

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Intitulé :

"FREQUENCE DES ANEMIES AU MILIEU
HOSPITALIER"

Présentés par :

- LAZAR Sarra
- HELLALI Amel
- KELOUCHE Yacine
- MAAROUF Anouar
- MAMED Ahmed
- KERNAF Chahra
- LATRECHE Amine
- KADRI Nasr Eddine

L'encadreur : Dr. MERAD BOUDIA Nadia

Remerciements

En préambule à ce mémoire, nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette belle année universitaire.

Nous tenons à remercier sincèrement Madame **MERAD**, qui, en tant qu'encadreur de ce mémoire, s'est toujours montrée à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Nous n'oublions pas nos parents pour leurs contributions, leurs soutiens et leurs patiences. Nous tenons à exprimer notre reconnaissance envers l'ensemble du personnel du service d'Hématologie.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours soutenu et encouragé au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous et à toutes.

Résumé :

L'anémie est une affection fréquente en pratique hospitalière courante. Elle s'exprime quand le taux d'hémoglobine circulante dans le sang est bas. Les limites fixées par l'OMS sont respectivement 13 g/dl pour les hommes et 12 g/dl pour les femmes.

On peut classer les anémies de plusieurs façons. Une classification d'un point de vue physiopathologique ou d'un point de vue morphologique.

L'étude de la fréquence de chaque type d'anémie en milieu hospitalier constitue l'objectif de notre étude.

L'étude a porté sur 1150 patients, adultes hospitalisés au sein du CHU Tlemcen, 500 malades ont été retenus selon les critères d'inclusion.

Après observation des résultats obtenus, on a conclu que l'anémie normocytaire normochrome arégénérative est la plus fréquente.

Mots clés : Anémie, Hémoglobine, Fréquence

Keywords: Anaemia, Haemoglobin, Frequency

☺ ☺☺ ☺☺ ☺☺ ☺☺ ☺

Liste des Figures

☺ ☺☺ ☺☺ ☺☺ ☺☺ ☺

Figure I: Schéma récapitulatif des mécanismes physiopathologiques	10
Figure II: Diagnostique différentielle des anémies microcytaires	24
Figure III: Démarche de diagnostique d'une anémie microcytaire	25
Figure IV: classification des anémies macrocytaires	27
Figure V: Démarche diagnostique d'une anémie macrocytaire.....	28
Figure VI: Démarche diagnostique devant une anémie macrocytaire aregénérative	38
Figure VII: Principe du Coulter.....	43
Figure VIII: Coloration supravitale des réticulocytes	44
Figure IX: fréquence générale des anémies	45
Figure X: Répartition des anémies selon le sexe.....	46
Figure XI: %des anémies selon la sévérité	46
Figure XII: %des anémies selon la classification morphologique.....	47
Figure XIII: %des anémies selon la classification morphologique dans les services inclus	47
Figure XIV: %des anémies selon le caractère régénératif ou arégénératif.....	48

⌘ Ⓜ Ⓜ Ⓜ Ⓜ Ⓜ Ⓜ Ⓜ

Liste des abréviations

⌘ Ⓜ Ⓜ Ⓜ Ⓜ Ⓜ Ⓜ Ⓜ

CCMH	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
GR	globule rouge
Hb	hémoglobine
Ht	hématocrite
NFS	numération- formule sanguine
Rétic	réticulocyte
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TNF α	tumor necrosis factor
sTfR	récepteur soluble de la transferrine
VGM	volume globulaire moyen
CFT	capacité totale de fixation
TF	transferrine
IFN γ	interféron
IL-1	interleukine
PR	polyarthrite rhumatoïde
TIBC	Total iron-binding capacity
FS	frottis sanguin
CS	coefficient de saturation
VS	vitesse de sédimentation
LED	lupus érythémateux disséminé
RAA	rhumatisme articulaire aigu
EB	erythroblast

Introduction

L'anémie est l'un des problèmes de santé publique les plus répandus, touchant à la fois les pays développés et les pays en développement. Elle comporte de graves conséquences pour la santé et le bien-être ainsi que des répercussions sociales et économiques. Elle est notamment cause d'un retard du développement cognitif, d'une capacité diminuée au travail physique, et dans des cas graves, elle augmente le risque de mortalité surtout pendant la période périnatale.

Au regard de l'ampleur du problème et son influence indirecte sur le développement des nations, il est important de redoubler d'efforts pour formuler et mettre en œuvre des programmes efficaces de prévention et de lutte contre l'anémie. Pour cela il est nécessaire que ce problème constitue un centre d'intérêt pour les autorités sanitaires et donc faire l'objet de plusieurs études, notamment au niveau hospitalier, afin de mettre sur pied de tel programme.

Malgré l'importance de ce phénomène de santé, reconnu comme problème de santé publique, on a rapporté peu de progrès dans ce domaine. Au niveau du C.H.U.T (Centre hospitalier universitaire de Tlemcen), selon notre connaissance, on compte peu d'étude réalisée concernant l'anémie.

A cet effet nous avons, par la présente étude, essayé de déterminer la fréquence des anémies ainsi que la fréquence de ses types au niveau hospitalier, cela veut dire que l'étude a porté sur des patients hospitalisés au sein des différents services du C.H. U.T.

La première partie est un exposé où nous avons présenté la définition de l'anémie, ses mécanismes physiopathologiques, son diagnostic, ainsi que sa classification.

Dans la seconde partie, c'est-à-dire la partie expérimentale, nous nous sommes intéressé à la détermination de la fréquence des anémies en totalité puis la fréquence des types d'anémie selon la classification présenté dans la partie bibliographique.

Intérêt de la question

La présente étude vise à établir un profil type d'anémie en milieu hospitalier (CHUT), incluant la fréquence d'anémie ainsi que la fréquence de chaque type d'anémie.

⌘ ⌘⌘ ⌘⌘ ⌘⌘ ⌘⌘ ⌘⌘ ⌘

Partie Bibliographique

⌘ ⌘⌘ ⌘⌘ ⌘⌘ ⌘⌘ ⌘⌘ ⌘

I. Généralités :

I.1. Définition :

Selon l'OMS, L'anémie est définie par : *un taux d'hémoglobine inférieur à 13g/dl chez l'homme et inférieur à 12g/dl chez la femme.* Ces valeurs limites considérées comme normales sont fixées par l'OMS en fonction de l'âge, du sexe et d'un état physiologique particulier : la grossesse.

L'anémie est diagnostiquée et traitée par le médecin de premier recours dans plus de 80% des cas, surtout quand il s'agit de déficit en fer, vitamine B12 ou acide folique, d'un état inflammatoire ou hémorragie aiguë. Pour cette raison, le médecin de premier recours doit être capable de reconnaître les différents cas d'anémie au moyen des tests simples.

I.2. Les mécanismes physiopathologiques des anémies :

Dans les conditions normales, l'hémolyse physiologique est compensée par l'érythropoïèse. L'anémie résulte toujours de la rupture de cet équilibre physiologique, qui peut être due :

À une perte exagérée de globules rouges :

- Par hémorragie chronique ou aiguë.
- Par excès de destruction des globules rouges ou hyperhémolyse :
 - D'origine corpusculaire :
 - Anomalies des enzymes
 - Anomalies de l'hémoglobine
 - Anomalies de la membrane
 - Maladie de Marchiafava-Micheli
 - D'origine extracorporelle :
 - Substances toxiques et toxines
 - Parasitisme
 - Agression mécanique
 - Agression immunologique : auto-anticorps anti-GR

Dans ce cas l'anémie est régénérative et est également qualifiée de périphérique.

À un défaut de production de globules rouges : Anémie d'origine centrale

-Défaut quantitatif : aplasie des érythroblastes :

- Isolée : déficit d'érythropoïétine ou insuffisance hormonale
- Insuffisance médullaire globale :
 - Envahissement du tissu hématopoïétique par des cellules tumorales

- Aplasie médullaire pure :
 - Destruction des cellules souches
 - Destruction du tissu de soutien

-Anomalies qualitatives de l'érythropoïèse :

- Portant sur l'ADN :
 - Carence folique ou en vitamine B12
 - Primitive (dysmyélopoïèse)
- Portant sur l'hémoglobinogénèse :
 - Carence en fer ou rétention dans les macrophages
 - Troubles d'utilisation du fer
 - Thalassémies

Dans ce cas l'anémie sera arégénérative, les paramètres de l'hémogramme seront modifiés en fonction de l'étiologie.

-Causes diverses : insuffisances rénales, endocriniennes ou inflammation.

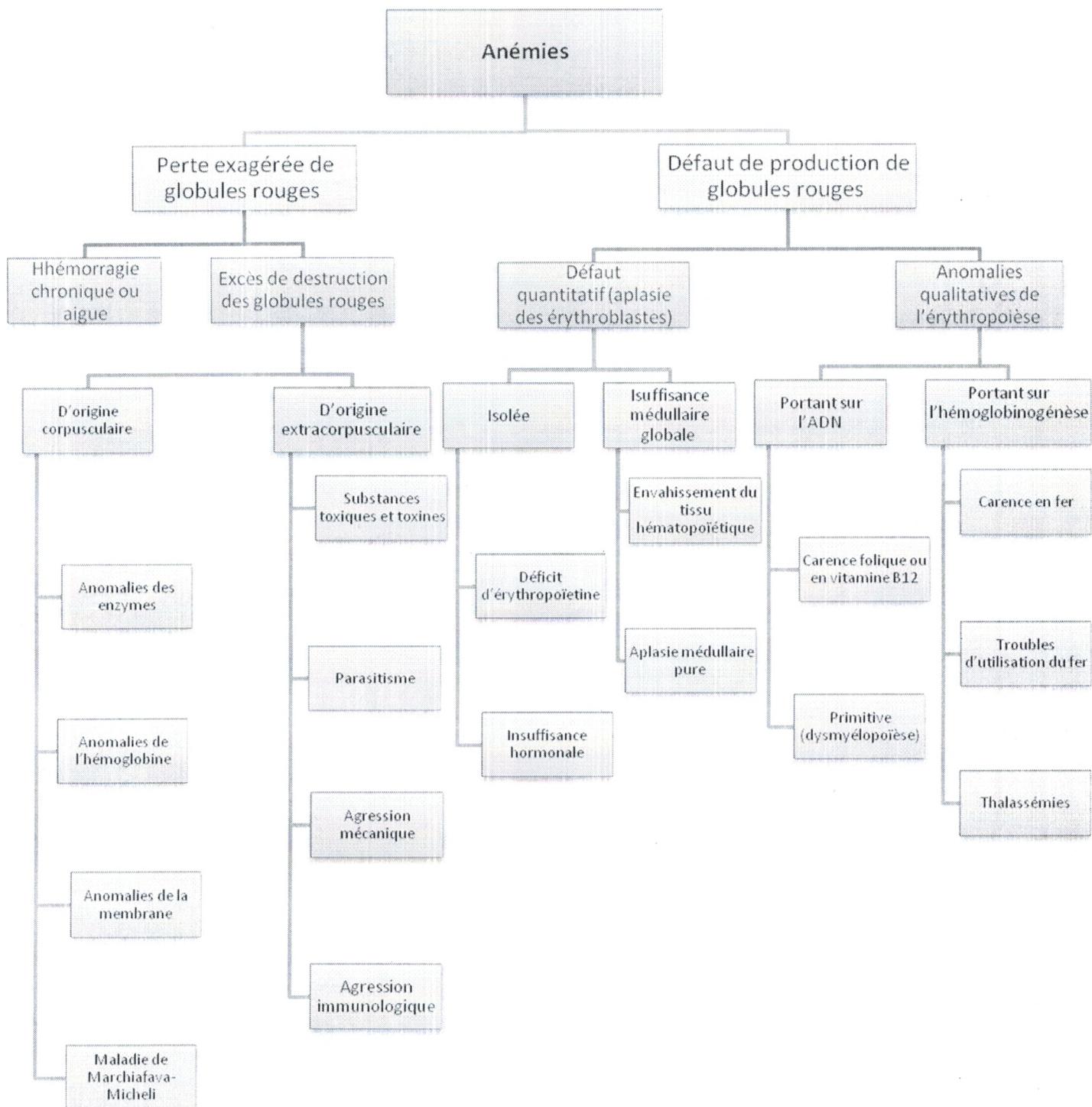


Figure 1: Schéma récapitulatif des mécanismes physiopathologiques

II. Approche diagnostique des anémies :

La présence et la nature d'une anémie peuvent être évidentes dès l'examen clinique. C'est notamment le cas des hémorragies aiguës, saignement chronique. Mais en pratique, le diagnostic d'une anémie est basé essentiellement sur l'analyse de l'hémogramme.

