendant une durée de trois mois ; qu'il y ait ou non une atteinte rénale «structurelle» identifiée. Ce niveau de filtration glomérulaire correspond à une perte d'au moins la moitié de la fonction rénale initiale et peut s'accompagner de complications liées à cette baisse de fonction (anémie d'origine rénale, malnutrition , anomalies du métabolisme phosphocalcique, hypertension artérielle, hypertrophie ventriculaire gauche, dyslipidémie).(20)

L'évolution de l'insuffisance rénale chronique d'un stade à un autre se fait de façon progressive et insidieuse, ce qui explique le nombre important de patients qui arrivent au stade terminal dont le débit de filtration glomérulaire < 15 ml / min / 1.73 m² ; nécessitant par la suite un traitement de suppléance de la fonction rénale. (14)

Diagnostic

1. Estimation du DFG

La mesure de la fonction rénale est importante car elle a des implications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques. Elle correspond au débit de filtration glomérulaire (DFG) (Glomerular filtration rate des AngloSaxons) Dont la valeur normal est de 120 ml/min par 1,73 m². Ce chiffre varie avec l'âge, le sexe et la surface corporelle.

Bien qu'il existe de nombreux moyens pour évaluer la fonction rénale , aucun n'est parfait en termes de précision, de facilité d'accès ou de rapport coût/utilité.

Insuffisance rénale chronique

Le dosage de l'urée sanguine est moins précis pour évaluer la fonction rénale que celui de la créatinine et doit donc être abandonné. Le dosage de la cystatine C et de la 2 microglobuline n'a pas supplanté celui de la créatinine car les taux sanguins de ces deux molécules sont influencés par des paramètres extrarénaux.

La clairance de la créatinine endogène est à abandonner (sauf chez la femme enceinte) car elle nécessite un recueil des urines des 24 heures qui en pratique n'est jamais correctement effectué. Les mesures de clairances isotopiques (EDTA marqué au chrome 51, etc...) ou non isotopiques (inuline) sont difficiles à mettre en œuvre et coûteuses. Ces mesures sont réservées aux essais thérapeutiques.

En pratique, le débit de filtration glomérulaire est le plus souvent estimé à partir d'équations dérivées de la créatinine plasmatique(15)

Trois formules sont principalement utilisées :

a. Formule de Cockcroft et Gault (1976) :

$$\text{Clairance de la créatinine} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie}] \times 1,23 \text{ (homme)} \\ \text{ou } 1,04 \text{ (femme)}$$

Remarque :

Pour normaliser sur la surface corporelle, multiplier le résultat obtenu par le rapport (1,73/surface corporelle).

b. Formule issue des données de l'étude MDRD :

$$\text{Débit de filtration glomérulaire} = 186,3 \times (\text{créatininémie} / 88,5)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si} \\ \text{femme)} \times 1,21 \text{ (si sujet noir)}$$

âge en années, poids en kg et créatininémie en $\mu\text{mol/L}$ (21)

c. Formule CKD-EPI (estimation du débit de filtration glomérulaire)

Sujet de race blanche : (22)

$$\text{Femme : Si créat} \leq 62 \text{ mol/L} \quad \text{DFG} = 144 \times (\text{créat}^{-0,329}) \times (0,993)^{\text{age}} \\ \text{Si créat} > 62 \text{ mol/L} \quad \text{DFG} = 144 \times (\text{créat}^{-1,209}) \times (0,993)^{\text{age}}$$

Insuffisance rénale chronique

Homme : Si créat ≤ 80 mol/L DFG = $141 \times (\text{créat} - 0,411) \times (0,993)^{\text{age}}$

Si créat > 80 mol/L DFG = $141 \times (\text{créat} - 1,209) \times (0,993)^{\text{age}}$

La formule de Cockcroft est méthodologiquement dépassée et ne doit plus être utilisée.

Les formules MDRD et CKD-EPI sont celles dont les performances sont les meilleures(4)
L'équation CKD-EPI est actuellement l'estimateur du DFG de référence, basé sur la créatinine plasmatique(23)

2. Classification de l'IRC

La discrétisation de la valeur de débit de filtration glomérulaire permet également de définir des stades de gravité de la maladie rénale chronique (Tableau 1)

Une valeur de débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/1,73 m² définit en soi l'existence d'une MRC. En revanche, une valeur supérieur à ce seuil ne définit pas une MRC (stade 1 : DFG > 90 ml /min /1.73 m² ou stade 2 : DFG compris entre 60 et 90 ml / min /1.73 m²) que s'il existe des signe non fonctionnels d'atteinte rénale (maladie kystique ou lithiasique connue, hématurie, leucocyturie, protéinurie).

Par ailleurs, l'évolution du DFG permet de définir les modalités de surveillance et de prise en charge médicale de la MRC, mais également d'aider aux décisions concernant les traitements médicamenteux (contre indication ou adaptation posologique). Au stade terminal , la valeur de DFG peut aider à la décision d'initier un traitement de suppléance , voire de proposer une transplantation préemptive .(4)

Tableau 1 : Maladie rénale chronique : classification en stades évolutifs(4)

Stade	Description	DFG(ml/min/1.73m ²)
1	Atteinte rénale avec débit de filtration glomérulaire normal ou augmenté	> 90 ml/min/1,73 m ²
2	Débit de filtration glomérulaire diminué à confronter aux données non fonctionnelles	60–90 ml/min/1,73 m ²
3	Insuffisance rénale modérée	30–60 ml/min/1,73 m ²
4	Insuffisance rénale sévère	15–30 ml/min/1,73 m ²
5	Insuffisance rénale terminale	< 15 ml/min/1,73 m ²

Insuffisance rénale chronique

3. Les causes de l'insuffisance rénale chronique

Les néphropathies entraînant une IRCt sont, par ordre croissant, les pyélonéphrites (5 %), les polykystoses (6,6 %), les glomérulonéphrites chroniques primitives (14,6 %), les causes autres que des néphropathies (15,8 %), les néphropathies diabétiques (20,3 %) et les néphropathies hypertensives ou vasculaires (22,8 %). Dans 50 % des cas, l'IRCt fait suite à une hypertension artérielle (HTA) ou à un diabète principalement de type 2.(24)

4. Les conséquences de l'insuffisance rénale chronique

4.1.Métabolisme des protéines, rétention azotée et dénutrition

De nombreux métabolites résultant du catabolisme des protéines et des acides aminés s'accumulent au cours de l'IRC et sont considérés comme des "toxines urémiques". Leur rétention serait parallèle à certains signes, en particulier neurologiques (polynévrite, altération des fonctions intellectuelles), et elles pourraient influencer le métabolisme des médicaments (en diminuant leur liaison aux protéines, augmentant leur fraction libre pharmacologiquement active).

Les symptômes de l'urémie (anorexie, nausées, vomissements, somnolence, malaise général) favorisent la malnutrition, qui est un important facteur de morbidité/mortalité de l'IRC. Cette dénutrition peut être repérée par différents paramètres : diminution de la masse musculaire, diminution de la concentration de l'albumine sérique, de la transferrine ou du cholestérol. Elle sera majorée lorsque les protéines alimentaires sont de faible valeur biologique, c'est à dire pauvres en acides aminés essentiels. Elle est également exacerbée dans les cas de catabolisme accru par une infection, un traumatisme, un acte chirurgical.(25)

4.2.Déséquilibre hydro électrolytique et acido-basique

Les perturbations du métabolisme phosphocalcique débutent de façon précoce au cours de l'IRC avec une tendance à l'hypocalcémie, à l'hyperphosphorémie, la baisse du taux sérique de calcitriol et une élévation progressive du taux plasmatique de PTH. Les retentissements de cette perturbation sont nombreux : ostéoarticulaire avec l'ostéodystrophie rénale qui comprend l'ostéite fibreuse, l'ostéomalacie et l'ostéopathie adynamique (26) . Les troubles phosphocalciques contribuent également de façon majeure aux calcifications vasculaires qui augmentent la mortalité cardiovasculaire au cours de l'insuffisance rénale chronique (27)

Insuffisance rénale chronique

La rétention hydro sodée entraîne une hypertension artérielle, hypertrophie ventriculaire gauche, et une augmentation de l'épaisseur de la paroi artérielle(28)

L'excrétion fractionnelle du potassium est augmentée dans l'IRC. L'hyperaldostéronisme augmente la sécrétion au niveau des tubes collecteurs. Une hyperkaliémie est toutefois possible dans certaines situations comme un apport massif de potassium (par exemple, utilisation de sels de régime). L'hyperkaliémie peut être aggravée par l'acidose métabolique. Une diète pauvre en potassium ne doit être envisagée que si la kaliémie est supérieure à 5,5 mmol/l (29)

L'acidose métabolique chronique est fréquente aux stades 4 et 5 de la MRC. la rétention d'acide et de protons dus à l'insuffisance rénale fait baisser le pH intracellulaire et le pH interstitiel, ce qui active le système RAA (rénine-angiotensine-aldostérone), l'endothéline, les cytokines pro-inflammatoires, et le complément, qui sont des promoteurs de fibrose interstitielle et de développement de la MRC(30)

4.3.Modification des fonctions endocrines

Les fonctions endocrines sont proportionnelles à la masse néphronique active. Le déficit de production du calcitriol entraîne une diminution de l'absorption intestinale de calcium, une hypocalcémie et une hypersécrétion d'hormone parathyroïdienne (hyperparathyroïdie secondaire).

Le déficit de production d'érythropoïétine par les reins est responsable d'une anémie qui entraîne une fatigue physique et intellectuelle et contribue de manière importante à l'altération de la qualité de vie des patients.

A l'inverse, l'activation excessive du système rénine-angiotensine persiste et se majore avec la progression de la maladie. Et ceci peut être expliqué par le déficit en vitamine D active chez les patients atteints d'IRC. Ce déficit peut engendrer l'absence d'activation du récepteur de la vitamine D (VDR) exprimé dans toutes les structures rénales d'où une augmentation de la production de rénine , d'angiotensine et d'aldostérone (31)

Prise en charge de l'IRCt

Le traitement de suppléance rénale par dialyse assure à l'heure actuelle la survie de plus d'un million de sujets à travers le monde. Il permet d'assurer de manière provisoire ou définitive les principales fonctions du rein lorsque l'organe lui-même n'en est plus capable : régulation de l'homéostasie du milieu intérieur par élimination de l'excès d'ions et d'eau, participation au maintien de l'équilibre acido-basique et élimination des déchets issus du catabolisme azoté, notamment créatinine et urée.

De nombreuses méthodes d'EER ont été développées pour répondre aux besoins spécifiques de chaque patient. De façon schématique, elles peuvent être classées en deux catégories : les méthodes extracorporelles, représentées par l'hémodialyse ; les méthodes intracorporelles, représentées par la dialyse péritonéale (32, 33)

1. Hémodialyse

L'hémodialyse consiste à prélever le sang par ponction d'un accès vasculaire (fistule artérioveineuse ou cathéter central de dialyse), à le dériver par un circuit extracorporel dans un filtre de dialyse (rein artificiel), où l'excès d'eau est ultrafiltré, le sang épuré de ses toxines et ensuite restitué au patient. Dans le filtre, le sang du malade entre en contact avec une membrane semi-perméable qui permet la diffusion des solutés de petit poids moléculaire (< 500 Daltons : urée, potassium, créatinine) dans le dialysat se trouvant de l'autre côté de la membrane et qui a une composition voisine de celle d'un liquide extracellulaire normal. Les solutés de poids moléculaire moyen (500-15 000 Daltons : β_2 microglobuline) ainsi que l'eau utilisent le phénomène de convection pour se déplacer dans le dialysat, c'est-à-dire que l'échange à travers la membrane se fait grâce à la pression hydrostatique. L'hémodialyse conventionnelle est essentiellement basée sur la diffusion, l'hémofiltration continue (la technique utilisée aux soins intensifs) sur la convection.(34)

Le contact du sang avec les membranes artificielles et le circuit extracorporel nécessite une anti-coagulation et est responsable de réactions de type inflammatoire libérant une cascade de cytokines qui entraînent, chez le patient, une série d'effets indésirables (hypotension artérielle, fièvre, malaise,...)

Insuffisance rénale chronique

Des avancées technologiques importantes ont amélioré les qualités et les possibilités des moniteurs de dialyse pour assurer une sécurité optimale tout au long des traitements. Différents programmes intégrés améliorent la tolérance hémodynamique du patient (profil d'ultrafiltration, profil de concentration de sodium dans le bain de dialyse,...). Les machines «plus intelligentes» bénéficient d'un système de rétrocontrôle adaptant en ligne les paramètres de programmation en fonction de la surveillance du traitement (évolution de l'hémoconcentration du sang, évolution de la pression artérielle,...). Des patients peuvent prendre en charge le montage, la programmation et le démontage de leur moniteur de dialyse. Ils assurent eux-mêmes la surveillance de leurs paramètres et les plus hardis procèdent même à la ponction de leur fistule artériovoineuse. C'est ce qu'on appelle l'auto-dialyse.(35)

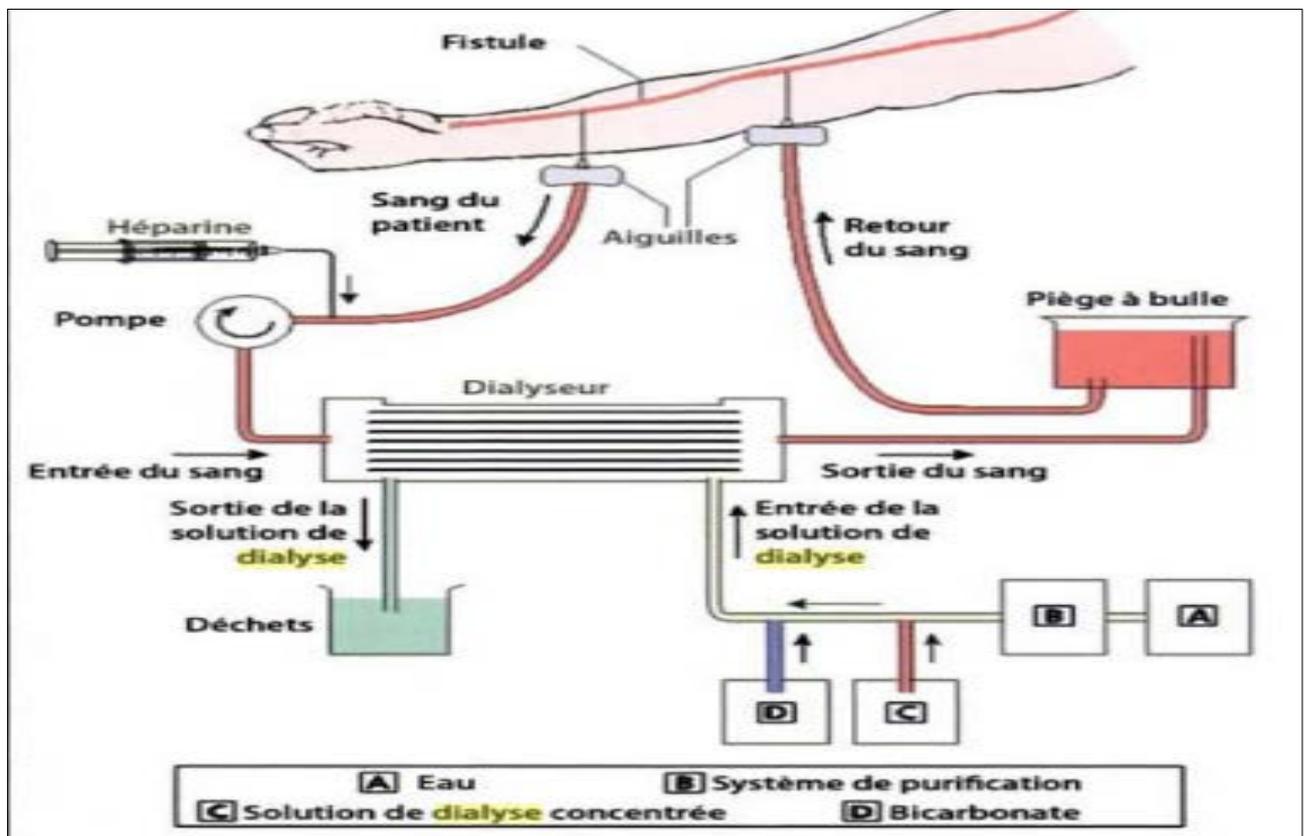


Figure n°7 : Circulation extracorporelle de l'hémodialyse (36)

Insuffisance rénale chronique

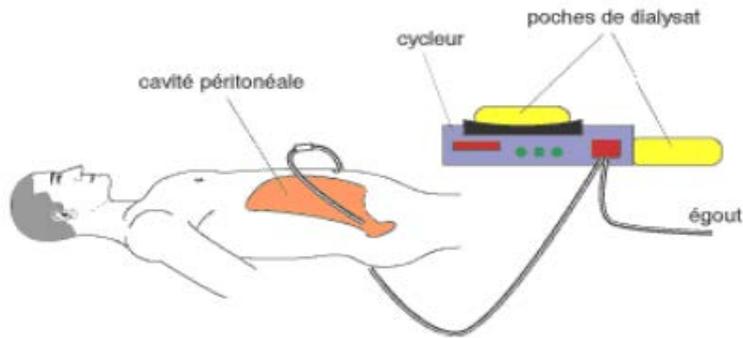
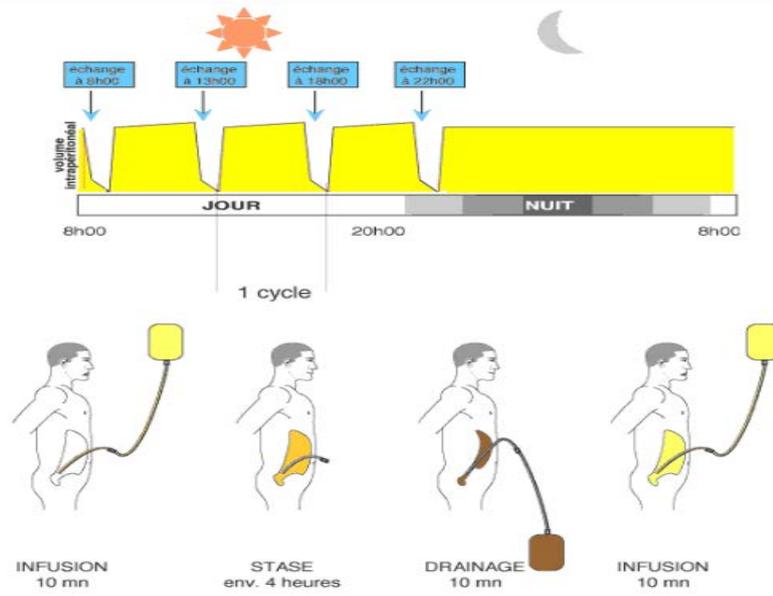
La mise en œuvre d'un traitement par hémodialyse chronique nécessite un abord vasculaire qui assure un débit sanguin suffisant dans la ligne de circulation extracorporelle. Cet abord vasculaire doit être réalisé suffisamment à l'avance, idéalement, deux mois avant la date prévisible du début de l'épuration extrarénale. L'hémodialyse permet les durées de survie les plus longues (jusqu'à 20 ans voire plus), mais elle est aussi la plus coûteuse(19)

2. Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale est une méthode de dialyse endo-corporelle, fondée sur le principe d'échange d'eau et des substances dissoutes entre le plasma et le liquide d'épuration introduit dans l'abdomen, en utilisant le péritoine comme une membrane semi-perméable naturelle. Par le biais d'un cathéter déconnectable, les solutions de dialyse sont infusées depuis la poche de dialyse vers la cavité péritonéale.

Un set de transfert assure la connexion de la poche de dialysat au cathéter, les échanges de poches de dialysat peuvent se faire manuellement, dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) à raison de 3 à 4 échanges de dialysat par 24h (figure n°8) ou à l'aide d'un cycleur qui permet de mesurer avec précision les volumes injectés et drainés, on parle alors de dialyse péritonéale automatisée (DPA), habituellement nocturne pendant une durée de 8 à 10heures(37)(figure n°9). Les complications sont dominées par les infections péritonéales, les dysfonctionnements du cathéter, et les pertes d'ultrafiltration pouvant imposer un transfert en hémodialyse. La dialyse péritonéale doit être considérée comme un traitement de première intention, temporaire ou définitif selon les patients(38)

Insuffisance rénale chronique



Insuffisance rénale chronique

Les indications sont fonction:

- De l'âge du patient.
- De la présence d'un diabète sucré.
- De la présence d'une athéromatose sévère.
- De l'état de l'abdomen (interventions chirurgicales antérieures).
- Du capital veineux.
- Des motivations du patient et de ses proches.
- De plus en plus, d'impératifs financiers.
- De l'espoir d'une transplantation rapide.

La DP reste la technique de choix chez le jeune enfant, évitant l'abord de gros vaisseaux et l'anticoagulation. Elle est possible quel que soit le poids de l'enfant y compris chez les prématurés de moins de 1000g(14).

3. Transplantation rénale

La transplantation rénale est un traitement performant de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) en terme de confort de vie et de survie du patient(40). Elle offre une espérance de vie importante, voisine pendant les cinq premières années post-greffe de celle de la population générale de même âge et de même sexe(41)

La mise en place d'un programme de transplantation chez un patient nécessite un bilan biologique, morphologique approfondi à la recherche de contre-indications absolues ou relatives au geste : évaluation du risque de récurrence de la maladie sur le greffon, bilan cardiovasculaire exhaustif notamment chez les patients diabétiques, recherche d'infections virales ou bactériennes latentes, recherche de néoplasies, évaluation du risque immunologique et enfin recherche d'anomalies de l'arbre urinaire chez les patients à risque (malformations congénitales ou acquises). Toutes les maladies détectées au moment de ce bilan prégreffe doivent être traitées avant la transplantation(42)

La greffe bouleverse l'image du corps et a forcément un impact psychique, que le greffon provienne d'un donneur décédé ou d'un donneur vivant. Elle impose une intervention chirurgicale initiale et un traitement immunosuppresseur au long cours, avec des effets secondaires devant être pris en charge.

