

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMÇEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

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

THÈME :

**Caractérisation des anémies microcytaires en milieu hospitalier au
niveau de CHU Tlemcen**

Présenté par

BOURIAH Bouchra

Soutenu le 26 /06 / 2018

Le Jury

Président : Dr BEZZOU Hanane

Maitre-assistante en hématologie

**Membres : Dr BEGHDADI Fatima
Dr GUENDOZ Souad**

**Maitre-assistante en hémobiologie
Maitre-assistante en pharmacologie**

Dr AZMANI Nassima

Spécialiste en biochimie

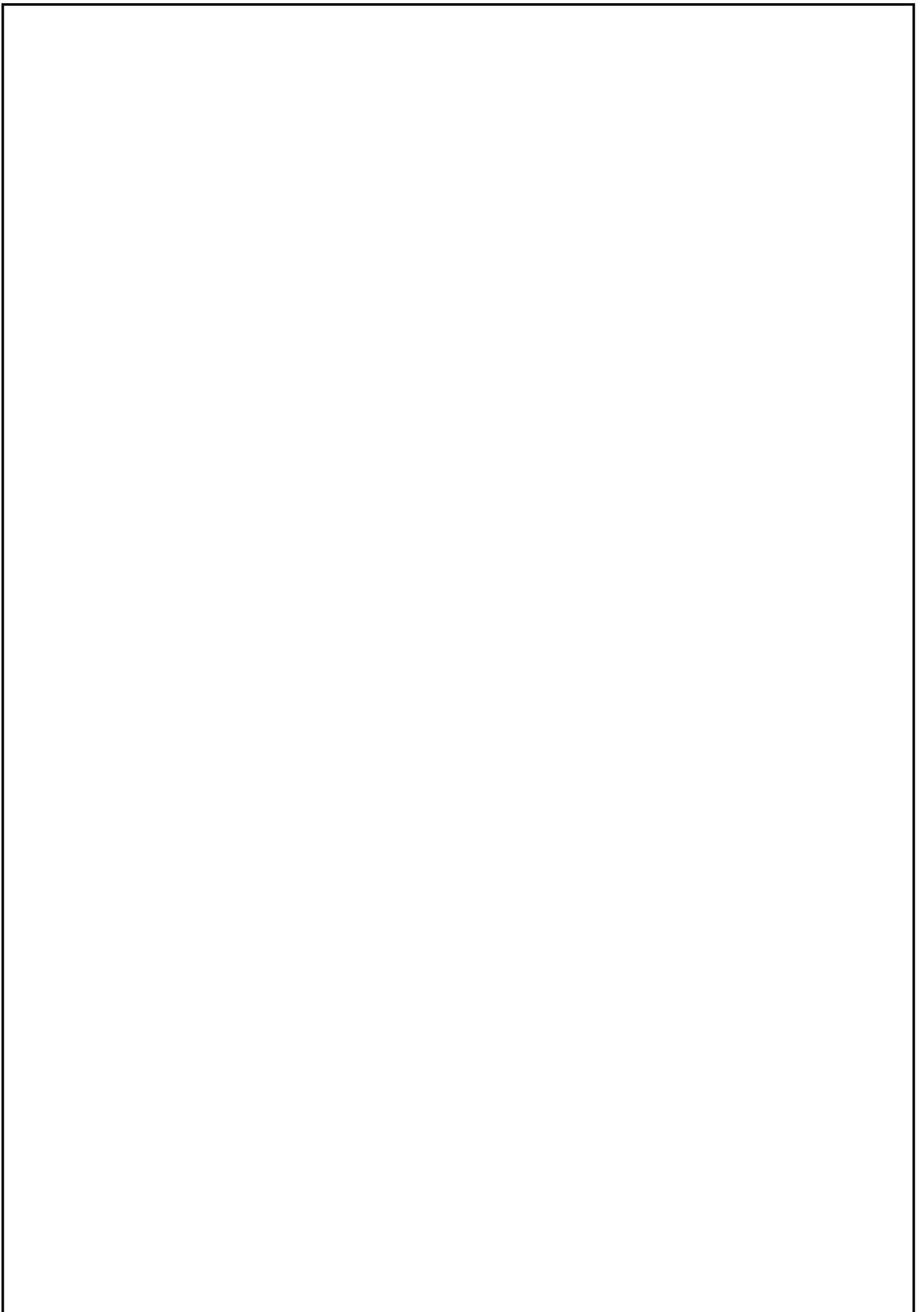
Dr BAOUCH Ahmed

Spécialiste en biochimie

**Encadreur : Dr BOUKENKOUL Wafaa
Co encadreur : Pr MERAD-BOUDIA Nadia**

**Maitre-assistante en hémobiologie
Professeur en hémobiologie**

Année universitaire: 2017/2018



Dédicaces

Je dédie ce travail à :

Allah

Le Tout Puissant, le clément et le très miséricordieux. Nous implorons votre pardon et prions pour que vous nous assistiez dans nos actes quotidiens, que vous nous montriez le droit chemin et en nous éloignant du mal.

A mes chers parents

Aucune dédicace ni aucun mot ne sauraient exprimer, tout le respect, toute l'affection et tout l'amour que je te porte. Vous représentez pour moi le symbole de la générosité et l'exemple de dévouement. Vous êtes une source inépuisable d'amour et de tendresse. Que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous procure santé, bonheur et longue vie.