II .1. Démarche clinique :

- **l'Interrogatoire** l'anamnèse et le contexte clinique permettent, la plupart du temps, de déterminer la cause. Une démarche stratégique rigoureuse évite des examens complexes ou inutiles. A l'anamnèse, il faut tenir compte : des habitudes alimentaires, de la consommation des médicaments, des saignements antérieurs, des maladies concomitantes (insuffisance rénale maladie inflammatoire, endocrinopathie, hépatopathie, géophagie saignements, etc...), de l'anamnèse familiale (antécédents familiaux de maladie héréditaire du globule rouge), l'origine ethnique et des examens préalables déjà effectués.

- **L'examen clinique** permet d'apprécier la tolérance de l'anémie et oriente souvent le diagnostic l'existence d'un saignement, la découverte d'un ictère, d'une splénomégalie, de troubles neurologiques, etc.

Quelle qu'en soit la cause les conséquences d'une anémie sont identiques, son symptôme direct est la pâleur cutanéomuqueuse par baisse du taux d'Hb.

Les autres signes cliniques dépendent de la sévérité de l'anémie, sa rapidité d'installation et l'âge du patient. Lorsque l'anémie est modérée, ces signes se limitent à une lassitude, une tachycardie et un essoufflement à l'effort. Mais, lorsqu'elle est prononcée, tout exercice entraîne des manifestations à type de palpitations, d'essoufflement, des céphalées pulsatiles, et une sensation d'épuisement.

II .2. Diagnostic biologique :

Même si l'interrogatoire et l'examen clinique orientent vers la présence d'une anémie, voire sa cause, le recours à des examens de laboratoire est essentiel pour un diagnostic précis.

II.2.1. Hémogramme (NFS) Numération- Formule sanguine :

Il comporte :

Une étude quantitative des cellules : numération des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes, mesure ou calcul de l'hématocrite, dosage de l'hémoglobine, étude des constantes ou indices érythrocytaires et plaquettaires.

➤ Numération des globules rouges :

Le nombre de globules rouges circulants dans un volume donné de sang (mm^3).

Normes : Homme : $4.5 - 5.5 \times 10^6$ GR / mm³

Femme : $4 - 5 \times 10^6$ GR / mm³

➤ **Le taux d'hémoglobine :**

Le taux normal est :

Chez l'homme : 13 - 17 g/dl de sang total

Chez la femme : 12- 15 g/dl de sang total

Il est dosé par méthode spectrométrique à 540 nm après transformation en cyan méthémoglobine

➤ **L'hématocrite (Ht) :**

Est le volume relatif des GR dans un volume de sang total. Le taux normal est :

Chez l'homme : 47 + 7 %

Chez la femme : 42 + 5 %

Il est généralement calculé par les automates à partir du nombre et du volume des hématies mesurés par impédance.

➤ **Le volume globulaire moyen (VGM) :**

C'est la valeur moyenne mesurée du volume de chaque hématie. Il est exprimé en fimitolitre.

Normal : 90 + 5 fl : normocytose

Diminué : < 80 fl, dans les microcytoses

Augmenté : > 100 fl dans les macrocytoses

➤ **La teneur corpusculaire moyenne et Hb (TCMH) :**

C'est le rapport Hb/ nombre de GR. Il correspond à la moyenne du poids d'hémoglobine contenu dans un G.R

Normal : 30 + 2 pg, définit la **normochromie**

Diminué : < 27 pg, dans les **hypochromies**.

Augmenté : > 32 pg, dans les macrocytoses.

La TCMH est calculée comme le rapport hémoglobine/nombre de GR.

➤ **La concentration corpusculaire moyenne en Hb (CCMH) :**

Correspond à la saturation du G.R en hémoglobine

Normale : 31 à 36%

La CCMH normale définit la **normochromie**.

En pathologie, elle peut être abaissée (< 31) : **hypochromie**.

La CCMH est calculée selon la formule :

hémoglobine/hématocrite soit hémoglobine/VGM x GR si l'automate calcule l'hématocrite.

$$\text{TCMH} = \frac{\text{HB}}{\text{Nb.GR}}, \quad \text{CCMH} = \frac{\text{HB}}{\text{Hématocrite}} \quad \text{et} \quad \text{VGM} = \frac{\text{Hématocrite}}{\text{Nbre GR}}$$

II.2.2. Frottis de sang :

L'examen des GR sur le frottis sanguin aide fortement au diagnostic pour :

- l'anémie ferriprive (anisocytose se manifestant plus précocement que la microcytose et l'hypochromie.
- Plusieurs hémoglobinopathies (thalassémies, drépanocytose) et les anomalies de la membrane érythrocytaire (sphérocytose, ovalocytose, elliptocytose).
- La présence de neutrophiles hyper segmentés est plus sensible que le VGM pour détecter une carence en acide folique ou vitamine B12.
- La présence des schizocytes sur le frottis sanguin témoigne d'une hémolyse intra-vasculaire (Ce sont des globules rouges fragmentés ou déformés. Ils proviennent de la destruction des hématies contre un obstacle)

II.2.3. Numération des réticulocytes :

Les réticulocytes sont des hématies immatures issus de la moelle osseuse, qui persistent dans le sang pendant un à deux jours avant de devenir des hématies

Ils contiennent encore des restes d'organites cytoplasmiques : réticulum endoplasmique, ribosomes, mitochondries, et de l'ARN. L'ensemble constitue la substance réticulo-filamenteuse.

Cette dernière permet de les distinguer des hématies matures et permet leur identification. Plusieurs méthodes permettent de les énumérer dont la plus commune est la méthode de coloration vitale au bleu de crésyl brillant et leur identification en microscopie optique.

Des méthodes automatisées sont maintenant disponibles sur des automates compte-globules ou des cytomètres en flux conventionnels grâce à l'utilisation de fluorochromes de l'ARN. Parmi les nombreux fluorochromes utilisables, le thiazole orange est le plus répandu car le plus simple à utiliser.

La numération des réticulocytes est un paramètre capital pour apprécier le bon fonctionnement de l'érythropoïèse. Elle est principalement indiquée pour préciser le mécanisme central ou périphérique d'une anémie normocytaire ou macrocytaire.

II.2.4. Myélogramme :

Le myélogramme est un examen de seconde intention qui consiste à analyser la morphologie et l'équilibre des différentes cellules présentes dans la moelle osseuse. Il permet d'apprécier quantitativement et qualitativement les précurseurs des différentes lignées médullaires (son intérêt réside dans les anémies arégénératives normo ou macrocytaires).

II.2.5. Exploration biologique du fer :

➤ Le fer sérique

La sidérémie (taux de fer sérique dans le sang) subit des variations nyctémérales. Son taux varie de 13 à 20 $\mu\text{mol/l}$ (70 à 110 $\mu\text{g}/100\text{ml}$). Une anémie dont la sidérémie est inférieure à ce taux est dite **hyposidérémique** sinon elle est **normosidérémique**.

➤ La transferrine

Le transport du fer dans l'organisme est assuré par la transferrine. C'est une glycoprotéine du sang appelée également sidérophiline, chaque molécule pouvant fixer au maximum deux atomes de fer. Son dosage présente un intérêt dans l'exploration du métabolisme du fer, carences ou surcharges, la diminution des réserves en fer entraîne une augmentation de la transferrine alors qu'une surcharge martiale la diminue (c'est paramètre très sensible).

➤ Le coefficient de saturation de la transferrine

Le coefficient de saturation de la transferrine est obtenu en divisant le taux de fer sérique par la capacité totale de fixation.

La capacité totale de fixation du fer par la transferrine (CFT) est calculée à partir de la transferrine, sachant qu'une molécule de transferrine (TF) fixe au maximum deux atomes de fer :

$$\text{CFT } (\mu\text{mol/L}) = [\text{TF } (\text{g/L}) / 80\,000] \times 10^6 \times 2 = \text{TF } (\text{g/L}) \times 25$$

La saturation en fer de la transferrine correspond au rapport Fer/CFT.

➤ La Ferritine

La ferritine est une protéine qui permet le stockage du fer dans les organes comme la rate ou le foie. La ferritine constitue un paramètre de choix dans l'évaluation des réserves de fer. Mais cette relation ferritine-stocks de fer peut être prise en défaut dans un certain nombre de pathologies : processus tumoraux, processus inflammatoires, phénomènes de lyse cellulaire. La ferritine érythrocytaire

présente un grand intérêt dans ces conditions, car elle reflète l'état du statut en fer de l'organisme sans être influencée par ces différents facteurs.

En cas de carence martiale, une mobilisation rapide des réserves en fer s'effectue aux dépens de la ferritine. C'est pour cela que son dosage permet de dépister très précocement une carence en fer et à l'opposé d'apprécier l'efficacité d'un traitement d'anémie par carence en fer.

➤ **La capacité totale de fixation en fer**

La capacité totale de fixation en fer du sérum est la mesure de la capacité des protéines sériques, notamment la transferrine, à fixer le fer. C'est la concentration en fer maximale que les protéines peuvent lier.

➤ **Récepteur soluble de la transferrine**

On peut également rechercher le taux de récepteur soluble de la transferrine (sTfR).

Le récepteur soluble de la transferrine, présent dans le sérum, est la forme tronquée du récepteur membranaire et son dosage à un intérêt dans le diagnostic de la carence martiale.

Et lorsqu'il est couplé à la mesure des réticulocytes, il mesure l'efficacité de l'érythropoïèse.

II.2.6. Dosages biochimiques :

➤ **L'haptoglobine**

L'haptoglobine est une protéine qui permet de suivre l'évolution de la réaction inflammatoire quand elle s'élève. Elle permet également de suspecter un phénomène d'hémolyse intra-vasculaire quand elle diminue.

➤ **La bilirubinémie**

La bilirubine est un pigment jaune issu de la destruction de l'hémoglobine. Lorsqu'on est en présence d'une anémie par hémolyse, le taux de bilirubine libre peut être augmenté.

➤ **La protéine C réactive**

La protéine C réactive est une protéine témoignant d'une inflammation. Certaines anémies peuvent avoir un caractère inflammatoire.

II.2.7. Autres explorations :

➤ Les folates

Le dosage des folates repose sur la détermination de leur concentration sérique et intra-érythrocytaire.

Le taux sérique normal est compris entre 5 et 15 $\mu\text{g/l}$.

Le taux intra-érythrocytaire normal est supérieur à 200 $\mu\text{g/l}$.

➤ La vitamine B12

Le taux de vitamine B12 subit de grandes variations individuelles et est normalement compris entre 160 et 700 $\mu\text{g/l}$.

On peut également réaliser le test de Shilling qui permet d'explorer le mécanisme de l'absorption intestinale. On l'utilise pour dépister des carences en facteur intrinsèque retrouvées dans la maladie de Biermer, ou des maladies intestinales.

➤ L'électrophorèse de l'hémoglobine

L'électrophorèse est une méthode de dosage qui utilise un champ électrique à deux extrémités d'un support qui attire les molécules selon leur poids moléculaire. L'électrophorèse de dépistage est une méthode réalisée sur acétate de cellulose et à pH alcalin.

Grâce à cette technique, il est possible de détecter les différentes hémoglobines anormales et les confirmer par la suite grâce à l'électrophorèse sur gel d'agar à pH acide ou par chromatographie.

III. Classification :

L'anémie n'est pas un diagnostic, mais un symptôme imposant une recherche étiologique en fonction :

- * Des indices érythrocytaires : VGM et secondairement TCMH
- * De la numération des réticulocytes qui est indispensable dans de nombreux cas.
- * D'autres anomalies de l'hémogramme (anomalies quantitatives/qualitatives des leucocytes et/ou des plaquettes, de cellules anormales circulantes, ...).

Plusieurs classifications sont utilisées, on en distingue :

- Une classification physiopathologique basée sur les mécanismes responsables de l'anémie
- Une classification étiologique qui prend comme critère les causes de l'anémie
- Une classification morphologique basant sur la morphologie des globules rouges

Dans ce chapitre on s'intéressera à la classification morphologique, la plus utilisée, qui répartit les anémies en : anémies normocytaires, anémies microcytaires et anémies macrocytaires.

III.1. Anémies microcytaires :

III.1.1. Physiopathologie :

III.1.1.1. Les anémies hyposidérémiques :

L'anémie est due à une diminution de la synthèse de l'hémoglobine en rapport avec une diminution du taux du fer sérique et par conséquent du fer de l'hémoglobine.

1- Anémie par carence martiale :

Comme son nom l'indique la carence en fer est vraie avec épuisement des réserves ; les pertes se font en 3 étapes essentielles :

Etape 1 :

Libération du fer des réserves (essentiellement celui des macrophages, et d'abord celui de la ferritine puis celui de l'hémosidérine) vers le sang circulant. Il y a baisse des réserves martiales mais l'érythropoïèse est préservée.

