

Cours de Résidanat

Sujet : 3

Les Anémies

Objectifs:

- 1- Etablir le diagnostic positif d'une anémie à partir des données anamnestiques, cliniques et biologiques en tenant compte de l'âge, du sexe et de l'état physiologique du patient.
- 2- Expliquer les mécanismes physiopathologiques d'une anémie d'origine centrale ou périphérique.
- 3- Décrire le métabolisme du fer, des cobalamines et des folates.
- 4- Classer une anémie à partir des constantes érythrocytaires et de la numération des réticulocytes.
- 5- Etablir la démarche du diagnostic étiologique d'une anémie en fonction des données anamnestiques, cliniques et biologiques.
- 6- Planifier la prise en charge thérapeutique d'une anémie selon sa gravité et son étiologie.
- 7- Etablir une stratégie préventive devant une anémie en fonction de son origine.

Le thème «anémies» concerne les pathologies où l'anémie est la principale manifestation de la maladie.

DIAGNOSTIC DES ANEMIES

I. DÉFINITION:

L'anémie est la diminution de l'hémoglobine au-dessous des valeurs de référence à l'hémogramme. Le nombre d'hématies ainsi que le taux d'hématocrite n'entrent pas dans la définition d'une anémie.

L'hémoglobine normale varie en fonction du sexe (chez l'adulte) et de l'âge. Le diagnostic positif d'anémie dépendra donc de ces critères :

Nouveau-né: Hb<14g/dl

~~Nourrisson ≤ 6 mois : Hb ≤ 9g/dl ; Nourrisson entre 6-24 mois: Hb≤10g/dl~~

Nourrisson : Hb<10g/dl

~~Enfant entre 2-6 ans : Hb ≤11g/dl ; Enfant > 6 ans : Hb ≤ 12g/dl~~

Petit enfant entre 2 et 6 ans : Hb < 11g/dl

Femme : Hb < 12g/dl ; ~~Femme > 70 ans : Hb < 11.5g/dl~~

Femme enceinte: Hb <10,5g/dl (~~à partir du~~ 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse)

Homme : Hb < 13g/dl ; ~~Homme > 70 ans : Hb < 12,5g/dl~~

Une différence de 0,5 g/dl n'est pas significative, elle est due à la variation du dosage de l'Hb par différents compteur toute marque confondu qui est de l'ordre de 3 à 4%

Cette définition simplifié en' est en fait valable qu'en présence d'un volume plasmatique total normal. S'il est augmenté, l'hémogramme dépiste de «fausses anémies» ou « anémies par hémodilution » telles celles rencontrées physiologiquement à la fin de la grossesse, ou les états d'hyperhydratation extracellulaire ou en pathologie au cours des hyper gammaglobulinémies importantes ou splénomégalies volumineuses.

Etats qui masquent une anémie :en cas d'hémoconcentration déshydratation ,brûlures étendues et diarrhées profuses ,diurétiques

II. PHYSIOPATHOLOGIE:

II.1. Mécanismes physiopathologiques des anémies:

Une anémie peut être due:

- Soit à un défaut de production médullaire \Rightarrow mécanisme central
- soit à un raccourcissement de la durée de vie des GR: par hémorragie abondante ou destruction importante (hyperhémolyse) \Rightarrow mécanisme périphérique

II.1.1. Les anémies centrales:

Elles sont dues à un défaut de production soit par atteinte de la cellule hématopoïétique soit par atteinte de son environnement.

Elles peuvent être dues à:

- Une disparition des cellules souches de la moelle osseuse: insuffisance médullaire quantitative globale (aplasie médullaire) ou de la lignée érythroblastique (érythroblastopénie)
- Une dysérythropoïèse: insuffisance médullaire qualitative: syndromes myélodysplasiques
- Un envahissement de la moelle osseuse par des cellules hématopoïétiques anormales (blastes, plasmocytes, lymphocytes matures.....) ou extra-hématopoïétiques (métastases médullaires d'un cancer)
- Un manque de substrats «matière première»: fer, vitamineB12, acide folique
- Une anomalie de la structure de la moelle osseuse (myélofibrose)
- Une stimulation hormonale diminuée (déficit en érythropoïétine)

II.1.2. Les anémies périphériques:

Dans ce cas, la production médullaire est normale, voire augmentée. Il existe deux types :

- Les pertes sanguines aigues et abondantes (hémorragies aigues)
- Les hémolyses pathologiques: destruction précoce des hématies dans l'organisme.

Elles peuvent être dues à :

- Une cause extra-corpusculaire: C'est la plus fréquente,
- Une cause corpusculaire par:
 - Anomalies de la membrane de l'hématie
 - Anomalies du système enzymatique de l'hématie
 - Anomalies de l'hémoglobine.

Ces causes corpusculaires sont quasi-exclusivement d'origine constitutionnelle (anémies hémolytiques constitutionnelles) sauf l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) qui est acquise.

Remarque : HPN reconnaît une composante **héritaire** (Glycoprotéine type I- liée mutée liée à X)

I=Inositol

II.2. Physiopathologie des mécanismes compensateurs:

Le GR, par l'intermédiaire de l'Hb, assure l'oxygénation des tissus. Toute diminution du taux de l'hémoglobine entraîne des modifications cliniques et biologiques qui tendent à compenser ce déficit et cette hypoxie tissulaire

• Mécanismes compensateurs extra érythrocytaires:

- Augmentation du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque
- Polypnée
- Redistribution des débits sanguins locaux, assurant une meilleure irrigation des tissus sensibles à l'anoxie (cœur, cerveau, rein) et ↘ de l'irrigation d'autres tissus (peau, territoire splanchnique ...)
- ↗ de la sécrétion de l'érythropoïétine

• Mécanismes compensateurs intraérythrocytaires:

- ↘ de l'affinité de l'Hb pour l'O₂ (meilleure libération de l'O₂ vers les tissus) par ↗

De la synthèse du 2-3 DPG érythrocytaire

III. LES SIGNES CLINIQUES:

III.1. Les signes cliniques du syndrome anémique:

Deux types de signes cliniques sont spécifiques de l'anémie indépendamment de la cause :

1/La pâleur:

- Elle est généralisée, cutanée et muqueuse.
- Elle est surtout nette au niveau de la coloration unguéale et au niveau des conjonctives.

2/Manifestations fonctionnelles **hypoxiques** de l'hypoxie :

- Un signe général: l'asthénie
- Des signes cardio-respiratoires:
 - Dyspnée d'effort
 - Palpitation, tachycardie
 - Douleurs angineuses à l'effort puis au repos
 - Insuffisance cardiaque globale avec OMI
 - Souffle systolique au foyer mitral fonctionnel (anorganique)
- Des signes neurosensoriels:
 - Vertiges
 - Céphalées
 - Bourdonnement d'oreilles
 - Flou visuel et mouches volantes ou scotomes
 - Parfois troubles de la conscience et coma si anémie très sévère

III.2. Les éléments de tolérance d'une anémie:

- Devant toute anémie, doivent être recherchés des signes de gravité (signes d'intolérance de l'anémie) avant la prise de décision de traitement d'urgence de l'anémie

- La tolérance d'une anémie est liée:

- Au terrain sur le quel elle s'installe (âge, insuffisance cardiaque ou respiratoire,...)
- Et surtout à son mode d'installation (aigu ou progressif)

- Certains signes d'intolérance indiquent la transfusion sanguine en urgence:

- Signes fonctionnels: dyspnée au moindre effort (III ou IV), palpitations, céphalées, vertiges et acouphènes gênants, douleurs angineuses, troubles de la conscience et coma
- Signes cliniques: signes d'insuffisance cardiaque, trouble de l'état de conscience dyspnée, polypnée, tachycardie, désaturation

IV.**DEMARCHE ETIOLOGIQUE DEVANT UNE ANEMIE:**

L'anémie n'étant pas en effet un diagnostic mais un symptôme imposant une recherche étiologique

IV.1 Les paramètres nécessaires pour préciser l'étiologie de l'anémie:

Les anémies sont classées en fonction du VGM, de la TCMH et du taux des réticulocytes

- VGM (Volume globulaire moyen) ou MCV (Median Corpuscular Volume): en femtolitre, fl (ou μ l) : $Ht \times 10^10 / \text{nombre de GR}$

Macrocytaire: $VGM \geq 100 \text{ fl} (> 95 \text{ chez l'enfant})$

Normocytaire : $80 < VGM < 100$ ($75 < VGM < 95$ fl chez l'enfant)

~~Microcytaire : $VGM \leq 80 \text{ fl} (\leq 75 \text{ chez l'enfant}, \leq 70 \text{ chez le Nourrisson})$~~

Microcytaire : $VGM < 80 \text{ fl} (< 75 \text{ chez le petit enfant (2 à 6 ans)} < 70 \text{ chez le Nourrisson})$

En biologie, les seuils sont codifiés : pour l'inférieure c'est strictement <

Pour supérieure c'est supérieure ou égale

- TGMH (Teneur Globulaire Moyenne en Hb) ou TCMH (Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine) ou MCH (Median Corpuscular Hemoglobin): en pg: Taux d'hémoglobine/nombre de GR

~~Normochrome: $TCMH > 27 \text{ pg}$~~

Hypochrome : $TCMH < 27 \text{ pg} (< 25 \text{ chez l'enfant})$

Normochrome : $TCMH : 27 - 32 \text{ pg / GR}$

- Taux de réticulocytes

S'exprime toujours en valeur absolue: % des réticulocytes \times Nbre de GR.

En l'absence d'anémie, le taux est entre 25000 et $100000/\text{mm}^3$ (25 et 100 G/L).

$\geq 120000/\text{mm}^3$ (120 G/L): Anémie régénérative

$< 120000/\text{mm}^3$ (120 G/L): Anémie arégénérative

- $IDR/RDW = 12 \text{ à } 14\%$

Si $> 15\%$ on parle d'une anisocytose qui peut se voir en cas de carence

IV.2. Classification étiologique des anémies :**IV.2.1 Anémies microcytaires:(figure1)**

Une anémie microcytaire est ~~souvent~~ hypochrome

Elle est liée dans ce cas à une anomalie de synthèse de l'hémoglobine:

- Anémie par carence en fer ou ferriprive ou sidéropénique $\Rightarrow \downarrow$ de synthèse de l'hémoglobine

- Anémie inflammatoire: défaut d'utilisation du fer due à sa séquestration au niveau des macrophages
- Syndromes thalassémiques: anomalie de synthèse de la globine
- Anémie sidéroblastique: défaut d'utilisation du fer par les érythroblastes

IV.2.2. Anémies normo ou macrocytaires:(figure2)

L'anémie est normochrome (**il n'y a jamais d'hyperchromie**).

Si, il y a de l'hyperchromie (TCMH ≥ 35) avec une CCMH normale , ceci s'observe dans les carences en B12 débutante, avec une macrocytose isolée hyperchromique , sans anémie

La démarche étiologique dépend du taux des réticulocytes

- Anémies régénératives:

- ⇒ Hémorragie aigue abondante
- ⇒ Hémolyse constitutionnelle ou acquise
- ⇒ La régénération d'une anémie centrale après traitement substitutif d'une carence

- Anémies arégénératives:

Exploration médullaire obligatoire: Le myélogramme est indiqué après avoir une insuffisance thyroïdienne ou rénale. Selon le résultat du myélogramme: on distingue

⇒ Moelle pauvre: → à compléter l'exploration par une BOM

-Aplasie médullaire, fibrose médullaire

-Absence d'érythroblastes : érythroblastopénie congénitale (Blackfan Diamond) ou acquise

⇒ Moelle Riche:

-Mégaloblastose:carenceenVitB12, folate

-Envahissement médullaire: leucémie aigüe, LLC, myélome, lymphome, sarcome, carcinome

-Moelle dysplasique: syndrome myélodysplasique

ANÉMIES

MICROCYTAIRES

Défaut de synthèse de l'hémoglobine

Carence en fer au niveau

Desérythroblastes

Vraie carence
Anémie
ferriprive
+++

Accumulation
dans les
macrophages
Anémies
inflammatoires

Trouble de l'utilisation du fer

par

Insuffisance de
synthèse de la
globine
Thalassémies

Troubles de la
synthèse de
l'hème
Anémies
Sidéroblastiques
Intoxication
au plomb

Figure 1 : Mécanismes des anémies microcytaires

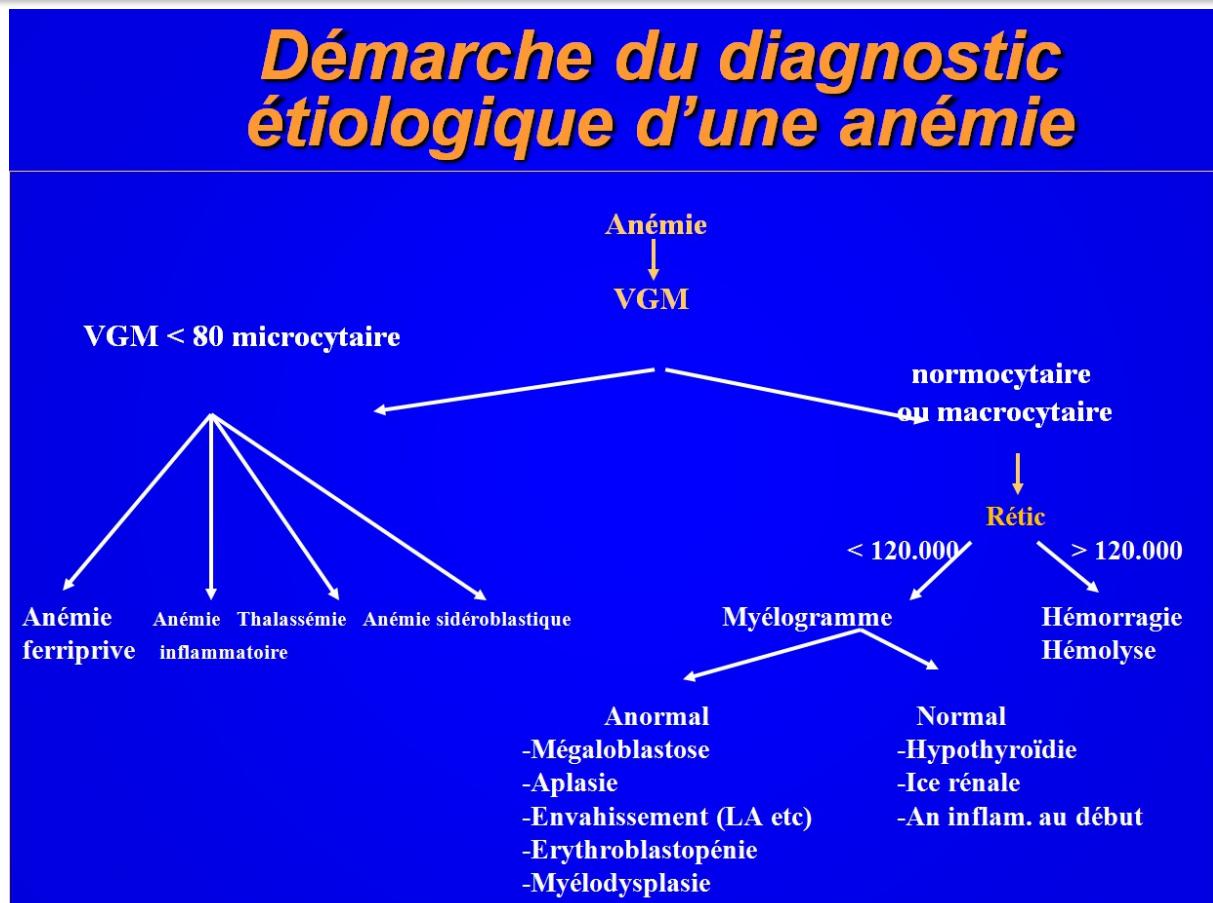


Figure2 : démarche diagnostique devant une anémie

LE FER

METABOLISME ET EXPLORATIONS

I- METABOLISME DU FER

1- Répartition du fer dans l'organisme: (Figure 3)

Le fer, oligo-élément de Poids molaire 56. Chez l'adulte, sa quantité totale dans l'organisme est de 4 à 5g (environ 60mg/kg). Il se répartit en plusieurs compartiments (pools) quantitativement inégaux. : le pool de transport, le pool fonctionnel, le pool de réserve et le pool labile. Le pool de transport sert à alimenter continuellement le pool fonctionnel et le pool de réserve. Parallèlement, le pool de transport est continuellement alimenté par le système phagocytaire (hémolyse physiologique) et éventuellement par le pool de réserve.

1-1- Le pool fonctionnel:

Il représente environ 60% du fer total, soit environ 2,4 à 3g. Il est constitué:

- Essentiellement par le fer de l'érythron, c'est-à-dire le fer de l'Hb au sein des hématies et des érythroblastes (environ 2,1 g) (un gramme d'Hb contient 3,3 mg de fer). Une faible quantité de fer héminique se trouve dans la myoglobine (0,4g) et à moindre degré (10mg) dans certaines enzymes cellulaires intervenant dans le métabolisme oxydatif (cytochromes, catalases, peroxydases). L'hème, **gourmand groupement** prosthétique de ces pigments et enzymes, est constitué par l'union d'un atome de fer divalent (ferreux, Fe²⁺) parfois trivalent (ferrique, Fe³⁺) et d'un cycle tétrapyrrolique.

La molécule d'hémoglobin, synthétisé spécifiquement dans l'érythroblaste, et encore un peu dans le réticulocyte, est formée par l'union de 4 molécules d'hème, chacune contenant un atome de fer obligatoirement ferreux, et de 4 chaînes de globine **identiques deux à deux**

- Une très faible quantité de fer non héminique se trouve dans des protéines fer-soufre ou d'enzymes non héminique telles que la ribonucléotide réductase (5 mg)

1-2- Le pool de transport:

Le pool de transport ou pool plasmatique. Il est quantitativement réduit et représente 0,1% du fer total, soit environ 4 mg. Dans ce pool **le plasma**, le fer est quasi exclusivement lié à la transferrine (sidérophilin) obligatoirement à l'état ferrique. La transferrine est une B1

glycoprotéine synthétisée exclusivement par le foie. Son rôle est de transporter le fer aux diverses cellules principalement celles de la lignée érythroblastique, ~~sans être consommée~~ sans être dégradé lors de son incorporation intra-cellulaire sous forme d'une vacuole incluant la transferrine liée à son récepteur à la transferrine (Rtf). ~~lors des échanges~~.

Il faut noter que ce pool d'une quantité totale d'environ 4mg, assure l'approvisionnement journalier de la moelle osseuse en environ 25 mg de fer, indiquant ainsi que la transferrine se recharge environ 6 fois /j par le système macrophagique (hémolyse physiologique)

1-3-Le pool labile:

C'est un pool intracellulaire transitoire qui permet d'alimenter selon le besoin, le pool fonctionnel ou le pool de réserve de la cellule. Dans ce pool, le fer est à l'état ferreux lié à plusieurs composés tels que citrate, Flavine mono oxygénase et protéine fer – soufre (IRP). Il permet d'assurer l'homéostasie intracellulaire du fer

1-4- Le pool de réserve:

Il représente environ 1 à 1,5g chez l'adulte soit environ 30% du fer total. Ce fer est stocké dans les cellules du système des phagocytes mononucléées (du foie, de la rate, de la moelle osseuse) et dans les hépatocytes, sous deux formes cliniquement différentes (ferritine et hémosidérine) obligatoirement à l'état ferrique (Fe 3+)

- La ferritine: est une glycoprotéine hydro soluble, formée d'apoferritine et de fer. Elle est principalement intracellulaire et constitue une forme de réserve facilement mobilisable.
- L'hémosidérine: C'est une forme dénaturée de la ferritine, insoluble, contenant une fraction plus importante de fer. Les réserves liées à l'hémosidérine sont difficilement mobilisables.

2- Mouvement du fer dans l'organisme:

2-1- Généralités:

Les entrées et les sorties sont très réduites (1mg/jour) par rapport au pool total (4g).

Les hématies circulantes, au terme de leur durée de vie, libèrent le fer de leur hémoglobine. Celui-ci, pour l'essentiel, est réutilisé pour une nouvelle synthèse de l'hémoglobine par les érythroblastes médullaires. Il leur est livré soit sous forme ionique,trivalente, par la transferrine, soit sous forme de ferritine par transfert direct des macrophages médullaires aux érythroblastes par rhophéocytose.

2-2- Le métabolisme du fer se fait pratiquement en cercle clos:

***Les pertes:** sont d'environ 1mg/j chez l'homme et la femme ménopausée, en période d'activité génitale se font par les urines, la sueur, la desquamation cellulaire, les phanères et les selles. Chez la femme en période d'activité génitale, ces pertes sont augmentées du fait des menstruations (20 à 30 mg par cycles), des grossesses (4 à 6 mg/j à partir du fin du second trimestre) et de l'allaitement (1mg/j).

***Les besoins:** couvrent les pertes et sont donc faibles: 1 à 2 mg/j chez l'homme, 2 fois plus chez la femme. Ils sont augmentés pendant l'enfance, l'adolescence et chez la femme enceinte, surtout dans les 3 derniers mois de grossesse.

***Les apports:** Les apports alimentaires couvrent largement les besoins. Une alimentation équilibrée apporte 10 à 20 mg de fer par jour (fer ferrique).