A mon cher mari Amine

Ton rencontre a été l'une des plus belles choses qui me soit arrivé au monde. Ta simplicité, ton humilité, ton courage, m'ont beaucoup aidé. Merci d'être assez compréhensif. Que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous procure santé, bonheur, réussite et longue vie.

A mon cher frère unique Zakî

Merci pour ton amour, ton respect, ton soutien et tes encouragements. Tu as toujours cru en moi, et tu m'as sans cesse motivé pour aller de l'avant.
Merci énormément pour ta présence toujours à mes côtés.
Puisse Dieu te préserver de tout mal, et te procurer santé, bonheur et réussite.

A ma chère sœur aînée Amel

Merci pour ton amour, ton respect, ton soutien et tes encouragements. Tu as toujours cru en moi. Merci énormément pour ta présence toujours à mes côtés. Tu es une source de bonheur et d'allégresse. Merci à toi et à ton mari Benamer
Merci à tes petits anges Walaà Eddine et Rimesse, toute la famille Ismail

A ma chère benjamine Wissem

Ces quelques mots ne sauraient exprimer ce que tu représentes pour moi. Nos moments de taquineries et de plaisanteries me sont très précieux.

Que Dieu te guide vers le bon chemin, te préserve de tout mal, et te procure santé, bonheur et réussite.

A ma belle-famille Siba

Vous m'avez accompagné par vos prières, votre douceur et votre affection. Puisse Dieu vous prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur.

A toute personne qui me connaisse de près ou de loin

Amies et collègues

Remerciements

Ce travail n'aurait pu être effectué sans l'accord, le soutien et l'aide de plusieurs personnes.

Mes remerciements vont :

A mon encadreur Dr BOUKENKOUL Wafaa, Maître assistante en Hémodiagnostic et transfusion sanguine : Vous m'avez guidé avec sympathie et bienveillance, ainsi que votre compréhension m'inspire une grande admiration. Permettez-moi de vous exprimer mon respect et mes sincères remerciements.

A mon coencadreur Pr MERAD BOUDIA Nadia, professeur en Hémodiagnostic et transfusion sanguine : Je vous remercie d'avoir voulu prêter votre aimable attention à mon travail en acceptant d'être mon coencadreur. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance

A ma présidente du Jury Dr BEZZOU Hanane Maître assistante en hématologie : Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples sollicitations. Honorable Professeur, votre simplicité, votre esprit d'ouverture, votre souci de transmettre vos immenses connaissances ont fait de vous un exemple à suivre.

Aux membres de jury Dr BEGHDAI Fatima Maître assistante en Hémodiagnostic et transfusion sanguine, Dr GUENDOZ Souad Maître Assistante en Pharmacologie, Dr BAOUCHE Ahmed Assistant santé publique en Biochimie et Dr AZMANI Nassima Spécialiste en Biochimie d'avoir bien voulu nous faire honneur d'évaluer ce travail, et de l'enrichir par leurs propositions et remarques.

Au Pr TAOULI Katia chef de service d'Hémodiagnostic et transfusion sanguine.

Au Dr BENCHACHOU, je suis très reconnaissante envers l'aide que vous m'aviez fournie pour la réalisation des analyses biochimiques.

A tout le personnel médical et paramédical du laboratoire d'hémodiagnostic et centre de transfusion sanguine du CHU de Tlemcen pour leur aide et disponibilité.

Enfin, je remercie les patients qui ont acceptés de prendre part à mon étude avec grande patience, j'implore le Seigneur de les récompenser le jour du jugement dernier, par son vaste jardin, le jardin d'EDEN et prompt rétablissement.

Tables des matières

Liste des figures	V
Liste des tableaux	VII
Liste des abréviations et acronymes	VIII
Introduction	XII
Revue de littérature.....	XIV
I. Rappels physiologiques.....	2
1. Erythropoïèse.....	2
1.1. Définition.....	2
1.2. Compartiments.....	2
1.3. Régulation	4
2. Métabolisme du fer.....	5
2.1. Besoins.....	5
2.2. Apports.....	6
2.3. Absorption	8
2.4. Répartition	10
2.5. Pertes	14
2.6. Régulation du métabolisme	14
II. Physiopathologie de l'anémie microcytaire	19
III. Diagnostic positif.....	19
1. Circonstances de découverte et manifestations cliniques	19
1.1. Signes fonctionnels généraux :	19
1.2. Manifestations cliniques spécifiques.....	20
2. Diagnostic biologique	20
2.1. Hémogramme	20
2.2 Frottis de Sang Périphérique (FSP).....	24
2.3 Taux de réticulocytes	24
2.4 Bilan martial	25
2.4.1. Le fer sérique :.....	25
2.4.2. Transferrine et la capacité totale de fixation TIBC :	25
2.4.3. Coefficient de saturation de la transferrine (CST) :	26
2.4.4. La ferritine :.....	26
2.4.5. Récepteur soluble de la transferrine (RsTf) :	26
2.5. Bilan d'inflammation.....	27