Insuffisance rénale chronique

Elle nécessite une bonne observance des traitements, des consultations et des bilans biologiques réguliers pour la surveillance du traitement immunosuppresseur, du fonctionnement du greffon, des épisodes de rejet, d'éventuelles complications urologiques ou vasculaires et des effets secondaires des traitements(41)

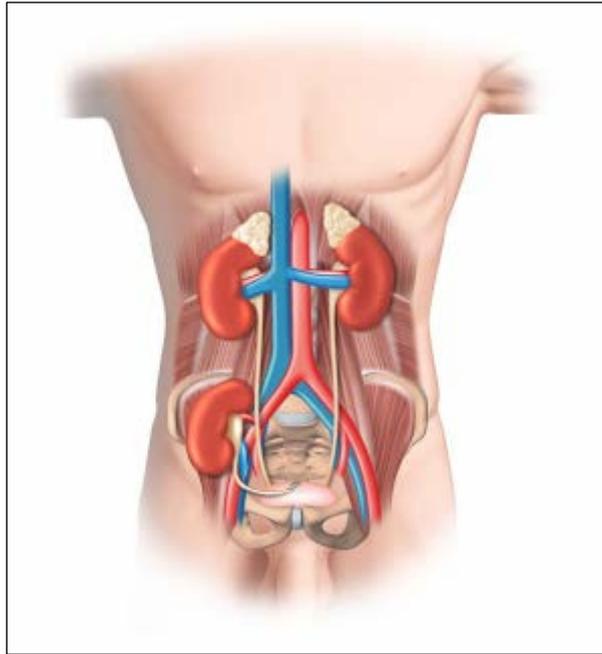


Figure n°10 :La transplantation rénale (43)

ANEMIE

Rappel sur l'érythropoïèse

1. Définition

L'érythropoïèse est un phénomène débutant très tôt, dès la troisième semaine, durant l'embryogenèse. La première phase, « primitive », consiste en une différenciation directe des érythrocytes dans les vaisseaux de la membrane vitelline extra-embryonnaire. Au deuxième mois, elle devient hépatique puis se localise dans la moelle osseuse à partir du cinquième mois.

L'érythropoïèse se déroule d'abord par l'engagement de cellules souches pluripotentes dans la lignée érythroïde puis par le passage par des stades de progéniteurs érythroïdes précoces, les « Burst Forming Unit » (BFU-E) encore proches des cellules souches multipotentes, de progéniteurs tardifs, les « Colony Forming Unit » (CFU-E), puis de précurseurs médullaires, les érythroblastes.

A chaque stade et jusqu'à celui d'érythroblaste polychromatophile, le nombre de cellules augmente par division. Après le stade d'érythroblaste polychromatophile, les cellules ne se divisent plus mais subissent une maturation hautement spécialisée, avec synthèse de l'hémoglobine et expulsion progressive du noyau pour donner naissance aux réticulocytes (formes jeunes des globules rouges) et aux érythrocytes ou globules rouges matures.

L'érythropoïèse est le processus permanent de formation de 100 milliards globules rouges par jour. cette production devant être constante et surtout adapté aux besoins en oxygène des tissus .(44)

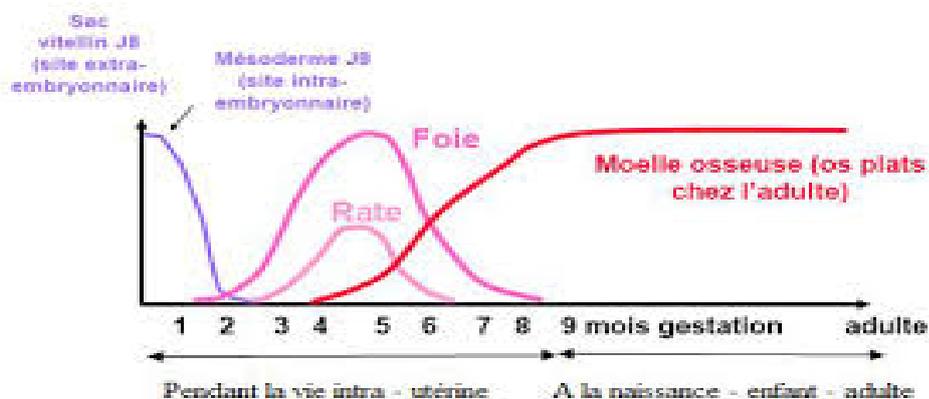


Figure n°11 : localisation de l'hématopoïèse chez l'embryon et le fœtus (45)

2. Différents stades de la maturation érythroïdes

- Le proérythroblaste : Le proérythroblaste est une cellule rare, représentant environ 0,5 % des cellules médullaires.
- Les érythroblastes basophiles : Ils représentent de 2 à 4% des cellules médullaires. Leur diamètre est de 16 à 18 μm . Ce sont des cellules arrondies et bien limitées
- Les érythroblastes polychromatophiles : Ces cellules sont caractérisées par l'accumulation progressive d'hémoglobine dans leur cytoplasme qui perd sa basophilie profonde.
- Les érythroblastes acidophiles : Dernier stade nucléé de la maturation érythroblastique, le stade acidophile se caractérise par la petite taille des cellules (8 à 9 μm), par un noyau devenu pycnotique et rond qui s'excentre progressivement.
- Les réticulocytes : Ce sont des cellules anucléées, acidophiles et de forme irrégulière. Ces cellules quittent la moelle osseuse et passent dans le sang où elles vont maturer pendant 2 à 3 jours avant de devenir enfin un globule rouge.
- Les érythrocytes : Le globule rouge normal est une cellule anucléée ayant la forme d'un disque biconcave. Il a une forme régulière de 7,5 μm environ. Son cytoplasme est acidophile. Aucune organelle n'est présente dans l'érythrocyte mature. L'hémoglobine représente le tiers de la masse du globule rouge.

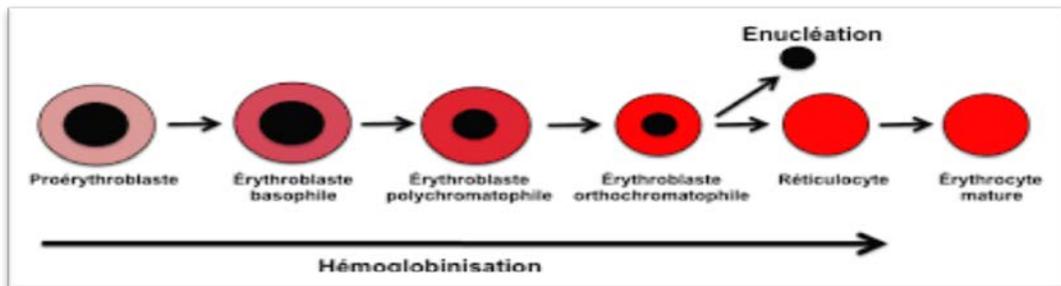


Figure n° 12 : Différents stades de la maturation des érythroïdes (46)

3. Eléments nécessaires à l'érythropoïèse

La production constante de globules rouges nécessite différents composants incluant : le fer indispensable à la synthèse de l'hème et donc de l'hémoglobine, l'acide folique et la vitamine B12 pour la synthèse de l'ADN ou encore la vitamine B6 (cofacteur de l'ALAS2 (Delta-Amino Levulinate Synthase 2), enzyme impliquée dans la synthèse de l'hème. L'IGF1 (« Insulin-like Growth Factor-1 ») et l'insuline stimulent la formation de BFU-E et de CFUE humaines et murines. Le récepteur IGF-1-R est exprimé à la surface des progéniteurs érythroïdes. IGF-1 (comme l'insuline) agit de façon synergique avec d'autres facteurs de croissance comme le SCF sur la prolifération et la survie des érythroblastes ou l'Epo lors de la différenciation érythroïde terminale.

3.1.Fer

Le fer est un élément paradoxal, indispensable à toute forme de vie, essentiellement pour assurer le transport d'oxygène et catalyser des réactions de transfert d'électrons, de fixation d'azote ou de synthèse d'ADN, mais également toxique, en raison de sa capacité à réagir avec l'oxygène et à catalyser la production de formes radicalaires.(47)

La quantité de fer normalement présente dans notre organisme est d'env. 3–4 g, dont env. 2,5 g dans l'hémoglobine (1 g d'hémoglobine contient 3,4 mg de fer), env. 400 mg dans les protéines riches en fer (dont myoglobine, cytochromes), 3–7 mg liés à la transferrine et le reste dans les réserves (ferritine, hémosidérine) dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Les hommes ont env. 1 g de fer en réserve, les femmes nettement moins selon l'intensité de leurs règles, le nombre de grossesses, d'accouchements, d'allaitements et leur apport de fer.(48)

❖ FERRITINE :

Des cellules réticulaires remplies de molécules de ferritine et d'hémosidérine se trouvent au centre "d'îlots érythroblastiques." Dans la zone de contact entre la cellule réticulaire chargée de ferritine et les érythroblastes, on voit des invaginations et des petites vacuoles au bord desquelles adhèrent des molécules de ferritine. Il est postulé que la ferritine passe de la cellule réticulaire centrale dans les érythroblastes par ce mécanisme, apparenté à la pinocytose (rhopécytose). Dans tous les érythroblastes normaux, il existe du fer sous forme de ferritine. Celle-ci peut se trouver à l'état dispersé ou agglomérée en amas.

Anémie

Lorsque ces amas sont assez gros, ils sont visibles au microscope optique: ce sont les granules des sidéroblastes. On trouve du fer dans les mitochondries, mais rarement à l'état normal. Il est soit sous forme de granules ferritiniques soit sous forme de micelles ferrugineuses.(49)

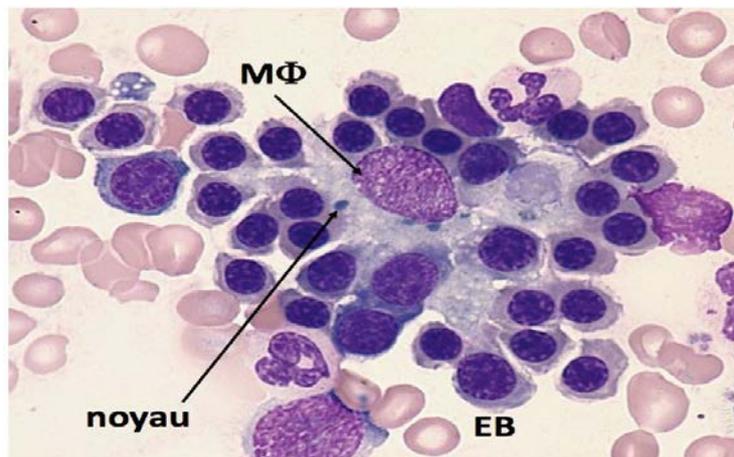


Figure n°13 : Cytologie descriptive du centre "d'îlots érythroblastiques (50)

3.2.L'acide folique

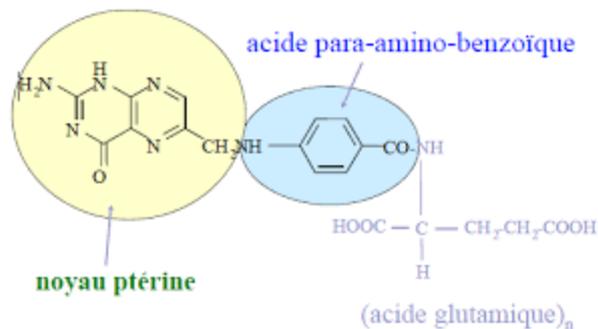


Figure n° 14 : Structure de la Vit B9 (Acide folique) (51)

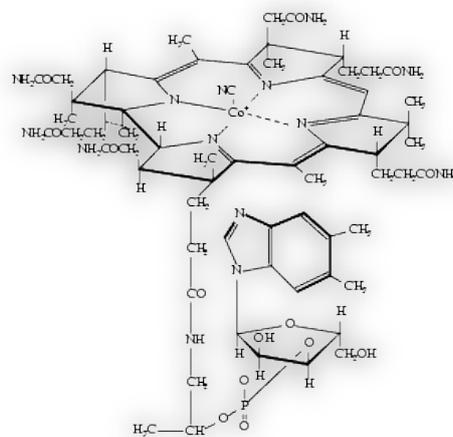
L'acide folique (ou acide pteroylmonoglutamique), qui n'est ni la forme naturelle ni la forme active doit être réduit pour donner le tétrahydrofolate (pteroylpolyglutamateforme active) ,qui est beaucoup mieux retenu dans la cellule que les monoglutamates et a une affinité bien supérieure à ces derniers vis-à-vis des enzymes spécifiquesauxquelles il se lie. Le THF est le coenzyme de base, capable de fixer ou de céder des radicaux à un carbone.(52)

Anémie

A l'état naturel, les folates (ou vitamine B9) se trouvent uniquement dans les aliments sous forme réduite (THF), liés à plusieurs unités d'acide glutamique (polyglutamates) qui doivent être clivées par une exopeptidase intestinale jusqu'à la forme monoglutamique et oxydée qui est l'acide ptéroylglutamique ou acide folique proprement dit. Celui-ci est très stable, d'une très grande biodisponibilité, mais pratiquement absent des aliments.

Les folates ont un rôle clé dans le transport des groupes monocarbonés (CH₃) nécessaires à la synthèse de certains acides aminés (méthionine et S-adénosyl-méthionine – donneur universel de CH₃ – à partir de l'homocystéine), ainsi que du thymidylate et des acides nucléiques indispensables à la synthèse de l'ADN, à sa réplication, au maintien de son intégrité et à sa réparation. Ils jouent un rôle important dans la méthylation de l'ADN qui est un facteur clé de la régulation épigénétique de son expression. Les folates jouent également un rôle essentiel dans la prévention de l'hyperhomocystéinémie qui est impliquée dans les lésions de l'endothélium vasculaire participant au développement de l'athérome et aux accidents thromboemboliques.(53)

3.3.La vitamine B12



Vitamine B12 ou Cyanocobalamine

NC = cyano

Figure n° 15 : Structure de la Vit B12 (54)

Anémie

3.3.1. Absorption, circulation et utilisation de la Vit B12

La B12 est apportée exclusivement par l'alimentation ; les besoins journaliers étant estimés entre 2 et 5 µg (Association française de sécurité sanitaire des aliments [AFSSA]). Aux États-Unis, l'apport préconisé par la Food and Drug Administration (FDA) est de 2,4 µg par jour chez l'adulte, de 2,6 µg lors de la grossesse et de 2,8 µg lors de l'allaitement.

La vitamine B12 est initialement liée à des protéines alimentaires. Elle en est dissociée sous l'influence de l'acidité gastrique puis liée aux haptocorrines, glycoprotéines porteuses présentes dans les sécrétions salivaires et gastriques. Dans le duodénum, ces protéines sont progressivement digérées et la vitamine B12 est alors liée au facteur intrinsèque, sous l'effet des sécrétions biliaires et pancréatiques. Le complexe ainsi formé se lie au niveau de l'iléon terminal à son récepteur, la cubuline et après endocytose, la vitamine B12 est dissociée du facteur intrinsèque et se lie principalement à la transcobalamine de type II. Le complexe ainsi formé, nommé holotranscobalamine II, passe dans la circulation sanguine et assure le transport de la vitamine B12 aux cellules tissulaires.

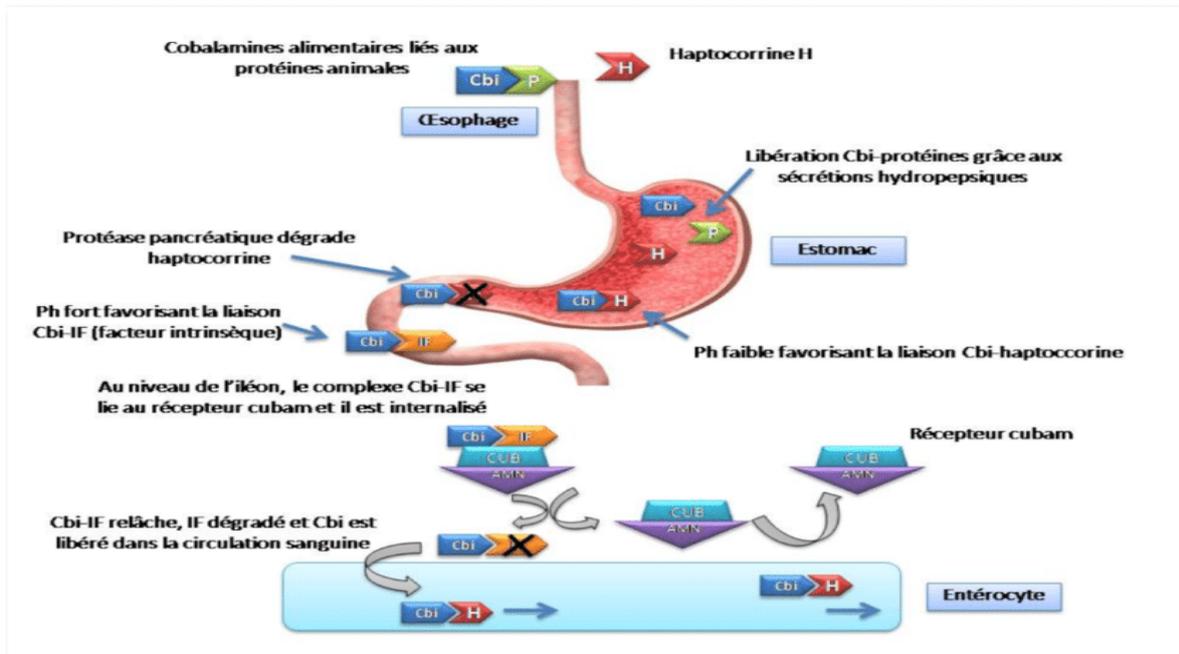


Figure n°16 : Mécanisme d'absorption de la Vit B12 (55)

Anémie

Au niveau cellulaire, la vitamine B12 est un cofacteur et une coenzyme de nombreuses réactions biochimiques incluant la synthèse de l'ADN et la synthèse de méthionine à partir de l'homocystéine. La carence en vitamine B12, via l'altération de la synthèse de l'ADN, affecte principalement les tissus à renouvellement rapide. Au niveau médullaire, elle est responsable d'une mort cellulaire prématurée particulièrement des précurseurs érythroïdes et donc d'une érythropoïèse inefficace par « avortement intramédullaire ».

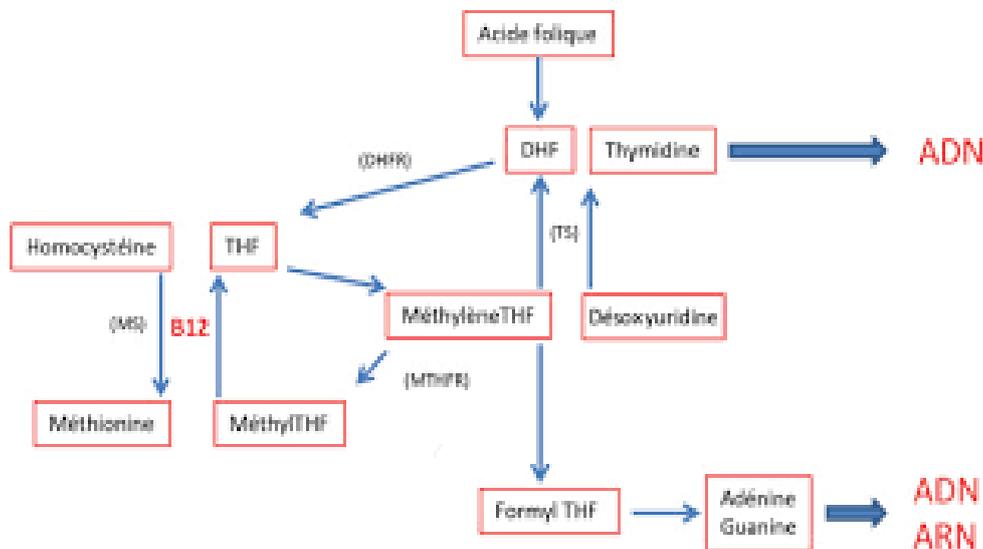


Figure n° 17 : Métabolisme des folates (56)

3.3.2. L'étiologie principale de la carence en vit B12

L'atteinte de chacune des étapes du métabolisme de la vitamine B12 est susceptible d'entraîner une carence. Les étiologies, dominées par le syndrome de mal digestion (ou de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses) et la maladie de Biermer, sont les plus connues.

La carence en vitamine B12 est classiquement responsable d'une anémie mégalo-blastique. Dans son expression complète, elle est caractérisée par une anémie macrocytaire franche (volume globulaire moyen, VGM, supérieur à 110 μm^3), normochrome, arégénérative avec mégalo-blastose médullaire (donnant un aspect de « moelle bleue »). Une leucopénie et une thrombopénie modérée sont associées. (57, 58)

3.4.Le Cuivre

Entre dans la composition de plusieurs enzymes et joue un rôle important dans la synthèse de l'hémoglobine et des cytochromes. Le cuivre est en grande partie lié à une alpha2-globuline, la céruloplasmine. Les besoins sont estimés à 30-40µg par kg et par jour.

3.5. Carnitine

La carnitine est une molécule hydrosoluble intervenant dans le métabolisme lipidique. Elle permet le transfert dans la mitochondrie des acides gras à longues chaînes et moyennes chaînes et leur β -oxydation.