Les aliments et les boissons qui sont les plus riches en fer sont : la viande, le foie, les épinards, les lentilles. Les fruits secs, le vinetlecidre, le lait et surtout les farineux en sont relativement dépourvus, ce qui explique la fréquence des carences martiales chez le nourrisson de quelques mois, avant le passage à une alimentation diversifiée.

2-3- Absorption:

Pour être absorbé, le fer doit être libéré des protéines alimentaires grâce à l'acidité gastrique. Il est ensuite fixé dans un complexe par des mucines pour rester soluble à pH neutre intestinal. Une malabsorption du fer est d'ailleurs fréquente après gastrectomie.

L'absorption se fait essentiellement dans le duodénum et la partie haute du jéjunum. Elle concerne globalement 10% du fer ingéré, soit 1 à 2 mg/j pour une alimentation équilibrée.

Il existe cependant une possibilité d'absorption iléale, voire colique, expliquant l'absence de carence dans les exclusions duodénales. L'absorption est augmentée lorsque les besoins augmentent (enfants et adolescents, grossesse). Cette absorption est réglée par un mécanisme actif. Le fer ferrique entre dans les cellules intestinales par leur surface apicale par la conjugaison de 2 acteurs :

- Une enzyme ferriré du ctase située à la membrane apicale entérocytaire, réduisant le fer ferrique du bol alimentaire (fer végétal) en fer ferreux
- Un transporteur apical du fer ferreux appelé DMT1 (divalent métal transporter)

Quant au fer héminique (obligatoire mentferreux), il est incorporé dans l'entérocyte par un transporteur approprié (hème carrier transporter)

Le fer intra-entérocytaire à l'état ferreux est transporté par un transporteur spécifique appelé Ferroportine qui l'achemine à la membrane basolatérale. La sortie du fer ferrique vers le sang est tributaire du taux d'hepcidine circulant (Inhibiteur de la sortie du fer) et de l'action oxydative d'une enzyme appelée Hephastine (gène sur le Ch X) Hephaestin qui oxyde le fer ferreux en fer ferrique, condition nécessaire à sa fixation sur son transporteur plasmatique spécifique qu'est la transferrine (anciennement appelé sidérophylène)

L'équilibre de ce système en circuit fermé peut être rompu si les pertes sont accrues. Il s'agit le plus souvent de pertes de fer hémoglobiniqne par hémorragies. L'absorption intestinale, au maximum multipliée par deux, n'augmente pas en effet suffisamment pour les compenser. Le déséquilibre apparaît d'autant plus facilement chez la femme en période d'activité génitale ou au cours de la grossesse notamment lorsque ses réserves antérieures à la grossesse sont moindres du fait des pertes menstruelles antérieures.

2-4- Mouvement interne du fer:

- Les érythroblastes sont capables d'incorporer le fer jusqu'au stade de réticulocytes. Seul le fer lié à la transferrine peut être fixé par les érythroblastes et incorporé à l'hème par l'intermédiaire des récepteurs à transferrine.
- L'hémolyse physiologique libère la même quantité de fer que celle incorporée dans l'Hb (25 à 30 mg/j). (30 mg/j). Le fer libéré des macrophages rejoint le compartiment circulant, où il est lié à la transferrine.
- Le fer du compartiment circulant est la forme essentielle d'échange avec les 2 compartiments du fer fonctionnel et du fer des réserves
- Réserves: L'hépatocyte et le système réticulo-endothélial sont les principaux sites de réserve du fer, obligatoirement sous forme ferrique (environ 30% du pool total). La teneur en fer est fonction des besoins (essentiellement hématopoïétique), d'échange journalier de quelques milligrammes entre le compartiment circulant et la ferritine. Il existe aussi des échanges entre la ferritine et l'hémosidérine beaucoup plus lents et ne s'adaptant aux déséquilibres que de manière très retardée.

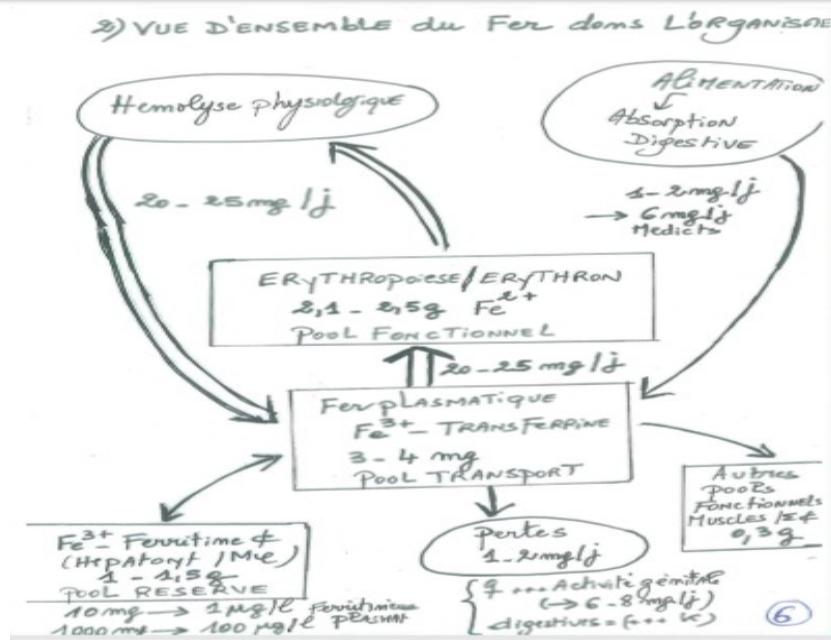


Figure3 : (à enlever)

VUE D'ENSEMBLE DU FER DANS L'ORGANISME

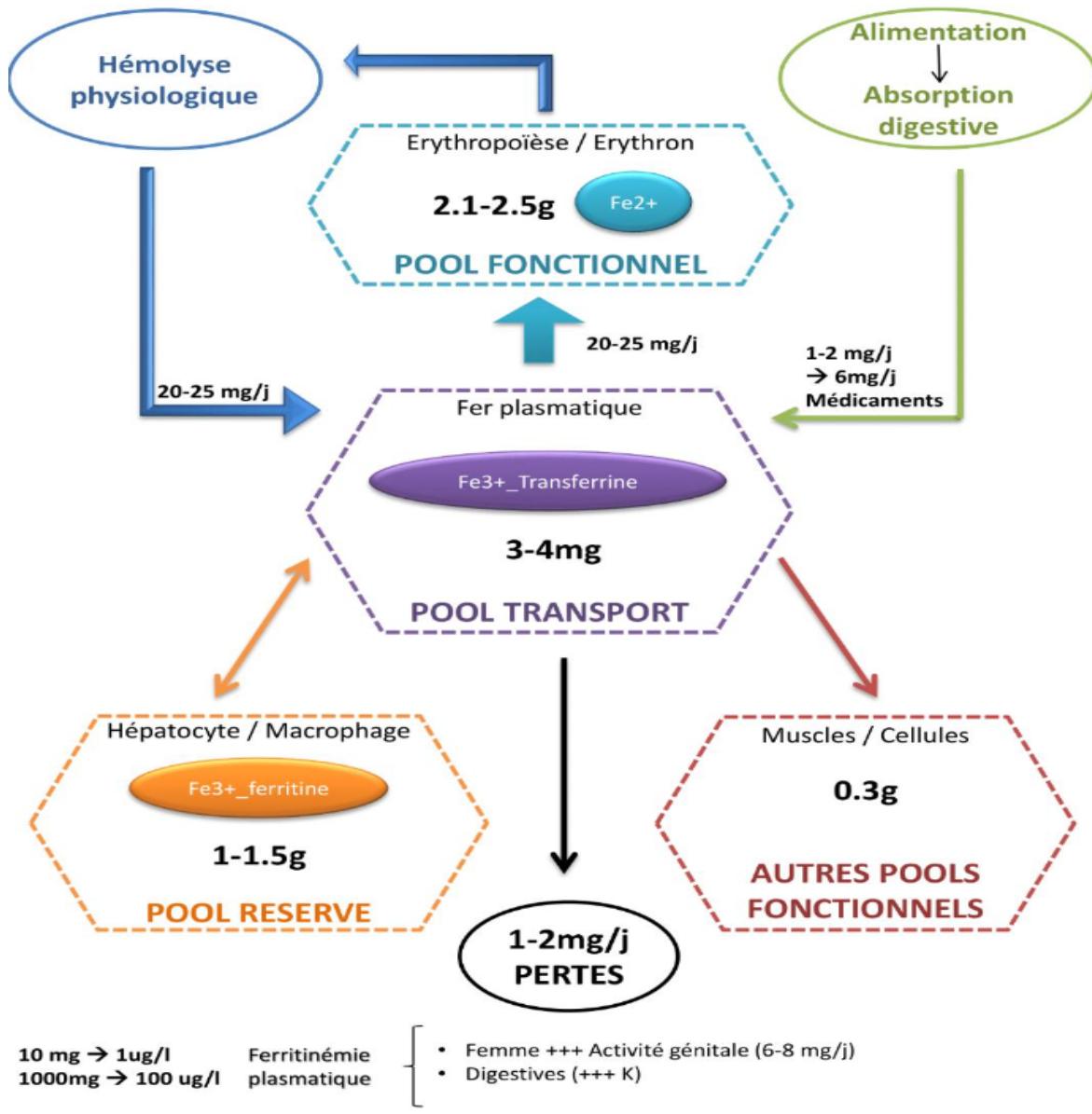


Figure 3 : métabolisme du Fer

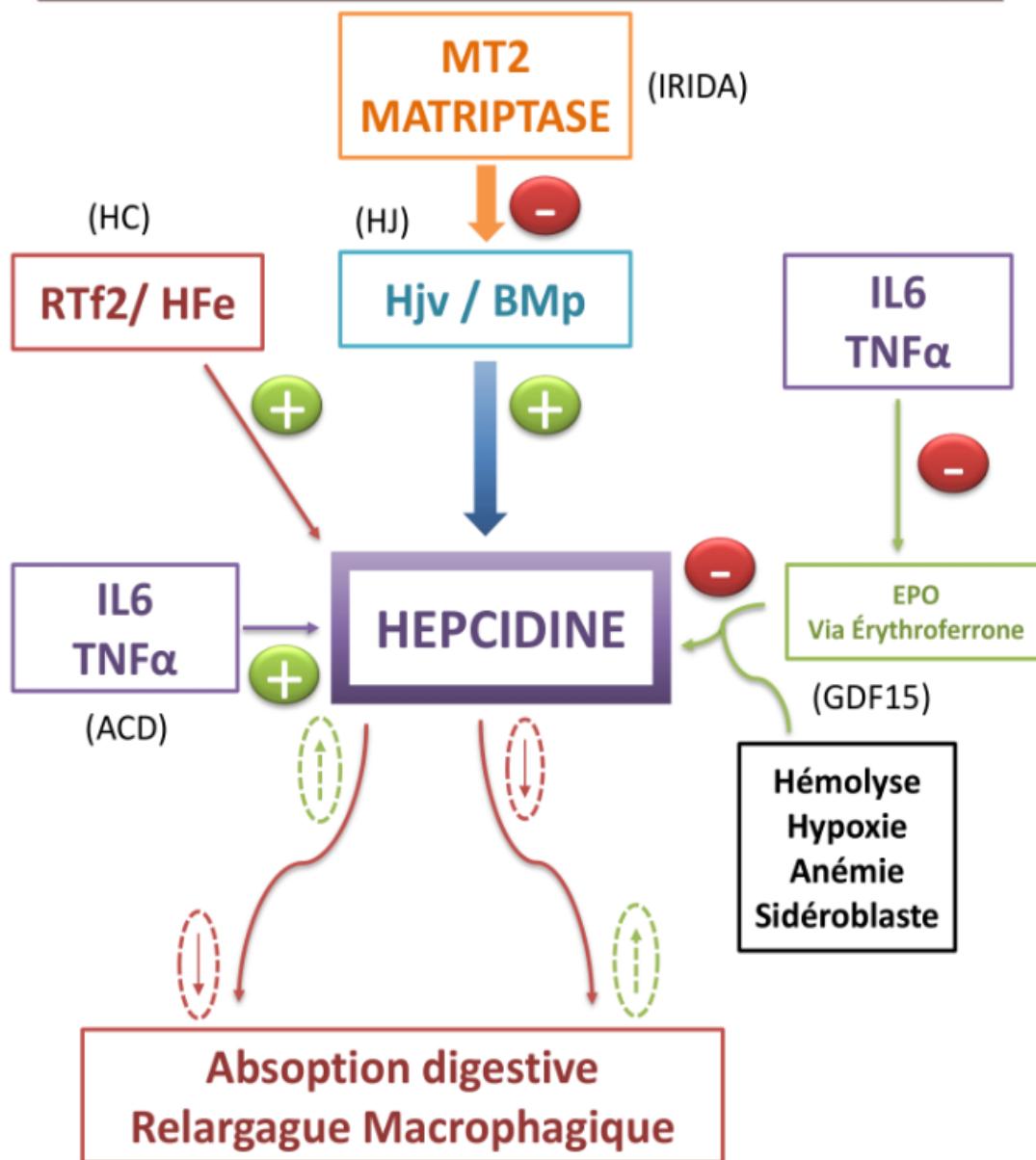
3- Régulation:

Vise perpétuellement à lutter contre l'excès du fer dans le milieu intérieur (homéostasie générale) et en intracellulaire. L'homéostasie générale fait appel à un contrôle permanent des entrées digestives et macrophagiennes grâce à l'intervention d'un peptide de 25 acides aminés sécrété par l'hépatocyte nommé Hepcidine dont l'action principale est la diminution du relargage du fer dans le pool circulant à partir du pôle digestif et macrophagique. Cette action s'opère essentiellement en neutralisant la sortie du fer par l'internalisation de la protéine de transport du fer intracellulaire: la ferroportine. ~~A l'état physiologique, son taux varie secondairement en sens inverse du pool total du fer (voir fig4). Parallèlement, son taux est fonction de l'action d'une multitude de protéines agonistes (Hémojuvélina et cytokines inflammatoires) ou antagonistes principalement EPO. L'action de L'EPO s'exerce via une protéine sécrétée par l'érythroblaste nommée Erythrocérone de découverte récente (2014). L'Erythrocérone inhiberait la sécrétion de l'hepcidine contribuant ainsi à l'augmentation de la sortie du fer au pool circulant.~~

Ainsi, à l'état physiologique le taux d'hepcidine plasmatique résulte de l'action d'une multitude de protéines agonistes et antagonistes de sa sécrétion. L'action agoniste est principalement médiée par l'Hémojuvélina et accessoirement par le couple Rtf2- HFE et les cytokines inflammatoires . L'action antagoniste est principalement médiée par l'EPO(sécrétée par le rein) qui stimule la sécrétion par l'erythroblaste d'une protéine nommée Erythrocérone de découverte récente (2014).L'Erythrocérone inhiberait la sécrétion de l'hepcidine contribuant ainsi à l'augmentation de la sortie du fer au pool circulant. L'action antagoniste accessoire est médiée par la Matriptase via la dégradation de l'Hémojuvélina . la mutation inhibitrice de la Matriptase , l'élévation des cytokines inflammatoires, la perte de l'EPO (insuffisance rénale chronique) , généreront une élévation primitive de l'hepcidine source d'une anémie d'allure ferriprive . Par contre, la perte de l'hémojuvélina (mutation inhibitrice) et de l'interaction Rtf2- HFE (mutation C282-Y) généreront une baisse primitive de l'hepcidine source respectivement d'une hémostomatose (surcharge martiale) juvénile et classique.

Par ailleurs, il faut noter que les variations primitives de l'hepcidine sont pathologiques générant en cas d'excès, une anémie ferriprive et en cas de diminution, une hémostomatose.

Quant à l'homéostasie intracellulaire du fer, c'est le pool labile qui contribue selon le besoincellulaireàaugmenteroulimiterl'entréeduferdanslacellule.C'estparle biais des protéines fer –soufre (IRP) que s'opère cette régulation en favorisant ou inhibant l'expression des récepteurs de la transferrine (Rtf) et de la ferritine cellulaire.

FER = APPLICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUES

HC = hémochromatose classique (3-4^{ème} dacade)

Hj = hémochromatose jubénile (1^{ère} décennie)

IRIDA = Iron Refactory Iron Deficiency Anemia

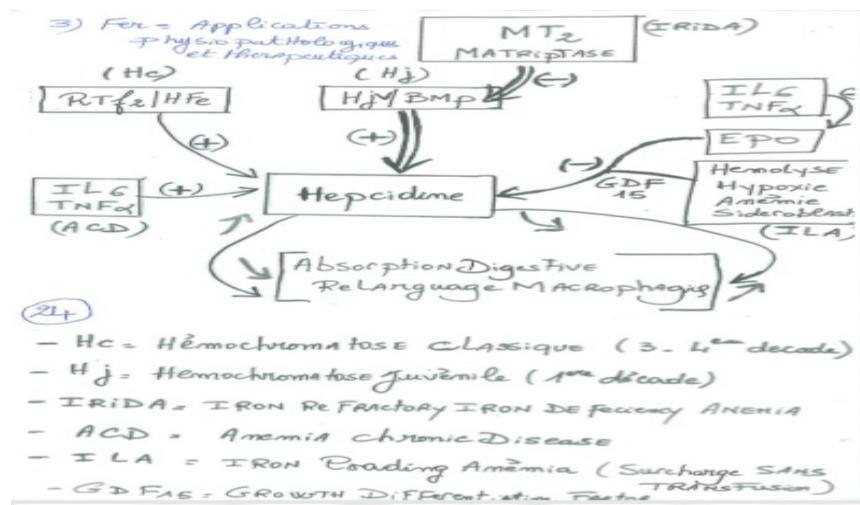
ACD = Anemia Chronic Disease

ILA = Iron Loading Anemia (surcharge sans transfusion)

GDF15 = Growth Differentiation Factor

Figure 4 : régulation du fer dans l'organisme

Figure4 : (à enlever)



II-METHODES D'EXPLORATION DU METABOLISME DU FER:

Explorations statiques:(Figure5)

1- Dosage du fer sérique: sidérémie

Les taux normaux sont assez dispersés de 13 à 27 μmol/l, soit 0.7 à 1,5 mg/l. Le fer sérique est abaissé dans les carences martiales, élevé dans les surcharges (hémosidérose, hémochromatose). Sont aux varie également en fonction de son renouvellement: abaissé dans les polyglobulies, les régénération très intenses, il est élevé dans les insuffisances médullaires par aplasie ou érythropoïèse inefficace. Il s'élève aussi dans les cytolyses hépatiques par libération des réserves hépatiques.

2- Détermination du coefficient de saturation (CS)

Le CS est le rapport du fer plasmatique sur la capacité totale de fixation du fer par la transferrine (CTF), CS : fer plasmatique/ CTF

La valeur normale du CS est de l'ordre 30 à 40 % **30%**.

La détermination du CTF se fait par 2 méthodes:

- Méthode chimique : en déterminant la CTF directement ou par le biais de la capacité latente de fixation (CLF) (CLF: CTF - sidérémie)

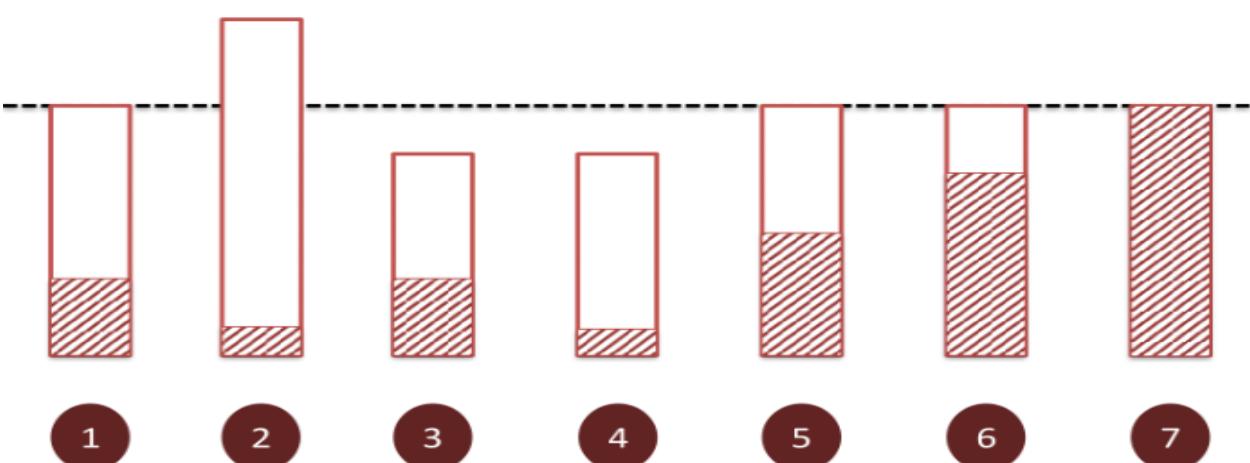
- Méthode immunochimique : la CTF est déterminée moyennant le dosage pondéral plasmatique de la transferrine (Tf) (VN : 2 à 4 g/l)

CTF: $\mu\text{mol/l} = \text{Tf g/l} \times 25$

La valeur normale de CTF est de 45 à 75 $\mu\text{mol/l}$ (2,5 à 4,2 mg/l)

3- Récepteur soluble à la transferrine:

Son taux est proportionnel aux taux des récepteurs cellulaires à la transferrine (Rtf) et traduit l'activité érythropoïétique. Il est élevé en cas de carence en fer et n'est pas affecté en cas d'anémie inflammatoire.