2.5.1. VS.....	27
2.5.2. CRP.....	27
2.5.3. Fibrinogène	27
1.6. Autres examens.....	28
1.6.1. Coloration de Perls.....	28
1.6.2. Electrophorèse de l'Hb.....	28
1.6.3. Dosage de l'Hb par HPLC.....	28
1.6.3. Autres	28
IV. Diagnostic étiologique de l'anémie microcytaire.....	29
1. Anémie ferriprive ou anémie carencielle	29
1.1. Définition.....	29
1.2. Physiopathologie.....	29
1.3. Manifestations cliniques	30
1.4. Profil biologique	30
1.5. Etiologies	30
2. Par une répartition anormale du fer ou anémie inflammatoire.....	32
2.1. Définition.....	32
2.2. Physiopathologie.....	32
2.3. Manifestations cliniques	33
2.4. Profil biologique	33
2.3. Etiologies	34
3. Anémies mixtes	35
4. Anémie par défaut de synthèse de l'Hb.....	36
4.1. Par défaut de synthèse de globine ou hémoglobinopathie	36
4.1.1. Les hémoglobinopathies quantitatives.....	36
4.1.2. Les hémoglobinopathies qualitatives	38
4.2. Défaut de synthèse de l'hème	38
4.2.1. Les anémies sidéroblastiques congénitales.....	38
4.2.2. Les anémies sidéroblastiques aquises	38
5. Autres classes	39
5.1. Atransferrinémie ou hypotansferrinémie	39
5.2. Acéruplasmine congénitale.....	39
5.3. L'intoxication au plomb ou le saturnisme.....	39
Etude pratique.....	43
I. Principes de réalisation de l'étude.....	43
1. Objectifs	43

2. Type d'étude	43
II. Patients, matériel et méthodes.....	46
1. Patients	46
Critères de sélection des patients	46
1.1. Critères d'inclusion	46
1.2. Critères de non inclusion	46
1.3. Critères d'exclusion.....	46
2. Matériel	46
2.1. Appareils	46
2.1.1. Coulter hématologique de NFS ADVIA® 2120i	46
2.1.2. Coulter du dosage de FRT ADVIA® Centaur CP Immunoassay System.....	48
2.1.3. Coulter du dosage du fibrinogène STA Compact Max®	49
2.1.4. Autres	50
2.2. Documents utilisés.....	51
2.2.1. Documents médicaux	51
2.2.2. Documents informatiques	51
3. Méthodes	52
3.1. Collecte des prélèvements et des données.....	52
3.2. Techniques	52
3.2.1. Hémogramme.....	52
3.2.2. Frottis de Sang Périphérique.....	53
3.2.3. Taux de réticulocytes.....	54
3.2.4. Bilan inflammatoire	55
3.2.5. Dosage de la ferritinémie	57
II. Résultats	61
1. Résultats épidémiologiques.....	61
1.1. Fréquence des anémies en milieu hospitalier	61
1.2. Fréquence de l'anémie microcytaire en milieu hospitalier	61
1.3. Répartition de la population selon l'âge.....	62
1.4. Répartition de la population selon le sexe	63
1.5. Répartition de la population selon le service d'hospitalisation	64
2. Manifestations cliniques.....	65
2.1. Signes cliniques spécifiques	65
2.2. Signes cliniques non spécifiques.....	65
2.3. Pathologies associées	66
3. Résultats biologiques.....	67

3.1. Répartition des anémies microcytaires selon la sévérité (taux d'Hb)	67
3.2. Répartition des anémies selon la chromie	68
3.3. La corrélation entre VGM / TGMH	68
3.4. Répartition de la population selon le nombre des leucocytes	70
3.5. Répartition de la population selon le nombre des plaquettes	70
3.6. Corrélation entre les paramètres érythrocytaires, les leucocytes et les plaquettes	71
3.7. Caractère de l'anémie (isolée ou associée)	72
3.8. Répartition de la population selon le taux de l'IDR	73
3.9. Résultats du frottis sanguin	73
3.10. Résultats du taux des réticulocytes	73
3.10. Répartition de la population selon CHR	74
4. Résultats du bilan inflammatoire	75
4.1. Répartition selon le taux de la VS	75
4.2. Répartition selon le taux de la CRP	76
4.3. Répartition selon le taux du fibrinogène	76
5. Résultats du dosage de la ferritine	77
6. Caractérisation de l'anémie	78
Discussion	81
Limites	86
Conclusion	87
Références bibliographiques	88

Liste des figures

Figure 1. Etapes générale de l'érythropoïèse chez l'adulte	2
Figure 2. Structure de l'hémoglobine	3
Figure 3. Régulation de l'érythropoïèse	4
Figure 4. Hémostasie du fer	5
Figure 5. Recyclage du fer lors de l'érythrophagocytose	8
Figure 6. Mécanismes de l'absorption de fer.....	9
Figure 7. Schéma représentatif des facteurs qui inhibent l'absorption de fer	10
Figure 8. Distribution du fer dans l'organisme	11
Figure 9. Cycle de la transferrine	12
Figure 10. Schéma représentatif de la répartition du fer	13
Figure 11. Régulation de l'absorption intestinale du fer «modèle de la crypte »	15
Figure 12. Schéma représentatif de l'axe de régulation hepcidine / ferroportine	16
Figure 13. Régulation de l'hémostasie du fer via l'hepcidine	17
Figure 14. La régulation de l'hepcidine	17
Figure 15. Répartition de la carence martiale et de l'anémie d'après l'OMS.....	29
Figure 16. Mécanismes physiopathologiques des anémies inflammatoires	32
Figure 17. Inhibition de la biosynthèse de l'hème par le Pb.	40
Figure 18. Récapitulation des étiologies d'anémies microcytaire	40
Figure 19. Automate ADVIA® 2120i	48
Figure 20. Automate ADVIA® Centaur CP Immunoassay System	49
Figure 21. Automate STA Compact Max®.....	50
Figure 22. Réalisation d'un FSP	53
Figure 23. Matériels de mesure de la vitesse de sédimentation.....	55
Figure 24. Plaque de CRP-Latex et les réactifs de l'analyse semi-quantitative du CRP. 56	
Figure 25. Formation du complexe PPM et les Ac marqué par l'ester d'acridinium	57
Figure 26. Taux d'émission de la lumière en fonction de la concentration de l'analyte..	58
Figure 27. Répartition des patients hospitalisés anémiques par rapport aux hospitalisés non anémiques.....	61