Baisse de la ferritinémie mais le fer sérique diminue peu, augmentation du taux plasmatique de transferrine (= synthèse stimulée par un rétrocontrôle négatif du fer sérique), l'absorption intestinale du fer augmente en parallèle.

Etape 2 :

Si la carence se poursuit le fer sérique diminue, et l'érythropoïèse devient déficiente, avec augmentation des protoporphyrines libres érythrocytaires (dont le dosage est réalisé aux USA pour affirmer la carence martiale), le taux de récepteur soluble de la transferrine augmente

La diminution de synthèse de l'Hb dans érythroblaste va entraîner une hypochromie avec augmentation du nombre des mitoses se qui est responsable de la microcytose (les cellules ont trop peu de temps pour restaurer une quantité normale de cytoplasme entre 2 mitoses). Une petite régénération médullaire est possible au début. Il y a augmentation de sécrétion d'érythropoïétine avec augmentation de la capacité de saturation traduisant la diminution du transfert du fer aux hématies.

Etape 3 :

Baisse du taux d'Hb circulante entraîne une anémie centrale par insuffisance médullaire qualitative).

Etiologie :

- Dons de sang répétés
- Hématuries chroniques
- Maladie de Rendu Osler
- Hémolyse intravasculaire chronique
- Syndrome de l'asthénie de Ferjol
- Défaut d'absorption du fer [gastrectomie (rare : pas de dissociation du fer à partir de ses complexes alimentaires par manque d'acidité gastrique) ; malabsorption du grêle ; buveurs de thé ; géophagie]
- Carences d'apport : Nourrisson, Grossesse répétées et rapprochées.
- Saignements digestifs Saignements gynécologiques

2- Anémie inflammatoire :

Les partenaires de l'inflammation (lymphocytes, macrophages) libèrent diverses cytokines (TNF α , IFN γ , IL-1) qui **inhibent la croissance des progéniteurs érythroblastiques et limitent la production et l'action de l'érythropoïétine**. Ces cytokines agissent sur les macrophages qui séquestrent le fer, lequel ne va plus à l'érythropoïèse. La libération d'IL6 agit sur le foie en induisant la synthèse de diverses protéines (de la phase aiguë de l'inflammation) dont l'**hepcidine**.

L'hepcidine inhibe la sortie du fer des macrophages et des cellules intestinales en neutralisant et en induisant la dégradation de la **ferroportine**, protéine membranaire qui permet d'exporter le fer en dehors des cellules. Le fer continue à pénétrer dans les macrophages où il est stocké sous forme de ferritine.

Etiologies principales :

- Maladies de systèmes : lupus, PR, Horton ...
- Maladies néoplasiques : cancers et lymphomes
- Maladies infectieuses chroniques

III.1.1.2. Les anémies normosidérémiques :

1- Les thalassémies :

-Un syndrome thalassémique est une anémie microcytaire constitutionnelle et corpusculaire par déficit quantitatif de la molécule d'hémoglobine lié à un déficit de synthèse globinique. Il entraîne une hémoglobinisation insuffisante de l'hématie et une microcytose constante.

-La thalassémie est également une hémoglobinopathie. Les plus fréquentes sont l' α -thalassémie et la β -thalassémie. C'est une pathologie génétique autosomique récessive caractérisée par la réduction ou l'absence de synthèse d'une chaîne de globine différente, selon la nature de la chaîne déficiente (chaîne α ou β), on parle d'alpha thalassémie ou de bêta thalassémie. Dans tous les cas, le déficit de synthèse est non ou partiellement compensé.

-Le mécanisme physiopathologique repose sur un Déficit quantitatif de synthèse des chaînes de globine compensée par l'augmentation de synthèse des autres chaînes entraînant une érythropoïèse inefficace et une hémolyse périphérique déclenché par une précipitation des chaînes de globines libres.

Par ailleurs, le fer non utilisé du fait de la diminution de la synthèse globinique tend à s'accumuler dans la zone mitochondriale. Ceci entraîne une altération des mitochondries contribuant à écourter la vie des hématies.

• Cette précipitation des chaînes libres et du fer inutilisé ne se fait pas seulement dans les globules rouges circulants mais aussi dans les érythroblastes médullaires. Il en résulte un processus d'hémolyse intramedullaire par avortement d'un certain nombre d'érythroblastes.

La conséquence est une anémie microcytaire hypochrome.

-La gravité dépend du caractère homozygote ou hétérozygote de la pathologie, les formes hétérozygotes étant les formes mineures.

• **L'alpha thalassémie :** L'alpha thalassémie correspond à un déficit de synthèse des chaînes α de la globine. Elle affecte par conséquent la synthèse des trois hémoglobines physiologiques. Dans les formes les plus graves (atteinte d'au moins trois des quatre gènes α), l'on peut détecter des tétramères anormaux d'hémoglobine, formés en période néonatale de quatre chaînes γ .

• **La bêta thalassémie:** La bêta thalassémie est caractérisée par la diminution de synthèse des chaînes β . Le déficit de synthèse d'hémoglobine peut être total (β^0 - thalassémie) ou partiel (β^+ -thalassémie).

2- Anémies sidéroblastiques :

Le fer sérique et la ferritine sont augmentés ou normaux. Le cycle du fer est perturbé au sein de l'érythroblaste: Le fer pénètre dans les érythroblastes, mais non utilisé pour la synthèse d'Hb or il s'accumule dans les mitochondries et par conséquent la synthèse de l'hème est altérée.

Erythropoïèse inefficace → à la longue une hémochromatose.

Myélogramme: présence de > 30 – 50% de sidéroblastes avec > 3 à 5 granulations positives et quelques sidéroblastes en couronne [après coloration de Perls]

III.1.2. Manifestation clinique :

1- Manifestations fonctionnelles liées à l'hypoxie tissulaire :

Intensité dépendante de la rapidité d'installation de l'anémie :

Pâleur : seul symptôme directement lié à la baisse du taux d'hémoglobine coloration unguéale, conjonctives.

Asthénie

Dyspnée d'effort puis de repos

Malaise, lipothymies, vertiges, bourdonnements d'oreille

Céphalées

Palpitations, tachycardie

Souffle cardiaque fonctionnel

Décompensation ou aggravation d'une pathologie préexistante :

Angor, claudication intermittente, insuffisance cardiaque, ...

2- Anémie par hémorragie de grande abondance :

Malaise voire état de choc avec tachycardie, hypotension, oligurie

3- Autres symptômes plus directement en rapport avec l'étiologie de l'anémie :

Ongles plats, chute des cheveux, glossite, perlèche (carence en fer), glossite, troubles dyspeptiques, syndrome des jambes sans repos (carence en vit B12 ou en folates) parfois manifestations neurologiques : syndrome pyramidal, syndrome cordonnal postérieur (carence en vit B12), subictère ou ictère franc (anémie hémolytique), Splénomégalie (anémie hémolytique)

Signes cliniques en rapport avec hypothyroïdie, processus Inflammatoire chronique

Manifestations hémorragiques si anémie associée à thrombopénie

III.1.3. Diagnostique positive :

III.1.3.1. Anémie par carence martiale :

1- Circonstances de découverte:

-Installation lente, bien tolérée.

-Pâleur, dyspnée d'effort, asthénie.

-Signes spécifiques de la carence: ongles fragiles, cheveux secs et cassants, fissure des commissures labiales, peau sèche, atrophie des muqueuses, signes digestifs comme la glossite et la dysphagie.

Prurit vulvaire, diminution des performances intellectuelles chez l'enfant.

Examen clinique négatif.

2- Diagnostique biologique :

• Hémogramme:

- Hb toujours diminuée, souvent <5g/dl.
- GR parfois diminués.
- VGM effondré, entre 50 et 80fl.
- TGMH effondrée entre 15 et 25pg, CCMH basse.
- GB normaux et thrombocytose modérée.
- FSP : Petits GR pâles.
- Anisopoikilocytose.
- Réticulocytes: Bas anémie arégénérative.
- Fer sérique: <40γ/100ml.
- TIBC >350 γ/100ml.
- Coefficient de saturation souvent <10%.
- Ferritine diminuée.

NB : Un taux normal de Ferritine n'élimine pas le diagnostic (état inflammatoire associé)

• **Médullogramme:** pas d'intérêt, moelle riche avec hyperplasie érythroblastique modérée, érythroblastes de petite taille.

Intérêt surtout pour la coloration de perls: diminution des sidéroblastes dans la moelle.

3- Diagnostic étiologique :

• Causes hémorragiques:

- Dans 90% des cas il s'agit d'un saignement chronique gynécologique chez la femme, digestif chez l'homme.
- Autres saignements possibles : épistaxis répétés, gingivorragies, hématurie, dons de sang répétés.

• Cause non hémorragique :

- Augmentation des besoins : grossesse, allaitement, adolescence, nourrisson après 6 mois.
- Défaut d'absorption : diverses affections digestives comme les gastrectomies.
- Carence d'apport: insuffisance nutritive dans les pays sous développés.
- Défaut de transport: hypo transferrinémie congénitale.

III.1.3.2. Anémie par déviation du métabolisme martiale : (anémie inflammatoire)

1- Circonstances de découverte :

-Existence d'un syndrome inflammatoire clinique ou biologique, quelque soit la cause.

2- Diagnostic biologique:

Anémie modérée, normo ou hypochrome modérée.

VGM rarement < 75.

FS diminué, TIBC normale ou légèrement diminuée,

CS normal ou légèrement diminué.

Bilan inflammatoire: VS accélérée, fibrinogène élevé, CRP haptoglobine augmentée.

3- Diagnostic étiologique:

- Infections chroniques tel que l'endocardite d'OSLER, l'abcès du poumon.
- Maladies inflammatoires chroniques: polyarthrite rhumatoïde, LED, RAA.
- Affections malignes: cancers, maladie de hodgkin, lymphomes non hodgkiniens.

III.1.3.3. Anémies sidéroblastiques :

- Anémie microcytaire normochrome.

- Fer sérique↑, CST↑, ferritine↑.

- **Médullogramme:** Coloration de perls confirme le diagnostic en montrant des EB bourrés de grains de fer disposés en couronnes autour du noyau: Ring sidéroblastes.

- **Intoxication au plomb:** diagnostic repose sur l'augmentation des acides δ amino lévulinique, la plombémie et la plomburie.

- Plombémie > 700 µg/L

- Fer sérique et ferritine ↑souvent

- Hématies à ponctuations basophiles

III.1.3.4. Les thalassémies :

1- Clinique :

Le tableau clinique dépend :

- du gène de la globine atteint ;
- de la forme homozygote ou hétérozygote ;
- d'une mutation associée d'un gène cis ou trans (double hétérozygotie).

- **β thalassémie:**

Forme homozygote ou Maladie de Cooley:

Dès le jeune âge, pâleur intense, RSP, teint cireux de la peau, malformations osseuses surtout au niveau du visage: faciès mongoloïde, splénomégalie, hépatomégalie, Abdomen distendu avec membres graciles.

Forme hétérozygote: trait thalassémique asymptomatique, parfois léger su ictère dû à une légère hémolyse, splénomégalie légère.

Forme hétérozygote: trait thalassémique asymptomatique, parfois léger su ictère dû à une légère hémolyse, splénomégalie légère.

- **α thalassémies:**

Formes cliniques peuvent être mineures ou graves non viables; cas de l' hydrops foetalis où il n'ya pas de synthèse de chaînes $\alpha \Rightarrow$ mort in utero.

2- Diagnostique biologique :

- **Dans les formes homozygotes :** anémie franche, souvent sévère normochrome normocytaire.

FSP: Anisopoikilocytose, polychromatophilie, présence de cellules cibles, érythroblastose périphérique,

Réticulocytes très augmentés \Rightarrow **anémies régénérative à cause de l'hémolyse.**

Hyperleucocytose modérée.

Fer sérique normal ou élevé.

- **Dans les formes hétérozygotes :** une pseudo polyglobulie microcytaire.

- **Electrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin avec dosage des hémoglobines:** Forme homozygote : A2 > 3,5%; F > 20% - 80 % dans la forme homozygote; A1 diminuée.

3- Diagnostic de certitude: enquête familiale:

Si l'enfant est homozygote, les 2 parents sont hétérozygotes.

S'il est hétérozygote, l'un des parents est hétérozygote.