1	État physiologique	FER sérique = normal CTF = 3 x FerS CS = 25-35 %
2	Carence	FER sérique = ↓ CTF = ↑ CS = 5-10 % ↓
3	Inflammation	FER sérique = normal CTF = ↓ CS = 40 % ↑
4	Inflammation + carence ou syndrome néphrotique	FER sérique = ↓ CTF = ↓ CS = normal
5	Cytolyse hépatique	FER sérique = ↑ CTF = normal ou ↓ CS = 40- 50 % ↑
6	Surcharge (Début)	FER sérique = ↑↑ CTF = normal ou ↓ CS = 50-60 % ↑
7	Surcharge (Avancée)	FER sérique = ↑↑↑ CTF = normal ou ↓ CS = 100 % + FNLT (fer non lié à la transferrine)

Figure 5 : interprétation du bilan martiale

4- Exploration des réserves:

*Ferritinémie: le taux de ferritine circulante varie parallèlement aux réserves en fer de l'organisme, tout en sachant également que la ferritinémie est une protéine positive de l'inflammation et dans ce cas, son relargage plasmatique ne reflète pas les réserves martiales.

La valeur normale de la ferritine sérique se situe dans une fourchette large, 30 à 300µg/l pour l'homme et 20 à 200µg/l chez la femme. La diminution de la ferritine sérique est le test le plus sensible et le plus précoce d'une carence martiale. C'est aussi le paramètre qui permet de juger de la restauration des réserves en fer, **En effet, en cas de carence martiale, la ferritinémie est le premier paramètre qui chute et le dernier à être restauré après traitement.** Elle est augmentée dans les lyses cellulaires importantes, les syndromes inflammatoires, les affections malignes et les surcharges martiales.

* Coloration de perls: le fer non hémoglobinique se colore par le ferrocyanure de potassium sous forme de grains bleu de Prusse. Cette coloration peut se pratiquer sur myélogramme et biopsie hépatique. En situation physiologique, 10 à 20 % des érythroblastes contiennent 1 à 3 grains (si déroblastes). Au cours des surcharges en fer, il y a augmentation du nombre des grains jusqu'au sidéroblast en couronne (anémies idéroblastique)

LES ANEMIES MICROCYTAIRES HYPOCHROMES

I- DEFINITION:

- ❖ Une anémie est dite microcytaire lorsque le VGM est:
 - <80 fl chez l'adulte
 - <75fl chez le grand enfant
 - <70fl chez le nourrisson)
- ❖ Une anémie microcytaire est souvent hypochrome: TCMH<27pg chez l'adulte et <25pg chez l'enfant.
La TCMH a plus d'intérêt que la CCMH pour apprécier l'hypochromie.
En effet, dans les thalassémies mineures, la CCMH est normale en dépit d'une franche hypochromie (TCMH quasi souvent < 22 pg/GR)
Anémie microcytaire chez le nourrisson et l'enfant
- ❖ Les anémies microcytaires hypochromes sont dues à une insuffisance de synthèse de l'hémoglobine, ceci entraîne un excès de mitose afin d'atteindre une concentration en hémoglobine normale dans la cellule et donc une microcytose.
- ❖ Ainsi, les mécanismes d'une anémie microcytaire sont:
 - Une carence en fer: anémies ferriprivées ou hyposidérémiques. La cause la plus fréquente+++
 - Un détournement de fer de son métabolisme en l'absence d'une carence en fer : anémies inflammatoires (hyposidérémiques)
 - Une anomalie des constituants de l'hémoglobine autre que le fer donnant une anémie microcytaire hypersidérémique :

*Chaines de globine α ou $\beta \rightarrow$ syndromes thalassémiques. Une hémolyse participe au mécanisme de l'anémie

*Hème \rightarrow anémie sidéroblastique

II- LES ANEMIES MICROCYTAIRES PAR CARENCE EN FER:

1. Définition:

Les anémies par carence en fer sont appelées anémies sidéropéniques ou anémies par carence martiale ou aussi anémies ferriprivées.

Elles sont définies par une anémie microcytaire hypochrome associée à une carence en fer.

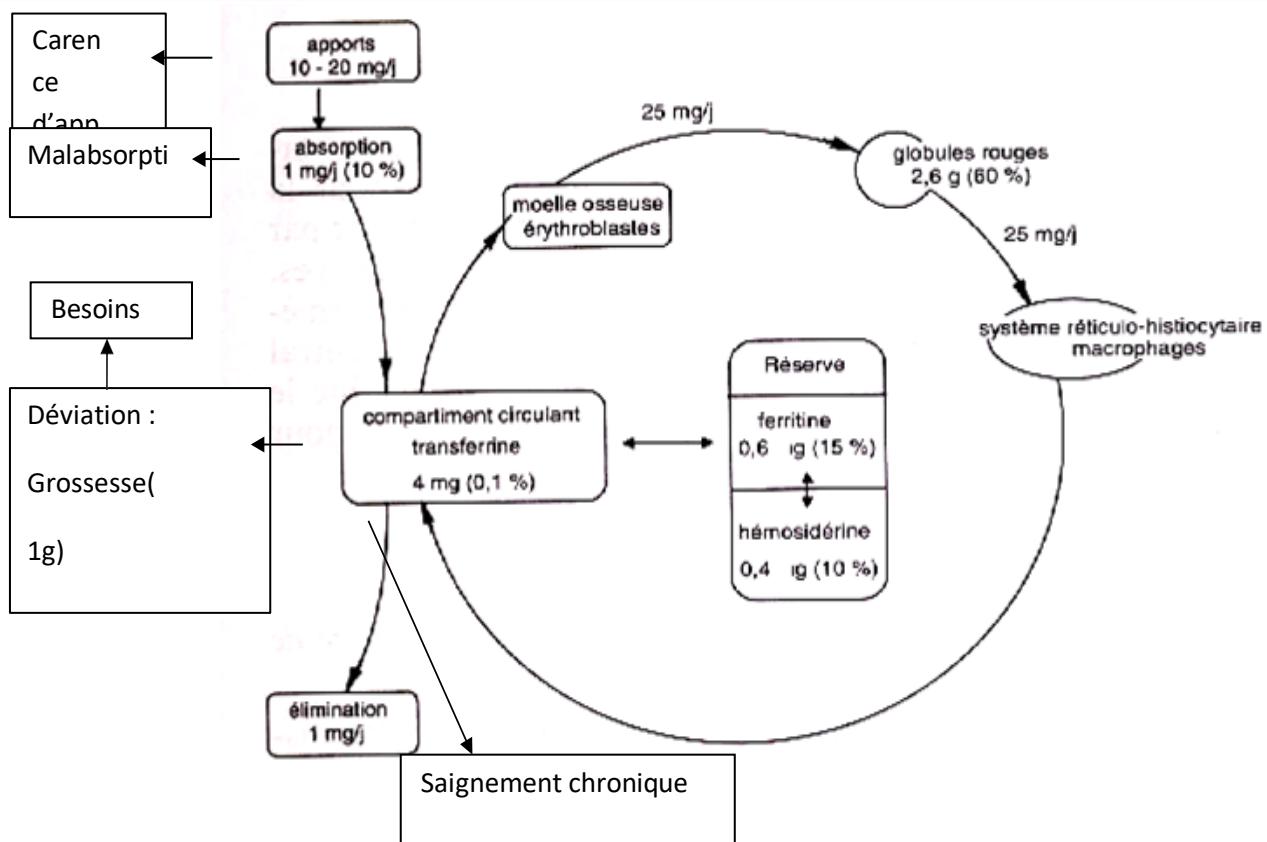
C'est une anémie centrale par diminution de synthèse de l'hème dans les érythroblastes de la moelle osseuse par défaut du fer.

2. Epidémiologie:

Elles constituent l'anémie la plus fréquente en Tunisie et dans le monde. Elles intéressent jusqu'à 30% voire 50% dans certaines populations (femmes enceintes, population ayant un niveau socio-économique bas...)

3. Physiopathologie:(Figure6)

- ❖ La carence en fer de l'organisme est due:
 - Le plus souvent à des pertes sanguines répétées et minimes.
 - Rarement à une insuffisance d'apport, à une malabsorption digestive ou une augmentation des besoins.
- ❖ Les conséquences d'une carence martiale sont hématologiques et aussi générales :
- ✓ Sur le plan hématologique: l'anémie n'est que la conséquence dernière et tardive de la carence. Plusieurs étapes se succèdent :
 - Diminution des réserves hépatiques en fer(ferritine)
 - Augmentation de la transferrine
 - Diminution du fer sérique
- ✓ Puis apparaît l'hypochromie, la microcytose et enfin l'anémie
- ✓ Sur le plan général: la participation du fer à de nombreux enzymes explique l'asthénie.



4- Tableau clinique:

L'installation de la carence est généralement insidieuse, sur plusieurs mois.

- ❖ Le syndrome anémique fonctionnel: signes généraux, cardio-respiratoires et neurosensoriels. Il est plus au moins marqué, selon la rapidité d'apparition de l'anémie et sa sévérité.
- ❖ L'examen clinique, outre la pâleur cutanéomuqueuse liée à l'anémie, doit rechercher :
- ✓ Les signes de sidéropénie correspondent à l'atteinte des phanères et des muqueuses. Ils sont inconstants et associent :
 - Sècheresse cutanée
 - Perlèche
 - Chute des cheveux avec cheveux secs et cassants
 - Ongles striés, cassants, plats, voire incurvés en cupule: koïlonychie
 - Glossite

- Dysphagie haute actuellement exceptionnelle: syndrome de Plummer-Vinson
- ✓ Des signes en faveur de l'étiologie de la carence en fer, exemple: fibrome utérin, méléna, retard staturo-pondéral...

Particularités cliniques chez l'enfant:

- Une splénomégalie de petit volume est relativement fréquente
- Le nourrisson garde un état général floride ou au contraire il peut être anorexique, triste, apathique, refus du biberon, sujet à des troubles dyspeptiques avec une courbe pondérale stagnante ou perte du poids et une diminution de la durée d'attention (grand enfant).
- A cet âge il n'existe ni troubles des phanères, ni glossite ni dysphagie.

5- Les examens complémentaires: a-Hémogramme :

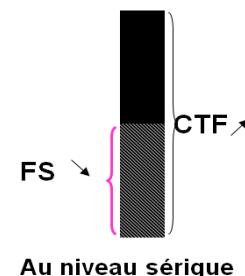
- L'anémie est de sévérité variable, avec parfois des taux d'Hb<5g/dl
- L'microcytose est plus importante lors que l'anémie chronique
- L'hypochromie est manifeste, la TCMH peut être inférieure à 20pg
- La CCMH est peu abaissée
- Le nombre de réticulocytes est bas<120000/mm³
- L'aspect des GR montre très souvent : anisocytose, poikilocytose, microcytose, annulocytose, cellules cibles...
- Le nombre de globules blancs est normal ou rarement↓
- Le nombre de plaquettes est normal ou augmenté.

b-Bilan martial (pour confirmer la carence martiale):(Figure7)

- **Ferritinémie:** le seul test pour évaluer les réserves en fer de l'organisme. En l'absence d'une inflammation concomitante, la ferritinémie est directement proportionnelle aux réserves en fer dans l'organisme.
→Une ferritenémie basse est en faveur d'une carence en fer
- **Fer sérique (FS)** est très diminué. Il peut être normal en cas d'une cytolysé hépatique ou une hémolyse.
- **Capacité totale de fixation de la transferrine(CTF)** est augmentée
- **Coefficient de saturation (CS)=FS/CTF** est abaissé

Bilan martial

- Fer sérique FS: bas.
- Capacité totale de fixation
CTF=Transferrinémie=Sidérophyllinémie:
augmentée
- Coefficient de saturation de la
transferrine CS=FS/CTF (N: 30 –
40%): très diminué
- Ferritinémie (Réserves): effondrée



6- Le diagnostic étiologique :

a-Les causes de carence en fer chez l'adulte:(Tableau n°1)

Carences d'apport en fer	Régime lacté exclusif (nourrisson et petit enfant) Vieillard édenté, isolé
Augmentation des besoins	multiparité, gémellité, grossesse, allaitement,
Mal absorptions digestives de fer	-Gastrectomie totale ou partielle -Maladie cœliaque -Géophagie (pica) intéresse surtout les femmes qui mangent de la terre, l'argile, le charbon, la craie (chélateurs de fer)...
Augmentation des pertes de fer	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hémorragies génitales chez la femme <ul style="list-style-type: none"> - Ménorragies ou métrorragies fonctionnelles de la jeune fille ou pré-ménopausique - fibromeutérin - dispositif intra utérin - polype utérin - endométriose - Cancer du col ou du corps ✓ Hémorragies digestives: sont les plus fréquentes chez l'homme et la femme ménopausée : <ul style="list-style-type: none"> - gastrites et ulcères gastroduodénaux (plus fréquents chez le jeune) - cancers gastrocoliques (plus fréquents chez les sujets âgés) - hernies hiatales - hémorroïdes - polypes coliques - varices œsophagiennes - rectocoliteulcéro-hémorragique ✓ Autres causes plus rares: épistaxis récidivantes, hématuries macroscopiques, hémolyses intra-vasculaires chroniques, hémodialyse périodique, hémorragies provoquées ✓ Maladies hémorragique congénitales (maladie de vonwillerbrand)

b- Les causes de carence en fer chez l'enfant et le nourrisson:

La carence en fer est la première cause d'anémie chronique chez l'enfant. Elle se voit essentiellement chez le nourrisson âgé de 6 à 36 mois et pendant la période pubertaire. Cependant, elle peut se voir à tout âge.

Etiologies et facteurs de risque:

- Réduction du capital ferrique s'observe à la naissance en cas de prématureté, gémellité (jumeau transfuseur), ligature précoce du cordon ombilical, multiparité
- Exagération des besoins: en cas de croissance anormalement rapide (prématureté, dysmaturité) et de cardiopathies cyanogènes
- Insuffisance d'apport: due à une diversification alimentaire tardive (> 6 mois) et insuffisamment orientée vers les aliments les plus riches en fer, en cas de régime lacto-farineux prolongé et exclusif ...
- Mal absorption intestinale du fer: diarrhée chronique (entéropathies exsudatives, maladie cœliaque, intolérance aux disaccharides, intolérance aux protéines du lait de vache, parasitoses intestinales ...)
- Augmentation des pertes: Saignement intestinal occulte ou parasitoses intestinales
- Géophagie ou syndrome de Pica

c- Démarche étiologique:

En dehors de certaines circonstances étiologiques faciles à identifier (prématureté, gémellité, nourrisson, régime lacté exclusif, grossesse, allaitement, hémodialyse...) la carence martiale est pratiquement toujours due à des pertes hémorragiques minimes et répétées. Le diagnostic étiologique est envisagé différemment selon le terrain :

- S'il s'agit d'une femme en période d'activité génitale, on précisera la fréquence et l'abondance des règles et on procédera à un examen gynécologique complet.
- Dans les autres cas, en l'absence de saignements extériorisés, on tâchera de trouver avant tout une hémorragie digestive plus fréquente chez l'homme et la femme en ménopause (fibroscopie gastrique, colonoscopie).

7- Traitement:

Il repose sur deux principes:

- Réparer la carence
- Entrer la cause chaque fois que possible

a. Traitement substitutif:

Réparer la carence par un traitement martial (ou fer).

- Le fer est prescrit par voie orale sous forme de sel ferreux (sulfate, gluconate..) mieux absorbé que le fer ferrique. Les plus couramment utilisés sont les comprimés: Fumafer (66 mg fer/cp), Tardyféron80 (80mg fer/cp) ou sirop pour enfant
- La dose est de 150 à 200 mg par jour chez l'adulte à jeun et de 5 à 10 mg/kg par jour chez le nourrisson et le petit enfant.
- L'absorption du fer est favorisée par vitamine C et inhibée par le thé en grande quantité.
- Effets secondaires du traitement: nausées, épigastalgies, selles noires, diarrhée ou constipation
- Duréedutraitemt: au moins 4 mois, 2 mois pour corriger l'anémie et 2 mois pour recharger les réserves.
- Les formes parentérales sont d'indications rares, en cas d'intolérance digestive absolue ou d'échec d'un traitement per os ou un syndrome de plummer-vinsonet n'est prescrite que par des spécialistes.
- Transfusion sanguine exceptionnelle, si anémie mal tolérée.
- L'efficacité du traitement sera faite par un dosage de l'hémoglobine 1 à 2 semaines après son début et par une numération des réticulocytes (crise réticulocytaire du 7ème au 10ème jour de traitement)
- L'échec du traitement peut être dû à:
 - o Une mauvaise indication (thalassémie, anémie inflammatoire)
 - o Une mal observance du traitement
 - o Une carence mixte
 - o La persistance d'une hémorragie
- Le régime alimentaire doit être riche en viande, foie, légumes verts

b. Traitement étiologique:

Traitement de fibrome utérin.....

c. Traitement préventif:

- Une supplémentation martiale systématique, en association avec l'acide folique est justifiée chez la femme enceinte au cours de la 2^{ème} partie de la grossesse et durant l'allaitement.
- Elle est également recommandée chez le nourrisson surtout prématuré et en cas d'une maladie cœliaque

d. Particularités thérapeutiques chez l'enfant et le nourrisson:

- Traitement préventif :

*A la naissance:

- Eviter la ligature précoce du cordon à la naissance
- Supplémentation systématique des prématurés dès l'âge de 8 semaines jusqu'à l'âge de 12 mois (2 mg/kg/j)

*Lors de la croissance:

- Diversification rapide du régime à partir de l'âge de 4 mois avec introduction précoce des légumes verts, viandes
- Continuer l'allaitement maternel jusqu'à au moins l'âge de 1 an.
- En cas de besoin, utiliser les laits maternisés enrichis en fer.
- Encourager l'utilisation des céréales enrichies en fer.
- Chez l'adolescent, encourager la consommation de protéines animales et de jus de fruit (orange).

*L'administration systématique de fer jusqu'au 3^{ème} mois de naissance chez tous les prématurés, jumeaux, dysmatures

- Traitement curatif:

*Traitement martial par fer oral: Fer ferreux: 5 à 10 mg par kg de poids par jour en 2 prises à distance des repas, poursuivi pendant 3 à 6 mois ou 2 mois après la normalisation des constantes hématologiques et/ou jusqu'à la normalisation de la ferritinémie.

*Education des parents pour rééquilibrer le régime et pour avoir une bonne observance avec la possibilité de coloration noirâtre des selles et de troubles digestifs mineurs qui ne doivent pas faire arrêter le traitement.

III-ANEMIES MICROCYTAIRES INFLAMMATOIRES:

Se voient dans tous les syndromes inflammatoires, chronique

1-Physiopathologie:

Les cytokines impliquées dans l'inflammation (TNF α ,IL1.) via l'hepcidine entraînent:

- Une séquestration du fer par les macrophages sous l'effet de l'hepcidine (dont la synthèse est augmentée sous l'effet des cytokines de l'inflammation) qui inhibe la sortie du fer des macrophages. En effet, l'augmentation de l'hepcidine succède à l'effet inhibiteur des cytokines inflammatoires sur l'érythropoïétine.
- Une érythropoïèse inefficace
- une hypo-transferrinémie, par diminution de synthèse (protéine négative de l'inflammation)

2. Tableau clinique:

- L'anémie est souvent bien tolérée, car d'installation progressive.
- Les signes de la maladie causale sont dominants.
- Il peut exister des signes cliniques d'inflammation : fièvre, sueurs.

3. Bilan biologique:^{*}Hémogramme:

- L'anémie : le taux d'hémoglobine est rarement < à 8 g/dl
Initialement normochrome normocytaire, arégénérative puis elle devient hypochrome microcytaire
- Les leucocytes peuvent être normaux, augmentés ou diminués
- Les plaquettes sont souvent en nombre augmenté

Tableau n°2: Les caractéristiques biologiques des anémies ferriprivées et des anémies inflammatoires

	A. ferriprivé	A. inflammatoire
VGM	↓↓ < 80 fl	Nou ↓ mais > 70 fl
Ferritine	↓↓	N ou ↑
Fer sérique	↓	↓
CTF	N ou ↑	↓
CS	↓↓	N ou ↑
CRP	N	↑
VS	N	↑
Fibrinogène	N	↑
EPP	N	$\alpha_2 \text{A}, \delta$ globulines ↗

4. Diagnostic étiologique:

L'anémie inflammatoire n'est spécifique d'aucune étiologie. Un examen clinique minutieux peut orienter vers un diagnostic. Les principales causes des anémies inflammatoires sont énumérées dans le tableau n° :3

Infections chroniques	-Suppurations chroniques: abcès pulmonaire, cérébral -Infections prolongées : brucellose, endocardite subaiguë, tuberculose, typhoïde, infection virale (VIH).
Maladies inflammatoires	Lupus, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Horton, Behcet, sarcoïdose... Hépatites chroniques, Crohn,RCH,
Maladies malignes	Lymphome hodgkinien ou non hodgkinien, carcinome..