Figure 28. Répartition des patients hospitalisés anémiques selon la classification morphologie	62
Figure 29. Répartition de la population selon la tranche d'âge	62
Figure 30. Répartition de la population selon le sexe.....	63
Figure 31. Répartition de la population selon les services inclus.....	64
Figure 32. Signes cliniques.....	65
Figure 33. Répartition de la population selon les pathologies associées.....	66
Figure 34. Répartition de la population selon la sévérité de l'anémie.	67
Figure 35. . Répartition de la population selon la typologie.....	68
Figure 36. Etude de la corrélation entre TGMH et le VGM.	69
Figure 37. Répartition de la population selon le nombre des leucocytes	70
Figure 38. Répartition de la population selon le nombre des plaquettes	70
Figure 39. Etude de la corrélation entre le taux des GB et l'Hb.....	71
Figure 40. Etude de la corrélation entre le taux des GB et l'PLQ.....	72
Figure 41. Répartition de la population selon le caractère de l'anémie	72
Figure 42. Répartition de la population selon l'IDR.....	73
Figure 43. Répartition de la population selon CHr.....	74
Figure 44. Figure 33. Répartition de la population selon le taux de la VS.....	75
Figure 45. Répartition de la population selon la CRP	76
Figure 46. Figure 35. Répartition de la population selon le taux de fibrinogène	76
Figure 47. Figure 36. Répartition de FRT selon le sexe.....	77
Figure 48. Caractérisation des anémies microcytaires en milieu hospitalier	79

Liste des tableaux

Tableau 1. Taux de l'hémoglobine selon l'âge et le sexe en cas d'anémie	1
Tableau 2. Définition de la microcytose selon le taux de VGM	1
Tableau 3. Les ACN recommandés par rapport les tranches d'âge modifié d'après.	7
Tableau 4. Sources alimentaires riches en fer.....	7
Tableau 5. Répartition du fer fonctionnel dans l'organisme.....	12
Tableau 6. Les pertes journalières en fer selon le sexe, âge et les situations physiologiques	14
Tableau 7. Les protéines impliquées dans le métabolisme de fer	18
Tableau 8. Valeurs normales de nombre des GR selon l'âge et le sexe	21
Tableau 9. Les valeurs normales de L'Hb selon l'âge et le sexe	21
Tableau 10. Classification de la sévérité de l'anémie selon le taux d'Hb	22
Tableau 11. Les valeurs normales de l'Hte selon l'âge et le sexe	23
Tableau 12. Orientation diagnostique selon le taux de réticulocytes.	24
Tableau 13. Valeurs normales des taux du fer sérique	25
Tableau 14. Valeurs normales de Tf, TIBC, CTS	26
Tableau 15. Valeurs normales des taux de la ferritine	26
Tableau 16. Norme de la vitesse de sédimentation en mn à la première heure.	27
Tableau 17. Principales étiologies des anémies par carence martiale	31
Tableau 18. Différentes étiologies des ACD et leurs prévalences modifié d'après	34
Tableau 19. Variations des marqueurs du métabolisme du fer dans les anémies ferriprive, inflammatoire et mixtes.	36
Tableau 20. Les intervalles de normalités des paramètres utilisés de NFS.....	53
Tableau 21. Valeurs normales de taux de réticulocytes et CHr	54
Tableau 22. Fréquence d'anémies selon la classification morphologique	61
Tableau 23. Répartition de la population selon l'âge.....	63
Tableau 24. Répartition des signes cliniques non spécifiques.	66
Tableau 25. Répartition selon la sévérité de l'anémie microcytaire.	67
Tableau 26. Corrélations entre le VGM et TGMH.....	68
Tableau 27. Corrélations entre le Hb, PLQ et les GB	71
Tableau 28. Répartition des classes de l'anémie microcytaire selon CHr et CRP	74
Tableau 29. Variations du taux de la FRT selon le sexe.	77
Tableau 30. Caractérisation des anémies microcytaires en milieu hospitalier.	78
Tableau 31. Répartition des hémodialysés selon l'âge.	80
Tableau 32. Répartition des hémodialysés selon les paramètres biologiques.	80

Liste des abréviations et acronymes

ACD	Anemia of chronic disease
ACN	Apports Nutritionnels Conseillés.
ADN	Acide désoxyribonucléique
Apo Tf	Apotransferrine
ARNm	Acide ribonucléique messenger
BFU-E	Burst Forming Unit-Erythroid
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CFU-E	Colony Forming Unit- Erythroid
CFU-GEMM	Colony Forming Unit-Granulocyte Erythrocyte Megacaryocyte Macrophage
CHr	Reticulocyte hemoglobin content
CHUT	Centre hospitalier universitaire Tlemcen
CRP	Protéine C réactive
CSH	Cellule souche hématopoïétique
CST	Coefficient de saturation de la transferrine
Dcytb	Duodenal cytochrome B
DMT1	Divalent metal transporter 1
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EPP	Electrophorèse des protéines
EPO	Erythropoïétine
Fe	Fer
Fg	Fibrinogène
FPN	Ferroprotine
FRT	Ferritine
FSP	Frottis de sang périphérique
GB	Globule blanc
GR	Globule rouge