3.6.Le zinc

Le zinc joue un rôle dans le métabolisme de l'acide nucléique, dans la synthèse des protéines et dans la formation du tissu épithélial.

3.7.Les protides

Les protides interviennent dans la synthèse de la globine qui doit s'harmoniser avec celle de l'hème.

Anémie

Définition de l'anémie

L'anémie est un état pathologique touchant la quantité et la qualité des globules rouges qui se traduit par une diminution du taux d'hémoglobine. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit l'anémie par une hémoglobine < 130 g/L pour l'homme adulte et une hémoglobine < 120 g/L pour la femme adulte.

La prévalence mondiale des anémies est estimée à environ 30 % ; les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées étant les plus touchés.

Elle se traduit cliniquement par une asthénie, une faiblesse, une fatigabilité exagérée, une pâleur cutanéomuqueuse (surtout nette au niveau des conjonctives), une tachycardie (100 battements/min), des palpitations, une dyspnée d'effort voire une polypnée, des céphalées, une sensation vertigineuse, une sensation de bourdonnements d'oreille.

En pratique, il existe différents types d'anémie, en raison des diverses étiologies (59). On pense que la carence en fer est la cause la plus courante d'anémie. Néanmoins, d'autres carences nutritionnelles (en acide folique, en vitamine B12 et en vitamine A), des inflammations aiguës ou chroniques, des parasitoses et des troubles héréditaires ou acquis affectant la synthèse de l'hémoglobine, la production des hématies ou leur survie peuvent aussi provoquer de l'anémie (60).

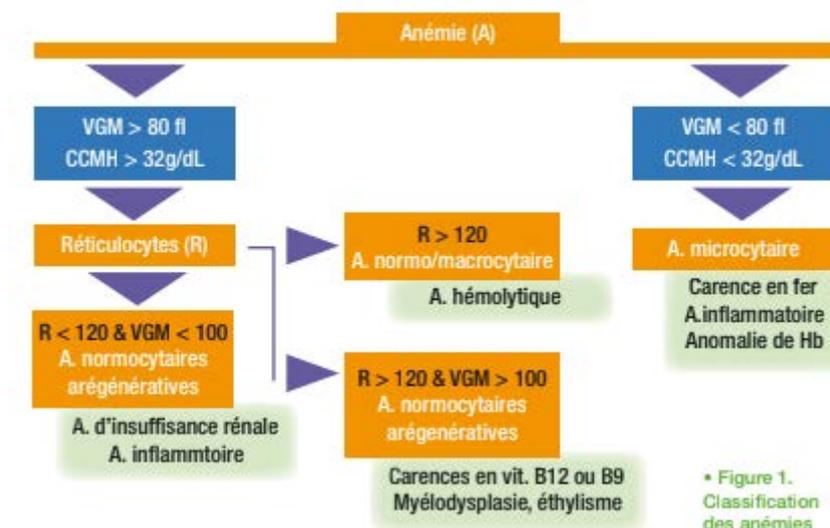


Figure n°18 : Classification des anémies (59)

Différents type d'anémie

1. Anémie normo- ou macrocytaire régénérative

a. Anémie par hémorragie aigue

Il s'agit alors d'hémorragies importantes faciles à objectiver. Dans un premier temps, l'hémorragie entraîne une perte équivalente de plasma et d'éléments figurés, les paramètres de l'hémogramme (Hb, GR, hématocrite) ne sont donc pas perturbés. Secondairement, il se produit un afflux de liquide du compartiment extravasculaire, ce qui occasionne une hémodilution et modifie les paramètres de l'hémogramme. Après quelques heures, on constate une augmentation de la synthèse d'EPO à l'origine d'une hyperréticulocytose qui culmine vers le 8-10e jour.

b. Anémie par hyper hémolyse

Les anémies par hyper hémolyse peuvent être la conséquence d'une anomalie intrinsèque des hématies, et donc être congénitales ou héréditaires, ou d'une anomalie acquise.

Parmi les anomalies héréditaires, plusieurs mécanismes sont impliqués, avec notamment des anomalies de la membrane des hématies, des anomalies biochimiques, avec en particulier des déficits enzymatiques (G6PD) ou bien des anomalies de l'hémoglobine.

De nombreuses causes sont à l'origine des hyperhémolyses acquises :

- Hémolyse d'origine mécanique : l'hémolyse est intravasculaire, les GR sont détruits du fait d'obstacles mécaniques ou de turbulences hémodynamiques (prothèses cardiaques, circulation extracorporelle). L'anémie est généralement d'intensité modérée et se caractérise par la présence de schizocytes sur le frottis.
- Hémolyse d'origine infectieuse : elle peut se rencontrer au cours d'infections bactériennes (*Clostridium perfringens*, streptocoque, staphylocoque) ou parasitaire comme le paludisme (*Plasmodium falciparum*).
- Hémolyse d'origine toxique : industrielle (aniline, nitrobenzène...), animale (venins), végétale (champignons) ;
- Hémolyse d'origine immunologique : Parmi les causes les plus fréquentes on trouve :

Anémie

- Une anémie hémolytique auto-immune caractérisée par la présence dans le sérum d'auto anticorps dirigés contre des déterminants antigéniques présents à la surface des GR.
- Une anémie hémolytique d'origine médicamenteuse faisant intervenir un mécanisme immunologique
- Anémie hémolytique néonatale par incompatibilité fœtomaternelle
- Anémie hémolytique après accident transfusionnel. (61)

2. L'anémie microcytaire hypochrome

a. Anémie ferriprive

L'anémie par carence martiale est le plus souvent microcytaire hypochrome associée parfois à une hyperplaquettose. Classiquement, le marqueur le plus précoce est une diminution de la ferritine associée à une diminution du coefficient de saturation de la transferrine et une augmentation de la capacité totale de fixation (CTF). Parmi les causes les plus fréquemment retrouvées, on peut citer un saignement chronique digestif méconnu, tel qu'une gastrite érythémateuse, une hernie hiatale, des diverticules, une angiodysplasie colique, un polype ou encore un cancer colique.

La carence d'apport ne doit être envisagée qu'après exclusion formelle d'un saignement chronique. Elle peut être due à une alimentation sans apport martial (plutôt rare), ou, le plus souvent, à une atrophie de la muqueuse digestive responsable de dysabsorption du fer. (62)

b. Anémie inflammatoire

Tout état inflammatoire s'agissant de maladies infectieuses, néoplasiques ou systémiques, peut aboutir à une anémie qui est en général modérée, normocytaire normochrome, voire à terme microcytaire hypochrome.

Anémie

L'inflammation induit de nombreux changements cytokiniques, avec pour conséquence une augmentation de la synthèse de ferritine et une diminution de celle de la transferrine. L'augmentation de production d'IL-6 augmente les taux d'hepcidine, une molécule centrale dans l'homéostasie du fer. En effet, l'hepcidine interagit avec la partie extracellulaire de la ferroportine en jouant le rôle de «bouchon», empêchant ainsi le passage du fer dans le sang et le relargage de fer par les macrophages et les hépatocytes. Les principaux mécanismes de régulation de l'hepcidine sont l'érythropoïèse, les stocks de fer, le fer sérique, l'hypoxie et l'inflammation (surtout médiée par l'interleukine 6). L'IL-6 diminue également le taux de production d'EPO responsable d'une érythropoïèse anormale. Ces changements expliquent le tableau de l'anémie inflammatoire.(63)

3. Anémie normo – ou macrocytaire arégénérative

L'anémie inflammatoire est habituellement normocytaire et tend à être microcytaire seulement après plusieurs semaines. Le contexte accompagnant le syndrome inflammatoire permet souvent de dater les processus pathologiques (cancer, infections chroniques, ou maladie inflammatoire chronique). Il faudra également éliminer par un dosage de ferritine et B12 ou folate, une carence mixte en B12/folate et en fer .On recherchera également une insuffisance rénale chronique, responsable le plus souvent d'une anémie modérée, lorsque la clairance de la créatinémie est inférieure à 30 ml/min/1,73 m². Cependant, elle peut être observée dès 40 ml/mn .

Le dosage de TSH permettra de rechercher une hypothyroïdie qui peut donner une anémie normocytaire ou modérément macrocytaire mais inférieure à 110 µ³. L'électrophorèse des protéines peut permettre de mettre en évidence un pic monoclonal d'un myélome ou plus rarement une hypogammaglobulinémie d'un myélome à chaînes légères .(64)

Pour aboutir à la formation d'hématies, la moelle doit posséder les outils nécessaires à leur synthèse. Pour l'illustrer, citons les cellules souches, les cytokines stimulant la division des cellules souches, dont l'érythropoïétine par exemple, et un microenvironnement favorable fournissant de l'oxygène, des nutriments, du fer et des acides aminés.

Lors d'anémie normocytaire normochrome , le déficit en cytokines peut être la conséquence d'une insuffisance rénale chronique , syndrome inflammatoire chronique ou d'une endocrinopathie et qui est responsable de l'absence ou de la multiplication anormale des cellules précurseurs.(65)

Anémie

❖ Les syndromes myélodysplasiques :

Les syndromes myélodysplasiques sont un groupe d'affections de la moelle osseuse le plus souvent de cause inconnue où les cellules souches hématopoïétiques meurent en grand nombre avant d'aboutir à des cellules sanguines matures par un avortement intramédullaire qui correspond selon les données récentes à une hyperapoptose de ces cellules. Il en résulte des cytopénies sanguines (anémie arégénérative et habituellement macrocytaire, neutropénie, thrombopénie) contrastant avec une moelle le plus souvent riche où les précurseurs myéloïdes sont morphologiquement anormaux (dysmyélopoïèse). Les SDM évoluent fréquemment en leucémie aigüe myéloblastique et constituent d'ailleurs le plus fréquent des états préleucémiques (66). Ces maladies touchent les sujets âgés : l'âge moyen de survenue des SMD est de 60 à 70 ans avec une légère prédominance masculine (67).

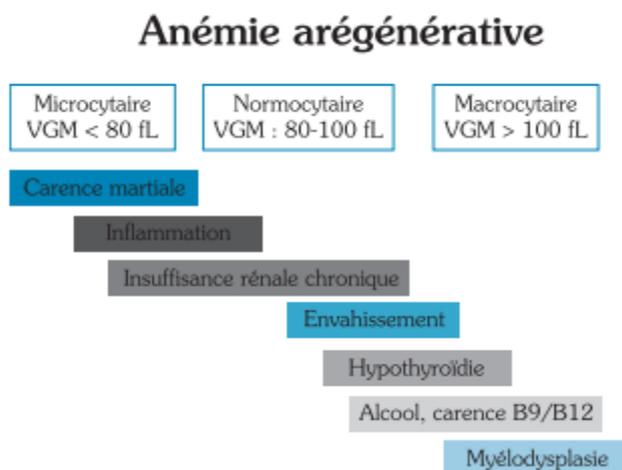


Figure n°19 : Principales causes des anémies arégénérative en fonction du VGM (68)

Diagnostic de l'anémie

1. Anémie microcytaire hypochrome

Le diagnostic de la carence en fer doit se faire en première intention par le dosage de la ferritine sérique ou plasmatique. Il est aisé lorsque la carence est isolée ; une ferritine inférieure à 15 µg/L signe une carence en fer et une ferritine comprise entre 15 et 30 µg/L est le témoin de réserves en fer basses. Mais ce diagnostic devient plus complexe en cas de pathologie associée (insuffisance rénale, cancer, maladies inflammatoires). C'est pourquoi une ferritine normale n'exclut pas pour autant un déficit en fer puisque la libération de la ferritine est augmentée tant dans les cas d'inflammation.

Anémie

Il est donc nécessaire d'associer au dosage de la ferritine un dosage de la CRP. Des concentrations normales de ferritine et de CRP écartent une carence en fer. En revanche, une ferritine >100 mg/ml permet d'exclure avec certitude une carence en fer même en cas d'inflammation. Pour des valeurs intermédiaires de ferritine coexistant avec une CRP augmentée ; Le dosage du récepteur soluble de la transferrine (RTf) est souvent utile. Son taux circulant est inversement corrélé aux stocks tissulaires de fer et son augmentation est prédictive d'un déficit en fer.

La distinction entre une anémie inflammatoire ou par déficit en fer est souvent délicate. L'anémie inflammatoire est caractérisée par un fer bas, une saturation de la transferrine élevée, une ferritine normale ou haute et une hepcidine augmenté .La valeur de CRP retenue comme témoin d'une inflammation et par conséquent d'interférence sur la ferritinémie varie selon le contexte physiopathologique entre 5 et 30 mg/L .(69, 70)

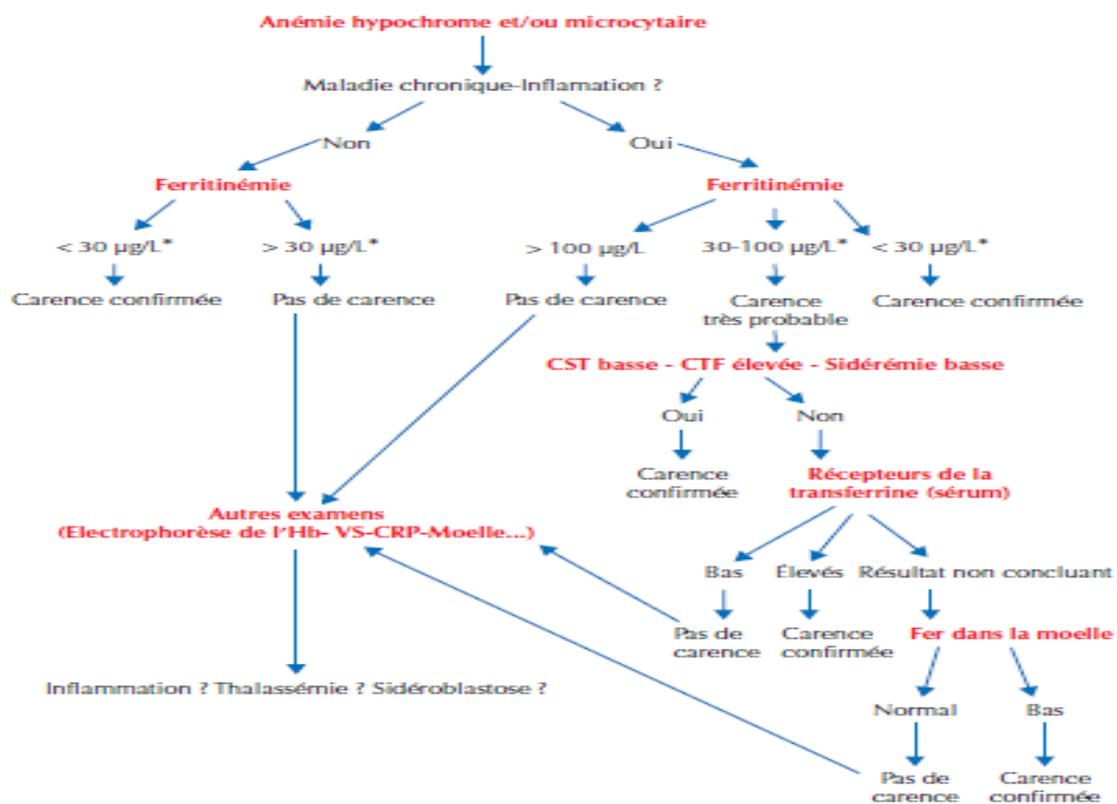


Figure n°20 : Diagnostic différentiel d'une anémie ferriprive (71)

Anémie

2. Anémie normo ou macrocytaire arégénérative

Le bilan étiologique d'une anémie normocytaire ou macrocytaire arégénérative comprend en première intention :

- Un interrogatoire avec la recherche notamment d'une dénutrition (carence en vitamine B9), d'une exogénose, d'une gastrectomie, d'une prise d'inhibiteur de la pompe à protons ou de metformine (carence en vitamine B12), la prise d'un traitement cytotatique (macrocytose), l'existence d'un cancer, d'escarres ou d'ulcères chroniques des membres inférieurs (syndrome inflammatoire), la recherche d'arguments en faveur d'une hypothyroïdie
- Une estimation du DFG
- Un dosage des vitamines B9 et B12 plasmatiques
- Un dosage de la thyroïdostimuline (TSH)
- Un dosage de la CRP
- Un dosage de la ferritine
- Une électrophorèse et une immunofixation des protéines plasmatiques.(68)

En deuxième intention, il convient de discuter la réalisation d'un médullogramme , il peut montrer :

- Une moelle pauvre (aplasie) ou d'aspiration impossible du fait d'une myélofibrose (une biopsie ostéomédullaire est requise)
- Une moelle riche : moelle envahie (leucémie,lymphome,myélome,métastases) ou dysmyélopoïèse (carences en folates ou vitamine B12,syndrome myélodysplasique) plus rarement érythroblastopénie.(72)

3. Anémie normo ou macrocytaire régénérative

Les patients souffrant d'une AH ont un syndrome anémique d'intensité variable, évocateur d'AH lorsqu'il survient brutalement en l'absence de saignement extériorisé et lorsqu'il s'associe à un ictère.

Anémie

L'hémoglobine libérée dans le plasma suite à l'hémolyse se lie à l'haptoglobine, sa protéine de transport, dont le taux diminue. La diminution de l'haptoglobine est le signe biologique d'hémolyse le plus sensible. Les autres marqueurs d'hémolyse sont l'augmentation de la bilirubine non conjuguée et/ou du taux de lactate déshydrogénase LDH. En cas d'AH intravasculaire, et plus rarement d'AH extravasculaire sévère, une hémoglobinurie et une hémosidérinurie sont également présentes.(73)

Une fois affirmée l'hyperhémolyse, il est nécessaire d'en identifier la cause. Celle-ci est souvent grâce à des examens simples (frottis érythrocytaire, EH, test de coombs). Ainsi on détermine :

Les anémies d'origine corpusculaire (maladie de membranes, maladies de l'hémoglobine, maladies enzymatiques)

Les anémies extra-corpusculaires (auto immunes, allo et iso immunisation, anémies par fragmentation, anémies toxiques et infectueuses).(74)

Anémie

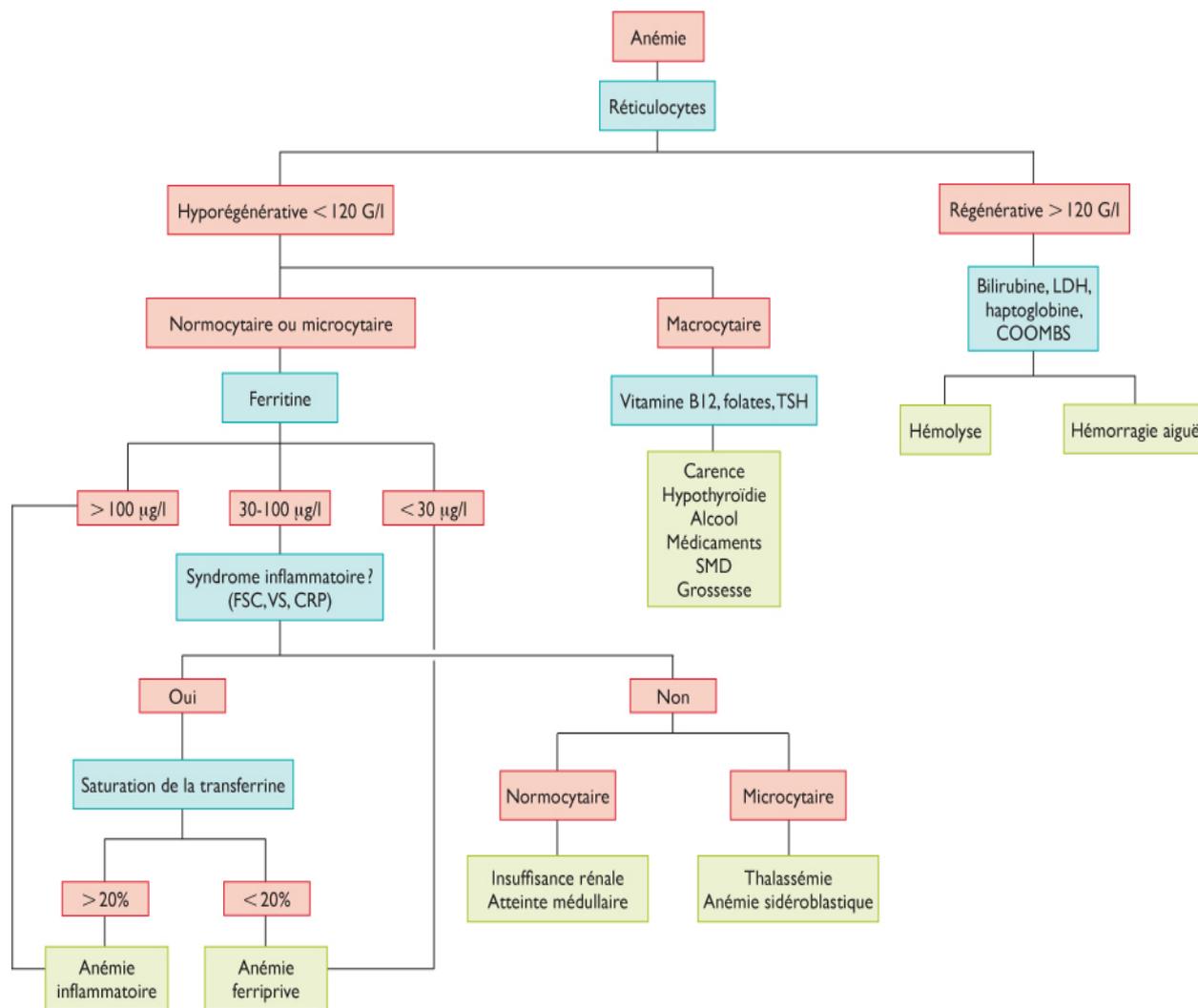


Figure n°21 : diagnostic de l'anémie (75)

**ANEMIE DE L'INSUFFISANCE
RENALE CHRONIQ**

Anémie de l'insuffisance rénale chronique

L'association d'une insuffisance rénale chronique et d'une anémie est classique. L'insuffisance rénale chronique représente une des principales causes d'anémie normocytaire arégénérative. La fréquence de l'anémie dans l'insuffisance rénale chronique est proportionnelle à la sévérité de la maladie. Elle est de 30 % lorsque la filtration glomérulaire estimée est de 59 à 50 ml/min et atteint 82 % pour les clairances < 19 ml/min. Pour expliquer l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique, on incrimine : la baisse de la sécrétion endogène de l'érythropoïétine (EPO), la production de cytokines inflammatoires et enfin la carence martiale.(76)

Physiopathologie de l'anémie au cours de l'IRC

L'anémie résulte toujours de la rupture de l'équilibre physiologique qui existe entre la production et la disparition des globules rouges .Elle relève de mécanisme divers :

- Une insuffisance de l'érythropoïèse en rapport avec un déficit de synthèse d'érythropoïétine, une action directe inhibitrice des toxines urémiques, la fibrose médullaire favorisée par l'hyperparathyroïdie, la carence en fer et en vitamines (B12 et folates).
- Une diminution de la durée de vie des hématies (membrane érythrocytaire fragilisée par les toxines urémiques) dont l'importance est bien moindre.
- Présence d'une inflammation chronique.
- Accumulation du fer dans le système des phagocytes mononucléés : l'anémie due à la diminution de l'érythropoïèse s'accompagne d'une séquestration du fer présent dans les globules rouges dans le système des phagocytes mononucléés.
- Des pertes sanguines augmentées.
- Surcharge aluminique.
- .L'accélération de l'hémolyse physiologique et l'insuffisance de production médullaire.
- La dilution.