5- Traitement:

- Les anémies inflammatoires ne répondent qu'au traitement étiologique
- Le traitement martial est inefficace et inutile

IV.ANEMIES MICROCYTAIRES HYPER SIDEREMIQUES:

Elles sont en rapport avec un trouble de synthèse:

- Soit de globine→syndrome thalassémique
- Soit de l'hème→anémie sidéroblastique

1- Syndromes thalassémiques : (voir cours anémies hémolytiques constitutionnelles)

2- Anémies sidéroblastiques

2-1 Définition:

- Production inadéquate de l'hème
- Accumulation excessive du fer dans les mitochondries de sérerythroblastes
- Présence au myélogramme coloré par la coloration de Perls des idéroblastes en couronne dépassant 15%

2-2 Formes :

a- Anémies sidéroblastiques héréditaires:

- Apparition est précoce : jeune enfant
- Sensible au traitement par pyridoxine (VitB6)

b- Anémies sidéroblastiques acquises

→Toxique : Saturnisme=Intoxication par le plomb

Douleurs abdominales et musculaires et atteinte du Système nerveux central

Pigmentation gingivale : liseré bleu gingival

Plombémie >150 µg/l⇒diagnostic de certitude Traitement : chélation par EDTA calcique

→Idiopathiques : font partie des syndromes myélodysplasiques

METABOLISME DES FOLATES ET COBALAMINES

I-INTRODUCTION:

Les cobalamines et les folates sont des substances du groupe vitaminique B. Ils jouent un rôle important dans le métabolisme des bases puriques (adénine et guanosine) et pyrimidiques (cytosine et thymidine) indispensables à la formation de l'ADN de toutes les cellules à renouvellement rapide, dont les cellules hématopoïétiques. En cas de carence en l'un de ces facteurs, une hématopoïèse inefficace s'installera et aboutira à un état pathologique de toute l'hématopoïèse mais nommée anémie mégaloblastique (témoin morphologique du trouble de synthèse de l'ADN), car les effets les plus nets seront constatés durant l'érythropoïèse.

II-METABOLISME DES COBALAMINES ET DES FOLATES

Les folates ou VitB9 ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et par conséquent, ils doivent être apportés par l'alimentation

1- Métabolisme des folates

1-1- Formes naturelles :

Le terme folates désigne globalement l'acide folique et ses dérivés. Les formes biologiquement actives sont des formes réduites : acide dihydrofolique (DHF ou H₂Folates) et acide tétrahydrofolique (THF ou H₄folates)

C'est sous forme de H₄ Folates qu'au niveau cellulaire, les folates assureront le transport d'unités monocarbonées impliquées dans les différentes voies métaboliques de synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Ces unités monocarbonées attachées au H₄ folates sont de 5 types, à savoir: Methylène, Methényl, Methyl, Formimino et Formyl.

Les formes thérapeutiques stables sont l'acide folique et l'acide folinique (formyl THF).

1-2- Besoins et réserves:

Les besoins quotidiens sont de 100 à 200 µg, environ, et l'apport alimentaire est de 0,5 à 1 mg/j dans un régime équilibré en protéines animales (lait, viandes, foie, œufs) la levure de bière, les fruits, les légumes verts crus (une cuisson prolongée détruit les folates).

Sachant que les besoins journaliers sont de l'ordre de 100 µg et que les réserves sont de l'ordre de 10 mg (Hépatocyte). Ces réserves sont relativement faibles, épuisables en 1 à 4 mois en cas de carence.

1-3- Absorption digestive et métabolisme cellulaire:(Fig2)

Ils sont absorbés au niveau de l'intestin grêle (jéjunum) par un phénomène actif, saturable, Ph dépendant. Les folates alimentaires sont clivés en monoglutamates et réduits dans l'entérocyte par l'enzyme folate réductase en H4 folates qui seront absorbés dans le sang et amenés aux cellules utilisatrices, à l'intérieur des quelles ils sont transformés en H4 folates attachant les unités monocarbonées sus citées.

1-4- Rôle métabolique des folates:(Fig 1)

Les folates interviennent dans:

- La synthèse du thymidylate monophosphate (dTTP) à partir du déoxyuridylate (dUMP) : étape essentielle de la synthèse d'ADN
- La biosynthèse des bases puriques, adénine et guanine, grâce au formylTHF et au méthényl THF.
- Le catabolisme de l'histidine
- La synthèse de la méthionine via la reméthylation de l'homocystéine

2- Métabolisme des cobalamines 2-1- Formes naturelles :

Les cobalamines ou VitB12 ne peuvent pas être synthétisées par l'organisme et par conséquent, elles doivent être apportées par l'alimentation.

La vitamine B12 est hydrosoluble. Elle existe dans l'organisme sous plusieurs formes désignées par le terme de cobalamines. La structure de base des différentes cobalamines comporte un noyau de base commun (structure térapyrrolique avec au centre, un atome de cobalt) et une partie variable reliée à l'atome de cobalt permettant de distinguer :

- Cyanocobalamin et hydroxocobalamin : formes stables, utilisées en thérapeutique
- Méthylcobalamin et déoxy-adénosylcobalamines sont respectivement les formes actives cytoplasmiques et mitochondrielles cellulaires

2-2- Besoins, apports et réserves:

La principale source alimentaire est d'origine animale: foie, viande, crustacés, œufs, lait, fromage. Elle est totalement absente des végétaux. Les végétariens stricts sont donc sujets à des carences. Les réserves de vitamine B12 (3 à 4 mg) sont essentiellement hépatiques. Le foie contient environ 1,5 mg de cobalamines. Les besoins quotidiens sont de 2 à 3 µg. L'apport alimentaire représente en moyenne 50µg/j, couvrant largement les besoins.

Physiologiquement, les besoins en vitamine B12 sont largement assurés car : les apports quotidiens sont importants, les pertes sont très faibles et les réserves totales sont très importantes. Les besoins sont augmentés lors de la grossesse et de la croissance. Toutes les situations d'érythropoïèse accélérée (hémolyse) entraîneront également une consommation plus importante de vitamine B12. Les réserves en cobalamines sont abondantes en comparaison avec les besoins journaliers. Elles sont donc suffisantes pour assurer les besoins pendant 2 à 5 ans. Ceci rend compte d'un délai de latence (plusieurs mois ou années) entre le début d'une carence alimentaire et l'apparition des signes cliniques.

2-3- Absorption digestive et transport : (Fig3)

Les cobalamines liées aux protéines alimentaires, sont libérées par la sécrétion gastrique acidopeptique, pour se lier aussitôt à un ligand protéique présent dans l'estomac :

Les transcobalamines I (TC) appelées haptocorrines ou protéines R, sécrétées par les glandes salivaires. Le complexe cobalamine -(TC) I est véhiculé vers le grêle où, l'action des protéases pancréatiques, dissocie les cobalamines de son transporteur (TC) I avec fixation des cobalamines (B12) au facteur intrinsèque (FI), glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales du corps et du fundus de l'estomac après stimulation par la gastrine.

Le complexe vit B12 – FI parvient à l'iléon distal, se fixe sur l'entérocyte grâce à un récepteur spécifique appelé cubilin. Ce récepteur est absent dans la maladie congénitale d'Immerslund. Seule la vit B12 traverse l'entérocyte et passe dans le sang portal. Le FI n'étant pas absorbé.

Dans le sang, la Vit B12 circule liée à un transporteur protéique spécifique appelé les transcobalamines (TC)II

2-4- Rôle métabolique des cobalamines:(Fig1)

La Vit B12 est nécessaire à la multiplication cellulaire. C'est une coenzyme de 2 réactions majeures :

- La conversion de l'homocystéine en méthionine: La méthylcobalamine, coenzyme de la méthionine synthase, permet la reméthylation de l'homocystéine en méthionine, le donneur de radical méthyl étant le 5-méthyl-THF. La vitamine B12 permet ainsi la régénération de THF (forme active des folates) qui pourra être utilisé dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.
- La conversion du propionate en succinate via le méthyl-malonate : ceci explique l'excrétion urinaire d'acide méthyl-malonique dans les carences en cobalamines.

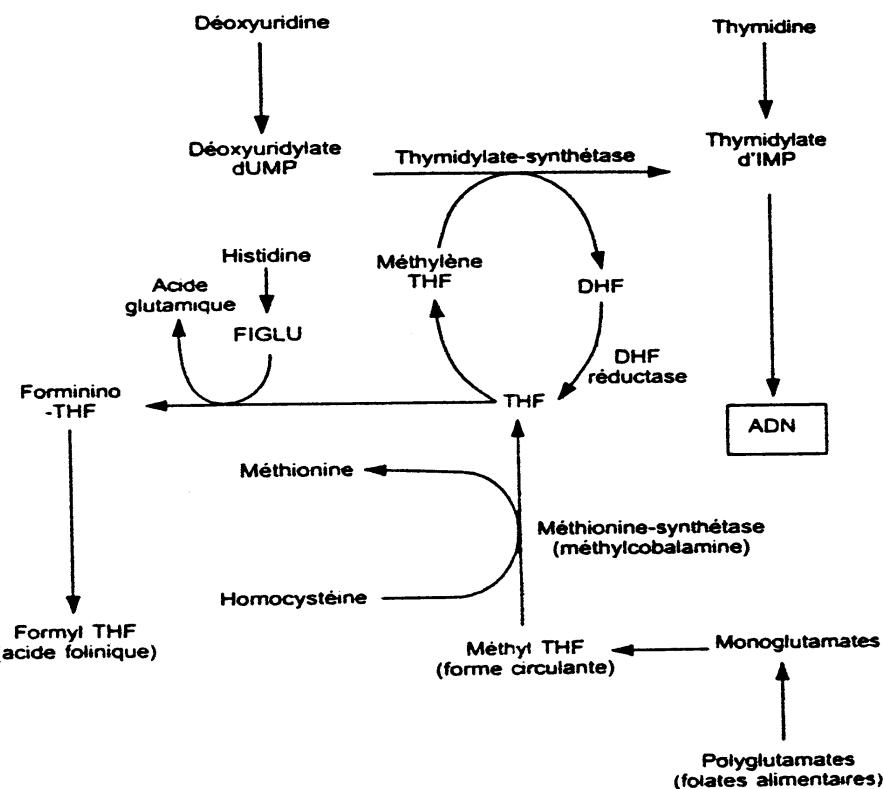


Fig1: Interconversion des folates; action de la vitamine B12 et des folates dans la synthèse de l'ADN

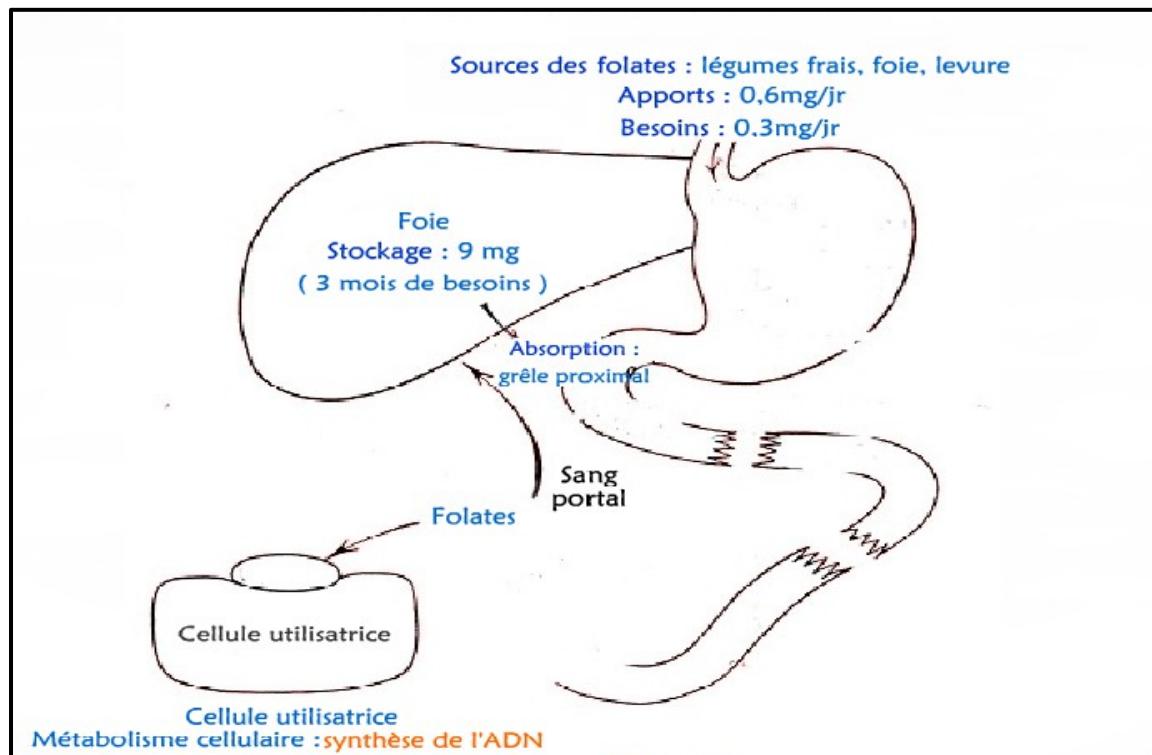


Fig2: Absorption digestive et transport des folates

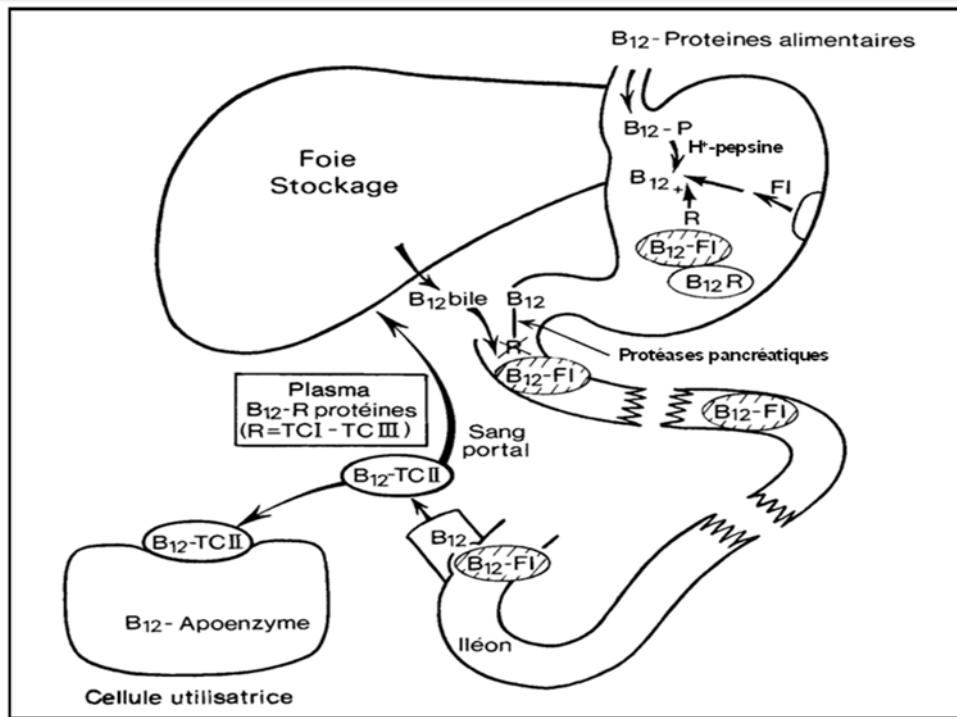


Schéma du métabolisme de la vitamine B12

Fig3 : Absorption digestive de la Vit B12

FI: facteur intrinsèque, R: protéine R, TC: transcobalamine

ANEMIES MACROCYTAIRES ET MEGALOBLASTIQUES

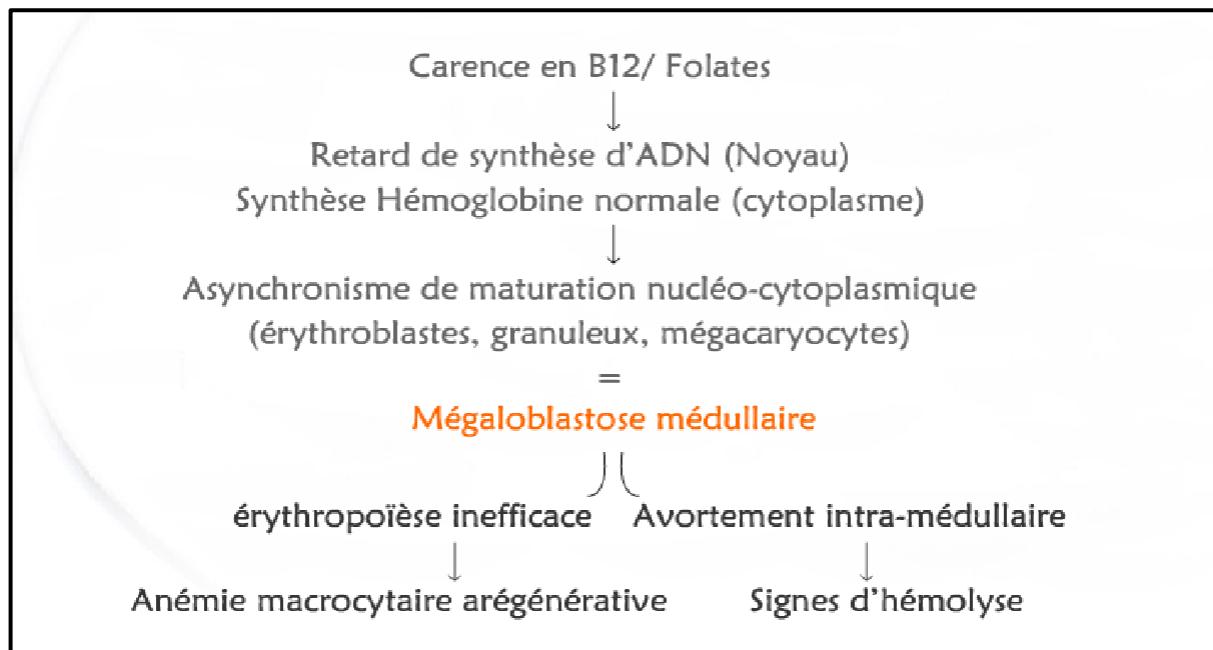
DEFINITION:

Une anémie est dite macrocytaire lorsque le VGM est >100 fl pour l'adulte et > 95 fl pour l'enfant. Elle peut être soit:

- Régénérative: Les principales causes sont:
 - Hémorragie aigue
 - Anémies hémolytiques
 - Régénération d'une anémie centrale carentielle en vitamines sous traitement
 - Arégénérative: après avoir éliminé les causes évidentes un myélogramme s'impose et on individualise :
 - Anémies non mégaloblastiques.
 - Anémies mégaloblastiques : caractérisées par un gigantisme cellulaire (= mégaloblastes) dû à un défaut de synthèse de l'ADN.

A-ANÉMIES MÉGALOBLASTIQUES :

I- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MEGALOBLASTOSE:



- Ce phénomène intéresse toutes les cellules à renouvellement rapide: cellules germinales, tube digestif...
- Les troubles neurologiques sont spécifiques des déficits en Vit B12. Leur mécanisme est différent des troubles de synthèse de l'ADN, car les neurones sont des cellules qui ne se divisent pas. Ils semblent dus à l'accumulation de l'acide acétyl-malonyl-CoA toxique pour la myéline.

II- TABLEAU CLINIQUE DES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES:

Le début est souvent insidieux

1-Syndrome anémique:

Il représente l'essentiel du tableau clinique. Il se développe progressivement: asthénie, dyspnée, palpitations... Il peut comporter des signes d'hémolyse (avortement intramédullaire) avec un subictère.

2-Syndrome digestif:

- Une glossite de Hunter: langue lisse, dépapillée. Elle entraîne une sensation de cuisson.
- Troubles dyspeptiques et diarrhée: inconstants

3-Syndrome neuro-psychiatrique:

- Syndrome neuro-anémique dans la carence en VitB12:
 - Il est inconstant mais relativement fréquent, peut apparaître avant l'anémie et des séquelles peuvent persister.
 - Il réalise le tableau de sclérose combinée de la moelle (démyélinisation du faisceau pyramidal et cordonal postérieur). Il associe de façon variable:
 - ✓ Syndrome pyramidal: souvent limité à un signe de Babinski et aux réflexes vifs, mais risque de se compliquer de déficits moteurs plus ou moins irréversibles.
 - ✓ Syndrome cordonal postérieur: avec des paresthésies des extrémités (signe le plus précoce), des troubles de la marche, un signe de Romberg positif, anomalies de la sensibilité profonde (perte du sens de la position du gros orteil et de la sensibilité au diapason)
 - Parfois des neuropathies périphériques (avec abolition des ROT), et rarement des signes psychiatriques et des neuropathies périphériques.
-
- En cas de carence en folates, les signes neurologiques sont très rares, ils se limitent à des troubles psychiques et des neuropathies périphériques.

