

ANEMIE

L'anémie est définie par la diminution de la masse totale d'hémoglobine intra-érythrocytaire circulante. Les paramètres érythrocytaires ne permettent donc ni de définir, ni même de diagnostiquer avec certitude l'état d'anémie. En effet, ils ne donnent que des valeurs relatives, rapportées à un certain volume de sang. Leurs variations, en plus ou en moins peuvent être liées à des modifications de la masse érythrocytaire totale, ou de la volémie plasmatique.

Pour le diagnostic positif d'anémie, ces paramètres peuvent être en défaut dans plusieurs circonstances :

- Lors d'une hémorragie aiguë, la perte simultanée de plasma et de globules rouges crée un retard dans la baisse des paramètres érythrocytaires : l'hémoglobine et l'hématocrite ne s'abaisseront que lorsque l'organisme compensera l'hypovolémie sanguine par une augmentation du volume plasmatique.
- Lors des états d'hémodilution (grossesse, splénomégalies volumineuses, gammopathies monoclonales), la baisse parfois notable de l'hématocrite et de l'hémoglobine ne correspond pas à une diminution de la masse érythrocytaire.

Nous envisagerons ici les anémies en dehors des anémies aiguës hémorragiques.

I - DIAGNOSTIC POSITIF

A - LE SYNDROME ANEMIQUE :

L'anémie peut être suspectée sur les éléments cliniques du syndrome anémique : pâleur cutanéomuqueuse, dyspnée d'effort, hypotension, tachycardie.

En situation aiguë (hémorragie, hémolyse intra-vasculaire), ce syndrome permet à lui seul de poser le diagnostic d'anémie. Les paramètres cliniques : pression artérielle, fréquence cardiaque, diurèse donneront des critères de gravité guidant la réanimation.

En situation chronique, par contre, les éléments du syndrome anémique peuvent être dissociés, voir absents en raison de l'adaptation de l'organisme à l'état d'anémie. Dans ce cas, les paramètres biologiques permettront le diagnostic d'anémie et en apprécieront la gravité.

B - LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE D'ANEMIE :

Les 2 paramètres essentiels pour poser le diagnostic d'anémie sont le taux d'hémoglobine et l'hématocrite. On parlera d'anémie pour :

- Un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dl chez l'homme
- Un taux d'hémoglobine inférieur à 11,5 g/dl chez la femme

Pour l'hématocrite, on peut retenir : 0,40 chez l'homme et 0,37 chez la femme

II - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Ils ont été envisagés dans l'introduction. Les paramètres biologiques sont un bon reflet de l'anémie sauf :

- En situation aiguë : l'hémoglobine et l'hématocrite sous la quantité réelle d'hémoglobine fonctionnelle circulante.
- Lors des états d'hémodilution: grossesse, splénomégalies, gammopathies, insuffisance rénale. Dans ces cas au contraire, l'anémie est surestimée voire créée par les variations plasmatiques ("fausse anémie par hémodilution").
- Lors des états d'hémoconcentration (déshydratation, diurétiques), l'anémie peut au contraire être masquée ou sous-estimée.

III - DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Le diagnostic étiologique est guidé par un paramètre essentiel : le Volume Globulaire Moyen (VGM) :

- VGM inférieur à 80 fl : anémies microcytaires
- VGM entre 80 et 100 fl : anémies normocytaires
- VGM supérieur à 100 fl : anémies macrocytaires

A - ANEMIE MICROCYTAIRE : Etat des réserves en fer ?

La cause principale d'anémie microcytaire est la **carence martiale**. L'appréciation des réserves en fer est donc la première étape diagnostique des anémies microcytaires :

1 - Ferritine basse (ou fer sérique bas + transferrine élevée) = carence martiale :

Le myélogramme est inutile. Il ne montrerait que l'absence de fer dans les érythroblastes et les macrophages.

La suite du bilan devra chercher la cause de la carence martiale. Par argument de fréquence : hémorragies chronique (causes gynécologiques chez la femme, sinon, pratiquement toujours digestives)

2 - Ferritine normale ou élevée = maladie de l'hémoglobine ou syndrome inflammatoire :

Une anémie microcytaire avec ferritine normale doit évoquer une thalassémie. Il existe souvent, dans ce cas une pseudopolyglobulie. L'examen à faire est une électrophorèse de l'hémoglobine.

Certaines anémies inflammatoires sont microcytaires. Il faut donc penser à rechercher un syndrome inflammatoire (VS, CRP) devant une anémie microcytaire à ferritine normale ou élevée (la ferritine est aussi une protéine inflammatoire).

3 - Causes rares :

Devant une anémie microcytaire sans carence martiale, ni syndrome inflammatoire ni anomalie électrophorétique de l'hémoglobine, il faut envisager certaines causes rares :

- Alpha thalassémies : diagnostic par biologie moléculaire
- Dysérythropoïèses congénitales ou acquises: anémies sidéroblastiques, saturnisme. Le diagnostic repose sur le myélogramme.

B - ANEMIE NORMOCYTAIRE : Régénératives ?

Les globules rouges ont un aspect normal. La question est de savoir s'ils sont fabriqués en quantité suffisantes et détruits ou perdus trop vite (hyperhémolyse ou hémorragie) ou si la production médullaire est insuffisante. Un paramètre répond en général à cette question : le taux des RETICULOCYTES.

- Réticulocytes $> 140 \times 10^9/l$ = anémie régénérative : pas de myélogramme
- Réticulocytes normaux (40 à $140 \times 10^9/l$), hémoglobine basse = anémie non régénérative : myélogramme

1 - Anémie normocytaire non régénérative :

La moelle est incapable de répondre aux besoins de production érythrocytaire. Il sera donc nécessaire de l'examiner pour connaître la cause de cette **anémie centrale**.

Toutes les pathologies médullaires sont possibles. On pourra, de façon schématique, trouver :

- Un myélogramme riche, mais pathologique : leucémie, lymphome, cancer, myélodysplasie...
- Un myélogramme pauvre, nécessitant le recours à la biopsie médullaire pour différencier les aplasies médullaires et les myélofibroses.

2 - Anémie normocytaire régénérative :

La moelle répond normalement à une demande d'augmentation de production érythrocytaire. Celle-ci peut-être due à :

- Une hémorragie aiguë récente : l'hémorragie importante ayant le plus de risque d'avoir été méconnue par le patient est le melaena. La notion d'hémorragie digestive récente doit donc être cherchée en priorité par un interrogatoire précis.
D'autres hémorragies aiguës peuvent avoir été méconnues, dans des contextes cliniques particuliers : hémorragies rétro ou intra-péritonéales, intra-pleurale.
- Une hyperhémolyse : l'hémolyse est le processus physiologique de destruction érythrocytaire. Les anémies hémolytiques résultent de l'exagération pathologique de ce processus, dépassant les capacités de régénération médullaire.

La démarche diagnostique vise tout d'abord à mettre en évidence le processus d'hyperhémolyse. La triade pâleur, ictère, splénomégalie peut orienter vers ce mécanisme.

- Hémolyse aiguë intra-vasculaire avec hémoglobinémie plasmatique et hémoglobinurie.
- Hémolyse chronique avec hyperbilirubinémie (libre) et baisse de l'haptoglobine.