❖ L'érythropoïétine (EPO) :

L'érythropoïétine (EPO) est une cytokine pléiotropique qui contient 165 amino-acides et a un poids moléculaire d'environ 30kDa (77). C'est une hormone glycoprotéique, sa demi-vie biologique dans l'organisme de l'homme est de 6 à 8 h et dépend principalement de l'intégrité de la fraction glucidique.(78)

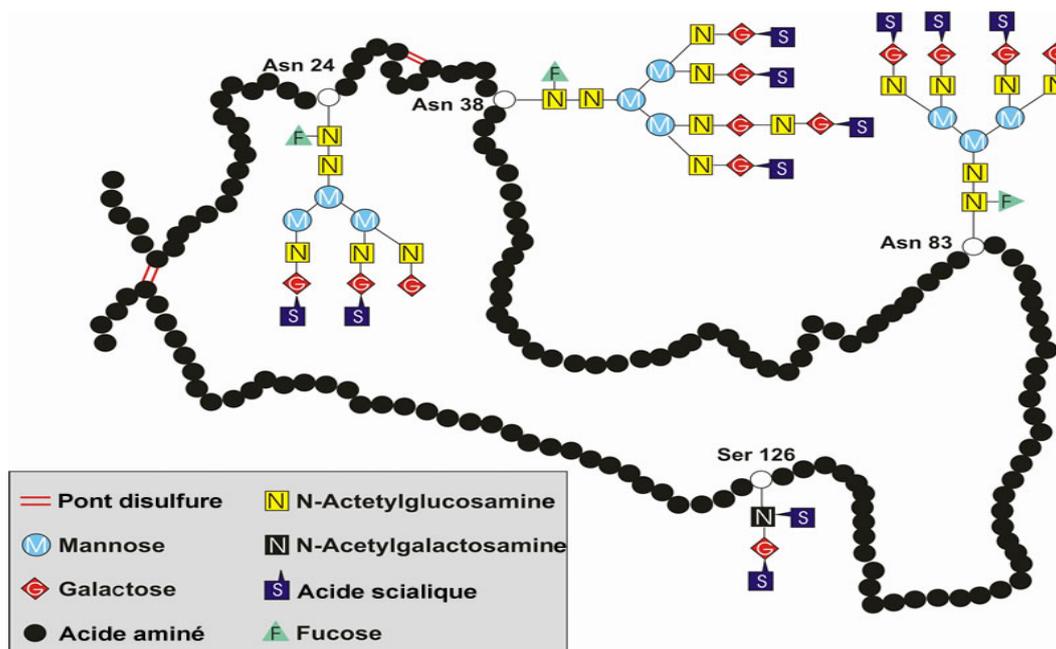


Figure n°22 : Schéma d'EPO endogène (79)

L'EPO est une molécule très stable : elle résiste en effet à la chaleur (80°C), aux pH extrêmes et à différents agents dénaturants. Cette protéine est codée par des gènes situés sur la paire de chromosome 7.(80)

Pendant la vie fœtale, le foie constitue la source principale d'EPO. Chez l'adulte, ce rôle est joué par les cellules péri tubulaires du cortex rénal. Chez le sujet anéphrique, le foie (particulièrement les cellules de Kuppfer) prend à nouveau le relais bien que de façon insuffisante.(81)

L'EPO se fixe dans la moelle osseuse sur des récepteurs spécifiques des précurseurs érythroïdes stimulant la phase terminale de différenciation en érythrocytes.(82) Des études récentes ont montré que l'Epo-R jouait non seulement un rôle dans l'érythropoïèse, mais surtout participait à une fonction globale de protection des tissus vis à vis de l'hypoxie. (57)

Anémie de l'insuffisance rénale chronique

Chez les sujets sains, l'EPO est synthétisée à raison de 2 à 4 UI/kg par jour. La concentration plasmatique reflétant l'équilibre entre la production et la captation par la moelle est de 10 à 25 UI/l.(81)

Les facteurs qui régulent la sécrétion d'érythropoïétine :

➤ Hypoxie

L'hypoxie tissulaire est le principal stimulus de la sécrétion d'EPO. Toute hypoxie causée par une altération du transport en oxygène (anémie) ou une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (intoxication au CO) ou encore une diminution de l'oxygénation d'hématies normales (altitude, insuffisance cardiopulmonaire), entraîne une augmentation des concentrations d'EPO.

➤ Anémie et volémie

Au cours de l'anémie, il existe une relation entre les concentrations d'EPO et d'Hb. Lorsque la concentration d'hémoglobine diminue et devient inférieure à 10 g/dl, la concentration d'EPO augmente de manière exponentielle .(83)

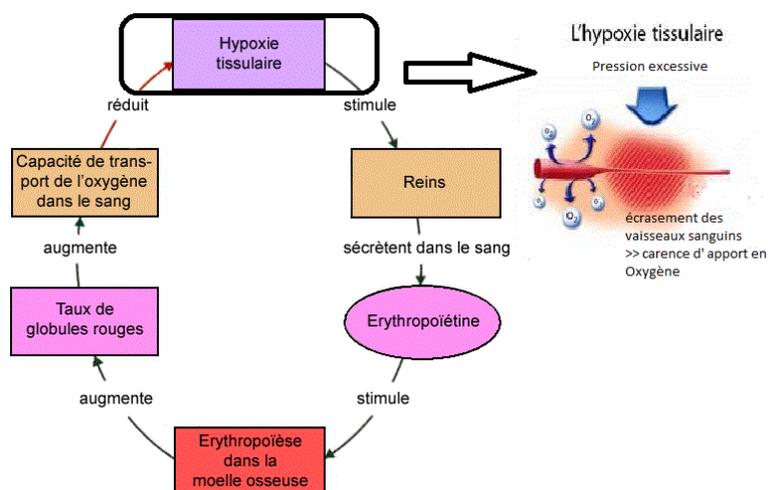


Figure n°23 : Production de l'érythropoïétine (84)

Anémie de l'insuffisance rénale chronique

1. Inhibiteurs de l'érythropoïèse

a. Le déficit en EPO

Chez les insuffisantes rénales chroniques, plusieurs hypothèses ont été formulées :

- Les lésions rénales s'accompagneraient d'une perte de cellules rénales dont celles capables de synthétiser l'EPO.
- Une autre possibilité serait un désordre fonctionnel au niveau des capteurs induisant une diminution de la sensibilité rénale aux variations de la pression partielle en oxygène.
- Une perturbation de la formation de l'EPO.(85)

b. Toxine urémique

A cette carence en EPO s'ajoute bien souvent le blocage de l'érythropoïèse par des inhibiteurs plasmatiques liés à l'urémie .Ceux ci aggravent la sévérité de l'anémie mais non pas de façon irréversible. En effet ,le traitement par dialyse peut améliorer quelque peu l'érythropoïèse après soustraction de ces toxines urémiques .(81)

2. Raccourcissement de la durée de vie des hématies

a. L'hémolyse extra corpusculaire

Elle ne disparaît pas avec l'EER quelqu'en soit la méthode. Elle a été rapportée à certaines toxines mal dialysées notamment la méthylguanine et la parathormone, qui augmenteraient la fragilité osmotique des hématies.

b. Anomalie globulaire

Une inhibition de la voie des pentoses a été mise en évidence dans les hématies de l'IRC. Il en résulte un défaut de réduction de l'hémoglobine. L'hormone parathyroïdienne pourrait augmenter la fragilité osmotique des hématies.

c. La schizocytose

Dans certains cas peu nombreux l'hémolyse est franche, la bilirubine libre élevée, les hématies ont volontiers un aspect fragmenté et l'on trouve des thrombines de fibrine dans les capillaires.

d. L'hémolyse due à l'hémodialyse itérative

Elle peut être d'origine mécanique, physique ou chimique :

- Intoxication par le formol
- Dialysat trop chaud
- Dialysat hypo ou hypertonique
- Présence d'oxydant dans le dialysat (chloramine)
- L'hémolyse d'origine mécanique par fragmentation érythrocytaire sous l'effet du choc brutal des hématies sur la surface rigide de la circulation extracorporelle et de la pompe.

3. L'hyperparathyroïdie

L'hyperparathyroïdie peut majorer l'anémie par l'intermédiaire d'une myélofibrose, cause maximum d'une pancytopénie.

4. Hypersplénisme

La destruction excessive des hématies dans la rate peut provoquer une splénomégalie d'hyperfonction. Cette splénomégalie constitue une cause autonome de raccourcissement de la durée de vie des hématies par la majoration de l'hémolyse. Les causes sont multiples : hépatite chronique, hémochromatose, fibrose médullaire en rapport avec un hyperparathyroïdie sévère.

5. La surcharge aluminique

L'intoxication aluminique due aux chélateurs du phosphore prescrit pour freiner l'hyperparathyroïdie secondaire (ex : hydroxyde d'alumine) peut être responsable d'une anémie microcytaire avec accumulation de protoporphyrine de mécanisme encore mal élucidé.(86)

6. Les carences

a. Carence en fer

La carence en fer est due surtout aux hémorragies, à de petits saignements du tube digestif (ex : gastrites), les spoliations sanguines répétées pour les examens biologiques et aux pertes de sang qui surviennent dans le circuit de dialyse (4 et 20ml).

Anémie de l'insuffisance rénale chronique

Les causes majeures du syndrome hémorragique est une thrombopathie dont témoigne, un allongement du temps de saignement, des anomalies d'adhésivité, de l'agrégation plaquettaire et de la libération du facteur 3 plaquettaire.

La carence est due aussi a un blocage du fer à l'intérieur de certaines cellules du foie et de l'intestin.(17)

b. Carence en folate

La carence en folate apparaît en cas d'apport protidique insuffisant, d'intoxication alcoolique ou de traitement par la diphenylhydantoïne. La supplémentation permanente n'est pas indispensable.

c. Carence en vitamine C

La vitamine C pourrait mobiliser les dépôts tissulaires du fait des patients présentant une surcharge en fer avec un déficit fonctionnel et faciliter l'incorporation du fer à la protoporphyrine. Les patients hémodialysés sont souvent carencés par le déficit d'apport et l'épuration par la dialyse. La vitamine C peut de plus subir une oxydation liée à la surcharge en fer.

d. Carence en oligoéléments

La carence en zinc, le nickel, a été démontré chez l'hémodialysé et a été corrélée avec l'importance de l'anémie.(86)

7. Syndrome inflammatoire

La réaction inflammatoire produit une variation des protéines plasmatiques avec une baisse de l'albumine et de la transferrine. D'autres marqueurs de la carence martiale fonctionnelle sont proposés par le pourcentage des globules rouges hypochromes, le dosage des récepteurs solubles de la transferrine.

Le défaut de synthèse de l'érythropoïétine fait intervenir différentes cytokines comme l'IL1, le TNF alpha et l'interféron gamma. Ces cytokines interviendraient par un double mécanisme en inhibant l'érythropoïèse et en diminuant la libération du fer à partir des stocks réticulo-endothéliaux. IL1 et le TNF inhibent la maturation et la différenciation des BFU-E ainsi que la réponse des précurseurs érythroïdes à l'érythropoïétine.(87)

Anémie de l'insuffisance rénale chronique

Le diagnostic d'une anémie rénale

L'anémie rénale, bien que multifactorielle, est en grande partie due à une production rénale insuffisante ou inadaptée d'EPO. En considérant la physiopathologie de la synthèse d'EPO, on constate d'ordinaire, en l'absence des autres causes d'anémie, un déficit de production d'EPO significatif dès une baisse du débit de filtration glomérulaire (clairance à la créatinine rapportée à la surface corporelle) estimé à moins de 30 ml/min/ m² chez les patients non diabétiques et à moins de 45 ml/min/m² chez les patients diabétiques. Une évaluation clinique systématique s'impose pour déceler une éventuelle spoliation (digestive, gynécologique), une infection (pied diabétique, foyer dentaire) ou un état de dénutrition. Un bilan biologique est recommandé avec la détermination de la formule sanguine, du taux de réticulocytes, dosage de la vitamine B12 et des folates, des tests d'hémolyse et, selon les cas, un dosage de la TSH et une immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques pour écarter une dysglobulinémie monoclonale(82),exclure un déficit en fer caractérisé par une valeur de ferritinémie à moins de 100 µg/l (carence en fer absolue), ou une saturation de la transferrine inférieure à 20%, ou un pourcentage des hématies hypochromes à plus de 10% (carence en fer fonctionnelle).(88)

Tableau n° 02 : Diagnostic de l'anémie chez les patients atteints d'IRC

Adultes et enfants âgés de plus de 15 ans atteints d'IRC:	Enfants atteints d'IRC:
Le taux d'hémoglobine est: <ul style="list-style-type: none">• < à 130 g/L chez les hommes;• < à 120 g/L chez les femmes.	Le taux d'hémoglobine est de: <ul style="list-style-type: none">• 110 g/L chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans;• 115 g/L chez les enfants âgés de 5 à 12 ans;• 120 g/L chez les enfants âgés de 12 à 15 ans.

Traitement de l'anémie rénale

La correction de l'anémie est primordiale car :

- Elle augmente le taux de survie des patients
- Diminue la morbidité
- Améliore la qualité de vie de patients ainsi que leur tolérance à l'effort.

1. Transfusion

Avant les années '90, la correction de l'anémie était possible exclusivement grâce aux transfusions sanguines.(89) ces derniers sont indiqués, par exemple, pour les patients ayant des symptômes attribuables à une anémie grave due à un saignement aigu associé à une instabilité hémodynamique. Il peut aussi être indiqué de transfuser le patient résistant à l'EPO qui a des pertes sanguines chroniques.

Le niveau transfusionnel doit être individualisé en fonction de l'âge, de la réserve cardiaque, de la vitesse d'installation de l'anémie, des problèmes médicaux associés et de la tolérance individuelle.(90)

Suite à la mise sur le marché des ASE, nous avons assisté à une révolution thérapeutique dans la prise en charge de l'anémie rénale. En effet, les agents stimulant l'érythropoïèse ont pris la place des transfusions sanguines répétées avec de nombreux avantages, tout d'abord en termes d'immunisation chez les patients candidats à une greffe rénale.

La surcharge en fer due à l'administration des culots érythrocytaires constituait aussi un problème majeur ainsi que d'autres complications telles que les réactions transfusionnelles et les infections (VIH, VHC, VHB).(91)

Anémie de l'insuffisance rénale chronique

2. Les agents stimulant de l'érythropoïèse

Les ASE regroupent les érythropoïétines de synthèse issues de la biotechnologie, cette classe de médicament comporte Les époétines alfa et bêta, très proches de l'EPO naturelle, ont comme inconvénient majeur la brièveté de leur demi-vie : entre huit et neuf heures. La darbépoétine alfa, actuellement commercialisée (Aranesp®), est une EPO enrichie de deux chaînes glycosylées. Sa demi-vie (25 heures) permet d'espacer les injections à une fois/semaine. Le continuous erythropoietin receptor activator (CERA) est une EPO sur laquelle est branché un polymère de méthoxypolyéthylène glycol. Sa demi-vie de 130 heures, devrait permettre une injection toutes les deux à trois semaines.(92)

Ces ASE sont recommandées chez les patients insuffisants rénaux chroniques dont le taux d'Hb est inférieur à 11 g/dl, mesuré deux fois à au moins deux semaines d'intervalle. En pré-dialyse, en dialyse péritonéale et chez les transplantés, la voie sous-cutanée est préférable. En hémodialyse, la voie intraveineuse est souhaitable pour plus de confort et de maniabilité .(93)

L'ensemble des recommandations des sociétés savantes nationales et internationales préconise une cible d'Hb comprise entre 11 g/dl et 12 g/dl chez les patients IRC sous ASE, qu'ils soient dialysés ou non. Les doses nécessaires pour atteindre ces niveaux varient beaucoup d'un patient à l'autre. En règle générale, les patients reçoivent des doses variant entre 2000 et 4000 unités une à trois fois par semaine. Il est rare qu'on excède une dose de 30 000 unités par semaine (la dose maximale recommandée est de 300 U/kg pour le traitement de l'anémie chez un patient atteint d'IRC). Au-delà de cette valeur, on parle de résistance à l'EPO.(90) qui se manifeste par une anémie qui persiste en dépit de doses adéquates d'ASE ou par la nécessité d'utiliser des doses élevées d'ASE pour atteindre les taux d'Hb cibles recommandés .Ce phénomène semble associé à une mortalité plus élevée et dans certains cas, il peut même se révéler dangereux d'augmenter la posologie des ASE du fait du risque thrombo-embolique et hypertensif. C'est pourquoi, il est indispensable de rechercher les causes de résistance et de corriger les autres causes d'anémie avant de modifier le traitement par ASE.(94)

3. Supplémentation en fer

La carence en fer joue un rôle très important dans la physiopathologie de l'anémie rénale. La correction d'un déficit martial chez les patients en IRC est capitale afin de corriger l'anémie et d'optimiser le traitement par les ASE.(91)

Il existe deux types de préparations de fer, les fers per os et les complexes injectables de fer.

Les fers per os présentent deux inconvénients, une mauvaise tolérance digestive (même si c'est sans danger) et ils sont inefficaces pour maintenir l'équilibre en fer en cas de traitement de l'anémie par des ASE et notamment chez le patient hémodialysé chronique. Ces inconvénients semblent être dus à la mauvaise observance lors de son utilisation.

Les complexes injectables de fer contiennent les atomes de fer inclus dans une structure chimique, un polynucléaire d'hydroxyde ferrique, complexé à un ligand. La différence entre ces produits repose donc sur le complexe et non pas sur l'atome de fer, expliquant ainsi que ces produits ne soient pas équivalents en termes d'efficacité et de tolérance.