Hb	Hémoglobine
HbF	Hémoglobine fœtale
HFE	High Fe
HPFH	Hereditary persistence of fetal hemoglobin
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
HO-1	Hème oxygénase- 1
Hte	Hématocrite
IDR	Indice de distribution des globules rouges
IgA	Immunoglobulines A
IL3	Interleukine 3
IRC	Insuffisance rénale
IRE	Iron-responsive-element-binding protein
IRP 2	Iron regulatory protein-2
LHBS	Laboratoire d'hémobiologie et banque du sang
MO	Moelle osseuse
NFS	Numération de formule sanguine
OMS	Organisation mondiale de santé
Pb	Plomb
PLQ	Plaquettes
RsTF 1	Récepteur soluble de la transferrine
SCF	Stem Cell Factor
SRE	Système réticulo-endothélial
TGMH	Teneur Globulaire Moyenne en hémoglobine
Tf	Tansferrine
TIBC	Capacité totale de fixation du fer
TNFα	Facteur de nécrose tumorale-alpha
VGM	Volume globulaire moyen
VS	Vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

Introduction

L'anémie est le problème de santé publique le plus fréquent dans le monde. Elle s'exprime quand le taux d'hémoglobine circulante dans le sang est plus bas des limites fixées par l'organisation mondiale de santé OMS (1)

Au niveau mondial, elle touche environ 2 milliard personnes selon les données récentes de l'OMS (1).

Elle constitue aussi l'une des complications les plus redoutées chez les patients atteints de pathologies cancéreuses ou même chez ceux présentant d'autres pathologies nécessitant l'hospitalisation notamment les hémopathies et les néphropathies ... (2)

Mise à part l'hémolyse retrouvée lors des anémies hémolytiques, les principaux éléments déclencheurs des autres types d'anémies non hémolytiques par défaut de production érythrocytaire sont les carences en fer, en folate et en vitamines en B12.

En outre, les principales étiologies d'anémies microcytaires (qui représentent 20 à 50% du total des anémies) restent les anémies ferriprives, inflammatoires, mixtes et les hémoglobinopathies... (3).

Les manifestations de l'anémie peuvent être multiples et, quelle que soit sa sévérité, l'impact sur la qualité de vie des patients reste majeur et très varié allant d'un retard de la croissance et une perturbation du développement mental et cognitif, chez les enfants (4) à la fatigue et la diminution de la productivité physique chez l'adulte (5)

Sa prise en charge est très variable : une supplémentation en fer et en acide folique est souvent nécessaire mais elle peut recourir même à la transfusion sanguine ; qui devient indispensable dans les cas les plus sévères et où il n'y a pas d'autres alternatives et son absence peut conduire à la mort ou à des séquelles graves.

Par ailleurs, l'anémie peut constituer qu'un seul élément de la symptomatologie lors des pathologies inflammatoires (cause assez fréquente en milieu hospitalier) et dans ce cas le traitement de la maladie causale est primordial.

La démarche diagnostique allant d'un simple hémogramme peut facilement argumenter les autres examens biologiques pertinents, l'attitude thérapeutique ainsi que le suivi des patients.

Ainsi en milieu hospitalier, comment sont caractérisées ces anémies microcytaires ? Est ce qu'elles sont toujours dues à une origine inflammatoire ?

Dans ce contexte, cette étude a mis en évidence les aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques de cette entité ainsi que sa fréquence à travers les patients hospitalisés dans différents services médicaux et chirurgicaux du CHU Tlemcen.

**REVUE DE
LITTERATURE**

L'anémie est définie par une diminution de la concentration d'hémoglobine (**Hb**) circulantes par rapport aux valeurs limites fixées par l'OMS. Ces valeurs sont en rapport avec l'âge, le sexe et l'état physiologique des individus (6). **Tableau 1.**

La microcytose se définit par une diminution du volume globulaire moyen (**VGM**) par rapport aux valeurs normales **80-100 fL** (7). **Tableau 2.** Il existe chez le petit enfant (4 mois à 2 ans) une microcyte qui semble physiologique.

Elle est généralement hypochrome avec : **TCMH < 27 pg** et **CCMH < 32 %** (8).

Tableau 1. Taux de l'hémoglobine selon l'âge et le sexe en cas d'anémie (9).