Une fois affirmée l'hyperhémolyse, il est nécessaire d'en identifier la cause. Celle-ci est souvent trouvée grâce à des examens simples : examen attentif des frottis érythrocytaires, électrophorèse de l'hémoglobine et test de Coombs.

Ainsi pourront être reconnues :

- Les anémies hémolytiques d'origine corpusculaire, habituellement congénitales :
 - Maladies membranaires : Minkowski-Chauffard, acanthocytoses...
 - Maladies de l'hémoglobine : hémoglobinoses S, C, D, E, thalassémies
 - Maladies enzymatiques : déficit G6PD, pyruvate kinase

- Les anémies hémolytiques extra-corporelle, habituellement acquises :
 - Anémies hémolytiques auto-immunes
 - Allo et iso-immunisations
 - Anémies par fragmentation : syndromes hémolytique et urémique, CIVD, fragmentation sur valves.
 - Anémies toxiques, infectieuses.

C - ANEMIE MACROCYTAIRES NON REGENERATIVE : carencielle?

Avant d'envisager le diagnostic étiologique d'une anémie macrocytaire, il faut s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une fausse macrocytose induite par une hyper-réticulocytose. La constatation d'une hyper-réticulocytose doit amener à raisonner comme s'il s'agissait d'une anémie normocytaire régénérative.

La macrocytose témoigne habituellement d'une **dysérythropoïèse**. Dans certains cas, cette dysérythropoïèse a des caractères cytologiques particuliers regroupés sous le nom de **mégaloblastose**.

La mégaloblastose se caractérise dans le sang par la présence de gros globules rouges avec quelques anomalies qualitatives (corps de Jolly, anneaux de Cabot), de polynucléaires dits hypersegmentés et parfois de plaquettes géantes. Elle est surtout caractéristique au niveau de la moelle osseuse : métamyélocytes géants, éléments érythroblastiques très nombreux, de grande taille avec asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique, chromatine perlée, et présence parfois d'anomalies mégacaryocytaires, moins spécifiques. C'est la raison pour laquelle un myélogramme est souvent l'examen pratiqué en premier devant une macrocytose inexplicée. Il doit être fait avant toute transfusion ou avant toute prise médicamenteuse.

1 - Moelle mégaloblastique : Vitamine B12, folates, médicaments ?

Les principales étiologies des mégaloblastoses sont :

- Les carences en vitamine B12, dont les étiologies principales sont la maladie de Biermer à rechercher par un test de Schilling, les gastrectomies ou résections iléales non supplémentées en B12, et certaines maladies iléales.
- Les carences en folates : il est nécessaire de doser les folates sériques et les folates intra-érythrocytaires. La cause principale est la carence d'apport (vieillard, femme enceinte), plus rarement les malabsorptions digestives.
- Les médicaments : antifoliques, certains antiépileptiques.

2 - Moelle non mégaloblastique : alcool, médicaments, hémopathie ?

Les macrocytoses sans mégaloblastose peuvent se voir dans les étiologies précédentes lorsqu'un traitement ou une transfusion ont été mis en place avant le myélogramme ("mégaloblastose décapitée").

Sinon, les étiologies à envisager sont :

- L'alcool, sachant que la macrocytose est fréquente, mais l'anémie rare du moins en l'absence d'autre cause d'anémie.
- Les médicaments : antimétabolites, sulfamides, antirétroviraux.
- Les hémopathies : le myélogramme en fait le diagnostic. La plupart des hémopathies peuvent donner une anémie macrocytaire. Ce sont principalement :
 - Les myélodysplasies : anémie sidéroblastique, anémie réfractaire avec excès de blastes, anémie réfractaire pure, syndrome myélomonocytaire.

- Les hypoplasies médullaires
- La splénectomie
- Les insuffisances thyroïdiennes ou anté-hypophysaires.

THALASSEMIE, DREPANOCYTOSE : PHYSIOPATHOLOGIE ET DIAGNOSTIC

Thalassémie et drépanocytose sont des maladies congénitales du globule rouge, dues à une anomalie de synthèse des hémoglobines normales. Les signes et le diagnostic s'expliquent par la structure, le rôle et les fonctions de ces hémoglobines

I - L'HEMOGLOBINE : STRUCTURE

L'hémoglobine est le principal constituant du contenu érythrocytaire. C'est le pigment rouge responsable de la coloration du sang. Elle est constituée d'hème et de globine. L'hémoglobine est responsable du transport de l'oxygène et du gaz carbonique, et des échanges gazeux au niveau des tissus et du poumon. L'hémoglobine est une protéine de 67 000 daltons. Chaque molécule est un hétéro-tétramère formé de 4 chaînes de globine et de 4 molécules d'hème

A - HEMOGLOBINE NORMALE :

1 - L'hème :

Est une protoporphyrine de type IX. Il comporte un atome de fer divalent Fe^{+2} (ferreux). L'une des valences de ce fer se fixe à la globine au niveau d'une histidine. L'autre valence fixe l'oxygène dans la forme oxygénée (oxyhémoglobine).

2 - La globine :

Est la partie protéique de l'hémoglobine. Chaque molécule d'hémoglobine est formée de 4 chaînes de globine : 2 chaînes de type α , et 2 chaînes de type non-alpha (ou β). La structure des chaînes de globine α ou non α est très similaire. La structure de la chaîne bêta-globine qui entre dans la composition de l'hémoglobine adulte majoritaire, l'hémoglobine A0, est, par exemple, la suivante :

- Structure primaire de la chaîne de β -globine : succession de 146 acides aminés
- Structure secondaire: hélicoïdale
- Structure tertiaire : globulaire, compacte, ménageant en son centre une cavité : la poche de l'hème

La structure quaternaire de l'hémoglobine A0 est la suivante : les chaînes alpha et bêta s'associent entre elles pour former le tétramère de globine. Chaque molécule de globine porte en son centre une molécule d'hème. Au centre de la molécule d'hémoglobine se trouve une molécule de 2-3 DPG (2-3 diphosphoglycérate). Cette molécule de liaison assure le passage de la forme oxygénée à la forme désoxygénée, et donc la libération de l'oxygène.

3 - Evolution des hémoglobines de l'embryon à l'adulte :

La composition de l'hémoglobine n'est pas la même chez l'embryon, le fœtus ou le nouveau né, et l'adulte.

Chez l'adulte : l'hémoglobine majoritaire est l'hémoglobine A0 formée de 2 chaînes alpha et 2 chaînes bêta ($\alpha_2 \beta_2$). Elle représente plus de 97 % de l'hémoglobine totale. Il existe une fraction minoritaire l'hémoglobine A2 ($\alpha_2 \delta_2$): 1,5 à 3 %.

Chez le fœtus et le nouveau-né on trouve un type particulier d'hémoglobine, l'hémoglobine foetale (HbF): ($\alpha_2 \gamma_2$). Cette hémoglobine est majoritaire à la naissance (80 % environ). Son taux décroît au cours de la première année de vie, durant laquelle elle est remplacée par l'hémoglobine A0. Au delà de la première année elle n'est présente qu'à l'état de trace (moins de 1 %).