Plusieurs complexes injectables de fer sont disponibles. Il existe les fer-saccharoses avec le Fer Actavis® (hydroxyde ferrique-saccharose, Actavis), le Fer Mylan® (complexe hydroxyde ferrique-saccharose, Mylan), le Fer Sandoz® (hydroxyde ferrique-saccharose, Sandoz) et le Vénofer® (complexe d'hydroxyde ferriquesaccharose, Vifor Pharma). De plus, le fer-dextran avec le Ferrisat® (complexe d'hydroxyde ferrique et de dextran, HAC Pharma) et plus récemment le Ferinject® (carboxymaltose ferrique, Vifor Pharma) sont également disponibles.(95)

Anémie de l'insuffisance rénale chronique

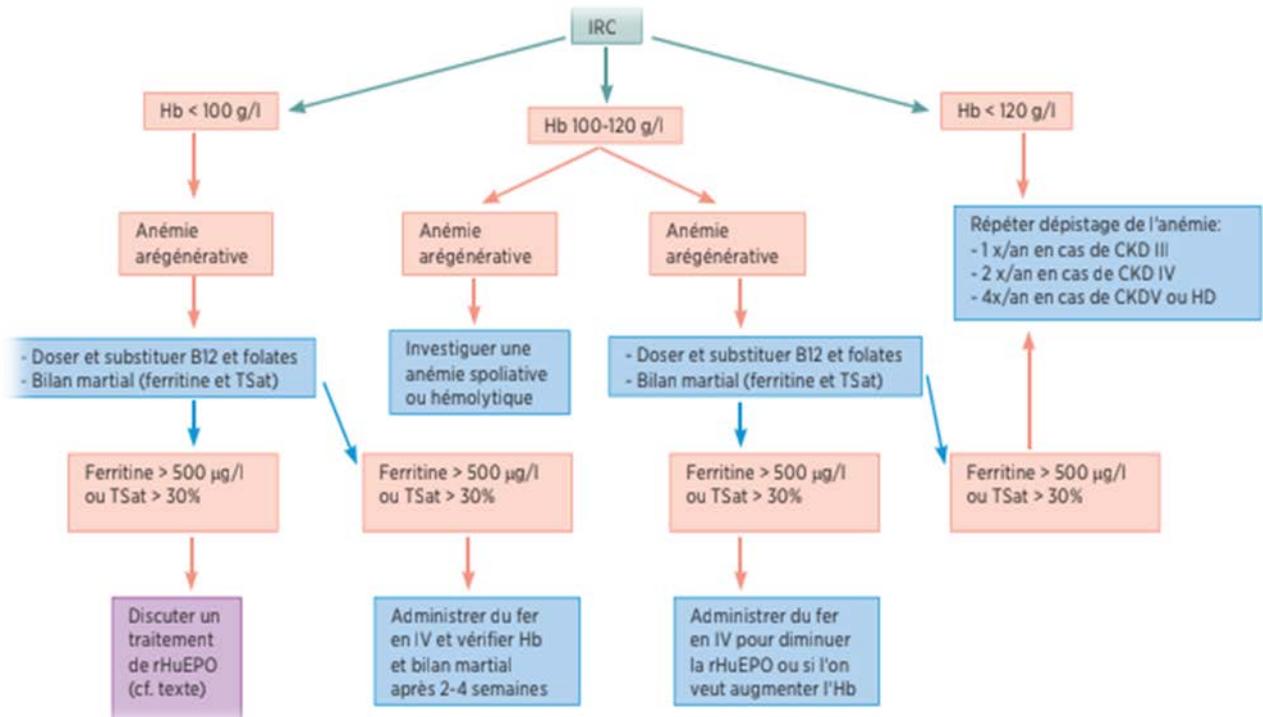


Figure n°24 : Prise en charge de l'anémie rénale (96)

Thyréostimuline (TSH)

La TSH est une protéine hétérodimérique ($\alpha\beta$) fortement glycosylée avec une sous-unité α commune à la famille des hormones glycoprotéiques. Elle est produite par les cellules thyrotropes de l'antéhypophyse. Elle stimule toutes les étapes de l'hormonosynthèse thyroïdienne et à concentration élevée, provoque une hyperplasie de la glande.(97)

les cellules thyrotropes de l'antéhypophyse sont extrêmement sensibles au rétrocontrôle par les hormones thyroïdiennes, au point que les taux de TSH sont corrélés avec ceux de T4 circulante : une réduction de moitié de la T4 libre multiplie par 100 la concentration de TSH.(98)

Si la T4 libre sérique reflète l'activité sécrétoire de la glande thyroïde, la TSH constitue un indicateur des effets biologiques des hormones circulantes. Ces 2 paramètres apportent des informations complémentaires sur la normalité de la glande et de sa fonction, mais la TSH est l'indicateur le plus sensible pour évaluer un dysfonctionnement thyroïdien car une variation minimale de la T4 libre provoque une réponse très amplifiée de la TSH(97)

Les concentrations de TSH varient au cours du nyctémère, cependant elles sont relativement stables pendant les horaires des services de consultation. Les valeurs de référence admises sont de 0,4 à 4 mUI/L pour les sujets ambulatoires. Des études cliniques récentes ont montré la variabilité de la norme supérieure de ce dosage en fonction de nombreux paramètres comme le BMI (body mass index), la présence d'anticorps antithyroperoxydase, le diabète, l'hypertension, les taux de lipides, les facteurs de risque cardio-vasculaire....et la méthode de dosage. Pour les patients hospitalisés (pour lesquels l'état d'équilibre de l'axe hypothalamo-hypophysaire peut ne pas être respecté), les valeurs normales de TSH sont plus larges, comprises entre 0,05 et 10 mUI/L.(98)

Le dysfonctionnement thyroïdien (DT) ou «dysthyroïdie» est défini sur la base des dosages biologiques en raison du manque de spécificité des signes cliniques et des symptômes.

Anémie de l'insuffisance rénale chronique

1. Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie primaire peut être définie comme un excès d'hormones thyroïdiennes (T3 et T4), lié à une production trop importante, à une libération excessive, ou d'origine exogène (tableau 1). Le plus fréquemment, il y a diminution de la TSH par *feedback* négatif de la T4. L'hyperthyroïdie secondaire, d'origine hypophysaire, est exceptionnelle. L'hyperthyroïdie infraclinique est définie par une diminution de la TSH et des valeurs normales de T3 et T4, parfois à la limite supérieure de la norme. Dans ce cas, des symptômes et signes cliniques aspécifiques peuvent parfois être notés. Dans certaines situations, par exemple en cas de maladie aiguë, de dénutrition ou suite à l'administration de certains médicaments (corticostéroïdes, amiodarone), des modifications transitoires des tests thyroïdiens sont souvent présentes. La TSH peut être abaissée, faisant croire à tort à une hyperthyroïdie, avec des valeurs de T3 et T4 normales, ou alors la T3 peut être très abaissée

2. Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie primaire correspond à une diminution du taux de T4 et se traduit par une élévation de la TSH par diminution du *feedback* négatif de la T4 sur l'hypophyse (tableau 2). Habituellement les valeurs excèdent 10 mU/l. L'exception est l'hypothyroïdie secondaire ou tertiaire, situations exceptionnelles en dehors de pathologies hypophysaires connues, où la TSH et la T4 sont abaissées. L'hypothyroïdie infraclinique est caractérisée par une augmentation modérée de la TSH à 3,5-20 mU/l et une T4 libre dans la norme. Le risque de progression vers une hypothyroïdie franche est plus rapide en présence d'anticorps antithyroperoxydase (AC antiTPO) (4,3%/an) qu'en l'absence d'AC antiTPO (2,3%/an). Dans certaines situations cliniques avec exposition à de l'iode (injection de produit de contraste iodé, désinfection cutanée prolongée), une augmentation modérée et transitoire de la TSH peut se voir et reflète le blocage de la sécrétion des hormones par la thyroïde lié à la surcharge iodée(99)

Anémie de l'insuffisance rénale chronique

Anémie des dysthyroïdies

L'action des hormones thyroïdiennes touche tous les tissus de l'organisme, leurs effets en sont multiples.

A côté de l'érythropoïétine et des facteurs de croissance hématopoïétique, ces hormones interviennent dans l'érythropoïèse. Elles augmentent également la concentration érythrocytaire de 2,3-diphosphoglycérate, qui améliore l'apport d'oxygène aux tissus : fonction majeure de l'érythrocyte.

L'action normale des hormones thyroïdiennes sur l'érythropoïèse est perturbée lors des dysthyroïdies.

En effet, l'hyperthyroïdie s'accompagne fréquemment de pseudo polyglobulie et de microcytose, alors que l'anémie est de découverte rare.

Dans l'hypothyroïdie et en l'absence d'hormones thyroïdiennes, on trouve fréquemment une anémie normocytaire, mais peut aussi être hypochrome microcytaire, macrocytaire ou isolement une macrocytose. L'anémie de l'hypothyroïdie est principalement due à une baisse de l'érythropoïétine et du 2,3-diphosphoglycérate érythrocytaire, en rapport avec le ralentissement général du métabolisme. (100)

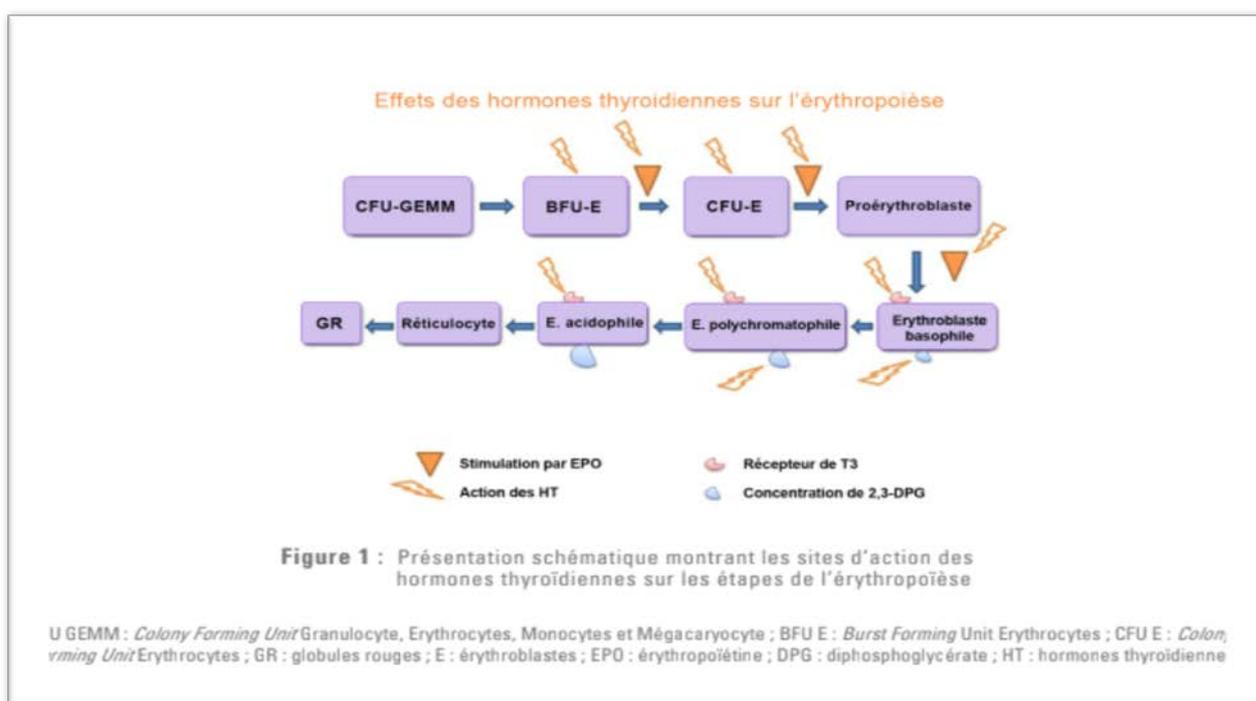


Figure n°25 : Présentation schématique montrant les sites d'action des hormones thyroïdiennes sur les étapes de l'érythropoïèse (100)

PARTIE PRATIQUE

Problématique

L'anémie représente un problème majeur de santé publique du fait des conséquences biologiques et socio-économiques qu'elle engendre. Elle est rencontrée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique (IRC), surtout dans les stades les plus avancés. Les perturbations du bilan biologique rencontrées au cours de cette maladie sont fréquentes et difficiles à gérer notamment l'anémie dont la cause principale est le déficit en érythropoïétine (EPO) endogène et le fer sérique mais d'autres étiologies sont possibles.

De ce fait, on s'est proposé de réaliser notre étude afin d'évaluer le bilan biologique de l'anémie chez les hémodialysés par le dosage de différents paramètres à savoir la ferritine, l'acide folique, Vit B12 et la TSH au niveau du service de néphrologie du CHU Tlemcen.

Objectif de l'étude

L'objectif de notre travail est d'étudier le statut de l'anémie chez les insuffisants rénaux au stade terminal hémodialysés.

But de l'étude

Le but de notre travail est de décrire les variations sériques de la ferritine, Vit B12, Acide folique et de la TSH afin de contribuer à une meilleure prise en charge de l'anémie chez les hémodialysés.

Matériels et méthodes

1. Type, période et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive transversale qui s'étend sur une période de 9 mois allant du mois de septembre 2019 au mois de mai 2020. Cette étude s'est déroulée au niveau du service de biochimie en collaboration avec le service de néphrologie du centre hospitalo-universitaire Dr. Tidjani Damardji – Tlemcen.

2. Population étudiée

Notre étude a concerné 101 patients bénéficiant d'une épuration extra rénale chronique (hémodialyse) ; réalisée 3 fois par semaine avec une durée moyenne de 3 à 4h par séance.

a. Critère d'inclusion

Les patients :

- hémodialysé chronique depuis au moins 3 mois.
- de sexe confondu.

b. Critère d'exclusion

Les patients :

- subissant une dialyse péritonéale.
- qui présentent une insuffisance rénale chronique avant le stade terminale.
- n'ayant pas donné leurs accords pour l'étude.

3. Recueil des données

Le recueil des données a été établi par un questionnaire rapporté sur une fiche individualisé dont un exemplaire est porté à l'annexe.

Certaines informations ont été complétées à partir des dossiers médicaux de suivi.

Phase pré-analytique

1. Le recueil des échantillons

Les prélèvements sanguins ont été réalisé au niveau de la fistule artério-veineuse, avant le branchement du patient au dialyseur.

Le sang est recueilli dans deux tubes :

- Le tube EDTA pour la numération de la formule sanguine (FNS), réalisée au niveau du laboratoire de néphrologie.
- Le tube hépariné est acheminé rapidement au service de biochimie pour le dosage des paramètres suivants (acidefolique, ferritine, vit B12 et TSH).

Pour assurer la traçabilité des résultats, chaque tube est identifié en inscrivant le nom, prénom, numéro d'enregistrement ainsi que le paramètre à doser pour chaque patient.

Matériels et méthodes

2. Centrifugation

Les tubes ont été centrifugés à une vitesse de 4000 tours /mn pendant une durée de 5 minutes puis les plasmas ont été décantés séparément, à l'aide d'une micropipette, dans des godets réactionnels pour la phase du dosage.

Les différentes manipulations sont regroupées dans les figures suivantes :



Figure n°26 : les étapes de centrifugation



Figure n°27 : Centrifugeuse HuMax 14K®

3. Les méthodes de dosage des paramètres étudiées



Figure n°28 :Automate SIEMENS Immulite ®

a. Dosage de la vitamine B12

Principe du dosage

La technique automatisée sur l'analyseur Immulite 2000 est une technique par compétition en phase solide avec une révélation par chimiluminescence enzymatique. Cette technique se déroule en deux étapes :

La première étape consiste à séparer la vitamine B12 de ses protéines « acceptrices » et à la transformer en cyanocobalamine par prétraitement de l'échantillon en milieu alcalin, en présence de dithiothréitol DDT et de cyanure de potassium KCN dans un tube à essai ne contenant aucune bille.

La seconde étape correspond au dosage immunologique par compétition. Au terme de 30 minutes d'incubation, l'échantillon traité est transféré dans un second tube de réaction contenant une bille de polystyrène revêtue de vitamine B12 et un facteur intrinsèque de porc (FI).

Matériels et méthodes

Lors des 30 minutes d'incubation suivantes, la vitamine B12 présente dans l'échantillon entre en compétition avec la vitamine B12 fixée sur la bille pour se lier avec le facteur intrinsèque de porc. L'anticorps anti FI de porc marqué à la phosphatase alcaline est ensuite introduit et se lie à n'importe quel FI de porc qui est immobilisé sur la bille revêtue de vitamine B12, au cours des 30 dernières minutes d'incubation. Le conjugué enzymatique non-lié est éliminé par un lavage accompagné de centrifugation. Le substrat chimiluminescent est alors ajouté. La quantité de lumière émise est donc inversement proportionnelle à la concentration de vitamine B12 présente dans l'échantillon.

b. Dosage de l'acide folique

Principe du dosage

Le dosage de l'acide folique se fait en deux étapes :

La première étape consiste en un traitement de l'échantillon clinique de sérum, de plasma ou de sang total additionné d'acide ascorbique (pour la mesure du folate des globules rouges). L'échantillon, de même que l'acide folique marqué avec le ligand, est tout d'abord traité par le dithiothréitol (DTT) dans un tube à essai ne contenant aucune bille, puis avec de la soude/ du cyanure de potassium (NaOH/ KCN).

La seconde étape correspond au dosage immunologique par compétition proprement dit. Elle nécessite deux cycles : un premier cycle de compétition immunologique et un deuxième cycle de révélation. L'échantillon traité est transféré dans un second tube à réaction contenant une bille de polystyrène revêtue d'anticorps murin anti-protéine porteuse de folate et de protéine porteuse du folate (FBP). Au cours des 30 minutes d'incubation, l'acide folique libéré par les protéines porteuses présentes dans l'échantillon entre en compétition avec l'acide folique marqué avec le ligand pour les sites de liaison de la FBP. La bille est lavée et de l'anti-ligand marqué à la phosphatase alcaline est ajouté. Lors de la dernière incubation de 30 minutes, l'antiligand marqué à la phosphatase alcaline se lie au folate marqué avec le ligand qui a réagi avec la bille au cours de la première incubation. Le conjugué enzymatique non lié est éliminé par un lavage accompagné de centrifugation. Comme pour la vitamine B12, le substrat chimiluminescent est ajouté. La quantité de lumière émise est inversement proportionnelle à la concentration en folates présente dans l'échantillon.

c. Dosage de la TSH

IMMULITE 2000 TSH 3ème Génération est un dosage chimiluminescent immunométrique en phase solide de type sandwich.

Principe du dosage

Le sérum des patients est incubé avec un excès d'anticorps anti-TSH marqués à la phosphatase alcaline. Un second anticorps anti-TSH couplé à des particules magnétique est ajouté et prend en sandwich le complexe anticorps marqué –TSH. La séparation de ce complexe des formes non liés se fait par séparation magnétique et lavage successif. L'automate dispense des réactifs pour initier la réaction de chimiluminescence. Le signal obtenu et mesuré par l'appareil est directement proportionnel à la quantité de TSH présente initialement dans l'échantillon.

d. Dosage de la ferritine

C'est un test chimiluminescent immunométrique, en deux étapes, en phase solide sur l'analyseur de type IMMULITE 2000, permettant le dosage quantitatif in vitro de la ferritine dans le sérum humain et qui a le même principe que celui du dosage de la TSH déjà cité.

Les valeurs de référence

Les valeurs de référence (valeurs normales) des paramètres sériques biochimiques et hormonologiques ainsi que les paramètres hématologiques chez les sujets insuffisants rénaux chroniques hémodialysés sont indiquées dans la liste ci-dessous :

- Acide folique sérique : 3-17 ng/ml (6-39 nmol/l)
- Vitamine B12 : 193-982 pg/ml(142-725pmol/l)
- TSH : 0.4-4 μ UI / ml
- Ferritine : 500-800 ng/ml (Selon les recommandations KDIGO 2012)
- Chaque laboratoire a ses propres valeurs de référence

Matériels et méthodes

Analyse statistique

L'ensemble des données collectées ont été saisies et traitées par les logiciels World 2010 et le logiciel informatisé SPSS version 23 pour son efficacité à faire des croisements de différentes variables du questionnaire.

Certains résultats ont été exploités sur le logiciel Excel 2010 afin de réaliser des graphiques.

Cette analyse a été validée au niveau du service d'épidémiologie du CHU Tlemcen.

Aspect éthique

Notre étude a été réalisée après autorisation du chef de service de Néphrologie du CHU de Tlemcen, ainsi que l'accord des patients par un consentement verbal.

La confidentialité des résultats a été respectée.

Résultats

1. Données épidémiologiques

❖ Répartition de la population selon les tranches d'âge

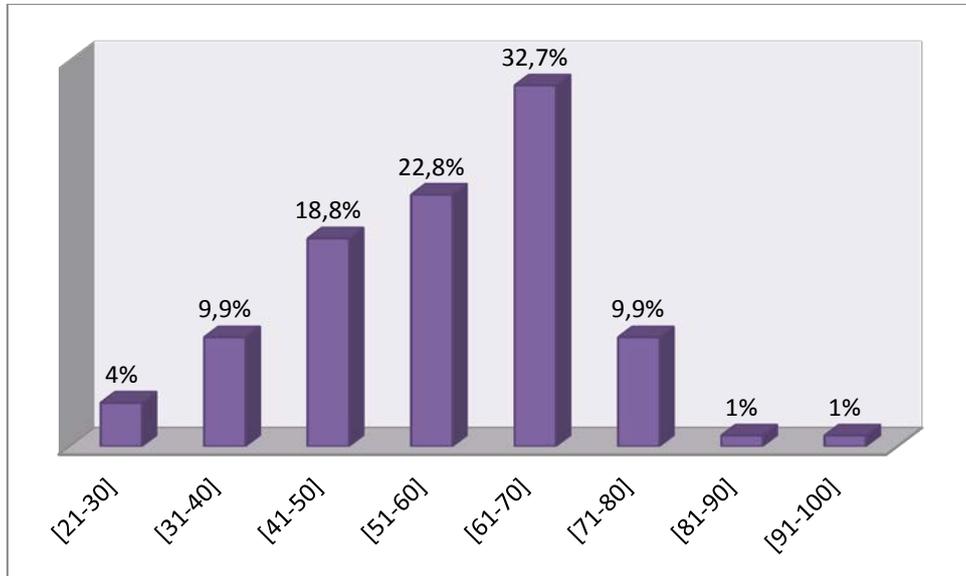


Figure n°29 : Répartition de la population selon les tranches d'âge

Les patients ont été répartis en tranche d'âge de 10 ans.

L'âge moyen était de 57 ans avec des extrêmes allant de 21 à 94 ans.

La tranche d'âge la plus touchée comme figuré sur le graphique se situe entre [61-70] avec un pourcentage de 32.7 % ; par contre on remarque un taux plus bas chez les patients les plus âgés ainsi que les sujets jeunes avec un pourcentage de 1% et 4 % respectivement.