AGE / SEXE	TAUX D'Hb (g / dl)
Enfants de 6 à 59 mois	< 11
Enfants de 5 à 11 ans	< 11.5
Enfants de 12 à 14 ans	< 12
Femmes non enceintes	< 12
Femmes enceintes	< 11
Hommes	< 13

Tableau 2. Définition de la microcytose selon le taux de VGM (10)

Catégories	SEUIL DE VGM (fl)
Avant 2 ans	< 70
De 2 à 6 ans	<73
De 6 à 14 ans	<80
Adultes	<82

I. Rappels physiologiques

1. Erythropoïèse

1.1. Définition

L'érythropoïèse est un processus qui aboutit à la formation et le remplacement régulé et continu des érythrocytes connu par les globules rouges (GR) ou hématies. (11).**Fig. 1.**

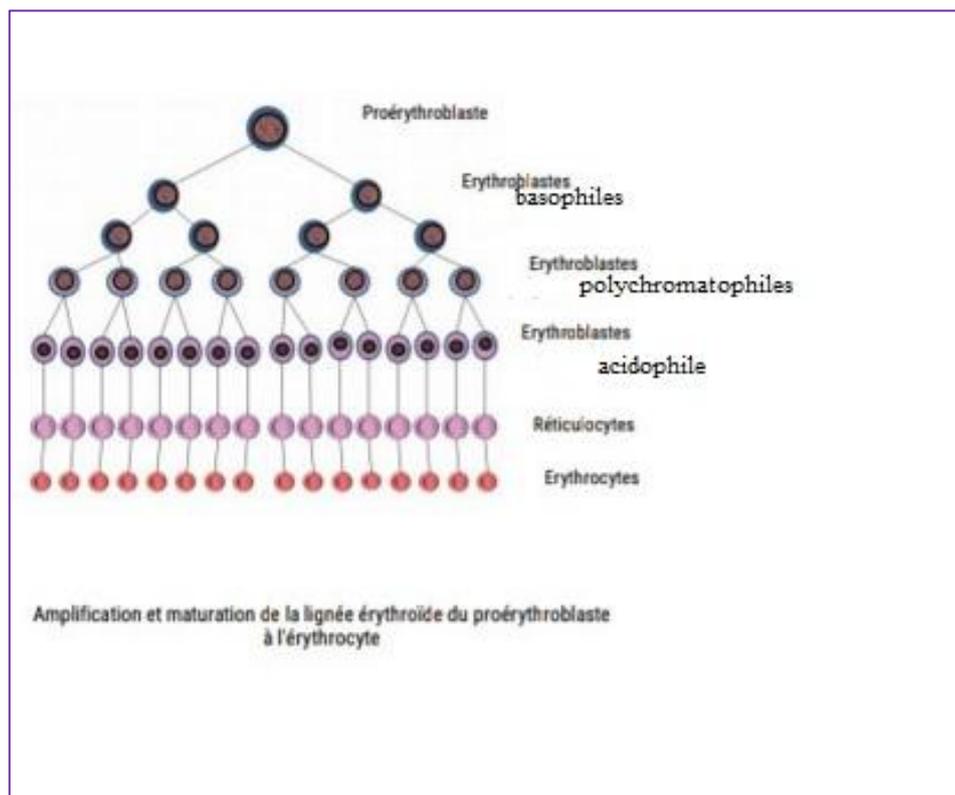


Figure 1. Etapes générale de l'érythropoïèse chez l'adulte (12).

1.2. Compartiments

Les cellules souches hématopoïétiques CSH s'engagent dans une voie de différenciation myéloïde pour former un progéniteur multipotent appelé CFU-GEMM (Colony Forming Unit-Granulocyte Erythrocyte Megacaryocyte Macrophage) (13).

Ce dernier se différencie après en progéniteurs restreints érythroïdes précoces (BFU-E pour Burst Forming Unit-Erythroid), puis en progéniteurs érythroïdes tardifs (CFU-E pour Colony Forming Unit-Erythroid) (12).

La différenciation terminale des progéniteurs érythroblastiques donne précurseurs morphologiquement reconnaissables : les érythroblastes (14).

Un pro érythroblaste subit en général 4 mitoses donnant naissance à des érythroblastes basophile de type I, puis de type II, polychromatopile et enfin des érythroblastes acidophiles (15) (14).

Ces derniers ne se divisent pas, mais après leur maturation, ils expulsent leurs noyaux en donnant naissance aux réticulocytes. Une fois dans la circulation sanguine ces derniers vont devenir des hématies (16).

Chaque érythroblaste donne théoriquement 16 hématies (14) (17).

Cette division cellulaire nécessite un apport de certains éléments essentiellement : la vitamine B12 et les folates pour la synthèse d'ADN, le fer et la vitamine B6 pour la synthèse de l'hème de l'Hb (18).

L'arrêt des divisions cellulaires est dû à l'obtention d'une concentration intracellulaire critique en Hb (approchant les 32 %) (18) (14).

Rappelant que l'hémoglobine est la principale protéine constitutive des érythrocytes qui assure essentiellement le transport des gaz sanguins (19) **fig. 2**

Cette molécule est un hétérotétramère formé par l'association de quatre chaînes polypeptidiques : « la globine » identiques deux-à-deux : α et β qui renferment un groupement prosthétique renfermant un atome de fer divalent Fe II (19).

La synthèse de l'hème s'effectue en deux compartiments, le cytosol et la mitochondrie (20).