Chez l'embryon il existe des types particuliers d'hémoglobine comportant des chaînes de globine embryonnaires.

En pathologie :

L'hémoglobine foetale peut persister au delà de l'âge d'un an dans certaines circonstances pathologiques :

- La Persistance Héritaire d'Hémoglobine Foetale (PHHF)
- Les thalassémies

4 - Synthèse des chaînes de globine :

Les chaînes de globine sont des protéines. Leur synthèse dépend de gènes. On distingue deux groupes de gènes de globine qui sont regroupés en famille de gènes : les gènes de type α situés sur le chromosome 16, et les gènes de type β situés sur le chromosome 11.

Tous les gènes de globine ont une structure très homologue. Ils dérivent d'un gène ancestral qui s'est dupliqué et a évolué au cours des millénaires.

B - LES HEMOGLOBINES ANORMALES :

Les gènes de globine peuvent être le siège d'anomalies moléculaires. La protéine codée sera alors anormale. On distingue deux grands groupes d'anomalies: les anomalies quantitatives de la synthèse des chaînes de globine, ce sont les thalassémies, et les anomalies qualitatives de l'hémoglobine.

1 - Les thalassémies :

Elles intéressent les chaînes α ou les chaînes β . Certaines ethnies sont plus particulièrement touchées. On pense que les gènes anormaux ont été sélectionnés par le paludisme car ils conféraient un avantage sélectif aux hétérozygotes. La transmission de ces affections est récessive (ou codominante); les hétérozygotes sont le plus souvent des "porteurs sains" tandis que les homozygotes sont malades.

a - Bêta thalassémies :

Elles sont surtout répandues dans le bassin méditerranéen (Italie, Grèce ...). Elles sont dues, pour la majorité d'entre elles, à des mutations ponctuelles du gène de la bêta-globine. Plus d'une centaine de mutations sont décrites à ce jour; certaines sont extrêmement fréquentes, tandis que d'autres sont retrouvées très rarement.

b - Alpha thalassémies :

Elles sont communes en Asie et au Moyen Orient. Elles sont dues essentiellement à des délétions des gènes alpha globine (il y a 2 gènes alpha globine par chromosome 16 donc 4 gènes alpha par génome diploïde).

2 - Les anomalies qualitatives de l'hémoglobine :

Elles résultent de la synthèse d'une hémoglobine anormale l'une de ses chaînes de globine étant porteuse d'une mutation sur l'un de ses acides aminés.

Elles correspondent à la substitution d'un ou plusieurs acides aminés de la chaîne alpha ou bêta globine. De très nombreuses mutations sont décrites (plus de 500 pour la chaîne bêta globine) mais certaines sont très rares.

a - Hémoglobine S :

La plus fréquente des hémoglobinoses, responsable de la **drépanocytose**. Cette affection est très répandue dans la race noire. Elle aurait également été sélectionnée par le paludisme.

L'hémoglobine S est une hémoglobine anormale dont la solubilité est très diminuée. Elle a tendance à polymériser dès que la pression partielle en oxygène (PO₂) diminue. Elle forme alors de longs polymères qui déforment le globule rouge en forme de faux: c'est la falciformation. Cette anomalie a deux conséquences : l'obstruction des vaisseaux sanguins par les globules rouges moins déformables, responsable de thrombose et d'infarctus, et la mort des globules rouges par hémolyse. La maladie clinique ne s'exprime que chez les homozygotes qui ont deux gènes β mutés (SS). Les hétérozygotes (AS) sont cliniquement asymptomatiques.

b - Autres hémoglobines anormales :

Il existe de nombreuses autres hémoglobines anormales: Hémoglobine C, hémoglobine E, Hémoglobine M , Hémoglobine D. Elles ont des conséquences cliniques diverses.

3 - Exploration des hémoglobines anormales :

L'exploration des hémoglobinopathies en pratique courante s'effectue à l'aide de nombreux examens cytologiques, électrophorétiques et chromatographiques.

a - électrophorèse de l'hémoglobine :

Elle est réalisée à différents pH. L'électrophorèse de dépistage s'effectue à pH alcalin. Les hémoglobines normales, hémoglobine A₀, A₂ et F sont différenciées par cette électrophorèse. L'électrophorèse permet également de différencier les hémoglobines anormales. Cependant certaines anomalies de l'hémoglobine n'entraînent pas de modification de la charge électrique et ne peuvent pas être détectées par l'électrophorèse simple.

Parmi les méthodes électrophorétiques **l'isofocalisation électrique**, qui utilise un gradient de pH, permet de séparer de manière très fine les hémoglobines.

b - techniques cytologiques :

Certaines permettent de repérer des hémoglobines normales ou anormales à l'intérieur des hématies.

Ainsi, le test de Kleihauer met en évidence la présence d'hémoglobine foetale intra-érythrocytaire. Il est surtout utilisé dans le cadre de l'immunisation foeto-maternelle Rhésus, mais également en cas de persistance héréditaire d'hémoglobine foetale à l'âge adulte.

D'autres hémoglobines anormales peuvent être colorées de manière spécifique dans les hématies.

c – chromatographie :

Les techniques chromatographiques sont utilisables pour séparer les hémoglobines. La technique la plus performante est la chromatographie liquide de haute pression (CLHP). Elle permet d'étudier les fractions d'hémoglobine (A, F etc.) ou bien les chaînes d'hémoglobine séparées de manière à mettre en évidence certaines anomalies. Il est possible de quantifier précisément les fractions ainsi identifiées.

d - tests permettant le dosage de l'hémoglobine F :

Des tests classiques tels que le test Singer ou étude de la résistance à la dénaturation alcaline permettent de caractériser l'hémoglobine foetale. Cette hémoglobine est en effet extrêmement résistante aux agents chimiques, en particulier aux agents alcalins. Cette alcalino-résistance de l'Hb F, permet de la doser, après avoir élué les hémoglobines A par une solution de soude.

e - Etudes fonctionnelles de l'hémoglobine :

- Etude de la dénaturation thermique : elle permet de détecter les hémoglobines anormales dites instables qui précipitent à la chaleur.
- Etude de la fixation de l'oxygène : la courbe de fixation de l'oxygène par l'hémoglobine permet de déterminer certaines anomalies de la fixation de l'oxygène conduisant à des hémoglobines hyper ou hypo affines.

f - Etude de la composition en acides aminés :

Cette étude s'effectue après digestion par la trypsine de la chaîne de globine purifiée, et analyse chromatographique des peptides digérés. Elle n'est effectuée que dans certains laboratoires spécialisés. Elle permet d'identifier une hémoglobine anormale présentant une mutation d'un acide aminé.

g - Etude de l'ADN :

Elle permet l'analyse directe de la lésion moléculaire sur les chaînes alpha ou bêta globines. Elle est utilisée à l'heure actuelle pour le diagnostic positif d'un certain nombre d'anomalies de l'hémoglobine : thalassémies ou hémoglobinoses dont le diagnostic est complexe au niveau protéique. C'est le cas par exemple des hémoglobines instables dont il est difficile d'obtenir des quantités suffisantes pour l'étude protéique puisqu'elles sont extrêmement labiles. L'étude de l'ADN est également utilisée pour le diagnostic prénatal des anomalies héréditaires sévères de l'hémoglobine, à partir de cellules amniotiques ou de trophoblaste.