Résultats et discussion

❖ Répartition de la population selon le sexe

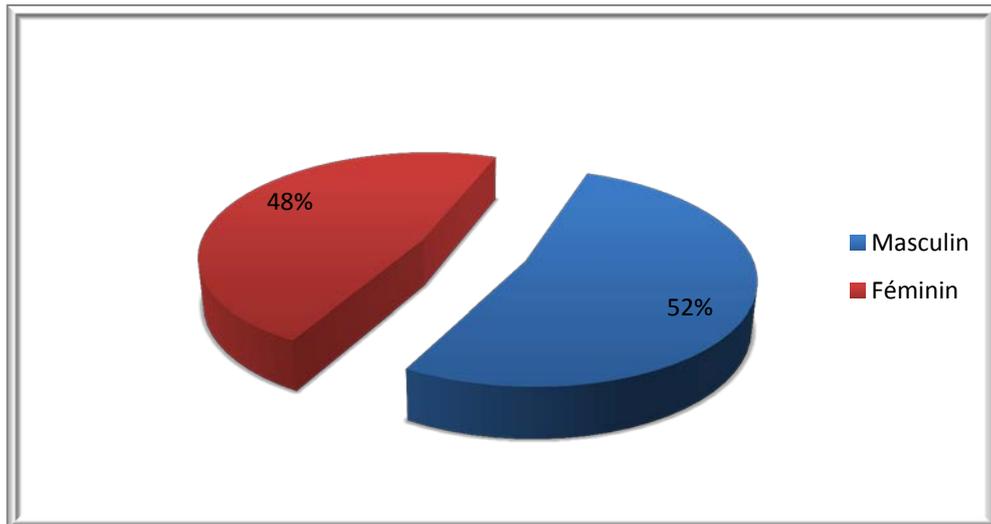


Figure n°30 : Répartition de la population selon le sexe

On note une prédominance masculine : 52 % de sexe masculin (53 patients) et 48 % de sexe féminin (48 patients) ; avec un sexe ratio [H/F]=1.08

❖ Répartition des hémodialysés en fonction de l'origine

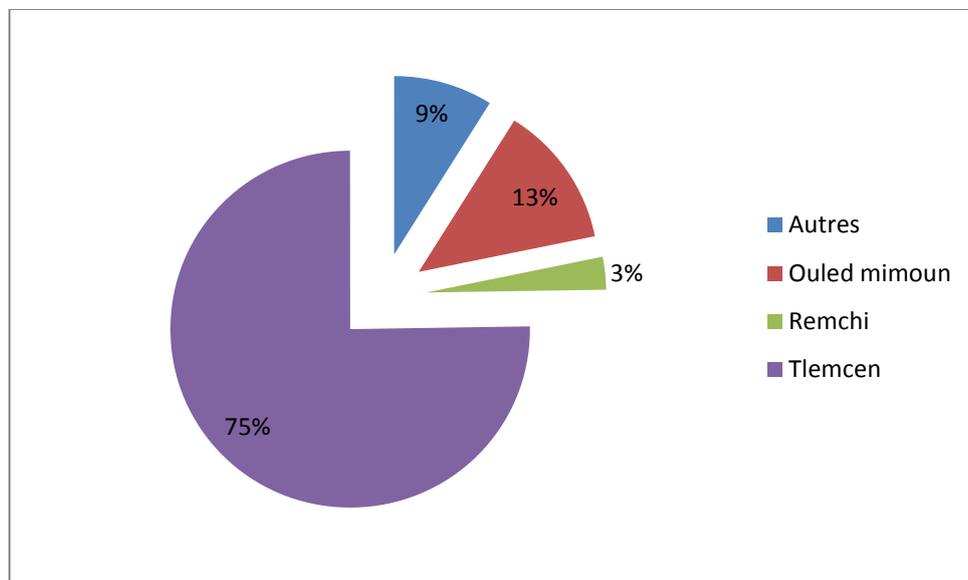


Figure n°31 : Répartition de la population en fonction de l'origine

On remarque que la majorité des patients résident à Tlemcen, représentant un taux de 75 %.

❖ Répartition des hémodialysés selon la profession

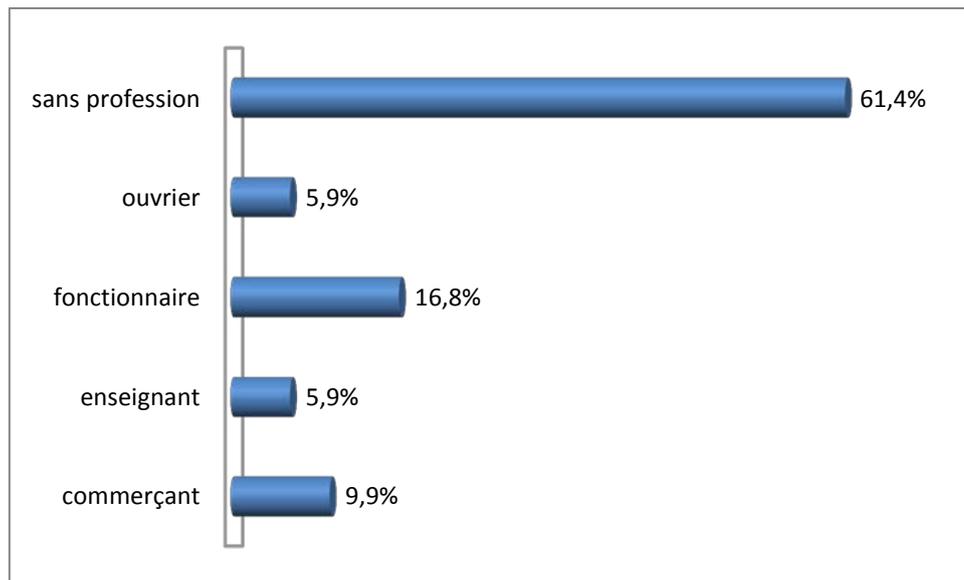


Figure n°32 : Répartition de la population selon la profession

Afin de déterminer les conditions socioéconomiques nous avons réparti les patients selon la profession dont les « sans profession » représentent le pourcentage le plus élevé (61.4%).

Résultats et discussion

2. Données cliniques

❖ Répartition des hémodialysés selon leurs antécédents médicaux

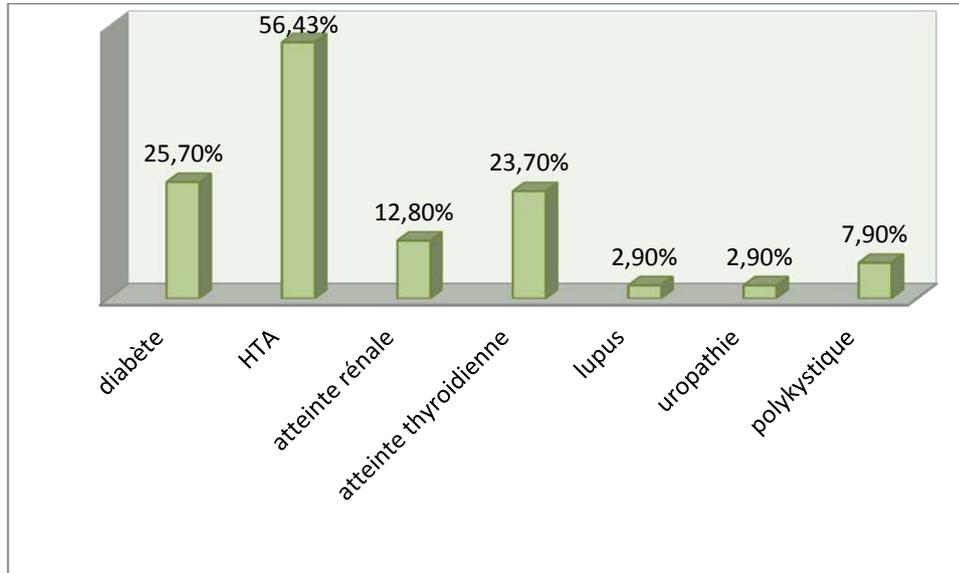


Figure n°34 : Répartition des hémodialysés selon les antécédents médicaux

On constate que la majorité des patients avaient des antécédents personnels d'HTA (56.43 %), suivi de diabète (25.7%). D'autres antécédents médicaux présentent des taux moindres à savoir : les atteintes thyroïdiennes (23.7 %), atteinte rénale (12.8%), syndrome polykystique rénal (7.9%), lupus (2.9%) et uropathie (2.9%).

Résultats et discussion

❖ Répartition des hémodialysés selon la période de dialyse

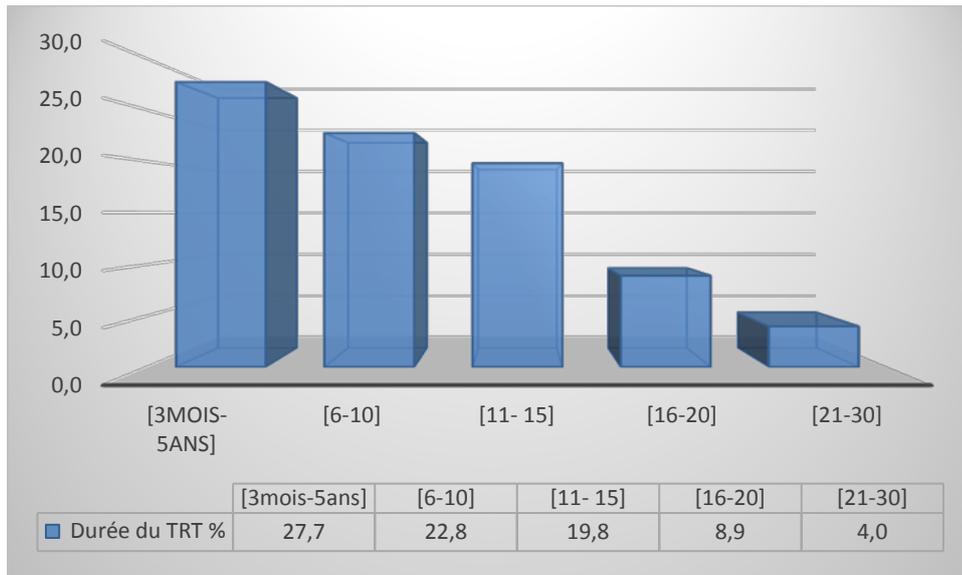


Figure n°35 : Répartition des hémodialysés selon la durée de dialyse

27,7% des patients de notre population ont une durée d'hémodialyse qui date de moins de 5 ans, 22,8% ont une durée de 6 à 10 ans, 19,2% de 11 à 15 ans, 8,9% de 16 à 20 ans et 4% des patients ont une durée qui date de plus de 20 ans.

3. Données biologiques

❖ Répartition de la population selon le taux d'Hb

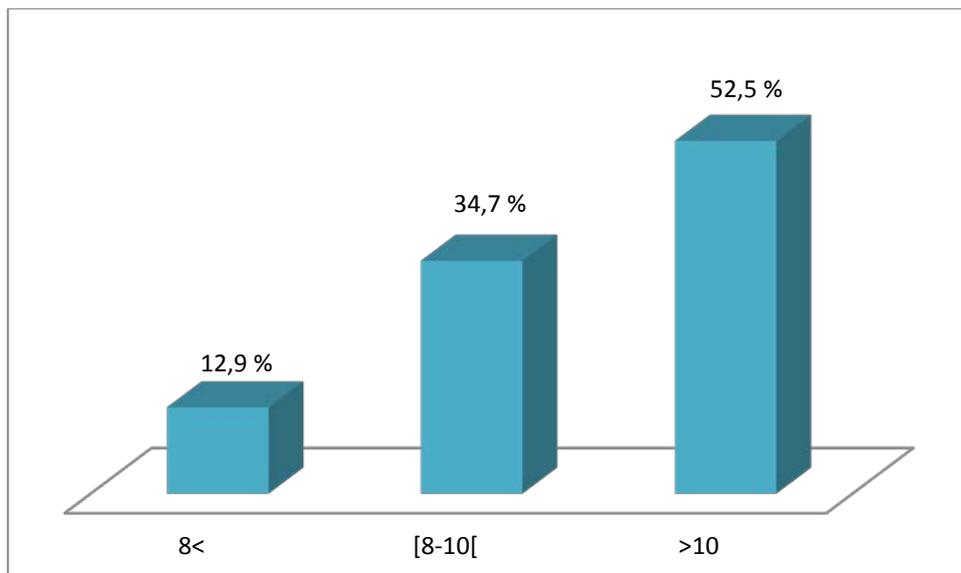


Figure n°36 : Répartition de la population selon le taux d'Hb

Résultats et discussion

Dans notre étude, 52.5% des patients avaient un taux d'Hb >10 g/dl, 34.7% avaient un taux d'Hb compris entre 8 et 10 g/dl et 12.9% avaient un taux < 8g/dl.

❖ Répartition de la population selon le type d'anémie

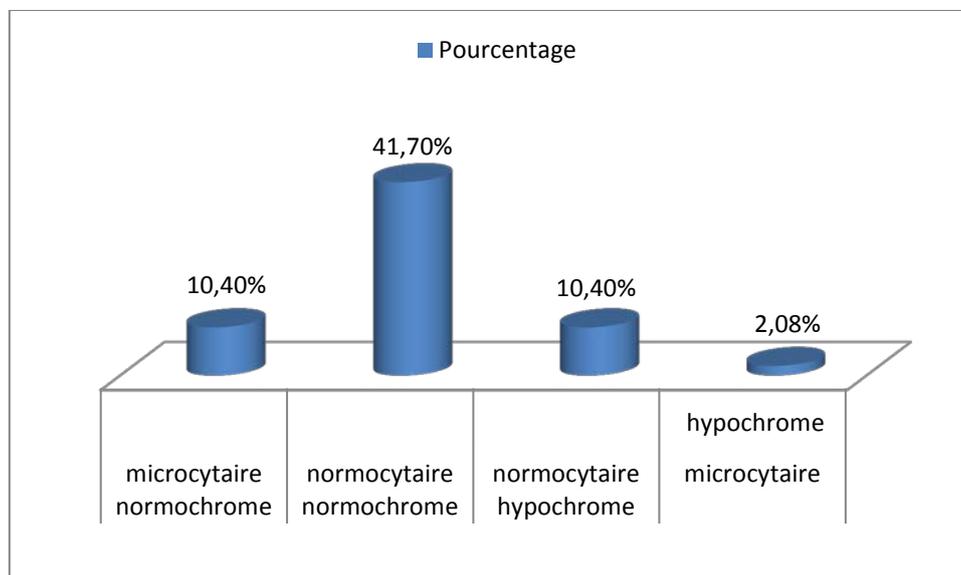


Figure n°37 : Répartition de la population selon le type d'anémie

On remarque que l'anémie normocytaire normochrome est la plus fréquente (41.7%) parcontre l'anémie microcytaire hypochrome ne représente que 2.08% de la population étudié.

❖ Répartition des hémodialysés selon le taux de la TSH

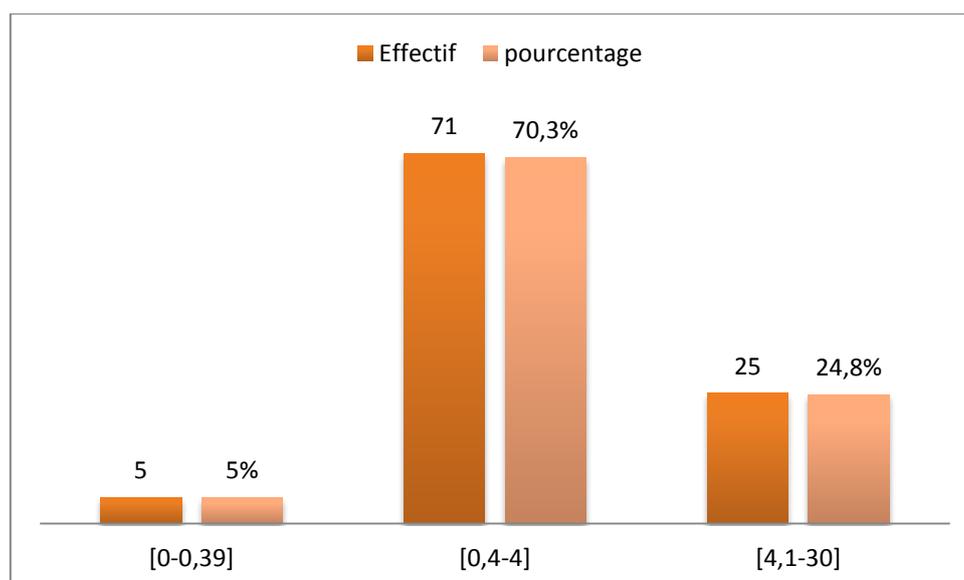


Figure n°38 : Répartition de la population selon le taux de la TSH

Résultats et discussion

On constate que 70.3% des patients avaient un taux normal de TSH, alors que 25% avaient un taux de TSH élevé et 5% patients avaient un taux de TSH bas.

❖ Répartition des hémodialysés selon le taux de ferritine

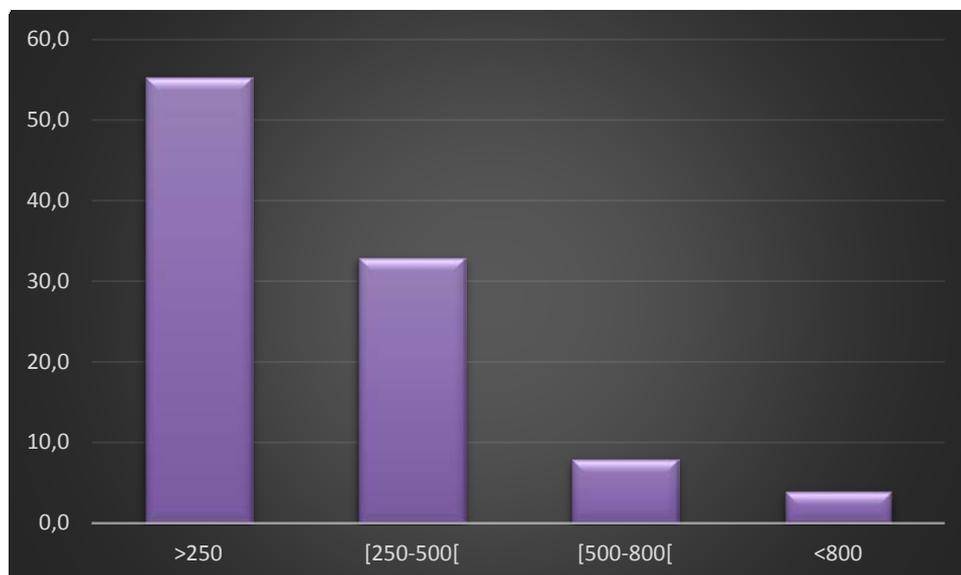


Figure n°39 : Répartition des hémodialysés selon le taux de ferritine

On remarque que 55,3 % des patients avaient un taux de ferritine bas, 32,9% avaient un taux compris entre 250 et 500 , 3,9 % avaient un taux élevé de ferritine et seulement 7,9 % des patients avaient une ferritinémie normale.

❖ Répartition des hémodialysés selon le taux de la vitamine B12

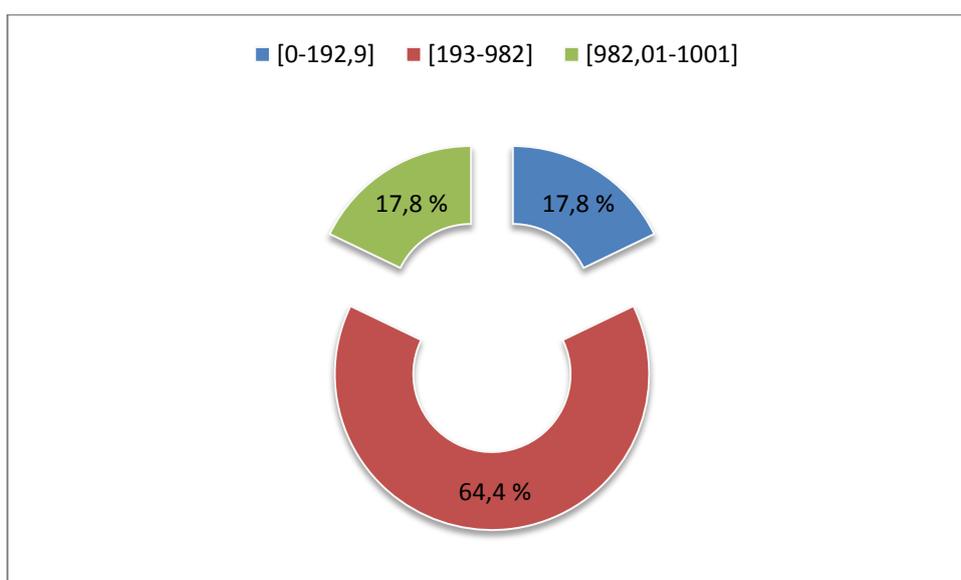


Figure n°40 : Répartition des hémodialysés selon le taux de la vit B12

Résultats et discussion

64.4% avaient un taux de vitamine B12 normal, 17.8% représentaient un taux bas, 17.8% également représentaient un taux élevé de la vitamine B12.

❖ Répartition des hémodialysés selon le taux de l'acide folique

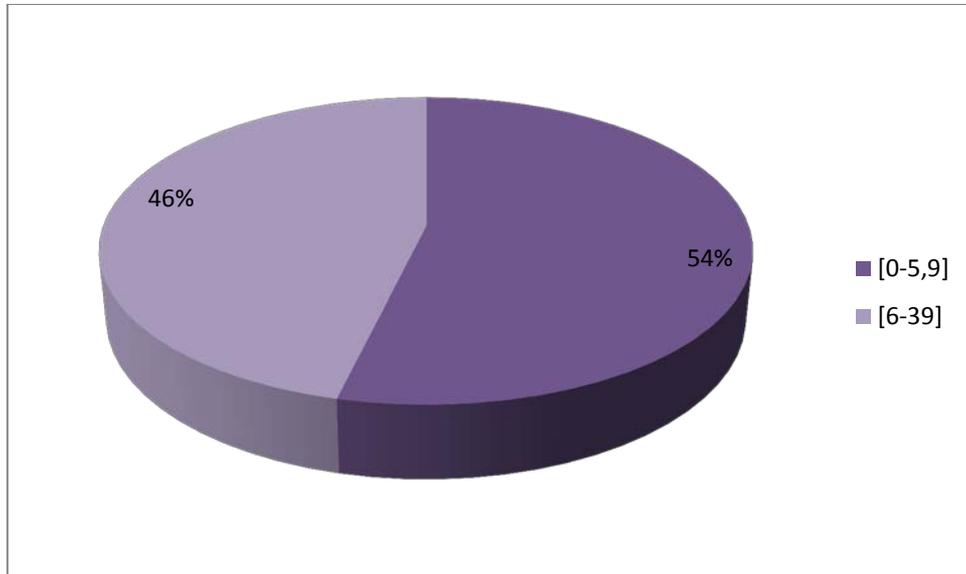


Figure n°41 : Répartition des hémodialysés selon le taux de l'acide folique

Parmi les 80 patients, on remarque que 54 % ont un taux d'acide folique bas et 46 % ont un taux normal.