C'est au niveau de la mitochondrie, l'incorporation du fer se fait à l'aide de ferrochélatase (20)

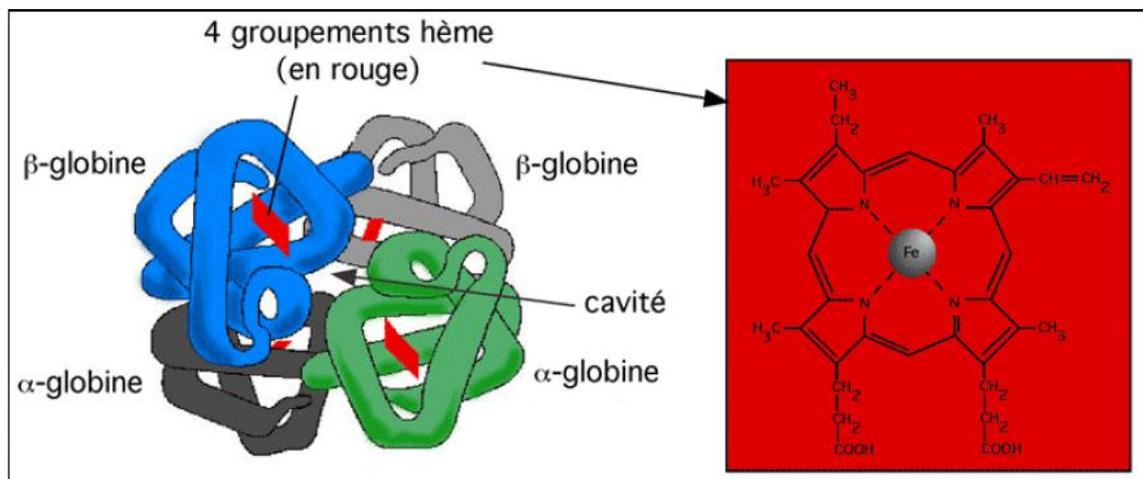


Figure 2. Structure de l'hémoglobine (21).

1.3. Régulation

➤ Régulation positive (22)

- **Erythropoïétine (EPO)** : est le facteur régulateur principal de l'érythropoïèse. Elle est produite par le rein et agit au niveau de la moelle osseuse pour stimuler la production des globules rouges. **Fig. 3**
- **Stem Cell Factor (SCF)** : Le SCF est fabriqué par les cellules stromales de la moelle osseuse. Le SCF agit sur son récepteur C-kit, qui est un récepteur à tyrosine kinase, et va induire des signaux intracellulaires essentiellement de survie et de prolifération sur les progéniteures érythroïdes.
- **Interleukine (IL 3)** : Il augmente la sensibilité des CFUE à l'érythropoïétine.

➤ Régulation négative (22)

- **TNF alpha** et **interféron gamma** libérés par les macrophages au cours de la réponse inflammatoire ont une action négative sur la prolifération des CFU-E et des proérythroblastes.

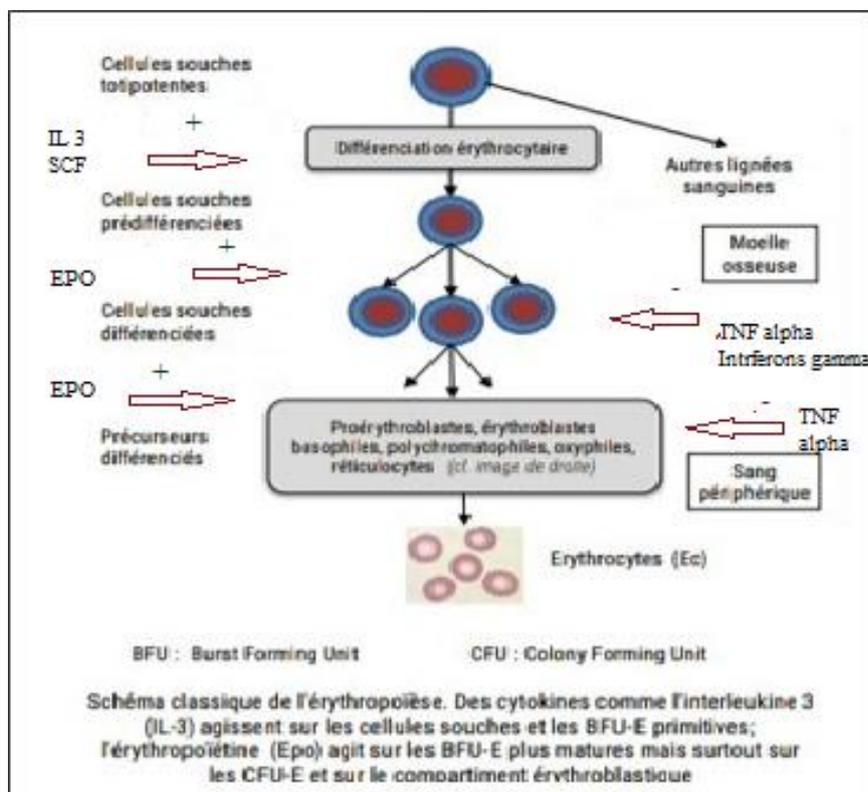


Figure 3. Régulation de l'érythropoïèse (12)

2. Métabolisme du fer

Le fer est un oligo-élément, impliqué dans de nombreux processus biologiques dont le transport d'oxygène (23).

Cependant son métabolisme est un contrôle strict pour éviter toute situation pathologique.

La coordination de ce contrôle est assurée par une équipe de protéines spécialisées dans la prise en charge du fer et son contrôle dans la cellule (23).

L'hémostasie du fer chez l'être humain est maintenue par un équilibre qui est sous forme d'un circuit clos (équilibre apport/pertes) (24).