II - DIAGNOSTIC D'UNE THALASSEMIE

Nous étudierons ici principalement le diagnostic des β thalassémies

A - THALASSEMIE HOMOZYGOTE (MALADIE DE COOLEY) :

1 - Circonstances de diagnostic :

Le diagnostic est habituellement fait dans la première année de vie devant un syndrome anémique et des anomalies morphologiques: aspect "mongoloïde". Il s'y associe un retard statur pondéral et une hépato-splénomégalie.

2 - hémogramme :

- Anémie sévère, microcytaire. Les réticulocytes sont normaux.

➤ Sur le frottis : microcytose, poïkilocytose, annulocytose. Il existe des globules rouges en cible et des ponctuations basophiles.

3 - La ferritine est élevée

4 - Le diagnostic et fait par électrophorèse de l'hémoglobine : élévation importante de l'hémoglobine F (50 à 95 pour cent) On trouve la présence d'hémoglobine A seulement dans les formes bêta+ thalassémie

5 - la thalassémie intermédiaire :

Elle associe une anémie modérée à une splénomégalie. L'électrophorèse montre un taux élevé d'hémoglobine F

6 - la forme homozygote de thalassémie alpha :

Elle peut se révéler par une anasarque foeto-placentaire ou une mort foetale in utero L'anémie est sévère. L'électrophorèse ne montre que des hémoglobines sans chaîne α : hémoglobine Bart's (γ_4) et une hémoglobine H (β_4)

B - thalassémie hétérozygote :

1- Circonstances de diagnostic :

L'affection est le plus souvent asymptomatique et de découverte fortuite : L'examen clinique est en général normal. Parfois, il existe une splénomégalie

2 - Hémogramme :

Il montre une microcytose, souvent sans anémie. Il peut même exister une pseudo-polyglobulie avec augmentation du nombre de globules rouges mais le taux d'hémoglobine et l'hématocrite sont normaux. Les réticulocytes sont normaux ou peu augmentés.

3 - Devant cette microcytose, le premier examen à faire est le **dosage de la ferritine** : dans la thalassémie mineure non compliqué, la ferritine est normale avoir élevé.

4 - La constatation d'une microcytose associée à une ferritine normale conduit à faire une **électrophorèse de l'hémoglobine**: dans les cas atypiques de bêta thalassémie l'électrophorèse de hémoglobine fait le diagnostic.

Bêta thalassémie : augmentation de l'hémoglobine A2 supérieur à 3,5 %. La chromatographie liquide permet de doser avec plus de précision cette hémoglobine A2

5 - La "**persistance héréditaire de l'hémoglobine foetale**" (PHHF) : est rattachée aux syndromes thalassémiques. Elle ne s'accompagne pas de microcytose. Elle est caractérisée, à l'électrophorèse par la présence d'hémoglobine F chez un grand enfant ou un adulte.

D'autres hémoglobines sont apparentées au syndrome thalassémique : elles sont diagnostiquées par électrophorèse éventuellement complétées par les techniques biochimiques et la biologie moléculaire

6 - Diagnostic différentiel :

Il se pose devant une microcytose ou une anémie microcytaire :

- Carence martiale: la ferritine est basse et l'électrophorèse de l'hémoglobine est normale. Il peut exister des états mixtes associant carence martiale à thalassémie. La carence martiale pouvant réduire le taux de l'hémoglobine A2, on refait l'électrophorèse de l'hémoglobine après recharge martiale si la microcytose persiste.
- Anémies sidérolastiques: l'électrophorèse de l'hémoglobine est normale. Le myélogramme fait le diagnostic
- Anémie inflammatoires: la microcytose est inconstante, alors que l'anémie existe. L'électrophorèse de l'hémoglobine est normale

7 - Forme particulière: les alpha thalassémies

Elles sont de diagnostic difficile, associant une microcytose, avec ou sans anémie à une ferritine normale et une électrophorèse de l'hémoglobine normale. Le diagnostic est fait par biologie moléculaire ou étude des chaînes de globine

III - DIAGNOSTIC D'UNE DREPANOCYTOSE

A - DREPANOCYTOSE HOMOZYGOTE :

1 - Circonstances de diagnostic :

Il se fait souvent dans la première année de vie, mais parfois plus tardivement
Les signes révélateurs peuvent être :

- Un syndrome anémique
- Une crise douloureuse abdominale ou osseuse
- Des douleurs thoraciques
- Ou une complication plus sévère: séquestration splénique, accident vasculaire cérébral

2 - Hémogramme :

- Anémie d'intensité variable, normochrome, normocytaire, parfois macrocytaire et souvent très régénérative (réticulocytose $> 100 \times 10^9/l$)
- Sur le frottis: anisocytose, poïkilocytose, corps de Jolly, et parfois érythroblastose
- Une hyperleucocytose est fréquente

3 - Diagnostic positif :

- L'anémie régénérative évoque une hémorragie récente ou une hémolyse. La baisse de l'haptoglobine et l'augmentation de la bilirubine libre signent l'anémie hémolytique
- Repose sur la mise en évidence de **l'hémoglobine S**, caractérisée par son profil électrophorétique et la **positivité du test de falciformation**
- Dans la forme homozygote, l'électrophorèse montre l'absence d'hémoglobine A, un taux élevé d'hémoglobine S (75 à 95%) et un taux variable d'hémoglobine F voire A2

4 - Diagnostic différentiel :

- Drépanocytose hétérozygote: elle est le plus souvent asymptomatique A l'électrophorèse, on constate la présence d'hémoglobine A et d'hémoglobine S.
- Diagnostic par l'électrophorèse. Le tableau clinique est identique

- Hémoglobinoses hétérozygotes composites (dites aussi doubles hétérozygotes): HbS/HbC, surtout, mais aussi HbS/HbE. Le tableau clinique est plus ou moins proche de la forme hétérozygote. Le diagnostic est fait par électrophorèse.
- Association drépanocytose hétérozygote/ β thalassémie hétérozygote: le tableau clinique est de sévérité variable. A l'électrophorèse, on montre la présence d'HbS, HbF et HbA2 à un taux relativement élevé. L'hémoglobine A est présente dans les thalassémies β +

5 - Diagnostic des complications :

L'évolution est marquée par le risque de complications posent des problèmes diagnostiques difficiles :

- Aggravation de l'anémie : il peut s'agir :
 - D'une crise de séquestration splénique aiguë (avant l'âge de 4 ans), la rate n'étant pas encore atrophiée par les infarctus itératifs
 - D'érythroblastopénies secondaire à une infection par le parvovirus B19
 - A des carences, en folates en particulier
- Douleurs osseuses : une crise douloureuse osseuse, ou une augmentation de douleurs osseuses chroniques doivent évoquer :
 - Une crise vaso-occlusive : infarctus osseux
 - Une infection: ostéite
- Etat fébrile ou infectieux : les infections sont redoutées chez le drépanocytaire. Les plus fréquentes sont les pneumopathies, les méningites et les septicémies
- Douleurs abdominales : Elles peuvent se voir lors des crises vaso-occlusives, sans localisation particulière, et d'intensité variable, parfois très forte
 - Elles peuvent être dues à un infarctus splénique, mésentérique voire rénal
 - Les lithiases biliaires pigmentaires sont une complication classique des anémies hémolytiques chroniques
 - Penser aussi aux douleurs abdominales trompeuses des affections thoraciques (pneumopathies)
- Syndrome douloureux thoraciques : causes possibles :
 - Pneumopathie
 - Embolie pulmonaire
 - Infarctus pulmonaire sans embolie
 - Douleur costale ou sternale (infarctus)