4-Autres manifestations:

- Aménorrhée, azoospermie responsables de stérilité, réversibles après vitaminothérapie

III- BILANBIOLOGIQUE:

1- Hémogramme:

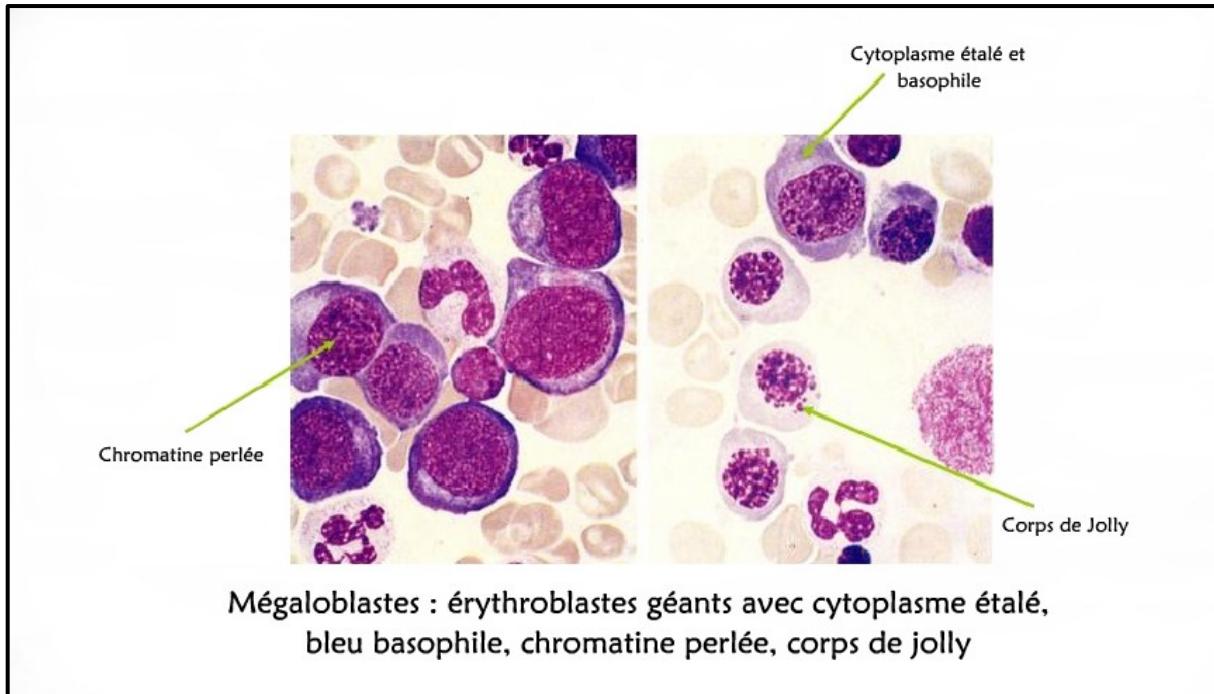
- L'anémie est macrocytaire, le VGM peut atteindre 130-140 fl, normochrome arégénérative.
- Une leucopénie et/ou une thrombopénie modérée sont fréquentes, réalisant une bocytopénie ou une pancytopénie.
- Au frottis sanguin, il existe des anomalies morphologiques des globules rouges: (anisocytose, corps de Jolly), des polynucléaires de grande taille, à noyaux hypersegmentés et des plaquettes de grande taille.

2- Myélogramme:

- Autrefois indispensable au diagnostic et s'il est pratiqué, il doit être pratiqué avant traitement.
- La moelle est riche, bleue, la lignée érythroblastique est hyperplasique faite de cellules géantes ou mégaloblastes. Ce sont des cellules de grande taille avec un noyau

dont la maturation est en retard ce qui se traduit par une chromatine fine perlée réalisant parfois des nucléoles et une maturation normale du cytoplasme.

- L'asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique peut également intéresser les autres lignées : Métamyélocytes de grande taille et mégacaryocytes hyper segmentés.



3- Autres anomalies biologiques :

Ils témoignent de l'érythropoïèse inefficace et de l'hémolyse intramédullaire: Hyper bilirubinémie à prédominance libre

4-Dosages vitaminiques:

Moyen le plus fidèle pour détecter une carence de l'une de ces 2 vitamines: Les valeurs normales :

	sérum	Erythrocytes
Vitamine B12	200 - 500ng /L (ou pg/ml)	
Folates	5 - 12 µg/L	>200µg/L

Tableau: Variations des taux de vitamines B12 et des folates dans les deux carences vitaminiques

Dosage	Carence en B12	Carence en Folates
VitB ₁₂ sérique	↓↓	Normal
Folates sériques	Normal 1	↓↓
Folates intra érythrocytaires	↓	↓↓

5-Tests Indirects:

- Le test thérapeutique à la vitamine B12:

De pratique fréquente, se fait en l'absence d'un résultat rapide de dosages vitaminiques. On administre la vitamine B12 par voie parentérale à doses thérapeutiques 1000 µg/j (jamais les folates seuls, car carence en VitB12 est plus fréquente, et risque d'aggravation ou d'apparition du syndrome neurologique si carence en B12 substituée par des folates). On observe une crise réticulocytaire après 5 jours.

- L'élévation de l'homocystéine sérique est un signe très précoce de carence en cobalamines et à un moindre degré en folates avec parallèlement baisse de la méthionine sérique.

IV- DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE ET TRAITEMENT:**1- Carences en vitamine B12:****a- Anémie de Biermer: de loin la plus fréquente**

- Définition:

C'est une carence élective en vitamine B12 par défaut d'absorption, secondaire à l'absence ± complète de facteur intrinsèque et d'acide chlorhydrique. Elle survient fréquemment chez l'adulte jeune ou sujets âgés avec prédominance féminine et peut s'associer fréquemment à d'autres maladies auto-immunes: hypothyroïdie, diabète, vitiligo...

➤ Physiopathologie:

C'est une carence élective en cobalamines, qui sont mal absorbées du fait d'une absence plus au moins complète de sécrétion de facteurs intrinsèques et d'acide chlorhydrique. Elle associe :

- Une atrophie gastrique définitive
- Un mécanisme auto-immun avec présence d'anticorps anti FI et présence d'anticorps anti cellules pariétales gastriques

➤ Clinique:

- Syndrome anémique et digestif
- Syndrome neuro-anémique fréquent

➤ Diagnostic:

- Dosage de la vitamine B12 sérique: un taux < 100ng/l.
- Fibroscopie gastrique: une gastrite fundique atrophique avec biopsie
- Recherche d'auto-anticorps anti FI et anti-cellules pariétales dans le sérum: positive
- Autres examens:
 - * Tubage gastrique: ↘ acidité gastrique.
 - * Autres bilans: auto-anticorps antithyroïdiens, dosage des FT4 et TSH à la recherche d'une thyroïdite auto-immune associée...

➤ Traitement:

- Il repose sur la VitB12 (Hydroxocobalamine): uniquement par voie parentérale: IM+++
- Traitement d'attaque: une injection de 1000µg/j pendant 7 jours puis toutes les semaines jusqu'à la correction du taux d'hémoglobine, puis une 1000µg/mois
- Ce traitement doit être prescrit à vie
- Fibroscopie gastrique tous les 3 à 5 ans car risque de cancérisation gastrique (tumeurs carcinoïdes).

b- Carences non Biermeriennes en cobalamines:

b-1: Carence d'apport: exceptionnelle, chez les végétariens stricts.

b-2: Syndrome de non dissociation de la VitB12 aux protéines alimentaires

-Retenu après élimination de la maladie de Biermer

-Causes: maladie gastrique (gastrite par HP ou non) éthylose, pancréatite chronique, traitement par IPP

- Traitement: VitB12 à vie et éradication de l'HP si HP+

b-3 : Malabsorption gastrique: gastrectomie totale ou partielle, bypassgastrique pour la chirurgie de l'obésité. Substitution obligatoire 1000 µg/mois en IM à vie

b-4 Malabsorption intestinale:

-Résections iléales

-Maladie de Crohn

-Tuberculose iléocaecale

-Pullulation microbienne

-D'origine médicamenteuse: colchicine, néomycine.

b-5:Carcènes par anomalie congénitale: se voient chez l'enfant

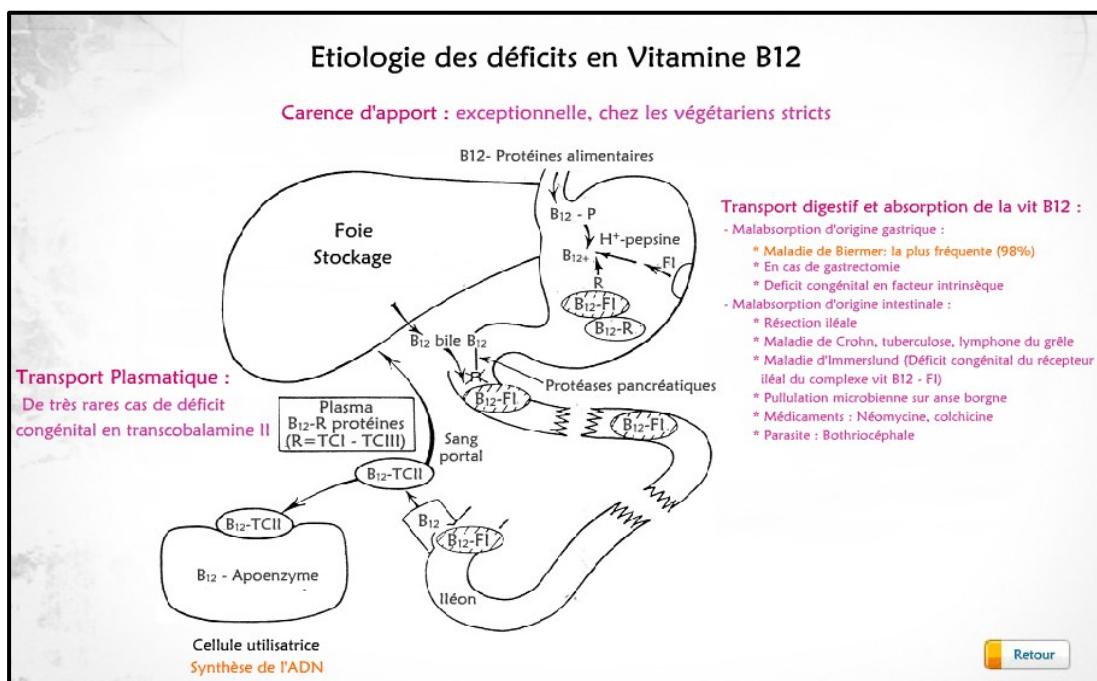
- Déficit congénital en FI(exceptionnel)

- Maladie d'Immerslund: déficit congénital du récepteur iléal (Cubiline) du complexe vit B12 – FI. Dans cette maladie la protéinurie de 24h est positive, car la cubiline est également un récepteur tubulaire

-Déficit congénital entranscobalamines II.

→Traitement:

-Schéma identique à celui de la maladie de Biermer. La durée dépend de la cause. Traitement prophylactique si possible



2-Carences en folates :

a- Causes :

b-1: Carences d'apport: rares, dénutrition prolongée, mauvaises habitudes alimentaires (absence de crudités, cuisson prolongée des aliments), alcoolisme

b-2 :Malabsorptions en cas de:

-Résection jéjunale étendue

-Maladie cœliaque (anticorps anti-gliadine, anti-endomysium +++)

-Maladie du grêle...

b-3 : Augmentation des besoins:

-Grossesse, gémellarité, allaitement

-Prématurité

-Anémies hémolytiques chroniques

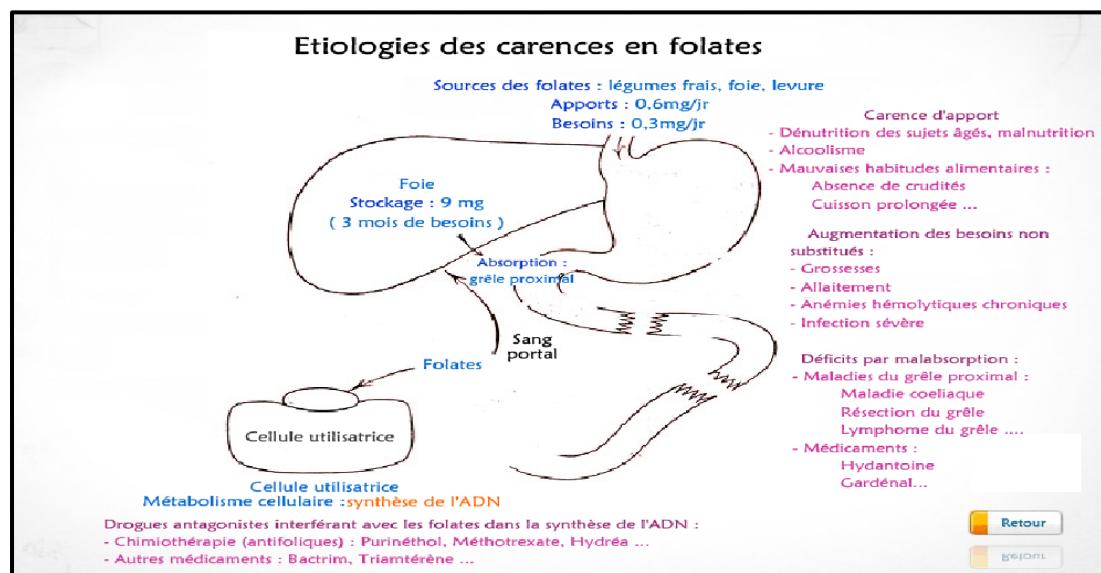
b-4 : Carences iatrogènes :

-Alimentation parentérale prolongée

-Hémodialyse chronique

-Anti convulsivants: Hydantoïne, Gardénal

-Antimitotique: 5 fluoro-uracile, méthotrexate



b-Traitement:

*Il repose sur le traitement de la cause et le traitement substitutif de la carence par:

- Acide folique (Foldine, Folicum cp à 5 mg): 5 à 15 mg/j par voie orale.
- Acide folinique par voie veineuse ou orale après Méthotrexate.

*Un traitement prophylactique en cas de:

- Grossesse au cours du 3^{ème} trimestre en association avec le fer
- Anémies hémolytiques, dialyse, cirrhose, les affections intestinales chroniques
- Malabsorption grêlique

V- FORMESCLINIQUES:**1. Carences mixtes:**

- Carences B 12 + folates en cas d'affections intestinales (maladie coeliaque)
- Carence B12 ou folates + fer ⇒ l'anémie peut être normocytaire.

2. Formes de l'enfant:

Les formes congénitales sont les plus fréquentes.

3. Formes décapitées ou traitées:

Un traitement par vitamine B12 ou folates ou même une transfusion peut masquer la mégaloblastose, le patient peut alors être vu en pleine crise réticulocytaire. Il faut bien préciser les traitements antérieurement reçus.

B-ANEMIES MACROCYTAIRES NON MEGALOBLASTIQUES:**1- Syndromes myélodysplasiques:**

- Il s'agit d'une anomalie qualitative de l'hématopoïèse responsable de cytopénies sanguines (anémie normo ou macrocytaire, leuco-neutropénie et/ou thrombopénie) avec au myélogramme une moelle riche et des anomalies morphologiques des cellules : signes de dysmyélopoïèse.
- Leur incidence augmente avec l'âge.
- Le diagnostic positif se fait par myélogramme et caryotype médullaire.
- Le traitement est souvent palliatif reposant sur un support transfusionnel.
- Ce sont des états préleucémiques, pouvant évoluer vers une LAM.

- 2- Alcoolisme
- 3- Cirrhose, hépatites (VGM normal ou augmenté)
- 4- Hypothyroïdie (VGM normal ou augmenté)
- 5- Insuffisance rénale chronique (VGM normal ou augmenté)
- 6- Aplasie médullaire (VGM normal ou augmenté)
- 7- Myélome multiple (VGM normal ou augmenté)
- 8- Leucémie aigüe (VGM normal ou augmenté)

DIAGNOSTIC DES ANEMIES HEMOLYTIQUES

I-INTRODUCTION ET DEFINITION:

- L'hémolyse est un processus physiologique qui correspond à la destruction des globules rouges (GR) après une durée de vie moyenne de 120 jours.

Cette hémolyse est:

- Essentiellement intra tissulaire (80 %) au niveau des macrophages de la rate, du foie et de la moelle osseuse
- Secondairement intravasculaire (10-20%)
- Dans les conditions d'équilibre, l'hémolyse physiologique détruit chaque jour les GR les plus âgés et la moelle osseuse libère dans la circulation sanguine une quantité égale de GR.
- L'hyperhémolyse est définie par un ensemble de signes cliniques et biologiques caractérisant le raccourcissement de la durée de vie des GR.

II-PHYSIOPATHOLOGIE:

- L'anémie hémolytique est secondaire à une destruction excessive des GR par 2 mécanismes physiopathologiques :
 - Un mécanisme corpusculaire résultant d'une anomalie intrinsèque du GR qui le rend plus fragile : GR pathologiques.
 - Un mécanisme extra-corpusculaire résultant d'une agression du GR par un agent extérieur : GR normaux détruits par un agent extérieur.
- Deux tableaux cliniques différents selon le lieu de destruction des GR:
 - Hémolyse intratissulaire
 - Hémolyse intravasculaire

III-DIAGNOSTIC POSITIF DES ANEMIES HEMOLYTIQUES:

A-Formes typiques: Hémolyse intratissulaire chronique:

1- Les signes cliniques:

- La triade clinique:

- Pâleur dans le cadre du syndrome anémique avec son cortège fonctionnel neurosensoriel et cardio respiratoire
- Ictère cutanéo-muqueux avec urines foncées orangées et selles non décolorées
- Splénomégalie de taille modérée

2- Les signes biologiques:

- Hémogramme:

- Anémie normochrome normocytaire (ou macrocytaire) régénérative
- Taux de GB normal ou augmenté avec myélémie et érythroblastose circulante (régénération médullaire)
- Taux de plaquettes normal ou augmenté (régénération médullaire)

- Marqueurs biochimiques d'hémolyse:

- \uparrow Bilirubine Totale $> 20\mu\text{mol/l}$ à prédominance libre (indirecte)
- \uparrow Fer sérique (FS) $>30\mu\text{mol/l}$
- \uparrow Lactico-déshydrogénase (LDH)
- Haptoglobine \downarrow

B-Formes cliniques:

1- Hémolyse intravasculaire aiguë:

- Urgence vitale

- Signes cliniques:

- Douleurs lombaires, abdominales et articulaires
- Urines rouge porto noirâtres (hémoglobinurie)
- Risque de collapsus cardio-vasculaire et anurie
- Pas de SMG ni ictere

Signes biologiques :

- anémie arégénérative au début puis devient régénérative au bout de 48h,GB \uparrow , myélémie avec érythroblastes circulants (forte régénération médullaire)
- hémoglobinurie, Haptoglobine effondrée $\downarrow\downarrow\downarrow$ ($<0,3\text{g/l}$), LDH \uparrow

2- Hémolyse intravasculaire chronique:

- Urines rouges (Hémoglobinurie) intermittentes
- Pas d'ictère ni SMG. Ictère peut être tardif
- Anémie régénérative
- Haptoglobine \downarrow

3- Hémolyse intratissulaire chronique compensée :

La destruction exagérée des GR est compensée par une augmentation proportionnelle de leur production ⇒anémie discrète, hyperbilirubinémie libre, LDH↗, Haptoglobine

IV- DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES ANEMIES HEMOLYTIQUES:

A-Démarche diagnostique étiologique :

1- Un interrogatoire bien conduit, en précisant:

- Mode d'apparition: aigu ou progressif
- Âge: enfant/adulte. Une hémolyse de l'enfant plaide en faveur d'une origine congénitale
- Antécédents: personnels et familiaux: d'anémie, splénectomie, Cholécystectomie ou lithiase biliaire au jeune âge et d'ulcère de jambe
- Consanguinité des parents
- Origine géographique

2- Un examen clinique, en recherchant en particulier un retard staturo-pondéral et des anomalies morphologiques cliniques plaident en faveur d'une origine congénitale (faciès asiatique des anémies hémolytiques chroniques...)

3- Un bilan biologique orienté avant toute transfusion: surtout test de Coombs, étude du frottis sanguin, électrophorèse de l'hémoglobine

B-Classification et diagnostic étiologique des anémies hémolytiques:

1- Les anémies hémolytiques corpusculaires :

- Congénitales:+++. Elles sont dues à:
 - Une anomalie de l'hémoglobine: syndromes thalassémiques et/ou drépanocytaires
 - Une anomalie de la membrane: Microsphérocytose héréditaire.
 - Un déficit enzymatique en G6PD plus rarement en pyruvatekinase
 - ♦ Acquise par anomalie de la membrane: Hémoglobinurie paroxystique nocturne (la seule acquise corpusculaire)

2-Les anémies hémolytiques extracorporelles sont acquises:

- Immunologiques: Autoimmunes, Immuno-allergiques, Alloimmunes
- Non immunologiques: toxiques, mécaniques, infectieuses.

V-COMPLICATIONS DES ANEMIES HEMOLYTIQUES CHRONIQUES:

- 1- Lithiase biliaire pigmentaire secondaire à l'hyperproduction de la bilirubine.
- 2- Ulcères de jambe: tenaces, chroniques et récidivants.
- 3- Aggravation de l'anémie par:
 - Accès hémolytiques
 - Déficit en folates: hémolyse chronique ⇒ consommation accrue en folates
 - crise aiguë d'érythroblastopénie secondaire à l'infection par le parvovirus B19.
 - Séquestration splénique

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES CONSTITUTIONNELLES

Les anomalies congénitales des globules rouges sont responsables d'anémies hémolytiques de mécanisme corpusculaire.