❖ Répartition des patients anémiques selon le taux de TSH

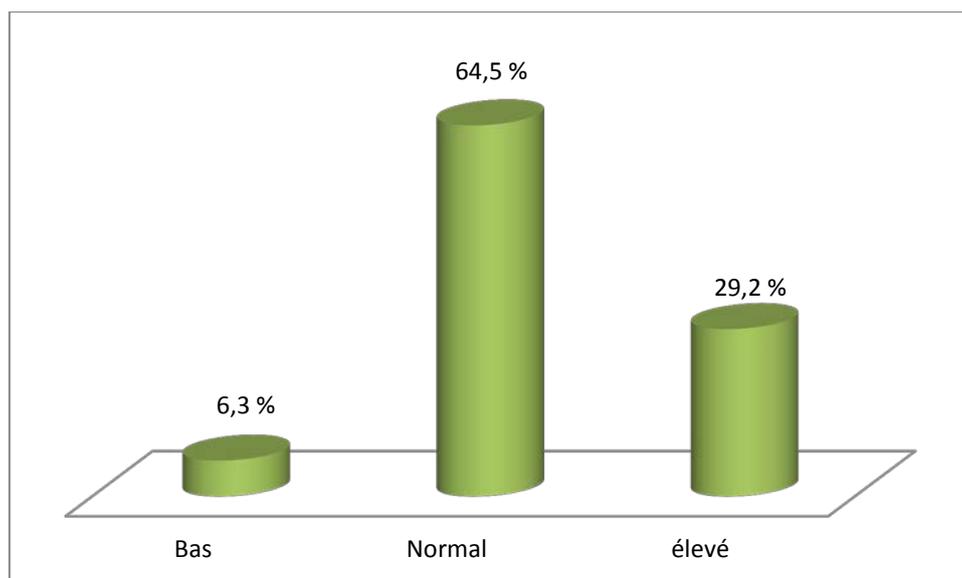


Figure n°42 : Répartition des patients anémiques selon le taux de TSH

Résultats et discussion

Parmi les 48 patients ayant un taux d'HB < 10, on remarque que 64.5% ont un taux de TSH normal, 29.2% ont un taux élevé et 6.3% ont un taux de TSH bas.

❖ Répartition des patients anémiques selon le taux de vit B12 et l'acide folique

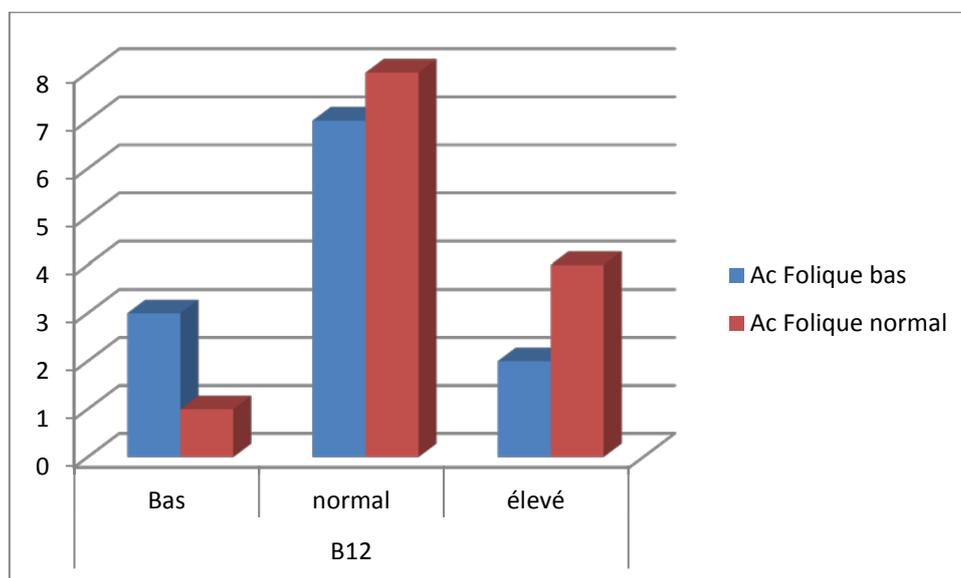


Figure n°43 : Répartition des patients anémiques selon le taux de vit B12 et l'acide folique

Parmi les patients anémiques ayant un taux de TSH normal, on peut constater que la majorité avait un taux d'acide folique et de vit B12 normal.

❖ Répartition des patients anémiques selon le taux de ferritine

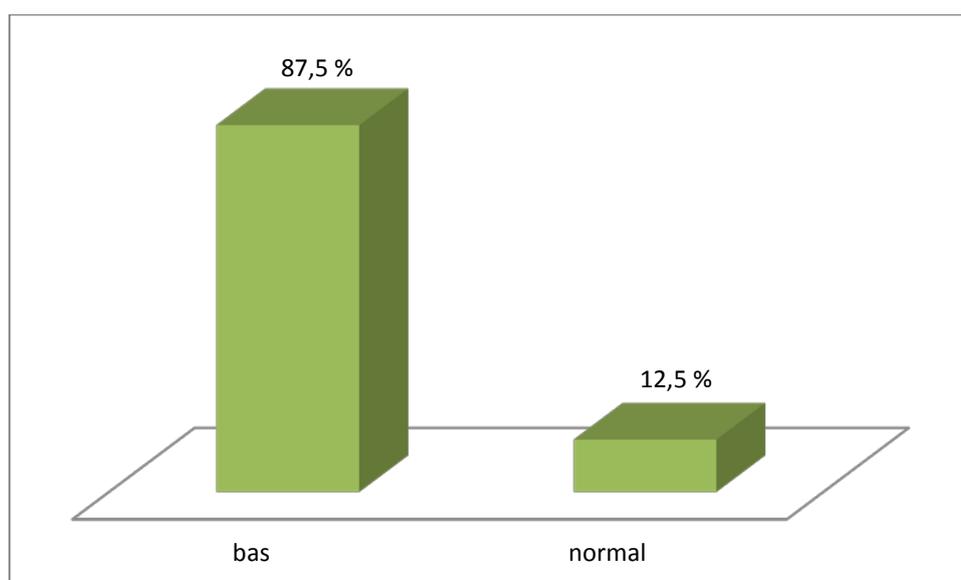


Figure n°44 : Répartition des patients anémiques selon le taux de ferritine

Résultats et discussion

87.5% des patients qui présentaient une anémie et un taux normal des paramètres déjà cité, avaient une ferritinémie basse. 12.5% avaient un taux normal de ferritine.

Discussion

1. En fonction de l'âge

L'âge moyen de nos patients est de 57 ans, avec des extrêmes allant de 21 à 94 ans. L'insuffisance rénale chronique touche beaucoup plus les patients âgés de 61 à 70 ans avec un pourcentage de 32.7%. Elle est moins importante chez les sujets jeunes 4% et atteint sa fréquence minimale chez les patients les plus âgés 1%.

Des résultats comparables ont été rapportés par d'autres études faites au Maroc, notamment celle du docteur AMRANI HANNOUDI Zoubida (CHU DE Fès) où l'âge moyen est de 55 ans et celle retrouvée à Rabat en 2016 qui rapportait un âge moyen de 60 ans avec une prédominance des patients âgés plus de 64 ans.(101)

Une autre étude réalisée dans la région de Sfax (Tunisie) a trouvé un âge moyen de 58 ans avec des extrêmes allant de 10 à 100 ans.(102)

Ces résultats contrastent avec ceux trouvés en Afrique où les patients insuffisants rénaux chroniques africains sont des adultes jeunes : l'âge moyen au Mali est autour des quarantaine.(103-105)

Cependant en occident elle atteint surtout les sujets âgés ; une étude réalisée au CHU de Nancy (France) a trouvé un âge moyen de 76 ans.(106)

La découverte de la maladie à un âge avancé chez nous serait elle due à un retard de consultation de la part de nos patients, ou à une évolution lente et insidieuse de la maladie qui ne devient symptomatique qu'à un âge avancé. Le jeune âge des patients en Afrique est le reflet de la jeunesse de la population africaine. Cependant l'âge très avancé dans les études européennes reflète le vieillissement de la population.

2. En fonction du sexe

Les patients du sexe masculin prédominaient avec 52 % pour un sex-ratio (H/F)=1.08

Cette prédominance du sexe masculin a été confirmée par la plus part des études réalisées à savoir : l'étude faite par Mlle Djenaba Maiga, au service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du point G (62.5%)(9), l'étude de Mr RAKOTOZAFY Robson Marius au CHU HJRB ANTANANARIVO Madagascar (54.84%)(107)

Résultats et discussion

Une étude antérieure réalisée par Mr DENNAI Yassine à Fès(Maroc) en 2012 a prouvé une prédominance masculine de 52.1 % avec un sex-ratio de 1.09(14)

Cette inégalité de sexe face à l'IRC terminale pourrait s'expliquer par l'accumulation plus de facteur de risque chez l'homme tel que le tabagisme qui joue un rôle néfaste sur la vitesse de progression de l'IRC, aussi cette différence pourraient être due à l'influence des hormones males.

3. En fonction de la profession

Afin de déterminer les conditions socio-économiques ,nous avons réparti notre population selon la profession ,on a trouvé dans notre étude que la majeure partie de nos patients n'avaient pas de profession avec un pourcentage de 61,4 % conformément à l'étude réalisée au niveau de faculté de sciences –Boumerdes dont le pourcentage était de 66,67 % des hémodialysés sans profession .(108)

Contrairement aux résultats trouvés par Mr Professor Cécile Vigneau dont il a trouvé que la perte de profession était de 43,33 % dans un délai moyen de 27 mois après la première séance de la dialyse .(109)

4. Selon la période de dialyse

Dans notre étude la majeure partie de nos patients était hémodialysée pendant une durée de moins de 5 ans (27,7 %) avec une moyenne de 9,17 ans,ce qui est comparable avec l'étude réalisée par Mr. K. HASNI et M. EL HATTAOUI dont la moyenne de la durée de dialyse trouvée est de 7,05 ans .(110)

Contrairement aux résultats trouvés par Mr. Marouane JABRANE dont la durée moyenne de dialyse était 12,6 ans .(111)

5. En fonction des antécédents médicaux

Notre étude a mis en évidence une proportion élevée d'hypertension artérielle et de diabète avec respectivement 56.43% ,25.7%. Une autre étude réalisé au Benin a trouvé la même tendance avec un pourcentage de 77.4% pour les hypertendus et 11.6 % pour les diabétiques.(112)

Résultats et discussion

Ces deux derniers sont responsables de lésions des petites artères qui détruisent les glomérules rénaux et altèrent le fonctionnement des reins.

6. En fonction du taux d'Hb

Chez nos patients hémodialysés, la moyenne du taux d'Hb était de 9,89 g/l contrairement aux autres résultats : En France le taux moyen d'Hb était de 11,2g/dl, en Suède 11,2g/dl, en Norvège 11,9g/dl et en Suisse 11,7g/dl.

Le taux cible d'Hb n'a pas été atteint chez 47.6% des patients malgré l'utilisation des ASE ce qui révèle une mauvaise action des ASE sur l'érythropoïèse par manque d'exploration des autres éléments qui sont nécessaires à la synthèse des globules rouges (carence en fer, vitamine B12, l'acide folique).

7. En fonction du type d'anémie

L'anémie normocytaire normochrome est la plus fréquente dans notre étude et elle représente 41.7%.

Une étude réalisée au sein du service de néphrologie du CHU du point G en 2010 par Mr Moustapha ABDI IBRAHIM a trouvé des résultats similaires montrant une prédominance de l'anémie normochrome normocytaire dans 59.61% des cas.(113) Par contre une autre étude faite dans le même service en 2020 par Mme Awa Diallo montre une prédominance de l'anémie microcytaire hypochrome dans 50% des cas, normocytaire hypochrome dans 27% des cas, et normocytaire normochrome dans 23% des cas.(114)

L'anémie de l'IRC est due principalement à un déficit en EPO ou une diminution de la réponse à l'EPO, d'autres étiologies sont possibles comme les carences vitaminiques et martiales.

8. En fonction du taux de la TSH

Nous avons comparé nos résultats avec l'étude réalisée au niveau de l'hôpital de Marrakech où ils ont trouvé la moyenne de la TSH égale à 1,86 contrairement à la valeur trouvée dans notre série d'étude soit 3,07.

Résultats et discussion

Comparant aussi les résultats de répartition de notre population dont 70,3 % ayant un taux de TSH normal, 5 % ayant un TSH bas et 24,8 % ayant un taux élevé de la TSH qui correspond aux résultats de l'hôpital de Marrakech où ils ont trouvé une prédominance des patients ayant un taux normal soit 75 % , 4,7 % avec un TSH bas et 20,3 % ayant un TSH élevé .(115)

9. En fonction du taux de la Vit B12

Nous avons noté que 64.4% des patients avaient un taux de vitamine B12 normal, 17.8% représentaient un taux bas, 17.8% également représentaient un taux élevé de la vitamine B12.

Le taux sanguin de vitamine B12 ne reflétant pas le véritable stock fonctionnel, l'homocystéine et l'acide méthylmalonique (substrats de réactions catabolisées par la vitamine B12) permettent d'affiner le diagnostic.(116)

En effet, des résultats faussement normaux ont été notés chez 22-35% de sujets avec la maladie de Biermer dans l'étude de Carmel R. en 2012. D'où l'intérêt des dosages des 2 paramètres cités déjà, tous deux plus sensibles ou encore de la Holotranscobalamine (HoloTC) qui semble être le marqueur le plus fiable et qui pourrait être prochainement validée comme gold standard mais ne sont pas encore disponibles à notre niveau.

La carence fonctionnelle peut être exprimée par le déficit préexistant en vitamine B12 qui est plus fréquent chez l'insuffisant rénal chronique (IRC) (régime pauvre en protéines animales), et chez le dialysé (fuite de protéines hydrosolubles).

En pratique clinique, la définition suivante est actuellement la plus utilisée pour confirmer une carence en vitamine B12 :

Vitamine B12 sérique < 200 pg/ml + homocystéine sérique totale > 13µmol/l ou acide méthylmalonique > 0.8 µmol/l.(117)

10. En fonction du taux de l'acide folique

Nous avons noté que 54% des patients hémodialysés avaient un taux d'acide folique bas et 46% avaient un taux normal.

Une diminution de l'apport alimentaire de l'acide folique peut être la cause de ce déficit.

Une supplémentation en acide folique chez les patients anémiques dialysés recevant une nutrition adéquate n'a pas d'effet sur l'hémoglobinémie, hormis carence vrai.

11. En fonction du taux de la ferritine

Dans notre étude, la majorité des patients avait un taux de ferritine bas soit 82.7%, 9.9% des patients avaient un taux élevé et 7.4% avaient un taux normal de ferritine.

Contrairement aux résultats de l'étude de Mlle BAOUMOU DIALLO en 2010 au mali dont la ferritinémie était augmentée dans 56.7% des cas, normal (23.3%) et diminué dans 20% des cas.(104) Une autre étude réalisée au Benin en 2017 a également trouvé une hyperferritinémie dans 55.12% et une ferritinémie normal dans 44.88%.(112)

Cette déficience en fer chez les hémodialysés peut être due aux pertes de sang liées à la technique d'hémodialyse ; aggravées par des prélèvements sanguins de routine pour le suivi de l'état urémique, le transfert massif de fer aux cellules progénitrices érythroïdes pendant le traitement par ASE et d'une mobilisation insuffisante du fer à partir des sites de stockage due aux taux élevés d'hepcidine observés lors d'une IRCt

Conclusion

Conclusion

L'anémie est l'une des manifestations hématologiques résultant de l'insuffisance rénale chronique terminale.

Cette anémie rénale de type normochrome, normocytaire, arégénérative s'installe de façon progressive essentiellement par la diminution de la synthèse de l'EPO ou la présence des résistances pour cette molécule dont les principales causes sont : l'inflammation chronique chez les hémodialysés (présence des toxines urémiques), les infections, l'hyperparathyroïdie, le déficit en Vit B12, B9 et en fer (le matériel de l'érythropoïèse), l'intoxication à l'Aluminium, en cas d'utilisation des chélateurs de phosphore chez les hyperphosphatémies « Malox » qui est riche en AL, ou dans le cas d'une eau de dialyse contaminée par un excès d'Aluminium, en cas de problème cardiaque ; HTA, les pertes du sang et les prélèvements, l'hémodialyse (médicamenteuse ou mécanique ; par la valve cardiaque ou les obstacles du rein artificiel qui fragmentent les GR), ajoutant des causes associées dont la myélodysplasie qui peut être elle-même secondaire à l'IRC par des toxines urémiques, des hémoglobinopathies, déficit en carnitine et la présence des anticorps anti-EPO (ne sont pas dosés à cause de manque de moyens).

Pour une meilleure prise en charge de l'anémie rénale, il faut d'abord exclure les déficits en fer, vit B12, l'acide folique et en hormones thyroïdiennes. Si la ferritinémie $< 100 \mu\text{g/l}$, on prescrit une administration du fer injectable seul (200-500 mg), en cas de taux de ferritine $> 100 \mu\text{g/l}$ ou la non réponse au fer en IV ; l'administration de l'EPO est recommandée avec une dose bien ajustée (4000-6000 IU/Semaine) selon la cible de l'HB :

- Cibles générales : qui est entre 10 et 12 g/dl pour la majorité des patients dialysés et traités par ASE,
- Cibles basses : taux d'hémoglobine autour de 10 g/dl (9-11) pour les patients à haut risque d'obstruction vasculaire.
- Cibles hautes : certains patients peuvent avoir une amélioration de la qualité de vie si le taux d'HB $> 11,5 \text{ g/dl}$ et qu'ils sont prêts à en accepter les risques.

En aucun cas il n'est recommandé de dépasser 13 g/dl.

Corriger complètement l'anémie n'est pas tous le temps bénéfique pour les patients avec une IRCt vu l'augmentation de la tension artérielle par une hyper volémie, les risques d'AVC, les risques thrombotiques, la diminution de la concentration de l'hémoglobine dans le but de diminuer le recours en EPO et d'en limiter les doses à cause de ses conséquences néfastes sur

Conclusion

la santé des patients , contrairement à l'objectif de réserve en fer dont à la hausse afin d'optimiser l'effet de l'EPO dans l'érythropoïèse .

Ceci implique l'importance de l'individualisation du traitement de l'anémie afin d'évaluer pour chaque patient les risques et les bénéfices de ce traitement.

Pour favoriser une prise en charge précoce et probablement diminuer la morbi-mortalité des patients, il faut informer et sensibiliser la population au fléau des maladies rénales en demandant systématiquement une numération formule Sanguine, ainsi d'apprendre l'intérêt de corriger toute carence martiale, transfuser en cas de nécessité absolue et sensibiliser les patients IRC sur le suivi biologique et l'observance thérapeutique.

Bibliographie

1. Hostetter CL, Sullivan-Brown JL, Burdine RD. Zebrafish pronephros: a model for understanding cystic kidney disease. *Developmental dynamics*. 2003;228(3):514-22.
2. OULEDALI A. Prévalence de maladie rénale et insuffisance rénale chronique dans la région El-Meniaa et mise en évidence la prise en charge et suivie: Département des sciences infirmières; 2017.
3. Ngoie SM, Mulenga P, Mukuku O, Kakisingi CN, Sangwa CM, Nawej PT, et al. Maladie rénale chronique: facteurs associés, étiologies, caractéristiques clinique et biologique à Lubumbashi en République Démocratique du Congo. *Pan African Medical Journal*. 2017;28:41.
4. Vidal-Petiot E, Flamant M. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2017;13(7):560-8.
5. Krzesinski J-M. Insuffisance rénale de la personne âgée. 2012.
6. Teso AD, Moutet AL, Lefuel P, de Seigneux S, Golay A, Martin P-Y. Comment adapter une offre éducative aux spécificités des patients atteints d'insuffisance rénale chronique? *Néphrologie & Thérapeutique*. 2019;15(4):193-200.
7. ARBAOUI I, BELFENATEKI N, LAMDJANI N, AYADI A, SAADI M, KHEIREDDINE M, et al. Evaluation du taux d'hémoglobine dans une population Algérienne d'hémodialysés chroniques. Sommes-nous conformes aux recommandations? Etude multicentrique sur une période de 18 mois.
8. Tounkara AA, Coulibaly AMS, Coulibaly N, Traoré B, Maïga MK. Management of chronic hemodialysis patients with anemia: case study conducted in the Department of Nephrology and Hemodialysis at the University Hospital Point G in Mali. *The Pan African medical journal*. 2017;26:167-.
9. Maïga D. Traitement de l'anémie chez les patients hémodialysés chronique dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du Point G: Thèse Méd., Bamako; 2009.
10. Binda M. Le fer dans l'insuffisance rénale chronique terminale: Université de Lorraine; 2017.
11. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C, Janus N. La physiologie rénale. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2011;30(4):209-14.
12. Lacour B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2013;2013(451):25-37.
13. Brunner LS, Bare B, Smeltzer S, Suddarth DS. Soins infirmiers en médecine et chirurgie 3: Fonctions digestive, métabolique et endocrinienne: De Boeck Supérieur; 2011.
14. Yassine D. Prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en urgence: Thèse Med, Maroc, Fès, 98; 2012.
15. Dussol B. Différents stades de l'insuffisance rénale chronique: recommandations. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2011;26(2):55-9.
16. GODIN-RIBUOT D. La filtration glomérulaire et sa régulation. en ligne] http://www.uvp5.univparis5.fr/wikinu/docvideos/Grenoble_1011/godin_ribuot_diane/godin_ribuot_diane_P04/godin_ribuot_diane_P04.pdf (consultation: 10/2015). 2011.
17. OMARI S, BOUTAMINE I. Le traitement de l'anémie chez les patients hémodialysés au niveau de l'EPH de Bouira. 2017.
18. Fernandes A. Réabsorption et sécrétion tubulaires. 09-06-2016.
19. Lacour B, Massy Z. Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Revue francophone des laboratoires*. 2013;2013(451):59-73.
20. Bourquin V, Martin P-Y, editors. Insuffisance rénale chronique: prise en charge. Forum Médical Suisse; 2006: EMH Media.
21. Rognant N, Laville M. La prise en charge thérapeutique de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Médecine thérapeutique*. 2011;17(2):103-12.
22. Dussol B. Méthodes d'exploration de la fonction rénale: intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2011;26(1):6-12.