B - DREPANOCYTOSE HETEROZYGOTE :

- Elles sont habituellement **asymptomatiques**
- Se révèlent parfois par une complication, en particulier un **infarctus splénique** ou une crise vaso-occlusive déclenchée par une **situation d'hypoxie**
- Le diagnostic se fait par **électrophorèse** montrant 40 à 50% d'hémoglobine S, 50 à 60% d'hémoglobine A et une faible proportion d'hémoglobine S. Le test de **falciformation** est positif.

ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE: ETIOLOGIE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Les anémies hémolytiques auto-immunes comportent le développement d'auto-anticorps anti-érythrocytaires, responsables hyperhémolyse. L'hémolyse est le processus physiologique de destruction des globules rouges, qui survient en moyenne au bout de 120 jours. Elle est extra-vasculaire: les globules rouges sont détruits par le système des phagocytes mononucléés de la moelle osseuse, et plus accessoirement de la rate et du foie. L'hyperhémolyse est au contraire pathologique, induisant un raccourcissement de la durée de vie moyenne des globules rouges. L'anémie apparaît lorsque les capacités de régénération médullaire ne suffisent plus à compenser l'hyperhémolyse. L'hémolyse peut donc rester longtemps compensée et ne se révéler qu'à la faveur d'une affection ou complication intercurrente.

La démarche diagnostique consistera à prouver l'hyperhémolyse, puis la présence d'anticorps anti-érythrocytaire, puis à démontrer que ces anticorps sont bien des auto-anticorps.

Ces maladies se caractérisent, surtout chez l'adulte par le passage fréquent à la chronicité induisant une cortico-dépendance.

I – ETIOLOGIE : LES AUTO-ANTICORPS ANTI-ERYTHROCYTAIRES

A - CARACTERISTIQUES DES AUTO-ANTICORPS :

- Ce sont habituellement des auto-anticorps incomplets, c'est à dire qu'ils sont incapables d'agglutiner les globules rouges en milieu salin. C'est la raison pour laquelle leur mise en évidence nécessite l'utilisation d'un anti-sérum, appelé sérum de Coombs, qui comporte des anticorps anti-immunoglobulines humaines. Le sérum de Coombs non spécifique utilise un anti IgG associé à un anti IgM, à un anti IgA et à un anti-complément. Une réaction de Coombs directe positive signe la présence, à la surface des GR du patient d'anticorps anti-érythrocytaires. La réaction trouvée étant une agglutination, on parle d'anticorps de type agglutinine. L'utilisation d'antisérums spécifiques anti IgG, ou anti IgA, ou anti IgM ou anti-complément permet de définir la spécificité des anticorps fixés sur les GR: exemple: Coombs direct positif de type IgG + complément, ou de type IgG seul, ou de type complément.
- Suivant leur température optimale d'activité, on parlera d'agglutinines "chaudes" (actives à 37°C) qui sont le plus souvent des IgG ou d'agglutinines "froides" (actives à 4°C), qui sont habituellement des IgM. En fait toutes les amplitudes thermiques sont possibles entre 0 et 37°C. Exceptionnellement on est en présence d'anticorps biphasiques qui sont d'ailleurs des hémolysines.
- Les anticorps sont habituellement polyclonaux. Il existe des AHAI à anticorps monoclonaux.
- La réaction de Coombs directe permet de mettre en évidence la présence d'anticorps fixés à la surface des globules rouges.

B - SPECIFICITE DES ANTICORPS :

Les anticorps anti-érythrocytaires sont dirigés contre des antigènes présents à la surface de GR. Ces antigènes sont très nombreux, et définissent les groupes érythrocytaires. Les auto-anticorps ont en fait des cibles peu nombreuses: il s'agit essentiellement de spécificités contre des déterminants rhésus, ou contre les antigènes des groupes I/i, ou plus rarement anti P. Théoriquement, pour démontrer que les anticorps sont des auto-anticorps, il faut démontrer qu'ils ont été synthétisés par le sujet et sont dirigés contre des antigènes propres au sujet (antigènes du soi). En pratique, cette démonstration biologique d'une auto-immunisation n'est pas toujours faite. Le contexte clinique des AHAI est en fait très différent des autres hémolyses immunes, ce qui permet d'en poser le diagnostic

C - MODE D'ACTION DES ANTICORPS :

Les anticorps anti-érythrocytaires ne sont habituellement pas hémolytiques. Lorsqu'ils ne fixent pas le complément, l'hémolyse ne peut se produire dans les vaisseaux: les GR sensibilisés (opsonisés) sont captés par la rate, et l'hémolyse est extra-vasculaire. Par contre, les anticorps fixant le complément peuvent déclencher une hémolyse intra-vasculaire à condition que l'activation du complément soit rapide. Une activation lente du complément aboutit aussi à une hémolyse extra-vasculaire, les fractions du complément fixé à la surface des globules rouges étant reconnues par des récepteurs à la surface des phagocytes spléniques.

II - DIAGNOSTIC

A - DIAGNOSTIC POSITIF D'UNE AHAI :

1 - La clinique peut prendre des aspects très divers :

a - Tableau d'anémie aiguë :

- Fièvre, frissons, diarrhée, vomissements ; pâleur, tachycardie, hypotension voire état de choc
- Ce tableau peut se compliquer de signes d'hémolyse intra-vasculaire (douleurs lombaires et hémoglobinurie).

b - Tableau classique d'anémie hémolytique chronique :

- Plus souvent, le début est plus insidieux, avec l'installation plus ou moins rapide d'un syndrome anémique et constitution de la triade hémolytique: pâleur, ictère, splénomégalie
- Ce syndrome peut être dissocié: simple dyspnée d'effort, ou subictère ou découverte fortuite d'une splénomégalie modérée.
- On retrouve parfois une exposition au froid comme facteur favorisant, le tableau de déglobulisation sévère se manifestant quelques heures plus tard, au chaud : il s'agit de la classique mais rarissime hémoglobinurie paroxystique a frigore.