Trait thalassémique : A2 > 4%, F > 1%

	β thal majeure	α thal majeure	Thal mineure	Hb E hétérozygote	Hb E homozygote
Hémoglobine g/dl	4 – 8		12 – 14	N	12 – 15
VGM	55 -65 fl		55 – 65 fl	60– 70 fl	55 – 65
CCMH	28 -30		31 – 34	30 – 32	29 – 32
réticulocytes G/l	< 100 G/l	> 100 G/l		N	N
Morphologie des GR	AnisoPoïkilo +++ GR cible GR ponctués Erythroblastes circulants		qq GR cible qq GR ponctués	> 15% GR cible	> 50% GR cible
Leucocytes	10 -20 G/l (\uparrow PNN, érythroblastes)		N	N	N

Tableau 1: Diagnostique différentielle entre les thalassémies

4- Diagnostique différentielle :

Le paramètre clé est le fer sérique et la ferritinémie : voir les schémas

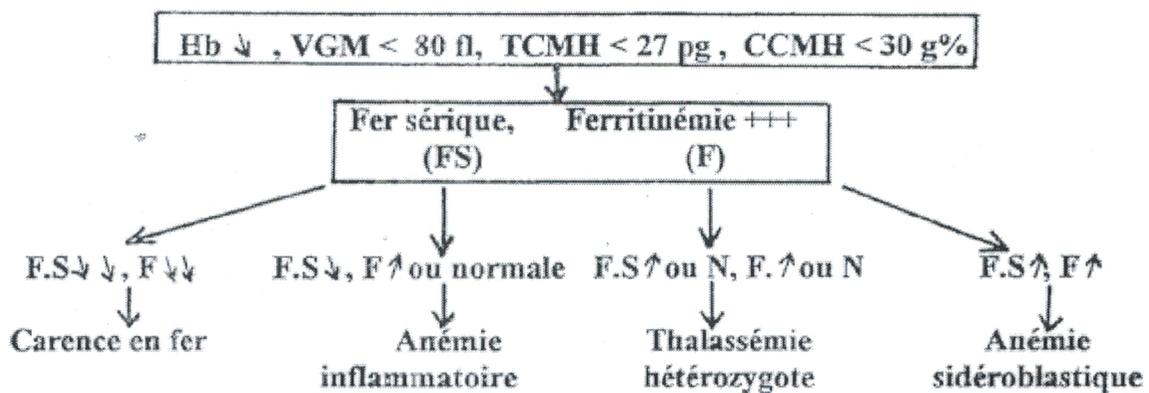


Figure II: Diagnostique différentielle des anémies microcytaires

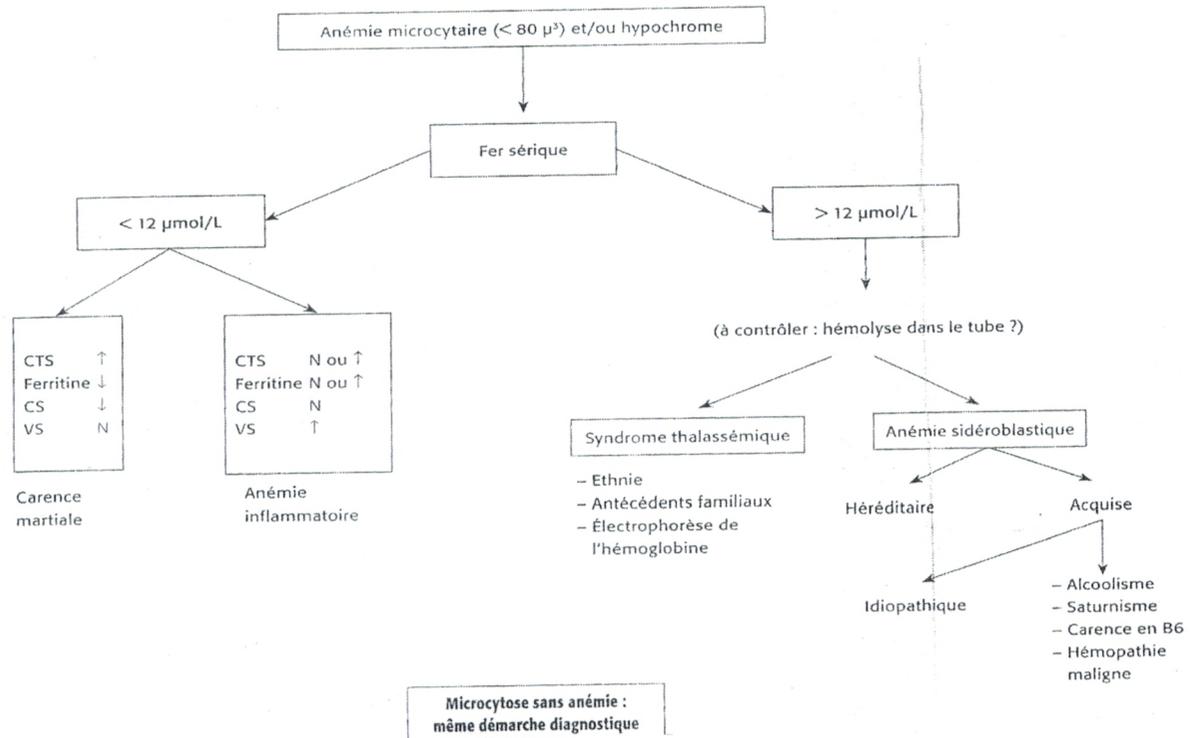


Figure III: Démarche de diagnostic d'une anémie microcytaire

III.2. Anémie macrocytaire :

III.2.1. Définition :

L'anémie macrocytaire correspond à une anémie associée à un volume globulaire moyen VGM >100 fl chez l'adulte, >95fl chez l'enfant. Chez le nouveau né la macrocytose est physiologique (105-125 fl) avec baisse progressive pour atteindre 100fl après 3 à 6 semaines.

Les anémies macrocytaire correspondent à des situations cliniques très différentes; et peuvent être:

Régénératives si le taux de réticulocytes est >120.000/mm³ dont les causes sont périphériques:

- Hémorragies massives.
- Hyper hémolyse.
- La réparation d'une anémie d'origines centrales.

Arégénératives si le taux de réticulocytes est <100.000/mm³, due à une insuffisance de production médullaire dont les principales causes sont :

- Les carences en folates ou en vitamines B12.
- Les causes d'anémies macrocytaires non carencielles sont principalement:
- Anémie macrocytaire de l'alcoolisme : le mécanisme est plurifactoriel (toxicité médullaire directe de l'alcool, altération du métabolisme des folates par le foie).

- Médicaments.
- Myélodysplasies et autres hémopathies malignes.
- Hypothyroïdie.

Souvent associées à une mégalo blastose témoignant d'un trouble de la synthèse d'ADN.

III.2.2. Classification:

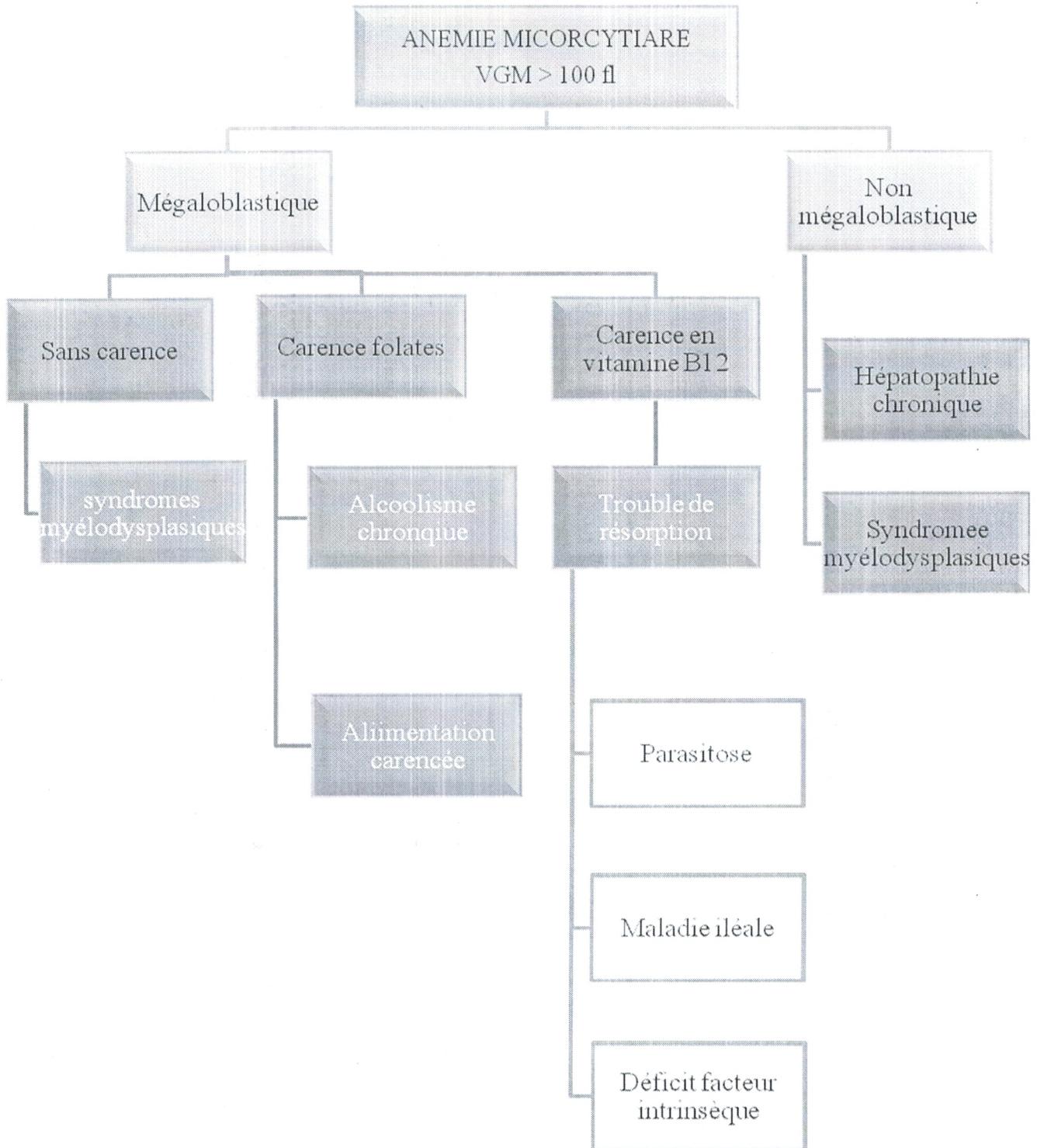


Figure IV: classification des anémies macrocytaires

III.2.3. Démarche diagnostique d'une anémie macrocytaire:

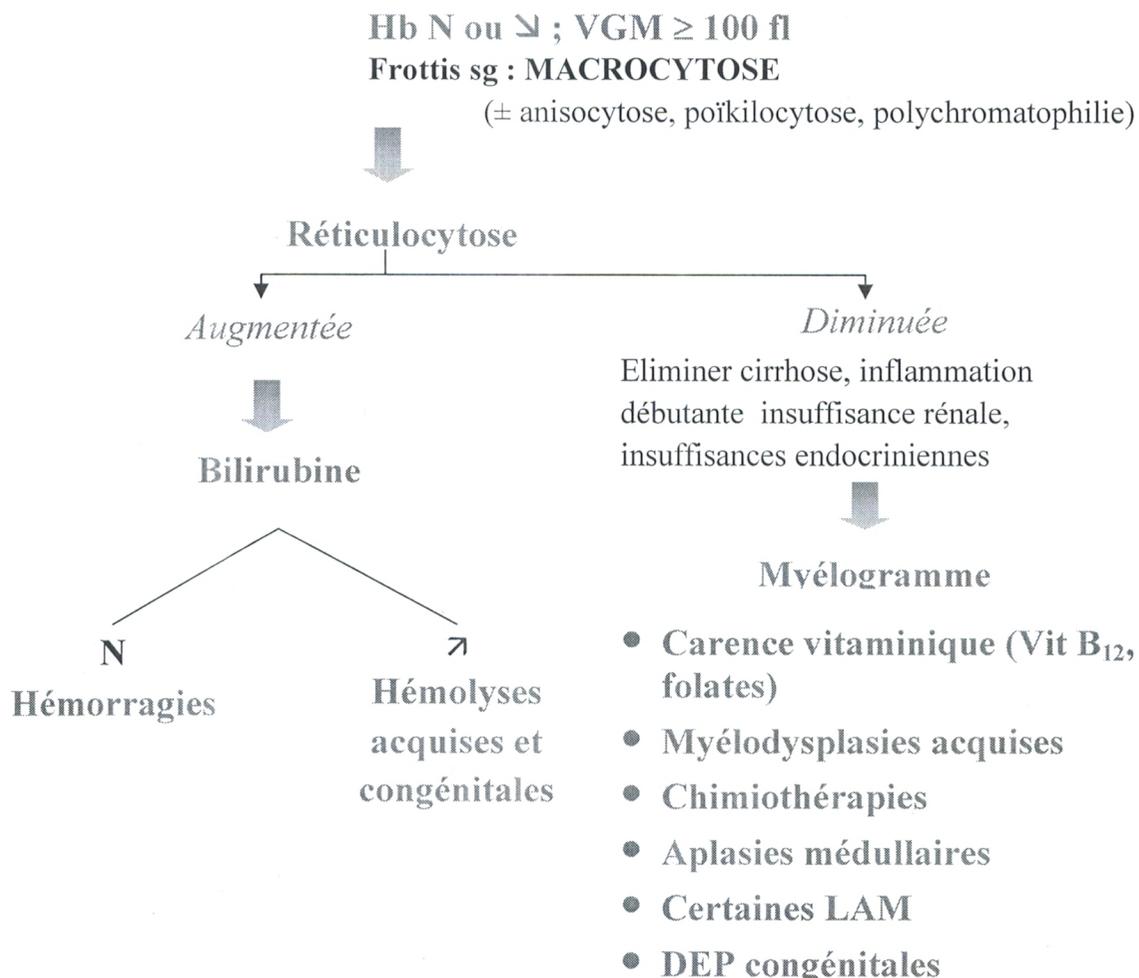


Figure V: Démarche diagnostique d'une anémie macrocytaire

III.2.4. Anémie macrocytaire mégaloblastique:

III.2.4.1. Physiopathologie de la mégaloblastose médullaire:

La mégaloblastose médullaire est caractérisée par un retard de maturation nucleo-cytoplasmique (le cytoplasme subit une maturation, les cellules sont riches en ARN, avec un cytoplasme fortement basophile et acquièrent une charge normale en Hb contrastant avec un noyau à chromatine fine "perlée").