Il s'agit de 3 groupes d'anomalies:

- Anomalies de l'hémoglobine
- Anomalies de la membrane érythrocytaire
- Déficits enzymatiques intra-érythrocytaires

I- ANEMIES HEMOLYTIQUES CONSTITUTIONNELLES PAR ANOMALIE DE L'HEMOGLOBINE:

Les anomalies constitutionnelles de l'hémoglobine peuvent être:

- Quantitatives : par défaut de synthèse des chaînes de globine: ce sont les syndromes thalassémiques.
- Qualitatives: par anomalie de structure des chaînes de globine: syndromes drépanocytaires

Les anomalies de l'hémoglobine sont les plus fréquentes des anémies hémolytiques corpusculaires héréditaires. Elles représentent les maladies génétiques les plus fréquentes dans le monde et constituent ainsi un problème de santé publique dans certains pays surtout en Afrique noire.

A-LES THALASSEMIES:

1- Définition:

Une thalassémie est définie par un déficit de synthèse des chaînes de globine.

- Si le déficit porte sur la synthèse de la chaîne α = α thalassémie (α thal)
- Si le déficit porte sur la synthèse de la chaîne β = β thalassémie (β thal) Ce sont des maladies génétiques à transmission autosomique récessive.

Il existe 2 formes génétiques de β thal selon que 1 ou 2 gènes sont atteints:

- 1 seul gène atteint: β thal hétérozygote
- 2 gènes atteints: β thal homozygote Cette forme comporte 2 tableaux phénotypiques:
 - Forme majeure ou maladie de Cooley
 - Thalassémie intermédiaire

2- Génétique:

L'anomalie moléculaire responsable des α thalassémies est la délétion.

La dénomination du syndrome α thalassémique varie en fonction du nombre de gènes délétés (il existe 2 paires de gènes α).

Les loci des gènes responsables de la synthèse des chaînes de globine α et β sont localisés respectivement sur les chromosomes 11 et 16

Délétion	Dénomination
1 gène déleté	α +Hétérozygote (α -/ α α)
2 gènes délétés	α 0 Hétérozygote (en cis) ($--/\alpha$ α) α +Homozygote (en trans) ($-\alpha/-\alpha$)
3 gènes délétés	Hémoglobinose H (β 4) (α - $--$)
4 gènes délétés	Hydropsfoetalis ($--/--$)

- ♦ Les anomalies moléculaires dans les β thal sont des mutations ponctuelles rarement des délétions. On distingue les mutations qui abolissent totalement la synthèse de chaîne β (mutations β^0 thal) de celles qui diminuent le taux de synthèse de la chaîne β (mutation β^+ thal). Les mutations les plus fréquentes en Tunisie: mutation codon39 ($C \rightarrow T$)

A-1– LES β THALASSEMIES:

1- Répartition géographique:

- Fréquentes dans le pourtour méditerranéen, moyen orient, extrême orient.
- En Tunisie: c'est l'anomalie de l'Hb la plus fréquente

2- Physiopathologie:(fig1)

Le déficit partiel ou total en chaînes β -globine s'accompagne d'un excès relatif en chaînes α -globine qui précipitent dans les précurseurs érythroblastiques et altèrent leur membrane entraînant la destruction intra- médullaire des cellules et une érythropoïèse inefficace (avortement intra médullaire). L'anémie est liée également, à l'hémolyse péri- phérique des globules rouges passés dans la circulation (hémolyse intra-tissulaire). L'anémie de la β -thalassémie résulterait de ces deux mécanismes: central et périphérique expliquant ainsi le caractère arégénératif

- L'anémie stimule la sécrétion d'érythropoïétine induisant une hyperplasie érythroblastique responsable de déformations squelettiques (faciès mongoloïde...), d'une érythropoïèse extra médullaire (splénomégalie, hépatomégalie et gouttières vertébrales).
- Le déficit de synthèse des chaines β et l'excès relatif des chaines α entraînent une augmentation compensatrice de la production de l'HbF (α_2, γ_2)

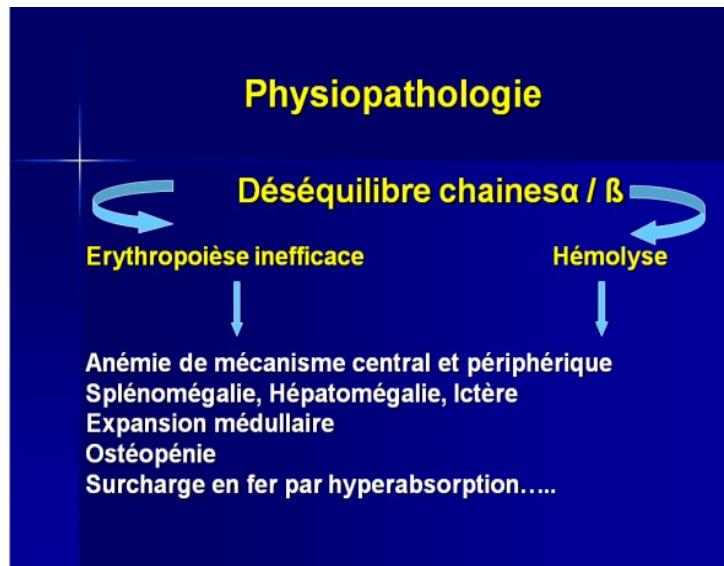


Figure1

3-Tableau Clinique de la forme homozygote majeure de la β thalassémie: Maladie de cooley

a-Les signes physiques: apparaissent chez le nourrisson:

- Anémie sévère: pâleur, tachycardie, palpitation
- Ictère
- SMG constante volumineuse
- HMG fréquente
- Faciès mongoloïde: front bombé, hypertélorisme, aplatissement de l'ensellure nasale, élargissement des maxillaires (fig2)

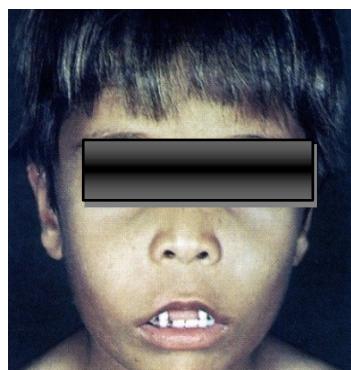


Figure2

b-Diagnostic biologique:

- Hémogramme: Anémie hypochrome microcytaire ($<7\text{ g/dL}$ Hb) **arégénérative Régénérative**
 - Frottis sanguin : cellules cibles, poïkylocytose, érythroblastose sanguine
 - Électrophorèse de l'hémoglobine (EPHb): permet de porter le diagnostic: Hb F $\sim 90\%$ ($> 50\%$)
HbA2 normale ou augmentée 4-8% Pas ou peu d'HbA (β thal $^\circ$, β thal $^+$)
- Hypersidérémie constante

c-Bilan radiologique:

N'est pas de pratique mais s'il est fait, il montre :

- Radio os: amincissement des corticales, ostéoporose
- Rx Crâne profil: aspect en poils de brosse lié à l'hyperactivité médullaire

d-Traitement:

- Allogreffe de moelle osseuse: le seul traitement curatif, à faire précocement si donneur HLA compatible dans la fratrie
- Transfusions régulières de concentrés de GR de façon mensuelle pour avoir un taux d'Hb > 10 g/dl en vue d'avoir une croissance normale et une activité normale
- Foldine: 5mg/j d'acide folique
- Splénectomie si SMG volumineuse et/ou diminution du rendement transfusionnel (de préférence après l'âge de 5ans à cause du risque infectieux).
- Chélateurs de fer: à envisager à partir d'une férritinémie > 1000ng/ml dès les premières transfusions pour éviter l'hémochromatose :
L'avénement cette dernière décennie des chélateurs de fer oraux: De feriprone (Ferriprox) ou Defarasirox (Exjade) ont amélioré l'observance et le suivi de cette chélation par les patients.

e-Complications:

- Retard staturo-pondéral et pubertaire si transfusions irrégulières et insuffisantes.
- Hémochromatose: secondaire à l'augmentation de l'absorption digestive du fer et l'apport martial des transfusions. Celle-ci entraîne une surcharge en fer au niveau des différents organes se manifestant par un teint métallique grisâtre, une hépatomégalie avec insuffisance hépatique, une insuffisance cardiaque une insuffisance endocrinienne (diabète, hypothyroïdie, troubles de la croissance, troubles pubertaires...). Cette hémochromatose est responsable du décès des patients à l'âge de 20 à 30 ans par complications cardiaques si chélation mal suivie.

f-Formes cliniques:

- Thalassémie intermédiaire:

Constitue 5 à 10% des βthalassémies homozygotes caractérisée par:

- Présentation tardive (2-5ans)
- Anémie modérée Hb 8-9g/dl
- Bonne tolérance de l'anémie, besoins transfusionnels moindres
- Anomalies morphologiques modérées
- EPHb: même profil que la βthalassémie majeure

- **Thalassémie hétérozygote ou mineure :**

-Asymptomatique

-Pas d'anémie ou Hb légèrement diminuée (10-11g/dl) avec microcytose isolée (VGM <70 fl), augmentation du chiffre des GR : pseudo polyglobulie microcytaire.

-EPHb: ~~HbA2~~:4-8%, HbA>90%, HbF: variable<8% (Son absence n'exclut pas le diagnostic)

-Fer sérique normal ou élevé

A-2-LES α THALASSEMIES:

1- Répartition géographique:

- Sud-est asiatique et Asie centrale pour les formes majeures, plus rare en Afrique et Bassin méditerranéen
- Tunisie: très rares formes majeures

2-Tableau clinique et biologique:

Est fonction du nombre de gènes α fonctionnels restants.

• Anasarque foeto-placentaire ou hydropsfoetalis: pour la forme homozygote --/--nonviable, décès inutéro par anasarque foeto-placentaire. EPHb au niveau du sang du cordon Hb Barts (γ 4) = 100 %, Hb A = 0, HbF = 0

• Hémoglobinose H:(--/- α)

Tableau clinique de thalassémie intermédiaire avec anémie modérée 9-11g/dl d'Hb

EPHb = à la naissance : 20-40 % d'Hb Barts (γ 4) et 5-40 % d'HbH (β 4)

• α^0 Thalassémie hétérozygote (--/ $\alpha\alpha$) ou α^+ thalhomozygote (α -/ α -):

- Asymptomatique cliniquement
- Biologie: microcytose sans anémie avec augmentation des GR: pseudoglobulie microcytaire.
- EPHb à la naissance: 2-10% Hb Barts (γ 4) EPHb à l'âge adulte : normale
- Diagnostic précis fait par biologie moléculaire (étude de l'ADN)
 - α^+ thalhétérozygote(- α / $\alpha\alpha$)

- Asymptomatique
- NFS: normale ou microcytose

EPHb à la naissance: 0-2% Hb Barts (γ 4) isolée. EPHb à l'âge adulte: normale

- Diagnostic: biologie moléculaire

B-LES SYNDROMES DREPANOCYTAIRES MAJEURS:

Ils correspondent à des mutations caractérisées par le remplacement d'un acide aminé par un autre et ils sont responsables de synthèse d'hémoglobines anormales.

Il existe plus que 300 mutations; la plus fréquente est l'HbS responsable de la drépanocytose et des hémoglobinopathies moins fréquentes, regroupant des tableaux cliniques de gravité variable : les hémoglobinoses C, E, ... etc.

D'autres sont presque asymptomatiques et constituent des marqueurs génétiques des populations : Hb O Arab, Hb Punjab, Hb Bab Saâdoun (décrise en Tunisie) etc..., ils n'ont aucune incidence pathologique à la forme hétérozygote.

B-1- LA DREPANOCYTOSE:

La plus fréquente des hémoglobinopathies dans le monde et en Tunisie

1- Répartition géographique:

- Afrique noire équatoriale (prévalence jusqu'à 40-50% d'hétérozygotes)
- Noirs américains
- Arabie Saoudite
- Tunisie: 2^{ème} anomalie de l'Hb après la β thalassémie
2 foyers: Nord-ouest: Nefza (prévalence des hétérozygotes~12%) Sud-ouest : Kebili (prévalence des hétérozygotes ~ 5 %)

2- Génétique:

- Mutation du 6^{ème} AA de la chaîne β globine: Acide Glutamique → Valine
 \Rightarrow HbA (α 2 β 2) → HbS (α 2 β S2)
- Transmission autosomique récessive, 3 formes: Drépanocytose hétérozygote A/S Drépanocytose homozygote S/S
Doubles hétérozygotes SC ou S β thalassémie, S/O Arabe

1-3- Physiopathologie:

- ♦ L'hémoglobine S à la propriété des épolymeriser en cas d'hypoxie:

Fièvre, Acidose, Déshydratation

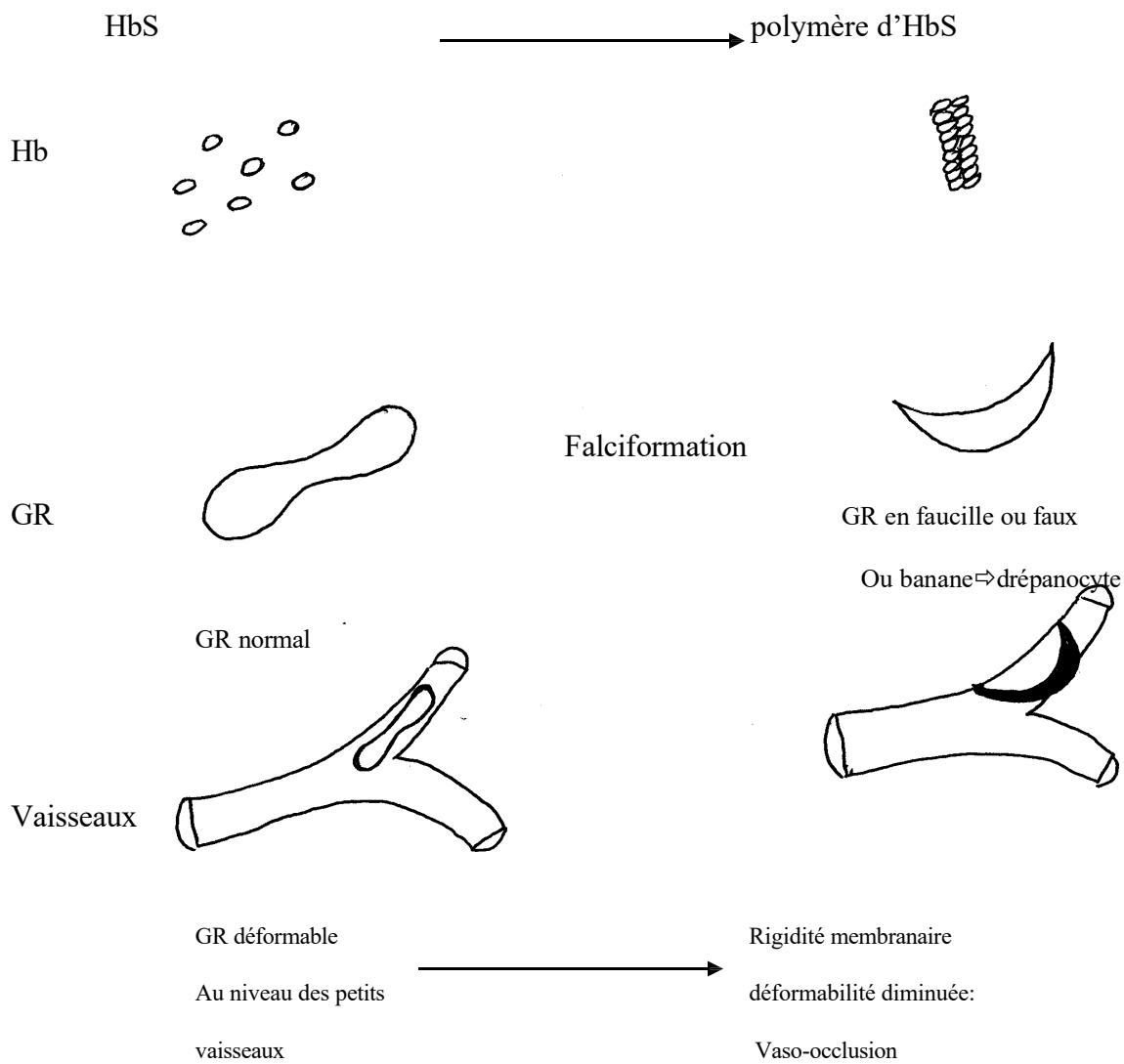


Figure: physiopathologie de la vaso-occlusion

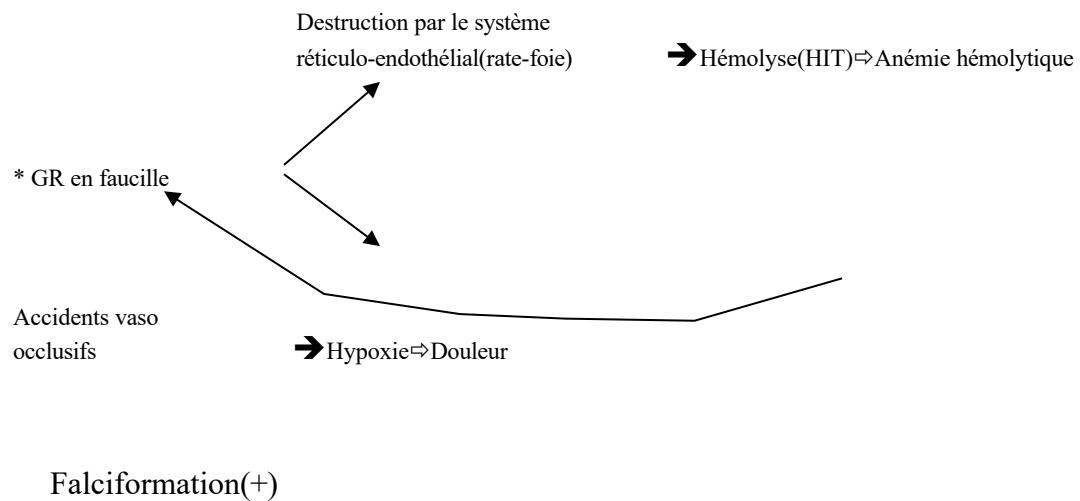


Figure : physiopathologie des symptômes de la drépanocytose

1-4- Drépanocytose homozygote:

La symptomatologie clinique apparaît après les 6 premiers mois de vie lorsque l'HbS ($\alpha_2\beta S_2$) remplace l'HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Le tableau clinique est très hétérogène: de la maladie peu symptomatique jusqu'à la maladie invalidante.

→*Les phases stationnaires:*

Clinique:-pâleur+ictère

- splénomégalie, constante chez le nourrisson, modérée, et disparaît le plus souvent après l'âge de 7-8 ans du fait des infarctus spléniques

- hépatomégalie plus rare

Biologie:

* **NFS**:-Hb 7 à 9 g/dl, anémie normochrome normocytaire régénérative

- GB: hyperleucocytose avec érythroblastes circulants

- Plq: tendance à la thrombocytose

- Frottis sanguin: hématies en fauille ou drépanocytes

* **Test de falcification ou d'Emmel:** une goutte de sang est mise entre la meet lamelle + agent réducteur (métabisulfite de Na⁺) ⇒ apparition de drépanocytes

* **Test de solubilité ou test d'Itano:** équivalent au test d'Emmel mais l'épreuve est faite dans un tube.

Ce sont 2 tests d'orientation vers la drépanocytose

* Examen de confirmation: **Electrophorèse de l'Hb**

HbS majoritaire > 50% (75-95%), HbF en proportion variable

→*Les complications aigues:*

* Crises douloureuses drépanocytaires ou crises vaso-occlusives (CVO) : elles sont déclenchées par fièvre, hypoxie, déshydratation, fatigue etc..., se manifestant par des douleurs au niveau des :

- Membres et du rachis (infarctus osseux) : diagnostic différentiel avec l'ostéomyélite aigue
- Abdominales (infarctus des vaisseaux spléno-mésentériques)
*Les infections (secondaires à l'asplenie fonctionnelle)

- Méningites et septicémies surtout chez l'enfant < 4ans, à pneumocoque, hemophilus, méningocoque
- Pneumopathies
- Ostéomyélites surtout à salmonelles ou vent multifocales
 - * Aggravation de l'anémie
- Carence en folates (pour les malades non supplémentés en folates)
- Séquestration splénique: ↘ brutale et douloureuse de la rate.
- Crises d'érythroblastopénie secondaire à une infection par parvovirus B19 (baisse des réticulocytes à l'hémogramme)
 - * Accidents vaso-occlusifs graves:
- AVC ischémique: hémiplégie...
- Syndrome thoracique aigu (thrombose des artéries pulmonaires) donnant le tableau de pneumopathie rapidement hypoxémiant (Chest Syndrom)
- Priapisme : érection douloureuse et continue de la verge par thrombose des corps cavernaux
- Thrombose de l'artère centrale de la rétine sous forme d'amaurose brutale.

→*Les complications chroniques:*

Elles apparaissent avec l'âge, donc plus volontiers chez l'adolescent et l'adulte.