2 - La biologie fait typiquement le diagnostic en 3 temps :

a - C'est une anémie régénérative :

Anémie habituellement normocytaire avec hyper-réticulocytose (souvent supérieure à $300 \times 10^9/l$). Cette hyper-réticulocytose peut donner des aspects de fausse macrocytose (cf. question 313). Il peut s'y associer une petite myélémie : jusqu'à 10 % de myélocytes et métamyélocytes avec hyperleucocytose et une érythroblastose. La numération plaquettaire est normale, mais il peut exister aussi soit une thrombocytose, surtout dans les formes

chroniques, soit une thrombopénie dans les formes graves. Le myélogramme est inutile. Il ne ferait que confirmer la régénération médullaire : érythroblastose sans dysérythropoïèse. Il est exceptionnel qu'il faille recourir aux techniques isotopiques pour affirmer l'hémolyse.

b - C'est une anémie hémolytique :

Il peut exister des signes d'hémolyse intra-vasculaire :

- Présence d'une hémoglobinémie donnant une couleur rosée voire rouge au sérum ; cette hémoglobinémie peut être quantifiée
- Associée à une hémoglobinurie lorsque l'hémoglobinémie dépasse 150 mg/ml : urines noires, couleur porto ;

Sinon, l'hémolyse est affirmée par l'augmentation de bilirubine libre plasmatique associée à une baisse des systèmes tampons: haptoglobine basse voire effondrée, et hémopexine basse...

Les autres paramètres sont de moindre intérêt: augmentation de la LDH, du fer sérique et du coefficient de saturation de la sidérophiline

Il peut s'y ajouter, dans les formes chroniques anciennes une hyper-ferritinémie voire une hémosidérinurie

c - C'est une hémolyse immune :

- Le test de Coombs direct est positif. Il permettra de caractériser l'hémolyse en fonction du type de positivité (IgG, IgM, complément) et de l'amplitude thermique.
- Le test de Coombs indirect et les autres méthodes de caractérisation des anticorps anti-érythrocytaires (recherche et caractérisation d'agglutinines irrégulières) permettent de déterminer la cible antigénique des anticorps: antigènes du système rhésus, du groupe I/i, du système P

d - C'est une hémolyse auto-immune :

Le caractère auto-immun des anticorps peut-être affirmé si la détermination de leur spécificité permet de montrer qu'ils sont dirigés contre un antigène que porte le sujet. En fait, les autres anémies hémolytiques d'origine immune se voient dans des contextes particuliers: néo-natal ou post transfusionnel. En pratique, le contexte clinique est suffisant pour déterminer qu'il s'agit bien d'une AHAI.

B - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

1 - Diagnostic différentiel des anémies régénératives :

- Il est rappelé qu'elles peuvent être normocytaires ou macrocytaires. Le comptage des réticulocytes permet de les classer dans le groupe des anémies régénératives qui évoquent trois diagnostics:
 - Les hémorragies aiguës récentes , à rechercher par l'interrogatoire, recherche de méléna en particulier
 - Les anémies carenciales traitées: sidéropénique avec traitement martial, mégaloblastiques avec traitement vitaminique ou folique
 - Les hémolyses, à confirmer par l'augmentation du taux de bilirubine libre, la chute de l'haptoglobine et la découverte éventuelle d'une cause d'hémolyse.

- Parfois (anémies complexes), le caractère régénératif est masqué par un autre mécanisme: syndrome inflammatoire associé ou carence martiale associée, bloquant la réticulocytose. Les signes d'hyperdestruction érythrocytaire: hyper-bilirubinémie libre et chute de l'haptoglobine font le diagnostic d'hémolyse. Il faudra attacher de l'importance, en cas de syndrome inflammatoire majeur à une haptoglobine modérément abaissée, voire normale: l'haptoglobine est une protéine inflammatoire. En cas d'inflammation la baisse induite par l'hémolyse peut donc être masquée par l'élévation de ce marqueur inflammatoire. La normalité de l'haptoglobine dans un contexte inflammatoire est évocatrice d'une hémolyse. La pratique des profils protéiques permet de bien mettre en évidence ce phénomène.
- Une autre cause d'erreur pour l'haptoglobine est l'anhaptoglobinémie, qui peut être congénitale ou acquise dans les grandes fuites protéiques. Les autres paramètres hémolytiques prennent leur valeur.
- De même, l'élévation de la bilirubine libre peut être due à une anomalie enzymatique congénitale: maladie de Gilbert. Les autres éléments du syndrome biologique d'hémolyse font alors défaut.
- Enfin il peut arriver que l'anémie hémolytique se révèle brutalement par une anémie non régénérative: cas d'un enfant porteur d'une anémie hémolytique chronique méconnue, développant une érythroblastopénie par parvovirus B19. Le diagnostic repose sur la découverte de stigmates d'hémolyse et la positivité de la sérologie du parvovirus B19 ou de la PCR spécifique.

2 - Diagnostic différentiel des autres causes d'hémolyse :

a - Anémies hémolytiques congénitales :

Ce sont habituellement des hémolyses d'origine corpusculaires, diagnostiquées par des tests explorant les érythrocytes :

- Maladies membranaires: Minkowski Chauffard
- Maladies de l'hémoglobine: hémoglobinoses S, C, D, E; bêta thalassémies majeures
- Maladies enzymatiques: déficits G6PD, pyruvate kinase

b - Anémies hémolytiques acquises :

- A test de Coombs direct positif : un test de Coombs positif signe la présence d'anticorps fixés sur les érythrocytes. Il peut donc aussi s'agir d'allo-anticorps: allo-immunisation post-transfusionnelle, allo-immunisation materno-foetale. Le contexte et les caractérisations des agglutinines irrégulières font le diagnostic.
- A test de Coombs direct négatif :
 - Elles représentent 5% des AHAI authentiques
 - Le diagnostic parfois rattrapé par la mise en évidence d'agglutinines irrégulières sériques : test de Coombs indirect, gel tests et autres techniques spécialisées.

c - Anémie hémolytiques immuno-allergiques médicamenteuses :

Elles sont à classer en fait avec les anémies hémolytiques auto-immunes. Le test de Coombs est habituellement positif. La responsabilité du médicament , suspectée sur l'interrogatoire est en fait prouvée par la disparition des signes d'hémolyse à l'arrêt du médicament. Le plus classique est l'alpha méthyl dopa.

C - DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

1 - Selon les caractères de l'anticorps, on distingue :

a - Les anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps chauds :

- Test de Coombs direct positif à 37°C, habituellement à IgG ou IgG + complément; anticorps incomplets chauds.
- Spécificité la plus fréquente: antigènes associés au système rhésus.
- Tableaux cliniques très variables ; toutes les intensités d'anémie sont possibles, de l'hémolyse chronique à la grande hémolyse intra-vasculaire

Ces anémies hémolytiques peuvent être idiopathiques, ou secondaires à une collagénose, une hémopathie lymphoïde ou une tumeur

b - Anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps froids :

Hémolyse activée par les températures d'ordinaire inférieures à 30°C (anémies hémolytiques auto-immunes "cryopathiques"). La réaction de Coombs directe est positive à 4°C, de type IgM + complément ou parfois de type IgG + complément. La spécificité est alors anti I/i (cas des IgM) ou parfois anti P (cas des IgG biphasiques); l'hémolyse est souvent intra-vasculaire

Ces anémies hémolytiques sont soit aiguës, post-infectieuses, soit chroniques, idiopathiques ou secondaires à une hémopathie lymphoïde

2 - Selon le contexte nosologique :

Les anémies hémolytiques auto-immunes peuvent être soit idiopathiques, soit secondaires. La découverte d'une AHAI implique donc un bilan étiologique à la recherche :

- D'une infection aiguë récente: mononucléose infectieuse, infection à cytomégalo virus, hépatite virale, infection rhino-pharyngée virale de l'enfant, infection à mycoplasme, infection VIH
- D'une prise médicamenteuse: alpha méthyl dopa, lévodopa
- D'une hémopathie maligne: leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström, lymphome malin non hodgkinien, maladie de Hodgkin : c'est dans ces hémopathies lymphoïdes que se rencontrent le plus souvent les AHAI par composant monoclonal
- D'une maladie dysimmunitaire: lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, rectocolite ulcéro-hémorragique
- D'un purpura thrombopénique idiopathique réalisant le syndrome d'Evans
- D'une tumeur de l'ovaire (tératome).