Ces anomalies résultent d'un défaut de synthèse de l'ADN (de nombreuses cellules sont incapable d'achever leur phase S normale).

Il existe une insuffisance de mitoses d'où une inefficacité de l'érythropoïèse par avortement intra médullaire d'éléments immature avec une moelle riche en érythroblastes "moelle bleue".

Ces anomalies intéressent toutes lignées cellulaires à développement rapide: les lignées granuleuses et mégacaryocytaires, ainsi que les cellules gonadiques, les cellules des muqueuses (buccales et digestives).

III.2.4.2. Anémies mégaloblastiques carencielles (VitB12, Folates):

1- Physiopathologie:

La vitamine B12 et folates interviennent comme coenzymes dans une chaîne de réactions indispensables à la synthèse de l'ADN.

Le mécanisme biochimique de la diminution de la synthèse de l'ADN est connu.

Il est lié à un défaut de production de la déoxythymidine triphosphate (dTTP), constituant essentiel des bases puriques de l'ADN, par transformation de la déoxyuridine monophosphate (dUMP).

La thymidine n'est pas un constituant de l'ARN cytoplasmique.

La maturation du cytoplasme n'est pas modifiée par une carence en vitamine B12 ou en acide folique.

Une succession de réactions activent cette transformation; la vitamine B12 (sous sa forme de méthylcobalamine) a donné son radical méthyl à l'homocystéine qui devient de la méthionine.

La méthionine donne un -CH₃ à une molécule de méthyl-folate qui devient un tétrahydrofolate (THF₄).

Celui-ci apporte à son tour un radical -CH₃ pour que la dUMP devienne de la dTTP.

Une carence en vitamine B12 ou en acide folique a donc la même conséquence : blocage d'une des étapes essentielles à la synthèse d'une base purique de l'ADN, la thymidine.

Il en découle un ralentissement de la croissance des cellules myéloïdes et en particulier des érythroblastes (mégaloblastose et macrocytose), mais également des cellules épithéliales (langue et glossite), des cellules des épithéliums digestifs (muqueuse du grêle et diarrhée).

La non-méthylation de l'homocystéine par carence en vitamine B12 entraîne à son tour une carence en S-adénosylméthionine (SAM), molécule indispensable au maintien de l'intégrité de la myéline des gaines nerveuses.

C'est ainsi que se développent les lésions neurologiques constatées dans les carences en vitamine B12 (atteinte des axones des cordons postérieurs de la moelle, des axones des nerfs périphériques et de la substance blanche).

Cette cascade d'événements biochimiques explique qu'une carence en vitamine B12 ou en acide folique provoque les mêmes anomalies cellulaires : mégaloblastose médullaire, anémie macrocytaire, cytopénies et dysmorphies des cellules myéloïdes, parfois étendues à des cellules épithéliales et qu'une carence en vitamine B12 provoque à la fois des anomalies hématologiques et neurologiques.

2- Clinique:

Le début est le plus souvent insidieux;

- Anémie:

- Les signes symptomatiques d'anémie (asthénie, pâleur) apparaissent progressivement et parfois la carence peut être découverte en l'absence d'anémie.
- Le catabolisme exagéré de l'Hb, secondaire à l'excès de l'érythropoïèse inefficace, peut entraîner une perte hémolytique intra médullaire avec subictère.

- Glossite de HUNTER:

- Avec une langue lisse, dépupillée, vernissée et brûlures au conte de certains aliments.
- Parfois existe des troubles dyspeptiques avec diarrhée et perte de poids.
- La carence en Vit B12 s'accompagne généralement de la stérilité réversible après vitaminothérapie.

- Signes neurologiques:

- Les signes neurologiques à type de sclérose sont surtout observés dans les carences en **Vit B12**, et peuvent se manifester en l'absence d'anémie; les troubles sont localisés aux membres inférieurs
- Une névrite optique avec perte progressive de la vision peut être observé au cours de la carence en **Vit B12**.
- L'atteinte des fibres longues est prépondérante, responsable d'ataxie, de troubles de la sensibilité osseuse au diapason, le syndrome pyramidal associé est souvent réduit à un signe de **Babinski bilatéral**.
- Des neuropathies périphériques, parfois observées au cours des carences en **folates**.

• Symptômes psychiatriques:

Fatigabilité intellectuelle, perte de mémoire, syndrome dépressif, il est à noter que le symptôme neuropsychique le plus couramment observé dans la carence en **folates** est la **dépression**.

- Signes liés à l'Hyper Homocysteinémie:

- C'est un facteur de risque de thromboses artérielles et /ou veineuses et d'athérosclérose.

- Anomalies de développement:

- Retard psychomoteur et hypotrophie stature pondérale sont généralement observés chez les enfants avec carence en **folates ou cobalamines**.
- La carence en **folates** au cours de la grossesse peut être associée avec une hypotrophie foetale, des malformations congénitales.

- Déficiences immunitaires

3- Etiologie de la carence:

- Carence en folates:

▪ *Défaut d'apport:*

- Défaut de nutrition chez l'alcoolique.
- Alimentation sélective, mal répartie (personne âgée en institutions).
- Consommation insuffisante en légumes verts, fruits frais, pain.
- Ebullition prolongée des aliments.

▪ *La malabsorption:*

◆ **Affections de l'intestin grêle proximal:**

- Maladie coeliaque.
- Résections, fistules.
- Insuffisance pancréatique.
- Lymphomes intestinaux.

◆ **Médicaments:**

- Traitement anti épileptique: **Gardéнал.**
- **Bactrim.**
- **Méthotrédaxate.**

▪ *Besoins accrus en folates:* augmentation d'utilisation; l'augmentation du taux de renouvellement cellulaire et de la synthèse de l'ADN provoque un effondrement de l'acide folique. Les causes les plus fréquentes sont:

- Grossesse, allaitement.
- Anémie hémolytique chronique.
- Dermatoses exfoliatives.

▪ *Pertes accrues:*

- Hémodialyses périodiques (l'acide folique est faiblement fixé aux protéines plasmatiques et s'élimine facilement par dialyse)
- Cirrhoses.
- Hépatopathies (insuffisance de stockage).

- Carence en Vit B12:

▪ *Défaut d'apport:*

- Défaut de nutrition chez les végétaliens.

▪ *La malabsorption:*

◆ **Causes gastriques:**

- Gastrite atrophique.
- Gastrectomie totale ou partielle.
- **Déficit congénital en FI:**

- Due à une mutation du gène codant pour la FI entraînant soit un défaut de sécrétion de FI.
- La muqueuse gastrique est normale.
- Le déficit entraîne une anémie macrocytaire mégaloblastique entre la première année de la vie et l'adolescence voire chez le jeune adulte.

- **Maladie de Biermer:**

- C'est la cause la plus fréquente des carences en VitB12, elle résulte d'une malabsorption par tarissement de la sécrétion en facteur intrinsèque (liée à une auto immunisation au niveau de la muqueuse gastrique aboutissant à une destruction des cellules pariétales produisant le facteur).
- Le Tubage gastrique montre une achlorhydrie et une absence de sécrétion de FI.
- Début insidieux par des signes hématologiques, digestifs ou neurologiques.
- Terrain: femme âgée; parfois antécédents connus de pathologies auto immunes: diabète, thyroïdite, etc.

- ◆ **Causes intestinales:**

- Maladie de Crohn, pancréatite.
- Sprue tropicale.
- Pullulations microbiennes
- Infestation par le bothriocéphale.

- **Maladie d'Imerslund:** malabsorption congénitale de la vit B12 au niveau de l'iléon

distal.

- ◆ **Causes médicamenteuses:**

- Colchicine.
- Néomycine.

- **Troubles du transport de la Vit B12:**

- **Déficit congénital en TCII:** dès les premiers jours de la vie, elle entraîne une anémie macrocytaire mégaloblastique.

- **Anomalie fonctionnelle en TCOII:** incapacité de la TCOII à lier la B12 ou à la délivrer aux cellules.

- **Troubles d'utilisation:**

Déficit en l'un des enzymes impliqués dans le métabolisme de la Vit B12.

4- Diagnostic biologique:

- Hémogramme:

- Hb est diminuée, variable, souvent Hb < 8g/dl.
- CCMH et TGMH normales.
- VGM augmenté > 100 parfois 150fl.
- La réticulocytose effondrée (avortement intra médullaire).
- Une leuco neutropénie et une thrombopénie modérée sont associées.

- Frottis de sang périphérique:

- Macrocytose, anisocytose, poikilocytose.
- Corps de Joly et ponctuations basophiles témoignant d'une dysérythropoïèse.
- Plaquettes géantes.
- Polynucléaires hyper segmentés avec noyaux de 5 lobes confirme le diagnostic. Ce dernier signe biologique est très évocateur du diagnostic, d'apparition précoce et de disparition tardive sous traitement.

Anémie normochrome macrocytaire arégénérative parfois leucopénie associée voire thrombopénie.

- Myélogramme:

- C'est le seul examen permettant le diagnostic cytogénétique d'une anémie mégalo-blastique.
- Moelle très riche : moelle bleue car stades basophile et polychromatophile sont dominants.
- Une prédominance de la lignée érythroblastique.
- Des érythroblastes de grandes taille ou mégalo-blastes.
- Un gigantisme des autres lignées granuleuse et plaquettaire.
- Signes de dysérythropoïèse.

- Diagnostic de la carence vitaminique:

- Les dosages vitaminiques sont le meilleur moyen de faire le diagnostic de carence. Il est fait dans le sérum pour les deux Vitamines, et peut se faire aussi dans les érythrocytes pour les folates:
- Dans les carences en folates, les taux de folates sériques et érythrocytaires sont abaissés
- Dans les carences en VitB12, la cobalamine sérique est abaissée, les folates sanguins sont normales ou augmentés, les folates intra érythrocytaires sont abaissés (blocage du métabolisme des folates).

Principe du dosage:

- Méthode microbiologique: apprécier la croissance d'un microorganisme en utilisant dans le milieu de culture.

- Méthode par radio dilution isotopique: fixation de la vitamine marquée sur un accepteur spécifique.

Valeurs normales:

- Vitamine B12 sérique = 200 à 400 ng/l
- Folates: Sériques = 5 à 10 pg/l.
Erythrocytaire : peuvent dépasser 200 pg/l.

- Tests et examens complémentaires:

⊗ Dosage de l'homocysteine et de l'acide méthylmalonique:

• Ces tests permettent une détection précoce de carence vitaminique, notamment dans des situations sans anémie ni macrocytose.

• A l'inverse des taux normaux de ces deux métabolites permettent souvent d'exclure une carence vitaminique dans les cas inexplicables d'hypoVit B12 (myélome) ou d'hyperfolatémies non carencielles (syndrome myélodysplasique).

- Homocysteine augmente dans les carences en folates et l'augmentation de la Vit B12.
- L'acide méthylmalonique augmente dans la carence en Vit B12.

⊗ Test de suppression:

- Ce test de suppression d'incorporation de Thymidine trifiée par la désoxyuridine froide dans l'ADN n'est réalisé que dans des labos spécialisés.
- Il est réalisé, in vitro, à partir d'un prélèvement de la moelle hématopoïétique.
- Ce test à l'avantage d'identifier la carence en cause en moins de 24H.