- Ulcère de jambe
- Nécrose aseptique de la tête fémorale ou humérale
- Complication oculaire: rétinopathie proliférative
- Complications rénales
 - ↘ pouvoir de concentration des urines
 - Hématurie par nécrose papillaire
 - Perturbation de la fonction rénale jusqu'à l'insuffisance rénal et terminale
- Complications cardiaques: insuffisance cardiaque, HTAP.
- Complications pulmonaires: insuffisance respiratoire, fibrose pulmonaire

1-5- Drépanocytose hétérozygote:

Asymptomatique, NFS normale, EP Hb:HbS<50%HbA~50% Tests d'Emmel et Itano positifs

1-6- Doubles hétérozygотies composites:

*S/C: double hétérozygotie un gène β avec mutation S et un gène β avec mutation C
C'est un syndrome drépanocytaire majeur donnant le même tableau clinique et les complications que celui de la drépanocytose homozygote

* β thalassémie: double hétérozygotie, un gène β avec mutation S et un gène β avec mutation thalassémie. C'est un syndrome drépanocytaire majeur \Rightarrow même tableau clinique (splénomégalie persistante possible) et complications que celui de la drépanocytose homozygote.

1-7- Traitement:

*Surveillance régulière + mesures préventives:

- Vaccination contre pneumocoque, hépatiteB, hémophilus
- Pénicillothérapie au long cours: oracilline ou Extencilline/15jrs
- Foldine 1cp/J
- Mesures hygiéno-diététiques: Éviter le jeûne
Boissons abondantes Pas de séjour en altitude
Éviter la fatigue
Traitement de tout syndrome infectieux

*Traitement des complications :

- Crises vaso-occlusives douloureuses: hyperhydratation, oxygénothérapie, traitement antalgique : Paracétamol jusqu'aux morphiniques
- Accidents vaso-occlusifs graves: exsanguino-transfusion partielle dans le but de baisser l' HbS à un taux < 30 %.
- Infections: antibiothérapie adaptée et précoce
- Aggravation de l'anémie: transfusions par culots globulaires phénotypés.

*Traitement de fond:

- Allogreffe de moelle osseuse: le seul traitement curatif, si maladie grave avec donneur HLA compatible intrafamilial sain ou hétérozygote.
- Hydroxyurée (Hydréa): augmente le taux d'HbF qui empêche la polymérisation d'Hb S
- Programme d'échange transfusionnel partie 1/2 mois pour diminuer le taux d'HbS

* Conseil génétique pour les hétérozygotes

Diagnostic prénatal: Le diagnostic anténatal doit être proposé pour les couples à risque. Il est réalisé par étude de l'ADN fœtal sur un prélèvement des villosités choriales à la 10ème semaine de grossesse.

B-2- HÉMOGLOBINOSE C:

- Mutation au niveau du gène β globine au niveau du 6^{ème} AA: Glutamine→Lys
- Fréquente en Afrique occidentale, rare en Tunisie.
- Hétérozygote asymptomatique EPHb : HbC ~50% et HbA ~50 % Homozygote: anémie modérée hémolytique, SMG, EPHb: HbC=100%.

II- ANEMIES HEMOLYTIQUES CONSTITUTIONNELLES PAR ANOMALIES DE LA MEMBRANE ERYTHROCYTAIRE:

A-SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE OU MALADIE DEMINKOWSKI-CHAUFFARD (MMC):

• C'est la plus fréquente des anémies hémolytiques constitutionnelles par anomalie de la membrane, atteint 1/5000 naissances, prédominante dans la race blanche, ubiquitaire.

• Transmission surtout selon le mode autosomique dominant mais 25% des cas autosomique récessive ou mutation de novo.

1- Physiopathologie:

Anomalie des protéines membranaires (protéine band 3++, spectrine, ankyrine.)
 ➔ déstabilisation de portions membranaires de GR avec libération de microvésicules
 ➔ diminution du rapport surface/volume érythrocytaire ➔ transformation des discocytes en micro-sphérocytes ➔ perte de la capacité de déformabilité des GR ➔ séquestration splénique.

2- Diagnostic Clinique:

• Dans la forme habituelle, découverte dans la petite enfance, triade symptomatique pâleur, ictere, splénomégalie avec des antécédents familiaux d'anémie, ictere et/ou splénectomie

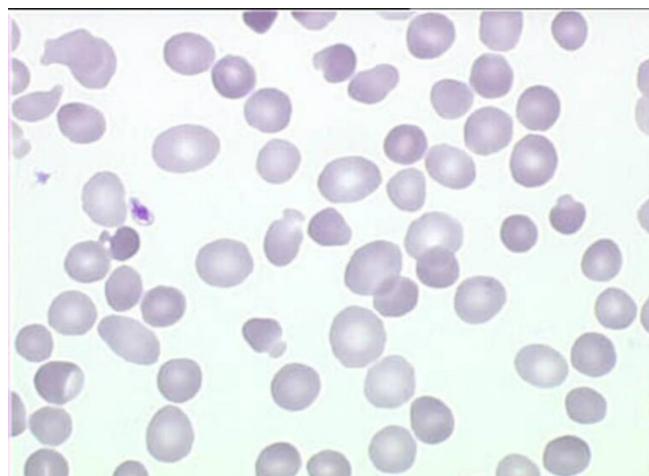
• Des formes modérées bien tolérées correspondent à une hémolyse compensée de découverte à l'âge adulte.

- ♦ Des formes sévères de découverte néonatale avec ictere néonatal nécessitant une exsanguino-transfusion

3- Diagnostic biologique:

3-1- Hémogramme:

- ♦ Anémie normochrome normocytaire régénérative avec parfois CCMH élevé (36%)
- ♦ Frottis sanguin: présence de micro-sphérocytes : GR de petite taille (6-7 µ) sphériques de coloration très foncée sans pâleur centrale peu abondante représentant 5 à 10 % des GR.



3-2 Signes biochimiques d'hémolyse intratissulaire chronique: LDH ↗, Bilirubine libre ↗, Haptoglobine abaissée + TCD négatif.

3-3 Examens de confirmation:

- ♦ Etude de la fragilité osmotique des GR ou test de résistance globulaire: il y a une diminution de la résistance globulaire.
Ce test n'est pas spécifique de la MMC
- ♦ Test de l'auto hémolyse spontanée in vitro: test plus spécifique, après une auto incubation des GR pendant 24 à 48H dans un milieu dépourvu de glucose, cette hyper destruction est corrigée par l'adjonction de glucose

3-4 Examens spécialisés:

- ♦ L'ektacytométrie : quantifie la déformabilité des GR dans un gradient osmotique. C'est le test le plus précis mais il n'est disponible que dans quelques rares laboratoires spécialisés
- ♦ Analyse électrophorétique des protéines de la membrane érythrocytaire montrant un déficit en ankyrine ou protéine band 3 (Laboratoires spécialisés).
- ♦ Cytométrie en flux

4- Evolution et complications:

Ce sont les complications des anémies hémolytiques chroniques à savoir:

- Lithiase biliaire pigmentaire

- Ulcère de jambe

- Aggravation de l'anémie par érythroblastopénie ou par carence en folates

Diagnostic différentiel:

Une anémie hémolytique avec sphérocytes peut se voir dans les anémies hémolytiques auto-immunes. Le test de Coombs direct dans ce cas est positif.

5- Traitement:

* Foldine

* Splénectomie:

- Le seul traitement efficace, elle agit par exclusion du siège de destruction des GR. Elle est à retarder chez l'enfant de moins de 5 ans et à éviter dans les formes avec hémolyse modérée. Une cholécystectomie en même temps, si lithiase vésiculaire, est indiquée.

- Efficacité : retour de l'Hb à la normale, disparition de l'ictère, mais persistance des microsphérocytes.

B-ELLIPTOCYTOSE HEREDIATIRE:

- Affection héréditaire autosomique dominante caractérisée par la présence de GR en forme d'ellipse (ovales).

- **Physiopathologie:** anomalie de la spectrine ou de la protéine 4-1.

- **Clinique :**

• Forme hétérozygote: bénigne

• Forme homozygote: Symptomatique avec triade (pâleur, ictère, SMG).

- **Biologie:** Frottis sanguin: elliptocytes >15% des GR.

- **Traitement:** splénectomie.

III- ANEMIES HEMOLYTIQUES CONSTITUTIONNELLES PAR DEFICIT ENZYMATIQUE :

Le métabolisme du GR, cellule anucléée ayant perdu le pouvoir de synthèse protéique, est assuré grâce à une réserve d'enzymes. L'épuisement de ces enzymes coïncide avec la mort cellulaire.

Tout déficit enzymatique perturbe le métabolisme érythrocytaire et peut être une cause de mort prématurée de la cellule. Parmi les déficits enzymatiques responsables d'anémies hémolytiques, deux sont importantes par leur fréquence :

- Le déficit en Glucose6-phosphate déshydrogénase (G6-PD) de la voie des pentoses.
- Le déficit en pyruvate Kinase(PK) de la voie de la glycolyse ((Embden-Meyerhoff)).

A-DEFICIT EN G6PD:

1- Génétique et répartition:

- Affection héréditaire récessive liée au sexe (à l'X)
- Due à des mutations du gène de la G6PD entraînant la production de nombreux variants responsables de déficits de sévérité variable.
- Les hématies déficitaires en G6PD sont incapables, en cas d'agression oxydante, de fournir la quantité de NADPH nécessaire à l'élimination des peroxydes, car la G6PD (voie des pentoses) est la seule source de production du NADPH. Il en résulte une oxydation de la globine et des protéines du stroma qui précipitent au niveau de la membrane érythrocytaire sous forme de corps de Heinz d'où hémolyse.
- Fréquente chez les noirs, au moyen orient au pour tour méditerranéen.

2- Tableau clinique:

Chez des sujets apparemment normaux, dans les jours qui suivent le prise d'un agent oxydant (Annexe : antipaludéen, sulfamide, analgésique, furadoïne etc..), ou ingestion de fève ou inhalation de leur pollen :

⇒ Crise hémolyse aigue intravasculaire avec pâleur, douleurs abdominales, urines rouges porto, fièvre, risque de collapsus et tubulo-néphrite anurique.

La reprise ou la poursuite du médicament dans les jours suivant l'accident ne provoque pas de nouvelles crises. En effet les hématies âgées au stock enzymatique épuisé ont été détruites pendant la crise et remplacées par des GR jeunes dont le contenu en G6PD est voisin de la normale.

3-Formes cliniques:

- Anémie hémolytique chronique:

Manifestation rare due à des variants sporadiques de G6PD. Le tableau est celui d'une anémie hémolytique chronique non sphérocytaire à début précoce. L'hémolyse peut s'aggraver au cours des infections ou lors de la prise de certains médicaments.

- Ictère néonatal:

Le déficit en G6PD est retrouvé chez environ 1/3 des nouveau-nés de sexe masculin présentant un ictere.

4- Diagnostic biologique:

- Anémie normochrome normocytaire arégénérative au début puis devient régénérative au bout de 48h + hyperleucocytose.
- ↗ Hémoglobinémie, ↗ Hémoglobinurie, LDH ↗, Haptoglobine effondrée.
- Recherche de corps de Heinz sur frottis sanguin (bleu de Crésyl) positive.
- Dosage de l'activité du G6PD (à faire à distance de la crise hémolytique = 120 jours) effondrée.

Traitemennt:

- ♦ Préventif: éviter les agents oxydants (donner liste des médicaments oxydants en annexe), fèves
- ♦ Si crise hémolytique, bonne hydratation, transfusions si besoin, foldine.

B-DEFICIT EN PYRUVATEKINASE (PK)

- ♦ Autosomique récessive
- ♦ Gravité variable de l'anémie hémolytique; de la forme néonatale mortelle jusqu'aux formes modérées.
- ♦ Le diagnostic clinique: triade: anémie, ictere, SMG
- ♦ Le diagnostic biologique:
 - Anémie normochrome normocytaire régénérative
 - Dosage de PK effondré
 - test d'auto-hémolyse in vitro excessive ($> 4\%$ après 48H non corrigée par l'adjonction de glucose mais par l'ATP)
- ♦ Traitement: foldine, splénectomie.

ANEMIES HEMOLYTIQUES CONGENITALES

(corpusculaires : anomalie de GR)

<i>Mécanisme anomalie de GR</i>	<i>Maladies</i>	<i>Exploration</i>
<i>Anomalies de membrane de GR</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Maladie de Minkowski chaffard MMC</i> <i>(microsphorocytose)</i> • <i>Autres: elliptocytose.....</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Étude de la résistance globulaire (MMC)</i> • <i>Frottis: microsphérocytes, elliptocytes...</i>
<i>Anomalie de l'hémoglobine (Hb)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Sd thalassémique</i> <i>(déficit quantitatif en Hb)</i> • <i>Sd drepanocytaire</i> <i>(anomalie qualitatif veen Hb)</i> • <i>Autres: Hb C, E....</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>EPHb</i> • <i>Frottis: GR en fauilles (drépanocytose)</i> <i>ou microcytes</i>
<i>Anomalies des enzymes des GR</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Déficit en G6PD (lié à X ⇒ sexe ♂)</i> • <i>Déficit en PK</i> 	<i>Dosage enzymatique (en dehors de la crise hémolytique)</i>

Annexe**Liste des produits usuels susceptibles d'occasionner des accidents hémolytiques chez les sujets déficients en G6-PD****ANTI-MALARIQUES**

Primaquine
 Pamaquine (Praéquine)
 (Plasmoquine)
 Pentacrine
 Mépacrine (Quinacrine)
 Quinine
 Quinacrine

*LA NIVAQUINE EST AUTORISEE***SULFAMIDES ET SULFONES**

Sulfanilamide (Septoplrix)
 N2 acétyl sulfanilamide
 Sulfacétamide (Abucid)
 Sufisoxazole (Gantrisine)
 Sulfamethoxypyridine (Sultirène)
 Salicyl-azo-sulfapyridine (Salazopyrine)

*Le BACTRIM est à utiliser avec prudence***BACTERIOSTATIQUES**

Furazoldine (Euroxane)
 Nitrofurantoïne (Furadoïne)
 Chloramphénicol (Tifomycine - Chloramycétine)
 Acide-para-aminosalicylique (P.A.S.)
 Acide Nalidixique (Négram)

ANALGESIQUES

Phénacétine (Acéthyl phénitidine)
 Antipyrine (Aalgésine)
 Pyramidon (Amidopyrine)

*L'ASPIRINE EST AUTORISEE***DIVERS**

Vitamine K2 (Médadione, K Thrombyl-Synkavit)
 Probénécide (Bénémide)
 Bleu de méthylène
 Di-mercaprol (B.A.L.)
 Phényl-hydrazine
 Quinidine (Quinicardine)
 Naphtalène
 Hitro-Thiazolyl-imidazolidine (Ambilhar)
 Trinitrotoluène (171)

ALIMENTS ET VEGETAUX

Fèves, Févettes et certains haricots
 Pois verts, pois chiches
 Artichauts, Asperges
 Figues de Barbarie
 Verveine, Cyclamen, Lupin, Genêt
 Bois puant, morcholat esculenta (champignon)
 Fougère mâle

SODAS

Schweppes, Tonic, Gini

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES

I- DEFINITION :

Les anémies hémolytiques acquises répondent à des situations diverses, où l'hématie est menacée par une agression extérieure extra-corpusculaire qui provoque sa destruction. Cette agression extérieure est d'origine :

Soit Immunologique:

- A auto Ac: anémie hémolytique auto-immune
- A allo Ac: anémie hémolytique allo-immune
- Immuno-allergique induit par un médicament Soit Non immunologique :
 - Infectieuse
 - Toxique
 - Mécanique

Seule l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchia fava Michel est due à une anomalie acquise intrinsèque du GR au niveau de la membrane responsable de sa destruction par mécanisme corpusculaire.

Aussi, acanthocytose: par anomalie des lipoprotéines membranaires lors de la cirrhose hépatique, les GR deviennent spiculés (sup 20% des GR sur frottis) d'où hémolyse

II-ANÉMIES HÉMOLYTIQUES IMMUNOLOGIQUES:

Ce sont les plus fréquentes des AH acquises, essentiellement les anémies hémolytiques auto-immunes

A-ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES (AHAI):

1- Définition:

Les AHAI sont des anémies hémolytiques acquises liées à la présence dans le plasma et/ou les GR du malade d'autoanticorps dirigés contre ses propres antigènes érythrocytaires. Ce sont des états associant: anémie, hémolyse et présence d'auto Ac anti GR confirmée par un test de Coombs direct positif.

2- Classification des auto-anticorps:

Les auto anticorps sont classés en 2 catégories: chauds et froids en fonction de leur optimum thermique de fixation sur l'antigène érythrocytaire :

- Auto Ac chauds: impliqués dans la majorité des AHA, ils sont de nature IgG (rarement IgA et IgM), se fixent sur le GR à 37°, non agglutinants, ne fixent généralement pas le complément, de spécificité anti rhésus.
- Auto Ac froids: leur optimum de fixation sur le GR à +4°.

*De nature IgM, agglutinant, s'éluant (détachant) facilement de la surface des GR et fixent le complément, de spécificité anti I/i

* Une IgG biphasique, se fixe sur le GR à + 4° et fixe et active le complément à 37° appelée hémolysine biphasique de Donath Landsteiner, de spécificité antiP. Les auto Ac froids sont agglutinants et appelés agglutinines froides.

3- Mécanismes de l'hémolyse :

♦ Erythrophagocytose:

- Les auto-anticorps se fixent par leurs sites Fab sur l'hématie alors que son site Fc est reconnu par certains récepteurs des macrophages spléniques et hépatiques : hémolyse intra tissulaire.
- L'activation incomplète du complément jusqu'à C3 à la surface des GR par l'auto-anticorps donne lieu à un mécanisme similaire d'hémolyse intra tissulaire vu la présence de récepteur C3 sur les macrophages

♦ Destruction directe du GR responsable d'une hémolyse intravasculaire par activation complète du complément de C1 jusqu'à C9. Ce phénomène est plus rare.

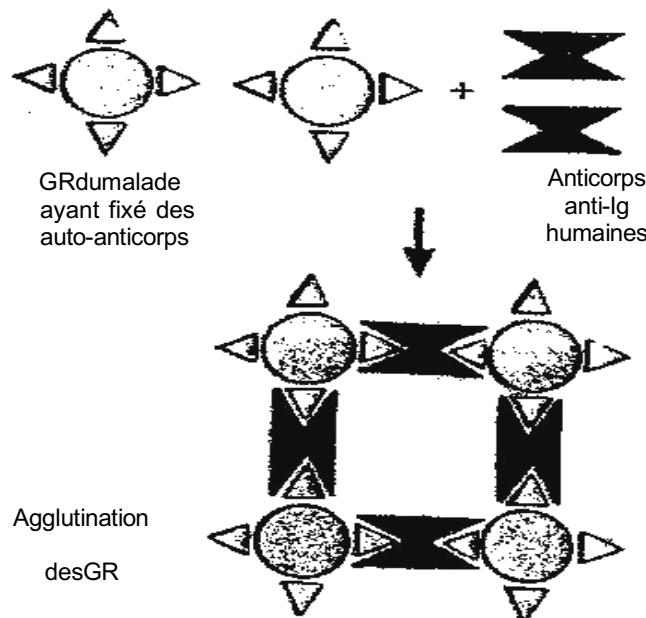
4- Méthodes de diagnostic immunohématologique 4-1 TCD:

♦ Examen clé de diagnostic

♦ Met en évidence des anticorps ou des composants du complément à la surface du GR

♦ Réaction d'agglutination des GR lavés du malade en présence d'un sérum contenant des anti immunoglobulines (Ig) humaines polyvalentes. En cas de positivité, on cherche sa spécificité avec du sérum anti Ig spécifique : anti IgG, anti C3.

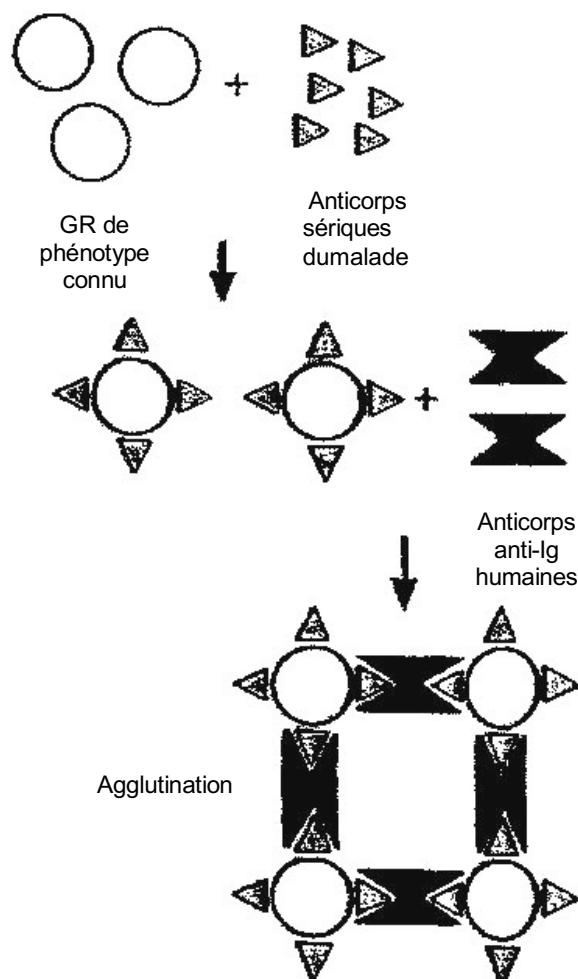
Le test de coombs est alors positif type IgG seule, mixte de type IgG + complément ou complément seul.