3 - Evolution et pronostic : .

- L'évolution des AHAI secondaires, ou associées à une autre pathologie est liée à celle de cette pathologie :
 - Les AHAI secondaires aux infections curables régressent spontanément avec la guérison de l'infection, virale ou mycoplasmique
 - Les AHAI médicamenteuses régressent avec l'arrêt du médicament, mais il est fréquent que le test de Coombs reste positif.
 - Par contre, les AHAI associées aux hémopathies lymphoïdes sont peu ou pas influencées par l'évolution de l'hémopathie: elles peuvent persister alors que la maladie est en rémission

- Les AHAI primitives sont assez souvent chroniques voire rebelles :
- La maladie chronique des agglutinines froides évolue par poussées parfois très sévères, avec hémolyse intra-vasculaire. Elle répond assez mal au traitement
 - Les AHAI idiopathiques peuvent avoir des évolutions très diverses: certaines sont curables et guérissent spontanément ou sous corticothérapie; d'autres régressent sous corticothérapie à dose plus ou moins élevées. Parmi celles-ci, il n'est pas rare que s'installe une cortico-dépendance

III - TRAITEMENT

A - TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE L'ANEMIE :

Les transfusions doivent être évitées au maximum: la spécificité de l'anticorps rend rarement possible une transfusion compatible. La plupart des transfusions seront au mieux inefficaces, au pire dangereuses, pouvant exposer à un risque vital.

L'indication de transfusion ne pourra se discuter que si le pronostic vital est en jeu: insuffisance coronaire sévère, insuffisance cérébrale vasculaire, défaillance viscérale grave.

Il faut alors transfuser des quantités minimales, à faible débit (2ml/mn), de culots globulaires déleucocytés, déplaquettés. Le recours à des GR autologues congelés a pu être proposé chez des patients ayant une maladie évoluant par poussées entrecoupées de rémission pendant lesquelles les GR peuvent être prélevés.

Dans certains cas, il est possible de disposer de GR compatibilisés, ne possédant pas l'antigène reconnu par l'anticorps responsable de la maladie. La transfusion doit, dans ces cas rester extrêmement prudente et relève de services spécialisés.

B - TRAITEMENT CURATIF :

Il faut essayer de **réduire l'hémolyse** :

1 - Agglutinines froides :

Réchauffer, protéger du froid

2 - Cause identifiée :

Traiter la cause: arrêt d'un médicament, traitement d'une maladie associée

3 – Corticoïdes :

Ils constituent le traitement de la plupart des AHAI. Les doses d'attaque sont habituellement de 1 à 1,5 mg/kg de prednisone ou équivalent. La réponse est rarement immédiate: 1 à 2 semaines sont nécessaires avant de voir régresser les signes d'hémolyse, puis remonter le taux d'hémoglobine. On peut considérer qu'il y a échec de ce traitement si à 1 mois voire 1 mois et demi, aucune amélioration biologique n'est constatée. Lorsque le taux d'hémoglobine est revenu à la normale, il faut réduire lentement les doses de corticoïdes (paliers de 10 mg au départ, puis de 5 mg) , en surveillant le taux des réticulocytes et l'hémoglobine. En cas de réapparition de la réticulocytose, ou de l'anémie, il faut remonter à la dose la plus basse ayant permis de maintenir la rémission, puis tenter éventuellement secondairement, après un palier de diminuer à nouveau les doses.

Dans les meilleurs cas, il est possible, après un délai plus ou moins long d'arrêter le traitement. Sinon, il faudra rechercher la plus petite dose efficace possible

4 – Splénectomie :

A réserver aux cas d'échec des corticoïdes, de contre-indication à la corticothérapie, ou de cortico-dépendance pour des doses élevées de corticoïdes. Une étude isotopique préalable de la demi-vie des GR et du site de destruction ou séquestration érythrocytaire est souvent pratiquée avant la splénectomie. Elle ne permet pas toujours de prévoir l'efficacité.

5 - Autre thérapeutiques possibles :

- Dans l'urgence, les plasmaphèreses peuvent permettre de passer un cap critique. Quelque soit la nature de l'anticorps, elles sont possibles. Le sang ou le substitut réinjecté sera réchauffé à 37°C avant réinjection s'il s'agit d'anticorps froids.
- Immunosuppresseurs : cyclophosphamide, 6 mercaptopurine, azathioprine, melphalan, ont pu être proposés. Les indications sont du ressort de services spécialisés. Les immunoglobulines intra-veineuses à forte dose paraissent peu efficaces dans cette indication.

ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES A ANTICORPS FROIDS : CRYOPATHIES

I - DIAGNOSTIC

- Crises hémolytiques fréquentes
- Déclenchement ou aggravation par exposition au froid
- Manifestation vasomotrices (Raynaud)
- Auto-agglutination des GR à t° ambiante

II - FORMES CLINIQUES

A - HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE A FRIGORE :

- A tout âge
- Complication d'une infection virale, syphilis, vaccination anti-rougeole
- Crise hémolytique aiguë, brutale après exposition au froid
- Diagnostic :
 - Présence d'une hémolysine biphasique de Donath Landsteiner
 - Coombs direct : complément isolé ou avec IgG
 - Sérum : présence d'hémolysine biphasique de type IgG
- Bon pronostic, après réchauffement

B - AHAI A AGGLUTININES FROIDES ELEVEES :

- Pneumonie à mycoplasme
- Infections virales : MNI, CMV
- Listériose
- Hémolyse brutale, IV
- Auto-agglutination des GR constante
- Titrage des agglutinines froides + : IgM
- Bon pronostic, chaleur, éventuellement corticothérapie courte

C - FORMES CHRONIQUES SECONDAIRES :

- LLC, LMNH
- IR en dialyse
- Cirrhose hépatique

ANEMIE PAR CARENCE MARTIALE

I – CAUSE D'ANEMIE AU MONDE

PHYSIOPATHOLOGIE :

Anémie microcytaire, hypochrome

1 - Répartition de fer dans l'organisme : 3 compartiments

- Fonctionnel : fer héminique : Hb contient 2/3 du fer
- Transport : transferrine = sidérophiline, sidéremie, CSS : 30-35%, CTF : 300-350 µg/dl
- Réserve : ferritine et hémosidérine dans érythroblastes, macrophages, hépatocytes, ferritinémie

2 - Métabolisme : cercle clos

- FS capté par érythroblastes de moelle osseuse : destruction GR → fer héminique libéré → transferrine
- Fer alimentaire : compensation des pertes : abs° : duodénum et jéjunum/ rendement = 10%
- Entrées + sorties : 1 mg/j