⊗ Test thérapeutique:

- Consiste à administrer pendant 24 à 72 H une dose physiologique de la Vitamine que l'on soupçonne d'être à l'origine de l'anémie et la mesure de la réticulocytose entre le 5 et 10^{ème} jour.
- Absence de réponse au traitement permet pratiquement d'exclure une origine carencielle.

⊗ Test de traversée digestive:

- Ces tests ont un intérêt diagnostique pour comprendre le mécanisme d'une carence.
- Le plus utilisé est le test de **schilling** pratiqué pour mesurer l'absorption de la Vit B12 radioactive administrée per os par le biais de la mesure de la radioactivité urinaire.

⊗ Pour la maladie de Biermer:

Le diagnostic doit comporter une fibroscopie avec biopsie gastrique complétée par une recherche d'acide anti cellules pariétales et anti FI dans le sérum et dans la muqueuse gastrique.

Eventuellement par un tubage gastrique pour mesurer la achlorhydrie libre et le débit du FI.

III.2.4.3. Anémies mégalo-blastiques non carencielles:

1- D'origine toxique:

- Médicamenteux:

Ces toxiques sont des médicaments dont le mécanisme physiopathologique implique une anomalie de synthèse de l'ADN soit en interférant avec le métabolisme de la VitB12 et des folates soit en inhibant directement une des enzymes nécessaire à cette synthèse.

Exemples:

- Protoxyde d'azote inhibe la méthionine synthétase.

1- Antinéoplasiques:

- Le methotrèxate et la pyriméthamine inhibent la thymidilate synthétase (antifoliques).

- Agents antimétaboliques: Azathioprine, 5 Fluoro uracile, hydroxyurée, cytosine arabinose, 6 mercaptopurine.

- Azidothymidine , néomycine (antifoliques).

2- Anti-infectieux: Bctrim, néomycine: malabsorption des folates.

3- Anti-inflammatoires: colchicine provoque la malabsorption des cobalamines et inhibition des la méthionine synthétase.

4- Antiépileptiques: hydantoïne, barbituriques provoque un excès de catabolisme des folates et une malabsorption des folates.

2- D'origine congénitale:

- Anomalie congénitale de la biosynthèse des formes actives de Vit B12:

C'est une anomalie de la biosynthèse des deux formes actives de la Vit B12: adenosyl et méthylcobalamine, ces anomalies ont été dénommées mutants Cb1 et désignées par des lettre A à G.

Le taux de Vit B12 circulante est intracellulaires sont très bas, responsables de ce fait d'homocystémiurie et / ou de méthylmalonylacidurie.

- Anémie mégalo-blastique Thiamine dépendante:

- C'est une affection autosomique récessive.

- Cette anémie est due à une anomalie du transporteur de la thiamine dans les cellules résultant des mutations sur le gène SLC19A2 sur le chromosome 1q23.3 codant pour ce transporteur qui est un membre de la famille des transporteurs des folates réduits.

Signes:

- Anémie macrocytaire mégalo-blastique.
- Diabète insulino dépendant.

- Surdité neurosensorielle.
- Autres: malformations cardiaques, anomalies du nerf optique, et de la rétine, convulsions, AVC...
- **L'acidurie orotique:**
- Affection autosomique récessive due à un déficit en Uridine Mono Phosphate Synthétase: UMPS entraînant une anomalie de la biosynthèse des acides nucléiques.

Signes cliniques et biologiques:

- Moelle riche et mégaloblastique.
- Anémie macrocytaire habituellement hypochrome.
- Retard de développement staturo pondéral.
- Retard psycho moteur parfois des malformations cardiaques et un strabisme.
- **Syndrome de LECH-NYHAN:**
- Résulte d'un déficit complet ou partiel en une enzyme de la voie des purines, l'Hypoxanthine P ribosyl Transférase.
- Caractérisé par: une hyper uricémie entraînant une néphropathie
- Un retard mental.
- Parfois une anémie mégaloblastique.
- **Syndrome de PEARSON:**
- Caractérisé par une anomalie de la phosphorylation oxydative diagnostiquée chez de jeunes enfants, et affecte essentiellement la moelle osseuse.
- Caractérisée par une insuffisance médullaire qui se manifeste par une anémie macrocytaire mégaloblastique.
- Dans les 1^{ères} années de la vie, apparaissent:
 - Une atteinte hépatique avec hépato m galie.
 - Une hypotrophie avec diarrhée et stéatorrhée.

III.2.5. Anémie macrocytaire non mégaloblastique:

II.2.5.1. Régénérative:

1- Hémorragique:

L'anémie est normocytaire parfois, le plus souvent légèrement macrocytaire, proportionnelle à la perte sanguine. L'hyper réticulocytose n'apparaît qu'entre 3 et 4 jours pour être maximale qu'à 7 jours pour donner une macrcytose et une polychromatophilie. Il ne faut donc pas éliminer un saignement si le chiffre des réticulocytes est inférieur à 150 000/mm³.

Le caractère intermittent et répété de l'hémorragie peut conduire lieu à une carence martiale et donc à une anémie microcytaire hypochrome.

Etiologies : il faut rechercher une hémorragie extériorisée.

2- Hémolytique:

L'hémolyse induit une augmentation de la bilirubine libre traduisant le catabolisme de l'hémoglobine et une haptoglobine basse.

L'augmentation des LDH permet de quantifier le degré hémolyse intra-vasculaire.

Pour la recherche étiologique : un contexte évocateur doit être recherché en premier (hémolyse familiale, morsure de serpent...). En cas de fièvre, la réalisation d'hémocultures et d'une goutte épaisse est systématique.

Une hémolyse peut être due à :

- **Une cause extra corpusculaire**, c'est-à-dire extérieure à l'hématie, comme par exemple la présence d'anticorps anti-hématies.
 - * Immunologiques
 - * Infectieuses (bactériennes, paludisme)
 - * Toxiques; venin de serpents, toxique industriel, plomb
 - * Mécaniques: purpura thrombopénique, thrombopathique, syndrome urémique et hémolytique, prothèse valvulaire, circulation extra corporelle (CEC).
- **Une cause corpusculaire**, la destruction de l'hématie provenant de sa fragilité:
 - * Anomalies de la membrane de l'hématie
 - * Anomalie du système enzymatique de l'hématie
 - * Anomalie de l'hémoglobine.

Trois examens doivent systématiquement être réalisés :

- Frottis sanguin (anomalies érythrocytaires, paludisme ...),
- Test de Coombs direct (AHAI),
- Groupage sanguin.

II.2.5.2. Arégénérative:

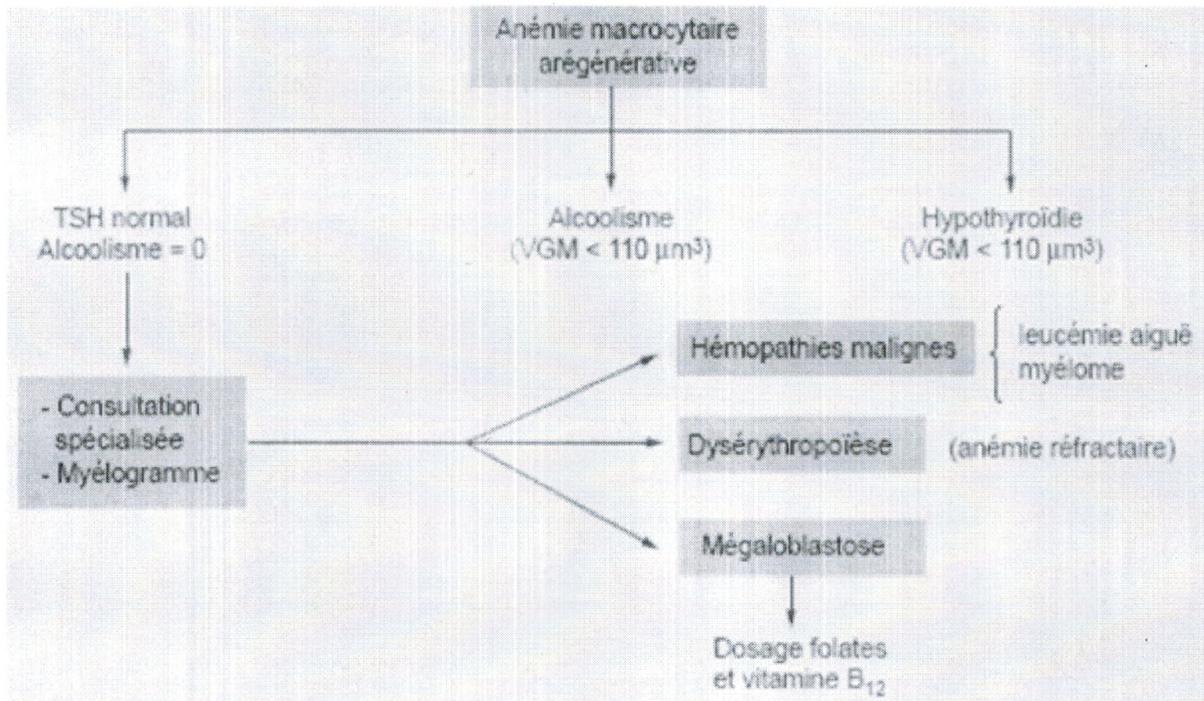


Figure VI: Démarche diagnostique devant une anémie macrocytaire arégénérative

1- Ethylique chronique:

- l'alcoolisme chronique peut être à l'origine d'une macrocytose.
- Le mécanisme de cette macrocytose (modéré dépassant rarement 105fl) implique un excès de dépôt lipidiques sur la membrane de l'érythrocyte.
- Parfois s'ajoute une composante carencielle, c'est la carence en folates par malnutrition, et insuffisance de stockage hépatique.
- La macrocytose de l'alcoolisme doit être confirmée par un bilan hépatique perturbé (évaluation de γ GT).
- La vitaminothérapie est beaucoup plus rarement plus efficace que le sevrage.

2- Insuffisance thyroïdienne:

L'hypothyroïdie peut être à l'origine d'une anémie macrocytaire isolée sans l'atteinte des lignées leucocytaires et plaquettaires.

3- Anémies macrocytaires des hémopathies graves:

- syndrome myélodysplasique, aplasie médullaire, LA, myélome.
- Anémie réfractaire avec un excès de blastes : le sans associe diversement une atteinte des trois lignées quantitative et qualitative (polynucléaires granuleuses, plaquettes non fonctionnelles).

- Anémie sidéroblastique acquise : l'anémie peut être isolée avec une grande anisocytose; la moelle est riche en érythroblastes chargés en Fer (aspect de sidéroblastes en couronne à la coloration de Perls). L'évolution est prolongée, marquée par des besoins transfusionnels croissants et un risque d'hémochromatose secondaire.
- Leucémie myélomonocytaire chronique associé à une thrombopénie et /ou leucopénie.

III.3. Anémies normocytaires:

III.3.1. Définition :

Anémie avec volume moyen des GR normal (80 – 100 fl). Deux grands groupes, définis par l'origine de l'anémie et utilisant la numération des réticulocytes (N = 25 – 100 G/l)

III.3.2. Anémies arégénératives: réticulocytes < 150 G/L

Ou anémies d'origine centrale, car la moelle osseuse ne produit qu'un nombre réduit de GR, insuffisant pour maintenir l'hémoglobine sanguine à un niveau normal.

Après avoir exclus les causes d'anémie par hémodilution (hypersplénisme, insuffisance cardiaque, grandes hyperprotidémies, grossesse), il y a 2 grands groupes de maladies à envisager:

-- Il peut s'agir d'une **maladie hématologique**, pour laquelle on recherchera s'il existe des anomalies quantitatives et/ou qualitatives des leucocytes (formule leucocytaire) et des plaquettes:

- aplasie médullaire (et érythroblastopénies)
- dysplasie (carence B12/ folates ou syndrome myélodysplasique)
- moelle envahie (leucémie, lymphome, myélofibrose, cancer)

-- il peut s'agir d'une **maladie générale**:

- maladie inflammatoire
- insuffisance rénale
- insuffisance endocrine (thyroïde, hypopituitarisme, corticosurrénale)
- insuffisance hépatique

Remarques : Plusieurs de ces anémies peuvent être discrètement macrocytaires. Elles sont habituellement normochromes (CCMH = 32 – 36 g/dl)

III.3.3. Anémies régénératives: réticulocytes > 150 G/L

Ou anémies d'origine périphérique: le plus souvent un mécanisme précis détruit précocement les GR, et la moelle osseuse compense ou essaie de compenser cette perte par une augmentation de production

III.3.3.1. Les anémies hémolytiques :

1- Anémies hémolytiques acquises

Destruction excessive de GR, liée à 2 grands types de mécanismes :

- **Hémolyse immune**, responsable des anémies hémolytiques d'origine immunologique
- **Hémolyse non immune**, liée à un agent externe au GR (parasitose, infection, toxique...)
responsable des anémies hémolytiques acquises non immunes

2- Anémies hémolytiques constitutionnelles :

Le GR est génétiquement anormal

L'anémie est liée à une **anomalie de la membrane** du GR

L'anémie est liée à une **anomalie de l'hémoglobine**

L'anémie est liée à une **anomalie d'une enzyme** du GR

Remarque: la plupart de ces anémies est normochrome ou discrètement hypochrome.