**Le test de Coombs direct****4-2- Elution:**

Il s'agit de décrocher (par chauffage ou éther) l'Ac fixé sur l'Ag érythrocytaire et de déterminer sa réactivité (spécificité) vis-à-vis d'un panel d'hématies de phénotypes connus.

4-3-Etude du serum:

- Test de coombs indirect: test d'agglutination visant à étudier la réactivité du sérum du malade (contenant des Ac) vis-à-vis d'un panel de GR de phénotype connu. La révélation d'une éventuelle fixation des Ac sériques se fait par addition d'une anti globuline polyvalente.



Le test de Coombs indirect

- La recherche d'agglutinines froides se fait à +4°C exprimé en fraction de dilution. Elle est positive si le titre est > 32.

5- Formes clinico-biologiques des AHA

5-1 Formes à auto-anticorps chauds: la plus fréquente +++

- Tableau d'hémolyse intra tissulaire : début progressif avec syndrome anémique, ictere, splénomégalie.

- NFS: anémie normochrome normocytaire ou macrocytaire régénérative, GB normaux ou élevés, Pq normales ou élevées

- bilirubine libre, LDH, haptoglobine effondrée

- Test de coombs direct positif type IgG, IgG + C, rarement C seul

♦ Etiologies:

**Secondaire* à:

- Maladie de système: lupus, polyarthrite rhumatoïde, syndrome d'Evans (AHA1 + thrombopénie périphérique)
- Syndromes lymphoprolifératifs: LLC, lymphome non hodgkinien, lymphome hodgkinien...
- Tumeur: ovaire, thymome, rein...
- Médicaments: Le prototype était l'alpha méthyl dopa (Aldomet; le médicament altère la membrane de l'hématie et un autoAc est généré): anémie rare (< 1 % des cas) mais TCD + chez 25% des pts traités.

Parfois induit par la fludarabine, la décitabine (déficit T acquis), interferon

- Déficit immunitaire surtout chez l'enfant

**Idiopathique*: 50% des cas

- ♦ Traitement:
 - Transfusion si anémie mal tolérée (cas extrême)
 - Corticoïdes
 - Splénectomie si échec des corticoïdes
 - Traitement de l'étiologie pour les formes secondaires

5-2-Formes à auto anticorps froids:

- ♦ Tableau d'hémolyse intravasculaire aigue: début aigu, pâleur, lombalgie, urines rouges porto ...
- ♦ Autres manifestations déclenchées par le froid: acrocyanose, syndrome de Raynaud, ischémie cutanée ...
- ♦ Biologie: NFS: Anémie normochrome normocytaire ou macrocytaire régénérative, hyperleucocytose et thrombocytose secondaires à la régénération médullaire. Hémoglobinurie, hémoglobinémie, ↓ haptoglobine. TCD positif type C ou IgG + C. Recherche d'agglutinines froides positive > 1 /32.

♦ Etiologies:

*Aigues post infectieuses: virale (EBV, CMV, hépatite...), Mycoplasme pneumonia, chez l'enfant+++

*Chroniques: maladie chronique des agglutinines froides (MCAF): secondaire à une maladie de Waldenstrom ou autre syndrome lymphoprolifératif ou idiopathique.

- Traitement: Transfusion par des culots globulaires réchauffés. Plasmaphérèse, Immunosuppresseur
Eviction du froid Traitement étiologique

5-3-Forme d'AHAI à TCD négatif: 5 % des cas

Tableau authentique mais TCD (-) car la densité d'IgG est faible ou auto Ac type IgA non détecté par la technique standard de TCD.

6- Tableau récapitulatif des AHAI

Amplitude thermique de l'anticorps	Auto-anticorps chaud	Auto-anticorps froid	
Nature de l'anticorps	IgG+C	IgM+C	I
	IgG	gG+C	
Spécificité de l'anticorps	Ig Ganti-Rhésus	Ig Manti-I/i	Ig
		Ganti-P	
Spécificité du test de Coombs	IgG+C Ou IgG	C	I
		gG+C	
Autres tests immuno-hématologiques		AF +++	AF+(faible) HBDL ++
Lieu de l'hyperhémolyse	Surtout intratissulaire	Surtout intravasculaire	
Etiologie	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopathique 50% • Secondaire: <ul style="list-style-type: none"> - collagénose - hémopathie lymphoïde - tumeur - médicaments: aldomet+++ - déficit immunitaire 	Agglutinines froides Hémolysine (IgM) biphasique (IgG)	<ul style="list-style-type: none"> • Aiguë post infectieuse Virale ou mycoplasme • Chronique (MCAF) : <ul style="list-style-type: none"> - idiopathique - hémopathie lymphoïde (Waldenström) • Aiguë post virale • Syphilis

AF: Agglutinine froide - HBDL: Hémolysine biphasique de Donath Landsteiner
MCAF : Maladie chronique des agglutinines froides

B-ANEMIES HEMOLYTIQUES ALLOIMMUNES :

1- Alloimmunisation foeto-maternelle:

1-1 Physiopathologie :

L'incompatibilité foeto-maternelle à l'origine de la maladie hémolytique du nouveau-né provient d'un anticorps d'origine maternelle qui a traversé le placenta, L'allo immunisation de la mère s'étant produite à l'occasion d'un accouchement antérieur (par brèche placentaire surtout lors de l'accouchement ou l'avortement) ou d'une transfusion.

Trois conditions doivent être réunies:

- L'alloimmunisation antiérythrocytaire de la mère antérieure par une grossesse ou transfusion
- La nature IgG de l'anticorps maternel permettant son passage placentaire
- L'existence sur les GR fœtaux de l'antigène incompatible hérité du procréateur (père)

Le cas le plus fréquemment rencontré: alloimmunisation foeto-maternelle à l'antigène Rhésus standard (antigène D) : mère Rh- (dd), père Rh+ (Dd ou DD).

Plus rarement, d'autres Ag peuvent être à l'origine d'une immunisation foeto-maternelle : les autres Ag du système Rh (C, c, E, e), Ag kell, Duffy, Kidd

L'alloimmunisation dans le système ABO est souvent bénigne.

1-2 Les conséquences chez les nouveaux nés

Sont variables:

- ♦ Inutéro: anasarque foeto-placentaire
- ♦ Accidents néonataux de gravité variable:
 - Formes graves: anémie sévère, hyper réticulocytose, hyperbilirubinémie libre et risque d'ictère nucléaire.
 - Des formes bénignes sont possibles.

1-3-Diagnostic immuno-hématologique:

♦ Pendant la grossesse: présence d'agglutinines irrégulières chez la mère (test de coombs indirect ou recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) positifs type anti D).

♦ A la naissance:

Chez l'enfant: test de coombs direct(+), à l'élation, présence d'anticorps anti D et recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) positive chez la mère type anti D.

1-4 Traitement:

- ♦ Curatif: ex sanguino transfusion par du sang compatible O Rhésus D négatif.
- ♦ Préventif: Injection d'immunoglobulines anti D chez les mères Rh négatives (dd) non encore immunisées, dans les 48H qui suivent un avortement ou l'accouchement d'un enfant Rhésus D (+).

1-5- Surveillance de la femme enceinte immunisée:

Elle repose sur le suivi obstétrical par échographie, enregistrement du rythme cardiaque fœtal et sur le dosage périodique des anticorps.

L'augmentation du titre de l'Ac et l'existence de signes de souffrance doivent envisager une amniocentèse pour dosages spectrophotométriques de la bilirubine dans le liquide amniotique rapporté à l'âge de la grossesse (diagramme de Liley).

2- Alloimmunisation transfusionnelle:

♦ Toute transfusion ne doit pas apporter d'antigènes étrangers du système ABO contre lesquels les anticorps naturels du receveur vont réagir provoquant une hémolyse aiguë intravasculaire.

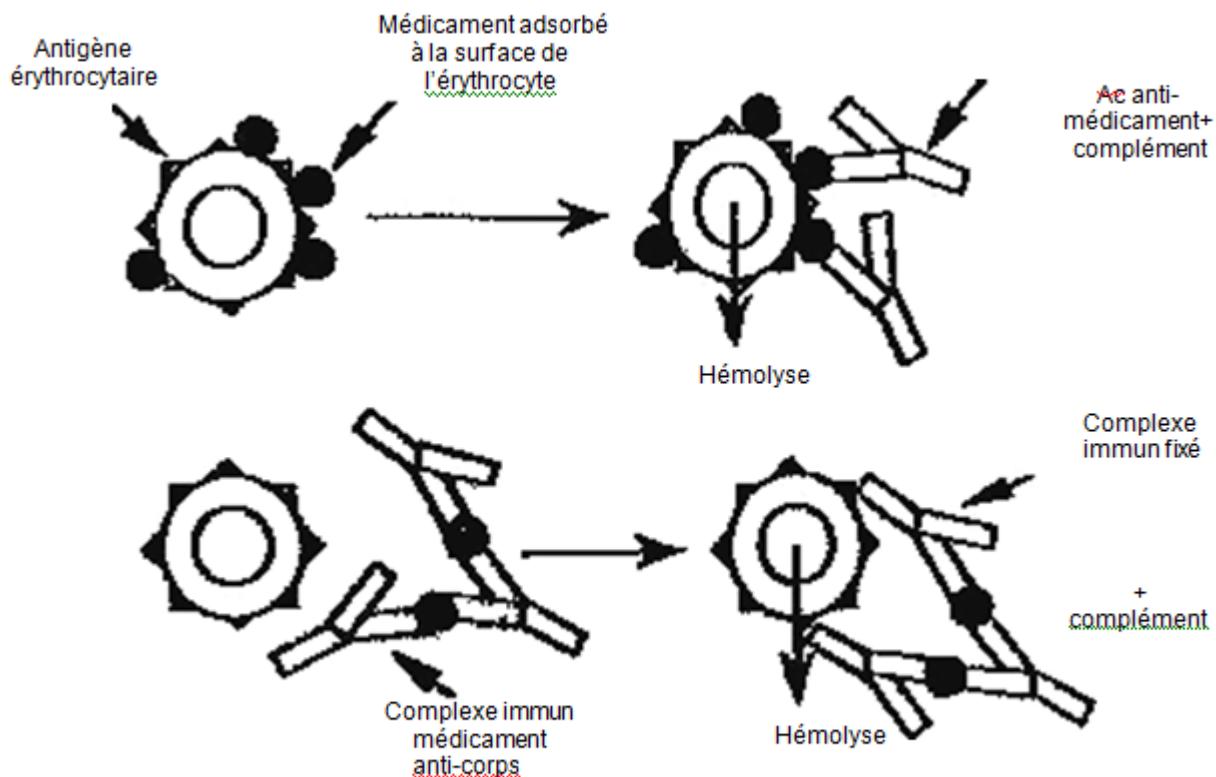
♦ De même les sujets polytransfusés et les femmes multipares peuvent être immunisés contre un ou plusieurs antigènes de systèmes différents (Rhésus, Kell, Duffy, Kidd, ...). Ces anticorps irréguliers d'origine immune, habituellement de type IgG, provoquent la lyse extravasculaire des hématies transfusées incompatibles dans ce système. Afin d'éviter cet accident, la recherche d'agglutinines irrégulières est obligatoire avant toute transfusion.

C-ANEMIESHEMOLYTIQUESIMMUNO-ALLERGIQUES:

La formation d'anticorps anti-médicament est provoquée par la prise continue ou discontinue d'un médicament au cours d'une phase de sensibilisation. Dans un second temps, une nouvelle exposition au médicament provoque l'accident hémolytique.

Deux mécanismes immunologiques sont impliqués:

- formation d'immuns complexes Ac-médicament et adsorption de cet immun complexe à la surface des GR. C'est le cas pour la quinine, aspirine (figure).
- fixation du médicament sur le GR comme un haptène: c'est le cas de la pénicilline etc... (figure)



Mécanismes des anémies hémolytiques immunoallergiques aux médicaments

Le tableau clinique est celui d'une hémolyse intravasculaire. Le diagnostic repose sur l'anamnèse, la positivité du TCD (Type IgG + C ou IgG), la positivité du test de coombs indirect en présence du médicament, et la négativité de ce test en l'absence du médicament.

La guérison survient à la suppression immédiate et définitive du médicament.

III-ANÉMIES HÉMOLYTIQUES NON IMMUNOLOGIQUES:

Le contexte clinique et le TCD négatif orientent vers l'origine non immunologique de l'hémolyse (syndrome infectieux, intoxication, chirurgie, obstétrique...).

A-ANEMIES HEMOLYTIQUES INFECTIEUSES:

1- Causes bactériennes

Dues le plus souvent au Clostridium Perfringens, germe saprophyte des organes génitaux qui à l'occasion d'avortements ou d'accouchements, provoque une septicémie avec libération de toxines qui agissent sur les couches phospholipidiques de la membrane du GR provoquant une hémolyse aiguë intravasculaire.

D'autres germes peuvent être à l'origine d'une anémie hémolytique (streptocoque, staphylocoque, etc...).

2- Causes parasitaires:

Le paludisme: au cours de l'accès palustre simple et de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Le diagnostic repose sur la goutte épaisse.

B-LES ANEMIES HEMOLYTIQUES TOXIQUES:

Les toxiques agissent par altération du métabolisme cellulaire ou par lyse de la membrane du GR, réalisant un tableau clinique d'hémolyse intravasculaire.

1-Les toxiques chimiques

- Toxiques industriels: hydrogène arsénié, chlorates, Plomb
- Toxiques domestiques: naphtaline
- Toxiques médicamenteux: phénacétine, sulfamides, salazopyrine, sulfures.

2- Toxiques physiques

- ♦Eau distillée (quantité supérieure à 100 ml par voie veineuse)
- ♦Brûlures étendues et gelures

3- Toxines animales: les venins

4- Toxines végétales: certains champignons venimeux

C-LES ANEMIES HEMOLYTIQUES MECANIQUES:

Ce sont des états d'hémolyse intravasculaire liés à la fragmentation des hématies sur les obstacles mécaniques ou de micro turbulences.

L'hémolyse mécanique se caractérise par la présence de nombreux schizocytes sur le frottis sanguin (sup 1%). Elle se rencontre dans deux situations principales :

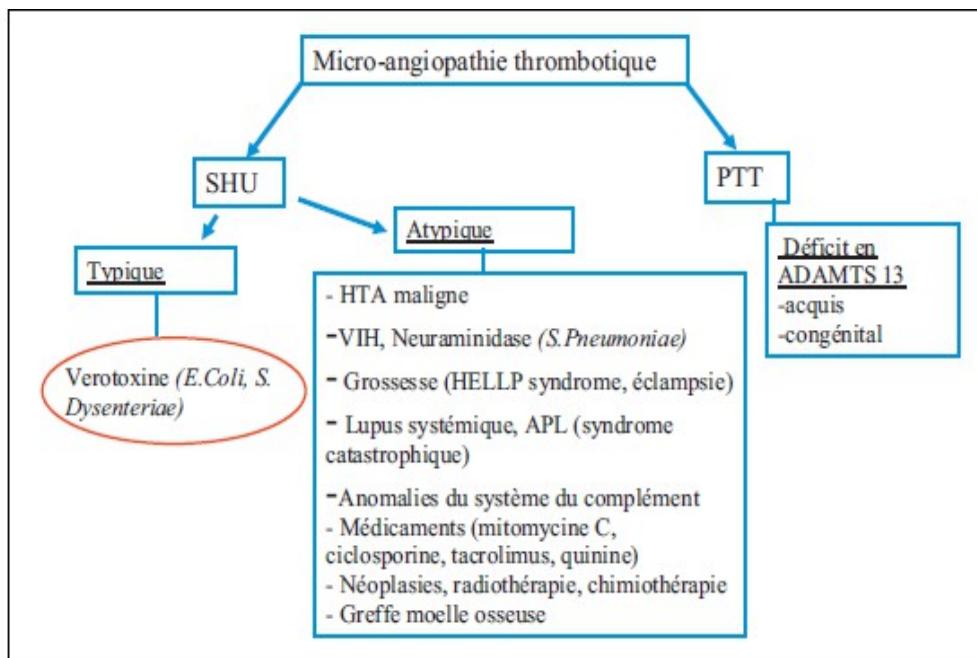
-La désinsertion de valve cardiaque mécanique

-Le syndrome de micro-angiopathie thrombotique (MAT) pouvant relever de différentes causes ou mécanismes: Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), syndrome hémolytique et urémique (SHU).

Dans le premier cas le contexte (présence d'une valve mécanique) est évident mais il faut savoir répéter les examens morphologiques (échographie cardiaque transoesophagienne) afin d'authentifier la désinsertion et/ou le dysfonctionnement de la valve parfois uniquement confirmé en per opératoire.

Le diagnostic de MAT repose sur la mise en évidence d'une AH mécanique (anémie régénérative avec schizocytes sup 1%) avec TCD négatif, classiquement associée à une thrombopénie périphérique d'intensité variable (PTT surtout), et/ou une insuffisance rénale (SHU surtout).

La reconnaissance rapide du diagnostic de MAT est capitale devant une anémie hémolytique acquise car elle conditionne la prise en charge et le pronostic vital du patient à court terme. Les différentes causes de MAT et leur classification sont résumées dans la figure suivante :



Classification des micro-angiopathies thrombotiques (MAT)

PTT purpura thrombotique thrombocytopenique, **SHU** syndrome hémolytique et urémique.

Les PTT sont dus à un déficit en métalloprotéase (ADAMTS13), enzyme clivant le facteur Willebrand. Le traitement est basé sur les échanges plasmatiques ou transfusions massives de plasma.

D- LA MALADIE DE MARCHIAFAVA-MICHELI OU HEMOGLOBINURIE PAROXYSMIQUE NOCTURNE (HPN)

Le clone HPN intéresse la cellule souche hématopoïétique (toutes les cellules sont atteintes). Elle est liée à une mutation acquise d'un gène codant pour des protéines d'ancre (phosphatidyl inositol glycan ou PIG ou GPI), situées sur la membrane des cellules du sang (GR, PNN, Plaquette, Monocytes). Celles-ci sont responsables d'une sensibilité accrue de ces cellules à l'action du Complément.

Maladie rare, se voit chez l'adulte jeune, avec une prédominance féminine.

1-Elle associe plusieurs syndromes souvent dissociés dans le temps:

- Syndrome d'hémolyse intravasculaire
- Signes d'insuffisance médullaire voire aplasie médullaire
- Signes de thromboses surtout veineuses

2- Le diagnostic de certitude repose sur :

- L'existence d'un déficit en protéines membranaires GPI ancrées (DAF = CD 55 et MIRL = CD 59) sur les GR, les globules blancs et les plaquettes par cytométrie en flux.

3- Traitement

- Greffe de moelle osseuse (patients de moins de 40 ans)
- Si non, immunosuppresseurs ou androgènes.

ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES (extra-corpusculaires surtout)

<i>Étiologie</i>	<i>Mécanisme</i>	<i>exploration</i>
<i>AH d'origine immunologique</i>	- AutoAC \Leftrightarrow AHAI - AlloAC (grossesse, transfusion) - Immunoallergique (médicaments)	TCD TCI
<i>AH toxiques (domestiques, venins...)</i> <i>Infectieuses (septicémie, paludisme...)</i>	<i>Agression directe du GR</i> \Leftrightarrow <i>Hémolyse intravasculaire</i>	<i>Contexte</i>
<i>AH mécaniques (CIVD, prothèse cardiaque PTT, SHU)</i>	<i>Obstacle au niveau du lit Vx</i> \Leftrightarrow <i>Fragmentation des GR(schizocytes)</i> \Leftrightarrow <i>Hémolyse intravasculaire</i>	<i>Frottis: schizocyte</i> <i>contexte</i>
<i>Hémoglobinurie paroxystique nocturne</i>	<i>Hypersensibilité des GR à l'action du C'</i>	<i>Test de Ham Dacie, au sucre</i> <i>Immunophénotype</i>

ANNEXE

Anémies hémolytiques d'origine médicamenteuse : mécanismes de destruction évoqués et principaux médicaments impliqués [27,29].

Toxicité directe :

- Ribavirine, Disulone®, fludarabine...

Mécanisme immuno-allergique : « Ac anti-médicament ou anti-GR/médicament »

- Liaison forte covalente / adsorption, Ac anti-haptène =>

hémolyse extra-vasculaire, TDA + IgG

- Céphalosporines de 3^e génération (ceftriaxone, cefotetan), Pénicillines... [28]

- Liaison faible, complexe médicament/Ac => hémolyse intra-vasculaire, TDA + C3

- AINS, quinine, oxaliplatine, pénicilline, céphalosporines de 3^e génération, lévofloxacine...

Mécanisme auto-immun : « Ac anti-GR »

- α-méthyldopa : > 10 % des patients traités pendant > 3 mois ont un TDA+, et 0,3 à 1 % => AHAI (IgG anti-Rh) [26]

- pénicillines fortes doses IV : 3 % des patients ont un TDA+, AHAI rarissime

- fludarabine, ciclosporine, IFN α...

Induction de stress oxydatif dans le cadre des déficits enzymatiques (déficit en G6PD) ou hémoglobinopathies :

- Sulfamides, fluoroquinolones, anthracyclines...

Induction de micro-angiopathie :

- Quinine, ciclosporine, anti-aggrégants (ticlopidine >> clopidogrel)

Ac. : anticorps ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, TDA test direct à l'antiglobuline.