Besoins :	10 mg/j	homme		
	20 mg/j	femme	allaitement X 2	grossesse X 3
Pertes :	1 mg/j	homme		
	2 mg/j	femme		
	1 l de sang = 500 mg de fer			

II - DIAGNOSTIC POSITIF : SYNDROME ANEMIQUE

Constitution très progressive → Bonne tolérance

A - SIGNES CLINIQUES D'ANEMIE :

- Asthénie, dyspnée, tachycardie, palpitations, lipothymies
- Céphalées, vertiges
- Angor d'effort, IDM
- Pâleur cutanéomuqueuse
- Discrète SPM (10%) chez enfant

B - SIGNES CLINIQUES D'HYPOSIDEREMIE :

- Peau sèche, prurigineuse
- Cheveux secs, cassants
- Ongles aplatis, koïlonichie
- Perlèche commissurale
- Glossite, gastrite atrophique
- Atrophie muquo-oesophagienne : PLUMMER-WINSON (KELLY-PATTERSON)
- Atrophie prurigineuse vulvaire
- Céphalées, HIC (exc)

Signes régressifs après correction de la carence

C - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

- Hémogramme :
 - Anémie : <13g/dl chez l'homme, 11.5g/dl chez la femme
 - Hypochrome : TCHM<27pg
 - Microcytaire : VGM<80fl
 - Arégénérative : réticulocytes peu ou pas augmentés
 - +/- leuconéutropénie, hyperplaquetose
- Frottis : GR petits, pâles, en cible
- Dosages :
 - FS effondré<15µmol/l
 - Ferritinémie effondrée<20µg/l
 - CTF sidérophiline augmentée>70µmol/l (>360µg/dl)
 - CSS effondré<20%

Myélogramme inutile

III - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A - ANEMIE HYPOCHROME, HYPOSIDEREMIQUE :

- Anémie inflammatoire :
 - Déviation du métabolisme du fer→syst.macrophagique→hyposidérémie
 - Contexte
 - Anémie microcytaire, hypochrome plus modérée
 - FS diminué modérément
 - CTS et CSS nx ou peu diminués
 - Ferritinémie augmentée
- Anémies mixtes : ferritinémie apprécie la carence martiale
- Atransferrinémie congénitale : rares, transmission AD : anémie + surcharge hépatique en fer

B - ANEMIES HYPOCHROMES, HYPERSIDEREMIQUES :

- Anémies sidéroblastiques : trouble de l'utilisation du fer : anomalie de la synthèse de l'Hb ou de l'incorporation du fer
 - Anémies constitutionnelles :
 - Syndromes thalassémiques :
 - Érythropoïèse inefficace et hémolyse périphérique
 - Anémie microcytaire, hypochrome, régénérative, hémolyse
 - FS et CSS augmentés
 - Ferritinémie augmentée
 - Histoire familiale, ethnique
 - Électrophorèse Hb
 - Anémie sidéro-achrestique (rare)
 - Transmission : liée à l'X
 - Même tableau que thalassémie sans hémolyse
 - Electrophorèse Hb normale

- Anémies sidéroblastiques acquises :
 - Saturnisme
 - Intoxications médicamenteuses : rimifon, chloramphénicol
- Anémie par défaut de pénétration du fer dans les érythroblastes (rare)
 - Constitutionnelles, syndrome myélodysplasiques
 - Dysfonctionnement au niveau des récepteurs des érythroblastes pour la transferrine
 - Hémochromatose

IV – ETIOLOGIE

A – ENFANTS :

- Carence martiale primitive : prématurité, gémellité, régime lactofarrineux > 6 mois ; malposition cardiotubérositaire, maladie coeliaque, RGO ; intolérance au gluten aggrave la carence : apparition au cours du 2^o trimestre : pâleur, arrêt croissance, troubles digestifs, HPM, SPM

NB : hypochromie et microcytose physiologiques NRS → 2 ans, Hb = 11g/dl

- Prises de sang multiples

B - GRAND ENFANT :

Diverticule de Meckel, hémosidérose pulmonaire idiopathique (hémoptysies récidivantes), hématuries répétées, hémolyse intravasculaire mécanique, hémoglobininurie paroxystique nocturne

C – ADULTE :

- Hémorragie :
 - Gynécologique :
 - Interrogatoire / règles
 - Ménorragie de 35 à 50 ans : fibromes utérins
 - Jeune fille : insuffisance lutéale
 - Cancer col ou endomètre
 - Digestif :
 - Interrogatoire
 - TR
 - Hémoculture valeur ssi +
 - Fibroscopie oeso-gastro-duodénale + biopsies
 - Coloscopie
 - Transit du grêle
 - UGD, gastrite médicamenteuse, varices oesophagiennes, HH, oesophagite
 - Cancer colique : surtout droit
 - Diverticulose, polypes
 - RCH
 - Angiodysplasie, maladie de Rendu-Osler
 - Parasitoses : anguillulose, ankylostomiase
 - Autres :
 - Epistaxis répétées (Rendu-Osler)
 - Hémosidérinuries dans les hémolyses mécaniques sur prothèses valvulaires
 - Dons du sang répétés
 - Troubles de l'hémostase :

- Congénitaux : hémophilie, Willebrand
- Acquis
- Bilan négatif :
 - Syndrome de LASTHENIE de FERJOL

- Carence d'apport : exceptionnelle chez l'adulte en France :
 - Femme enceinte : 3^e trimestre
 - Diminution Hb par hémodilution sans microcytose ni hypochromie
 - Vieillard
 - Tiers-monde
- Défaut d'absorption :
 - Gastrectomie
 - Malabsorption du grêle : résection intestinale, Crohn, Whipple, maladie coeliaque
 - Géophagie (Afrique du Nord)

V - TRAITEMENT

A - ETIOLOGIQUE

B – SUPPLEMENTATION :

- Sels ferreux solubles
 - Sulfate de fer : TARDYFERON, FERROGRAD (constipation)
 - Fumarate : FUMAFER (diarrhée)
 - Gluconate : HELIOFER suspension chez enfant (pas de sulfate ferreux)
 - 100-200mg/j de fer adulte 100mg/j enfant
 - Coloration noire des selles
 - Vitamine C
- Parentérale : exceptionnelle
 - JECTOFER, FER LUCIEN : 50-100mg/2j IM strict
 - Tatouage, hémochromatose, sarcome, choc anaphylactique en IV
 - Indications : malabsorption importante
 - Intolérance digestive absolue
 - Non-prise ?
 - Jamais plus de 2 g/cure

C – SURVEILLANCE :

- Crise réticulocytaire : 7-10^e jour
 - Hb augmente de 2g/dl toutes les 3 semaines
- Durée : si cause corrigée : 4 à 6 mois
 - CTS normale
 - Si étiologie non traitée : 2 à 3 mois tous les 6 mois
- Echecs :
 - Saignements persistants
 - Mauvaise compliance
 - Erreurs diagnostiques (thalassémie)
 - Carence mixte

D – PROPHYLAXIE :

La carence martiale doit être traitée même sans anémie
Supplémentation 3^e trimestre de la grossesse et allaitement