L'hyperchromie, avec une CCMH > 36 g/dl, peut être mise en évidence par certains automates et reflète la diminution de volume des GR par contraction, que l'on observe au cours de certaines anémies hémolytiques constitutionnelles ou acquises (ne pas confondre avec des anomalies de numération des automates, qui surviennent dans certaines conditions)

III.3.3.2. Les anémies post hémorragiques :

Les hémorragies aiguës, brutales, sont habituellement bien extériorisées

La perte sanguine se fait initialement à hématokrite et hémoglobine constants (on perd du sang total = autant de GR que de plasma)

Après arrêt du saignement :

- **Dans les 24 – 48 H qui suivent le volume sanguin total** se rétablit par afflux liquidien progressif dans le compartiment intra vasculaire: l'augmentation du volume plasmatique se traduit par une diminution concomitante de l'hématocrite et de l'hémoglobine

- Après 48 H l'hémoграмme reflète l'importance de l'anémie (normochrome normocytaire)

- Dans la même période la moelle peut expulser des réticulocytes « médullaires » appelés réticulocytes de stress (réticulocytes du pool médullaire des réticulocytes), mais sans impact significatif sur la numération des réticulocytes sanguins

- **Après 3 – 4 J la régénération médullaire se produit**, par augmentation du nombre total d'érythroblastes, et peut atteindre momentanément jusqu'à 8 fois la production normale. Transitoirement une adaptation de l'érythropoïèse avec diminution de 4 à 3 du nombre des mitoses érythroblastiques permet une production plus rapide des premiers réticulocytes.

- **L'hyper réticulocytose sanguin débute environ 4-7 jours après l'hémorragie**

Attention: l'anémie des hémorragies chroniques (distillantes) est hypochrome microcytaire.

La perte continue de petites quantités de sang (= de GR) entraîne une perte de fer (contenu dans l'hémoglobine) qui induit progressivement une anémie par carence martiale.

⌘ Ⓜ Ⓜ Ⓜ Ⓜ Ⓜ Ⓜ

Partie Expérimentale

⌘ Ⓜ Ⓜ Ⓜ Ⓜ Ⓜ Ⓜ

I. Objectif :

Déterminer la fréquence des anémies ainsi que sa répartition selon :

- Le sexe
- La sévérité d l'anémie (taux d'Hb : ≤ 6.5 g/dl anémie sévère, > 6.5 g/dl anémie modérée)
- Le type de l'anémie (classification morphologique)
- Le caractère régénératif ou arégénératif de l'anémie

II. Matériels et méthodes :

II .1. pulation de l'étude :

II.1.1. Critères d'inclusion :

Il s'agit de patients, **hospitalisés** dans les différents services médicaux du CHUT.

Les services inclus sont : Hémodialyse, Néphrologie, Réanimation, Gastro-entérologie, Cardiologie, Médecine interne, Psychiatrie, Médecine de travail, Dermatologie, Neuro-médicale, Oncologie, Infectieux et Pneumo-ptisiologie.

Les statistiques ont portées sur 1159 patients hospitalisés au sein des différents services du CHU de Tlemcen durant la période allant du 1^{er} octobre 2010 au 20 décembre 2010 : Ce sont des formules qui ont été triées parmi les formules quotidiennes qui passent dans le service d'hémobiologie.

Seuls les sujets **adultes** sont retenus à partir d'une anémie définie par l'hémogramme (hémoglobine < 13 g/dl chez l'homme et < 12 g/dl chez la femme).

II.1.2. Critères d'exclusion :

Les services chirurgicaux (chirurgie A, B, chirurgie infantile, neurochirurgie, OTR, ORL, ophtalmologie), les services de pédiatrie, maternité, hémato-clinique ainsi que les UMC ont été exclus de l'étude.

II .2. Méthodes:

II.2.1. Prélèvement :

Le prélèvement de sang pour la réalisation d'un hémogramme est effectué dans une veine périphérique avec une seringue stérile ou un dispositif à prélèvement sous vide type Vacutainer dans un tube (2 ml) avec anticoagulant (EDTA).

L'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique), sous forme de sels potassiques, est l'anticoagulant de référence pour le décompte et l'analyse cytologique des cellules sanguines.

Les tubes de prélèvement commercialisés contiennent du K3 EDTA.

II.2.2. Numération- formule sanguine(NFS) :

Les hémogrammes ont été déterminés sur des automates d'hématologie de marque Médonic CA620 et Humacount et dont le principe est le suivant :

Le passage de cellules en suspension dans un liquide conducteur à travers un orifice modifie la résistance électrique entre deux électrodes. Cette variation d'impédance est enregistrée sous forme d'impulsions.

Le nombre d'impulsions enregistré correspond au passage des cellules

La hauteur des impulsions est proportionnelle au volume de la cellule détectée d'où identification.

Principe Coulter

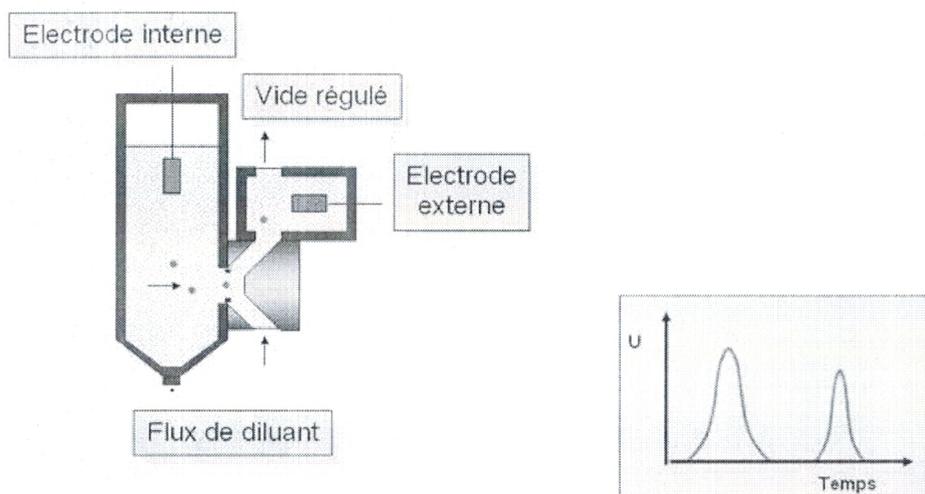


Figure VII: Principe du Coulter

Les informations recueillies sont:

- **Le nombre de globules rouges** : elles sont réparties selon leur volume dans différents canaux à partir desquels sont produits des histogrammes de répartition du volume érythrocytaire.
- **Le taux d'hémoglobine**
- **Hématocrite**
- **Volume globulaire moyen**
- **Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine**
- **Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine**

Ainsi que d'autres indices érythrocytaires, plaquettaires et leucocytaires.

II.2.3. Numération des réticulocytes :

Les réticulocytes sont invisibles à l'état frais ou à la coloration de May Grünwald Giemsa. Ils sont différenciés des hématies par une coloration spécifique : la coloration au bleu de crésyl brillant (de formule brute : $C_{34}H_{40}Cl_4N_6O_2Zn$) qui permet de mettre en évidence l'ARN ribosomal.

On mélange 1 volume de solution de bleu de crésyl avec 1 volume de sang dans un tube à hémolyse puis on incube pendant 15 à 20 minutes au bain-marie à 37 °C.

Après remise en suspension du mélange, on fait un frottis et on le laisse sécher.

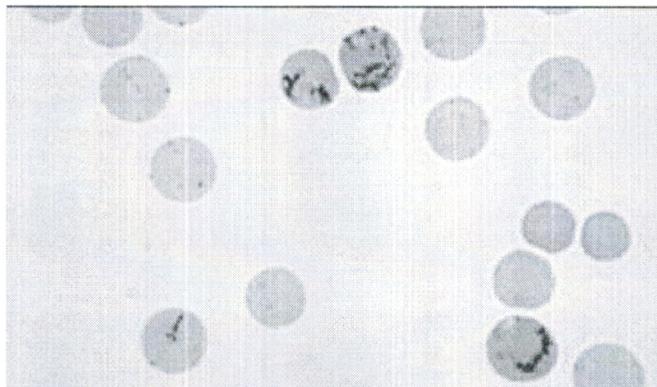


Figure VIII: Coloration supravitale des réticulocytes

Le décompte s'effectue au microscope optique à l'objectif 100 à immersion. La substance réticulo-filamenteuse apparaît colorée en bleu-violet et les hématies en bleu ou vert pâle.

Au microscope, on compte à part les GR et les réticulocytes qui se trouvent jusqu'à arriver à 500 GR et, en suite on calcul le taux de réticulocytes en (%)

Le taux de réticulocytes en valeur absolue est déduit en rapportant le taux de réticulocytes retrouvé en pourcentage par le nombre de globules rouges.

L'anémie est dite **régénérative** si le taux de réticulocytes est **supérieur à 120000** Elle est dite **arégénérative** si le taux de réticulocytes est **inférieur à 100000**.

Ces examens ont été effectués au sein du laboratoire d'hémobiologie du CHU Tlemcen.

Pour l'analyse statistique, les données ont été saisies et représentées en graphiques par le logiciel Microsoft office EXCEL.

III. Résultats et interprétation :

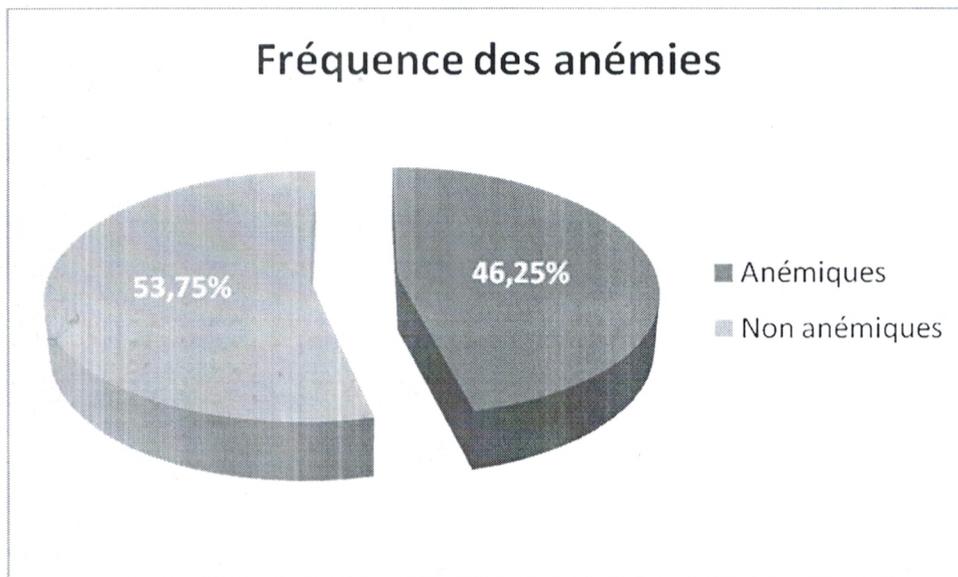


Figure VII: fréquence générale des anémies

D'après les résultats obtenus après une étude statistique d'une population constituée de 1150 malades hospitalisés au sein des différents services du CHUT, on a obtenu 500 cas des malades anémiques, ce qui représente une fréquence de 46.25%.