Bibliographie

23. Maillard N, Delanaye P, Mariat C. Exploration de la fonction glomérulaire rénale: estimation du débit de filtration glomérulaire. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2015;11(1):54-67.
 24. Leriverend H, Clere N, Faure S. Insuffisance rénale et néphrotoxicité médicamenteuse. *Actualités pharmaceutiques*. 2016;55(557):23-30.
 25. IBRAHIM MMA. Profil biologique de l'insuffisance rénale chronique : cas de l'ionogramme sanguin et de l'hémogramme dans le Service de Néphrologie et d'Hémodialyse du CHU du Point G. thèse. 2010.
 26. Guebre-Egziabher F, Fouque D. Altérations métaboliques au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Nutrition clinique et métabolisme*. 2004;18(1):3-6.
 27. Kamel S, Druke T, Massy Z. Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC). *Revue Francophone des Laboratoires*. 2013;455(2013):29-43.
 28. Madore F. Facteurs de risque vasculaire et insuffisance rénale. *médecine/sciences*. 2004;20(12):1100-3.
 29. Halabi D, TOPG, Roulet ABMCM, Burnier M. Insuffisance rénale chronique: quel régime? *Rev Med Suisse*. 2006;2:31085.
 30. Chazot C, Jean G, Joly D. Complications métaboliques de l'insuffisance rénale chronique. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2017;13(6):6S30-6S6.
 31. Jungers P, Man NK, Joly D, Legendre C. L'insuffisance rénale chronique: prévention et traitement: Lavoisier; 2011.
 32. Boisard L, Havard F, Dequin P-F. L'hémodialyse séquentielle: formation des infirmiers de réanimation. *Médecine Intensive Réanimation*. 2013;4(22):395-8.
 33. CANAUD B. Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique. *Néphrologie & thérapeutique*. 2009;5(3):218-38.
 34. Vuignier Y, Pruijm M, Jarrayah F, Burnier M. Dialyse et écologie: est-il possible de faire mieux à l'avenir. *Rev Med Suisse*. 2013;9:468-72.
 35. Krzesinski J-M, DELANAYE P, Smelten N, Bovy P. L'insuffisance rénale et sa prise en charge. *Revue Médicale de Liège*. 2008.
 36. H P, Maxwell. 2.2. 1. Hémodialyse. *Néphrologie*. 2009.
 37. EL KOTI M. Dialyse péritonéale: Techniques d'implantation du cathéter, indications, Complications et prise en charge A propos de 19 cas 2008.
 38. Ryckelynck J-P, Lobbedez T, de Ligny BH. Dialyse péritonéale. *Néphrologie & thérapeutique*. 2005;1(4):252-63.
 39. MAROUFI SE. ELARGIR L'ACCÈS À LA DIALYSE PÉRITONÉALE: QUELLE STRATÉGIE? thèse. 2015.
 40. Hourmant M, Garandeau C. L'évolution de la transplantation rénale ces 20 dernières années. *La Presse Médicale*. 2011;40(11):1074-80.
 41. Rieu P, Jacquelinet C. VIVRE AVEC LA DIALYSE OU LA GREFFE RÉNALE—ENQUÊTE QUAVI-REIN, 2011//LIVING WITH DIALYSIS OR KIDNEY TRANSPLANT—QUAVI-REIN SURVEY, 2011. *VIVRE*. 2014;23(37-38).
 42. Matignon M, Dahan K, Fruchaud G, Audard V, Grimbert P, Lang P. Transplantation rénale: indications, résultats, limites et perspectives. *La presse médicale*. 2007;36(12):1829-34.
 43. Thuret R, Kleinclauss F, Terrier N, Karam G, Timsit M. La transplantation rénale et ses défis. *Progrès en Urologie*. 2016;26(15):1001-44.
 44. Sébahoun G, Costello R, Rossi D, Tostain J, Bichat FX. Formulaire de recherche.
 45. BAUTERS PEF. Naissance et développement de l'Hématologie Clinique dans la région Nord Pas-de-Calais, du début des années 60 à nos jours.
- Rappel en préambule sur le sang, les maladies du sang et les champs d'application de l'Hématologie Clinique. 12-2015.
46. Odouard RS, Moutard RN. L'HEMATOPOIÈSE. 27.03.2017.
 47. Beaumont C. Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer. *médecine/sciences*. 2004;20(1):68-72.

Bibliographie

48. Demarmels Biasiutti F, editor Régulation du métabolisme du fer. Forum Médical Suisse; 2009: EMH Media.
49. Bessis M, Breton-Gorius J. Différents aspects du fer dans l'organisme: I. Ferritine et micelles ferrugineuses. *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*. 1959;6(2):231.
50. Itzykson PR. Erythropoïèse :Métabolisme du fer, des folates et de la vitamine B12 29/09/17
51. Therrien R. Méthotrexate : quel est le folate à privilégier ? Folates et méthotrexate : que choisir ? », *Quebec pharmacie*. 2007.
52. Zittoun J. Métabolisme des folates et des cobalamines. Méthodes d'exploration. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 1992;7(2):9-15.
53. Vidailhet M, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Chouraqui J-P, Dupont C, et al. Prévention par l'acide folique des défauts de fermeture du tube neural: la question n'est toujours pas réglée. *Archives de pédiatrie*. 2008;15(7):1223-31.
54. Amanda Croft DVaKY. The basics on VITAMINE B12. *Buzz on B12*. 2013.
55. Hanfer M. Effect of vitamin B12 on macrocytic anemia (megaloblastic anemia). 2019.
56. Le Guyader M, Garçon L. Les vitamines B9 et B12: rôle métabolique, étiologies et conséquences des carences, méthodes d'exploration et recommandations nutritionnelles. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2019;2019(514):55-64.
57. Federici L, Loukili NH, Zimmer J, Affenberger S, Maloisel F, Andrès E. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12: données personnelles et revue de la littérature. *La Revue de médecine interne*. 2007;28(4):225-31.
58. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger J-L. Carences en vitamine B12 chez l'adulte: étiologies, manifestations cliniques et traitement. *La revue de médecine interne*. 2005;26(12):938-46.
59. Dubost É, Dupuis A. La prise en charge des anémies par carence. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*. 2011;7(26):10-7.
60. mondiale de la Santé O. Concentrations en hémoglobine permettant de diagnostiquer l'anémie et d'en évaluer la sévérité. *Organisation mondiale de la Santé*, 2011.
61. Arock M, Chemla G, Chemla J-P. Maladie Synonymie Anémies Normocytaires Normochromes. *Autoformation et aide au diagnostic en hématologie avec le logiciel ADH*. 2008:41-4.
62. Levy C, Siguret V. L'anémie du sujet âgé: une étiologie peut en cacher une autre! *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2007;22(4):215-21.
63. Celi J, Samii K, Perrier A, Reny J-L. Anémie ferriprive, inflammatoire ou mixte: comment orienter le diagnostic? *Revue médicale suisse*. 2011(313):2018.
64. ASTUDILLO L. Prise en charge de l'anémie en médecine hospitalière polyvalente. *Rev Fr Med Hosp Polyval*. 2017;1(2):67-74.
65. Trumel C, Bourges-Abella N, Diquelou A. Syndrome anémique en hématopathologie. *EMC-Vétérinaire*. 2004;1(4):154-74.
66. Fenaux P, Dreyfus F. Les syndromes myélodysplasiques: John Libbey Eurotext; 2000.
67. Beyne-Rauzy O, Laurent G, Adoue D. Syndromes myélodysplasiques de l'adulte. *La Presse Médicale*. 2007;36(3):481-91.
68. VOGEL T, WEILL F, LANG PO, KALTENBACH G, ANDRES E. L'anémie du sujet âgé: démarche diagnostique et bilan étiologique. *La Revue de Gériatrie*. 2016;41(3).
69. Mario N. Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2012;2012(442):39-48.
70. Frangos E, Samii K, Perrenoud J-J, Vischer UM. L'anémie du sujet âgé: une pathologie fréquente à ne pas banaliser. *Revue médicale suisse*. 2010(270):2125.
71. Serraj K, Ismaili Z, Bouhafs K, Lehraiki M, Mecili M, Andrès E. Anémies ferriprives: de la physiopathologie à la clinique? *Médecine thérapeutique*. 2013;19(1):10-20.
72. Emile C. Démarche diagnostique devant une anémie. *Option/Bio*. 2009;20(416):19-21.
73. Loustau V, Guillaud C, Garçon L, Godeau B, Michel M. Anémie hémolytique chez l'adulte: principales causes et démarche diagnostique. *La Presse Médicale*. 2011;40(5):470-85.

Bibliographie

74. ALAHMADI B. Anémie par défaut de stimulation d'érythropoïèse 2016.
75. Amélie Kaeser P-AB. Quelques outils face à un syndrome inflammatoire. *Médecine & Hygiène*. 2014.
76. Chassagne P, Amalou L, Thillard A-L, Gbaguidi X, Roca F. Anémie et maladies chroniques. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*. 2015;13(1):23-8.
77. Chatagner A, Hüppi PS, Leuchter RH-V, Sizonenko S. Érythropoïétine et neuroprotection. *Archives de pédiatrie*. 2010;17:S78-S84.
78. Bauer C. Erythropoietin—from gene structure to therapeutic applications. *Journal of Perinatal Medicine-Official Journal of the WAPM*. 1995;23(1-2):77-82.
79. Jauzein F. EPO et dopage. *Planète vie*. 2018.
80. Martens F. Appréciation de l'effet de la L-carnitine sur les posologies d'érythropoïétine chez l'hémodialysé chronique: UHP-Université Henri Poincaré; 2009.
81. Panas N, Turkowa M, Zgheib A, Krzesinski J-M, Rorive G. Révolution dans le traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique: rôle de l'érythropoïétine humaine recombinée. *Revue Médicale de Liège*. 1990;45(6):280-5.
82. Burnier ACPMM. L'intérêt des érythropoïétines recombinantes humaines dans la prise en charge de l'anémie rénale. *Rev Med Suisse*. 2004:23734.
83. Ventre C, Rousseau S, Albanese J, Leone M, Martin C, editors. Indications et limites de l'utilisation d'érythropoïétine recombinée en réanimation. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*; 2004: Elsevier.
84. Frossard C. L'EPO N'EST PAS QU'UNE HORMONE QUI DOPE LES SPORTIFS. *Planète santé*. 2012.
85. Terrier B, Fakhouri F, Sultanik P, Delarue R, Hummel A. La fuite urinaire d'érythropoïétine: une cause méconnue d'anémie au cours des syndromes néphrotiques. *La Revue de médecine interne*. 2006;27(8):643-5.
86. Maïga D. Traitement de l'anémie chez les patients hémodialysés chronique dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du Point G: Thèse Méd., Bamako; 2009.
87. DIALLO MB. Diagnostic Diagnostic biologique biologique de l'anémie microcytaire par de l'anémie microcytaire par carence martiale carence martiale chez L'insuffisant rénal chr L'insuffisant rénal chronique non dialysé non dialysé non dialysé: intérêt: intérêt de la teneur globulaire moyenne en hémoglobine et de la concentration corpusculaire moyenne en.
88. Ruedin P, Dickenmann M, Martin P-Y, Wüthrich RP. Prise en charge de l'anémie chez les patients atteints de maladie rénale chronique: rôle du médecin généraliste. *Rev Med Suisse*. 2012;8:70-3.
89. DAVID D, Délia M. PERTINENCE DES TRANSFUSIONS CHEZ LES PATIENTS DIALYSES. 2013.
90. Tremblay R. Anémie et insuffisance rénale chronique. *Le médecin du Québec*. 2002;37(6):25.
91. Gianella P, Martin P-Y, Stucker F. Prise en charge de l'anémie rénale en 2013. *Rev Med Suisse*. 2013;9(375):462-4.
92. Baglin A, Hanslik T, Prinseau J, Moulonguet-Doleris L. Érythropoïétine et insuffisance rénale: jusqu'où ne pas aller? *La Revue de médecine interne*. 2008;29(10):846-51.
93. Frimat L. Transfusion en néphrologie. *Transfusion clinique et biologique*. 2008;15(5):214-6.
94. Zaoui P, Deray G, Ortiz J-P, Rostaing L. Variabilité du taux d'hémoglobine: chaque patient est unique. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2011;7(1):H1-H4.
95. Janus N, Launay-Vacher V. Complication de l'insuffisance rénale chronique: l'anémie et ses traitements. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2011;30(4):229-34.
96. Arbaoui I, Rayane PT. anémie et insuffisance rénale. 2016.
97. Ingrand J. À propos de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*. 2002;17(3):165-71.
98. d'Herbomez M. Exploration biologique de la thyroïde. *Revue francophone des laboratoires*. 2009;2009(411):39-44.

Bibliographie

99. Wuerzner K, Pasche O, Rodondi N, Portmann L. Les dysthyroïdies en médecine de premier recours. *Revue médicale suisse*. 2010(273):2306.
100. Imane E-H. Anémies des dysthyroïdies. *Journal de biologie médicale*. 2015.
101. Frindy M, Lahlou L, Saadi A, Razine R. L'insuffisance rénale chronique terminale: mortalité et facteurs de risque dans la région de Rabat, Maroc. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2016;64:S229.
102. Chaabouni Y, Yaich S, Khedhiri A, Zayen MA, Kharrat M, Kammoun K, et al. Profil épidémiologique de l'insuffisance rénale chronique terminale dans la région de Sfax. *Pan African Medical Journal*. 2018;29(1):1-9.
103. Amekoudi EYM. Profil épidémio-clinique de l'insuffisance rénale chronique dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU point G. 2012.
104. DIALLO MB. Diagnostic biologique de l'anémie microcytaire par carence martiale c chez L'insuffisant rénal chronique non dialysé: intérêt de la teneur globulaire moyenne en hémoglobine et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine. *these*. 2010.
105. Togo A. Evolution des patients hémodialysés chroniques dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du Point G. 2014.
106. Girardot E, Loos-Ayav C, Frimat L, Briançon S, Kessler M, Nancy C, et al. Est-il possible de prédire la progression de l'insuffisance rénale chronique? Une étude française en population générale. 2005.
107. Marius RR. COUT DE PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE AU COURS DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE. *these*. 2017.
108. DJAMILA BFEB. Insuffisance rénale terminale et l'anémie « étude épidémiologique et biologique ». 2016.
109. Vigneau PC. Réinsertion professionnelle et scolaire des hémodialysés. 2015.
110. HASNI K, EL HATTAOUI M. Profil de risque cardiovasculaire des hémodialysés chroniques dans la région de Marrakech.
111. JABRANE M. Les troubles minéraux et osseux chez les Les troubles minéraux et osseux chez les hémodialysés au service de Néphrologie- hémodialysés au service de Néphrologie-Hémodialyse émodialyse du CHU Med VI de Marrakech. 2012.
112. Bruno AL, BAGLO T, VIGAN J, AGBODANDE A, HAZOUME R, AHOUI S, et al. EVALUATION DU STATUT MARTIAL DES HEMODIALYSES SUIVIS AU CNHU-HKM DE COTONOU. *Journal de la Société de Biologie Clinique*. 2018(028):89-93.
113. IBRAHIM MMA. Profil biologique de l'insuffisance rénale chronique: cas de l'ionogramme sanguin et de l'hémogramme dans le Service de Néphrologie et d'Hémodialyse du CHU du Point G. *these*. 2010.
114. Diallo A. Prévalence de l'anémie sévère chez les insuffisants rénaux chroniques dans le service de Néphrologie et d'Hémodialyse du CHU du Point G: USTTB; 2020.
115. ANIBAR MS. Le syndrome de la maladie euthyroïdienne chez les hémodialysés chroniques. 2016.
116. panelJ.Weinhard1B.Franko2I.Rey2A.Serra2A.Baudet2M.Ducret2 Aloo. Déficit en vitamine B12 par exposition au protoxyde d'azote : conséquences et enjeux diagnostiques chez l'insuffisant rénal chronique. *Néphrologie & Thérapeutique* 2019;Volume 15.117. Fairouz B, Celia Z. Les anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12. 2018.

Fiche d'exploitation

Date :

N°de fiche :

1/ Donnés épidémiologiques :

a-Nom et Prénom :

b-âge :

c-genre : masculin : féminin :

d-profession :

e-Zone de résidence :

f-fumeur : non fumeur :

g- alcoolique : non alcoolique :

2/antécédents médicaux :

Anémie :

Atteinte thyroïdienne :

Diabète :

HTA :

Atteinte rénale :

Autre :

4/ antécédents chirurgicaux :

5/la date du début de dialyse :

6/ Au début, les premières séances se déroulaient :

7/Nombre de séance par semaine :

8/ Bilans biologiques :

9/ Bilans biochimiques :

10/ Bilans hormonologiques :

11/Traitement : EPO

Fer

Transfusion

Chélateur

Résumé

La majorité des patients qui souffrent d'insuffisance rénale avancée souffrent aussi d'anémie, généralement de type normochrome normocytaire arégénérative. Elle est essentiellement liée à la baisse de sécrétion d'érythropoïétine (EPO). Mais d'autres facteurs pourraient également contribuer à l'anémie des insuffisants rénaux : l'inhibition de l'érythropoïèse, l'hyperparathyroïdie secondaire, la carence martiale et les carences en vitamine B12 et folates.

L'objectif de notre étude est d'évaluer le statut de l'anémie chez les hémodialysés par le dosage des différents paramètres à savoir : la ferritine, l'acide folique, la vitamine B12 et la TSH. Il s'agit d'une étude transversale descriptive portée sur une population de 101 patients hémodialysés réalisé au niveau du service de néphrologie en collaboration avec le service de biochimie du CHU-TLEMCEN.

Dans notre étude l'âge moyen est de 57 ans avec une prédominance du sexe masculin (52%). 47.6% de nos patients présentent une anémie dont 82.7% souffrant d'une carence martiale. Ces complications sont très fréquentes chez les insuffisants rénaux nécessitant des analyses biologiques périodiques et régulières qui donneront une idée précise sur l'état des carences afin de les corriger pour optimiser le traitement par l'EPO.

Mots clés : l'insuffisance rénale chronique, l'anémie.

Abstract

The majority of patients with advanced kidney disease also have anemia, usually of the normochromic, aregenerative normocytic type. It is mainly linked to the decrease in erythropoietin secretion (EPO). But other factors could also contribute to anemia in renal failure: inhibition of erythropoiesis, secondary hyperparathyroidism, iron deficiency, and vitamin B12 and folate deficiencies.

The objective of our study is to assess the status of anemia in hemodialysis patients by assaying the various parameters, namely: ferritin, folic acid, vitamin B12 and TSH. This is a descriptive cross-sectional study on a population of 101 hemodialysis patients carried out at the nephrology service in collaboration with the biochemistry service of CHU-TLEMCEN.

In our study, the average age is 57 years with a predominance of male sex (52%). 47.6% of our patients present with anemia, 82.7% of whom are iron deficient. These complications are very frequent in patients with renal failure requiring periodic and regular laboratory tests which will give an accurate idea of the state of the deficiencies in order to correct them to optimize treatment with EPO.

ملخص

يعاني معظم مرضى القصور الكلوي من فقر الدم ، وعادة ما يكون مرتبط بشكل أساسي بانخفاض إفراز إرثروبويتين (EPO). لكن هناك عوامل أخرى يمكن أن تسهم أيضًا في الإصابة بفقر الدم في الفشل الكلوي: تثبيط تكون الكريات الحمر وفرط جارات الدرقية الثانوي ونقص الحديد ونقص فيتامين ب 12 وحمض الفوليك.

الهدف من دراستنا هو تقييم حالة فقر الدم لدى مرضى غسيل الكلى من خلال فحص المعايير المختلفة ، وهي: الفيريتين ، وحمض الفوليك ، وفيتامين ب 12 ، و TSH. هذه دراسة مقطعية وصفية على مجموعة مكونة من 101 مريضًا من مرضى غسيل الكلى في مصلحة امراض الكلى بالمركز الاستشفائي الجامعي تلمسان .

في دراستنا ، يبلغ متوسط العمر 57 عامًا مع غلبة الذكور (52٪). يعاني 47.6٪ من مرضانا من فقر الدم ، ويعاني 82.7٪ منهم من نقص الحديد. هذه المضاعفات متكررة للغاية في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي والتي تتطلب فحوصات دورية ومنتظمة والتي ستعطي فكرة دقيقة عن حالة النقص من أجل تصحيحها لتحسين العلاج باستخدام EPO

الكلمات المفتاحية: القصور الكلوي المزمن ، فقر الدم