C'est un taux relativement élevé par rapport aux services étudiés puisque ces derniers consultent pour des raisons autres que l'anémie ce qui nous ramène à supposer que l'anémie est soit associée à la maladie soit secondaire au procédé de traitement

Selon la répartition de la population étudiée dans les services où le nombre de cas étudiés est représentatif, on a obtenu les pourcentages suivants :

- Hémodialyse 72.92%
- Néphrologie 51.54%
- Réanimation 48.68%
- Gastro-entérologie 48.08%
- Médecine interne 41.88%
- PHT 40.00%

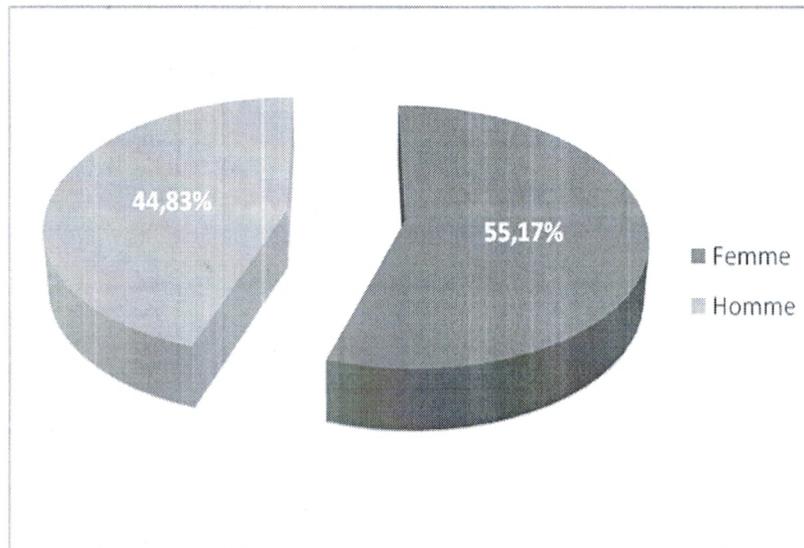


Figure X: Répartition des anémies selon le sexe

La répartition des malades par sexe fait apparaître que les femmes sont plus à risque d'être anémiques beaucoup plus que les hommes. Et ceci pour des raisons divers : la multiparité, les grossesses multiples, la menstruation, l'allaitement etc...

Les anémies sont ensuite différenciées selon : la sévérité (taux d'Hb), le volume globulaire moyen (VGM), la teneur corpusculaire moyenne en Hb (TCMH) et le taux des réticulocytes :

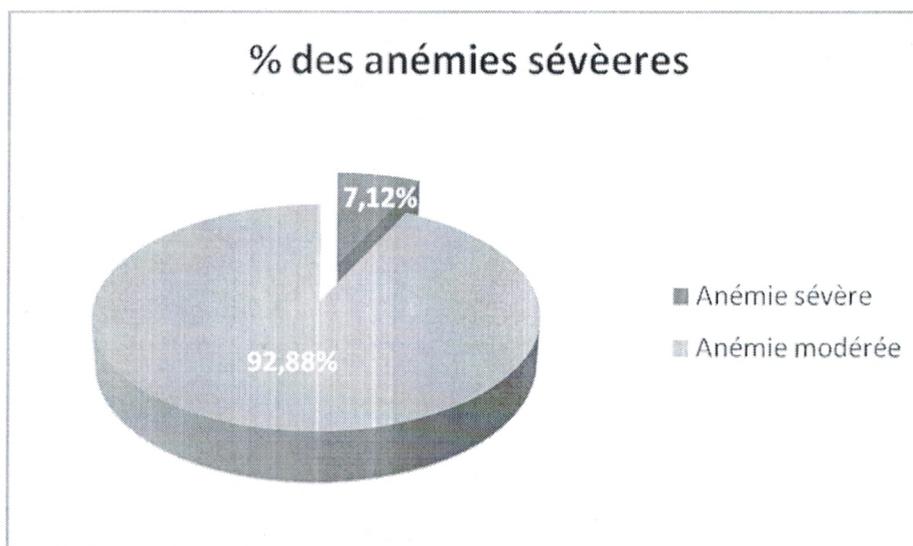


Figure XI: %des anémies selon la sévérité

Presque la totalité des malades sélectionnés ont un taux d'Hb supérieur à 6,5 g/dl (anémie modérée). La proportion des anémies sévères ne représente que 7.12%.

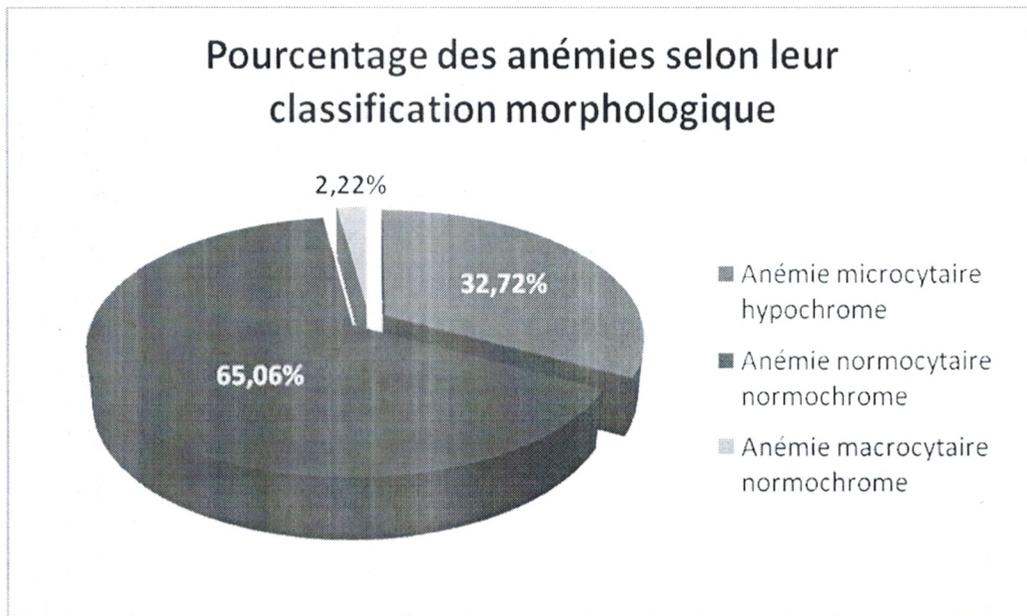


Figure XII: %des anémies selon la classification morphologique

Les anémies normocytaires normochromes sont les plus fréquentes (65,06%) suivies des anémies microcytaires hypochromes (32,72%) alors que les anémies macrocytaires normochromes sont très rares (2,22%).

On peut dire que les anémies normocytaires normochromes représentent le type d'anémie le plus répandu dans la population de malades hospitalisés.

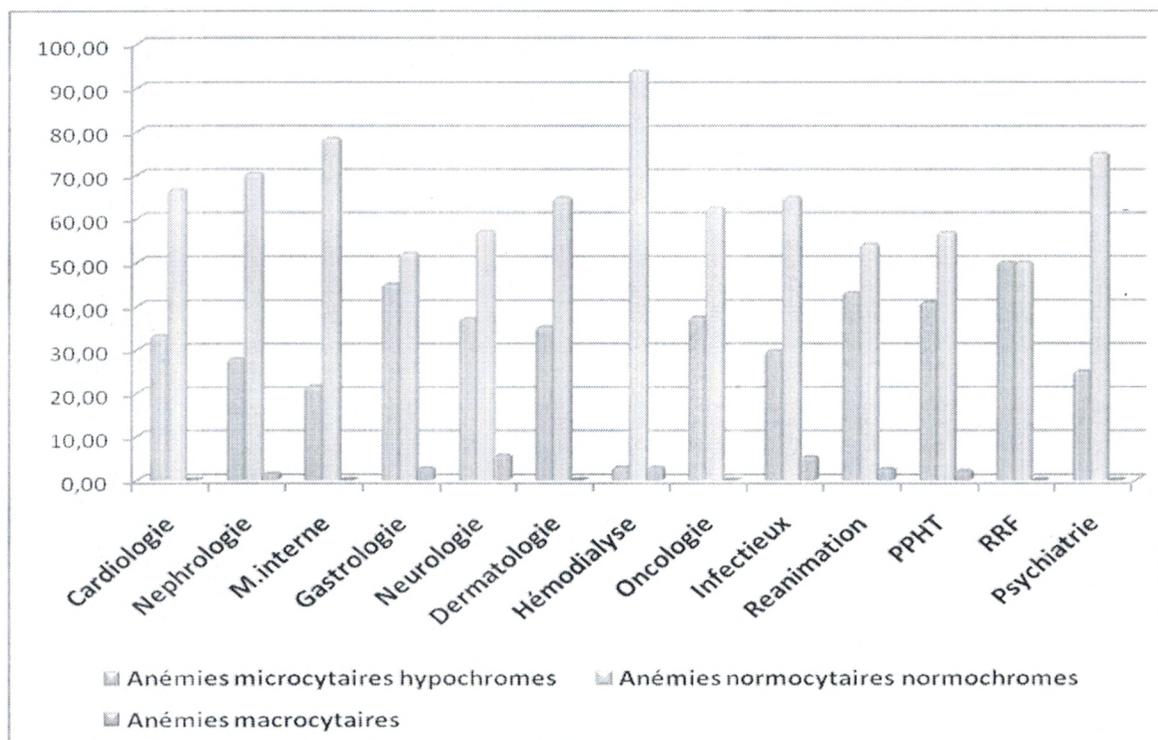


Figure XIII: %des anémies selon la classification morphologique dans les services inclus

La répartition des anémies selon la classification morphologique dans les différents services qui ont fait l'objet de l'étude montre que l'anémie normocytaire normochrome est toujours la plus répandue quelque soit le service.

Sur le plan étiologique les causes sous jacentes de l'anémie sont dominées par l'insuffisance rénale, les maladies hépatiques, les endocrinopathies, les chimiothérapies dans les traitements oncologiques, l'infiltration de la moelle osseuse, les syndromes myélodysplasiques et la dysérythropoïèse (ces étiologies varient en fonction du service d'hospitalisation).

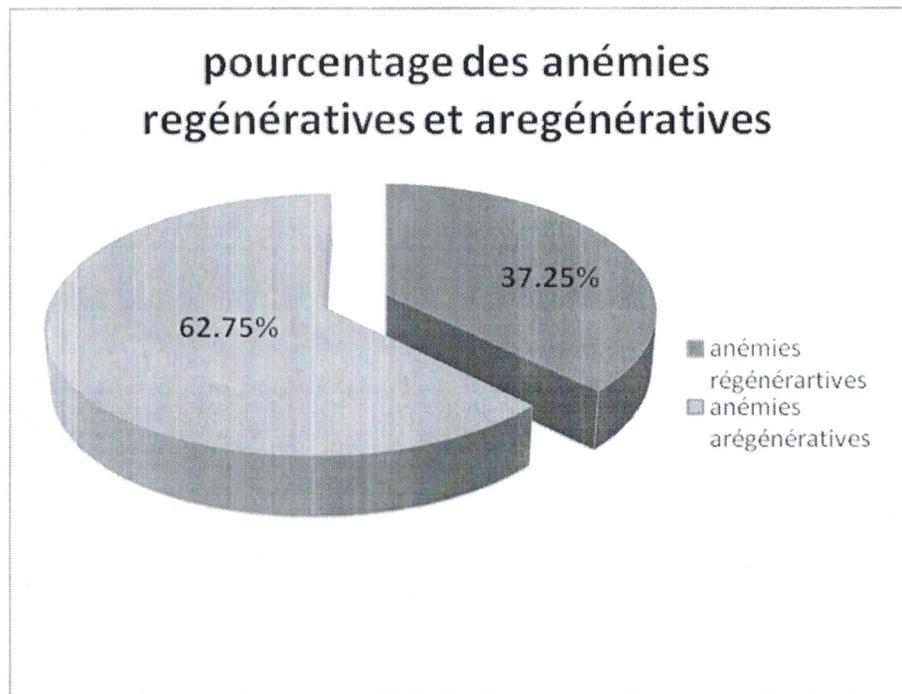


Figure XIV: %des anémies selon le caractère régénératif ou arégénératif

Presque le 2/3 des anémies rencontrées ont un caractère arégénératif (62.75%), tandis que les anémies régénératives ne représentent que 37.25 % des cas.

Donc, les anémies normocytaires normochromes arégénératives représentent le type d'anémie le plus répandu dans la population d'étude.

Conclusion

L'anémie est un symptôme fréquent en pratique médicale quotidienne. Il relève de plusieurs pathologies associées.

Son diagnostic est facile et réalisé en quelques minutes grâce aux automates d'hématologie les résultats retrouvés sont sûrement sous estimés et pour avoir une idée réelle sur sa fréquence, il faudrait un échantillonnage plus important.



Références Bibliographiques



- Alexandre Somogyi,Rkia Misbahi,Jean-Loup Rénier : Hématologie. Edition MASSON, 2006.
- Atul B. Mehta,A. Victor Hoffbrand: Hématologie. Edition DE BOECK, 2003.
- Éric Solary,Jean-Paul Belon : Hématologie. Thérapeutique pour le pharmacien. Edition MASSON, 1994.

- François Lefrère : Hématologie et transfusion. Edition ESTEM, 2008.
- Gérard Sébahoun : Hématologie clinique et biologique. Edition ARNETTE, 1998.
- Lionel Karlin,Tereza Coman : Hématologie. Edition MASSON, 2009.
- Michèle Morin : Hématologie. Edition ESTEM, 2004.
- Stéphanie Harel,David Michonneau : hématologie. Edition MASSON, 2010.
- Sylvain Choquet,Jean-Michel Serfaty : Hématologie. Édition ESTEM, 1999.
- www.didac.ehu.es/antrop ,2006.