L'organisme humain adulte contient environ 4 à 5 g de fer dont la partie majeure est associée aux hématies circulantes (25) **fig.4**

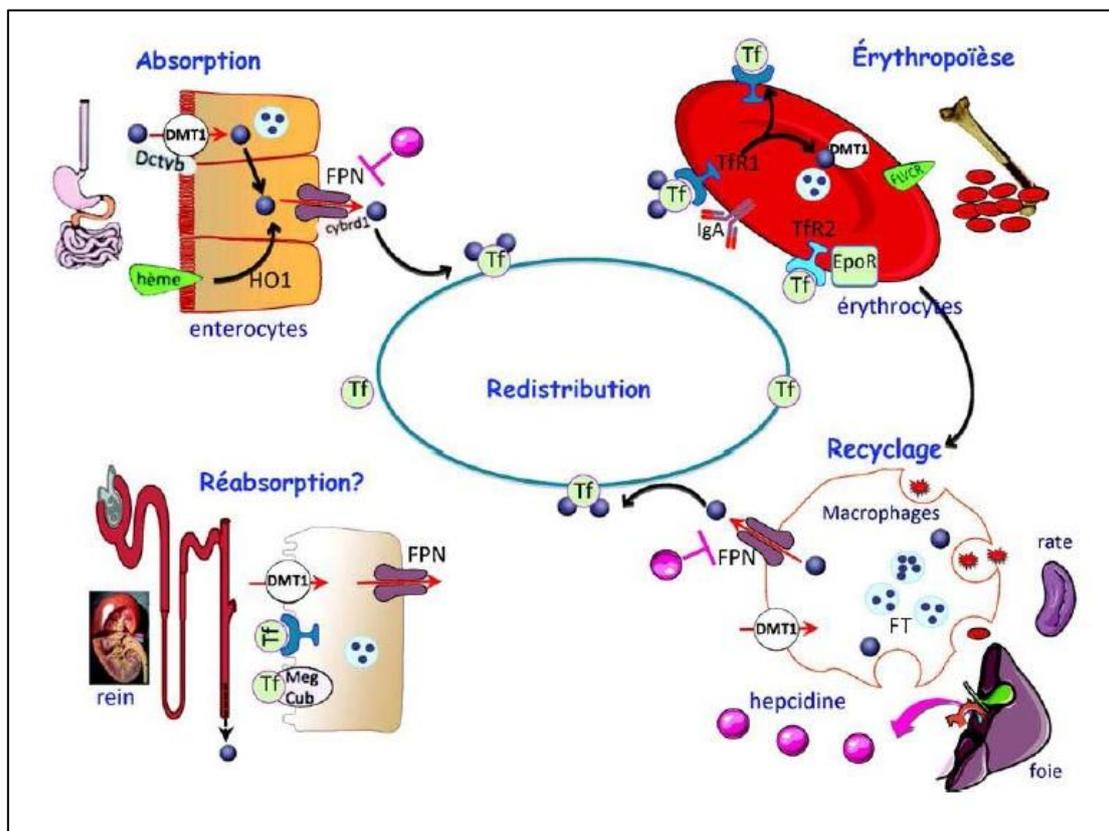


Figure 4. Hémostasie du fer (26).

2.1. Besoins

Les besoins ainsi les apports, varient selon l'âge, le sexe et l'état général de santé. Les femmes, par exemple, en âge de procréer ont besoins de consommer plus de fer en raison de pertes mensuelles de sang, grossesse et hémorragie de la délivrance... (27).

Donc si le corps n'en renferme pas assez de fer, il pioche dans les réserves ce qui provoque des situations pathologiques.

Les besoins restent alors de l'ordre de 1mg/j pour l'homme et 2 mg/j pour la femme (27).

Au cours de la vie de la femme, les besoins augmentent physiologiquement (28) :

- Femme en période de menstruation : 8 à 20 mg/mois
- Femme enceinte : 3-6 mg/j en moyenne.
- Femme allaitante : 3 mg/j

2.2. Apports

Le fer qui se trouve dans l'organisme humain qui provient de l'alimentation est essentiellement sous deux formes :

- **Le fer héminique**, qui est constitué d'un atome de fer complexé à une porphyrine sous forme divalent Fe^{2+} . Il se retrouve dans plusieurs enzymes tels que les cytochromes, l'Hb et la myoglobine.

Il est présent principalement dans les aliments d'origine animale et facilement absorbé (biodisponibilité de 20 à 30 %).

Son absorption est peu influencée par la coadministration avec les autres aliments, le pH ou les sécrétions digestives (29).

Le fer héminique est donc dit fonctionnel car il est directement impliqué dans l'érythropoïèse et l'oxygénation des organes.

- **Le fer non héminique** (seule source pour les végétaliens) est présent essentiellement dans les aliments de source végétale (végétaux et céréales) sous forme trivalent Fe^{3+} .

Il existe dans l'organisme au niveau des protéines : enzymes, transferrine, ferritine, hémosidérine.

Son absorption est inférieure à celle du fer héminique (biodisponibilité de 2 à 5 %).

Elle est influencée par les constituants du bol alimentaire (29).

La teneur en fer des aliments est très variable et sa biodisponibilité alimentaire dépend de sa nature.

Les apports nutritionnels conseillés ACN en fer sont résumé selon l'OMS par : **Tableau 3**.

La valeur nutritionnelle de référence (VNR) (la valeur de référence définie par la Commission du Codex Alimentarius afin d'harmoniser l'étiquetage nutritionnel des denrées alimentaires transformées et utilisée comme référence pour la population générale) est de 14 mg (27).

Tableau 3. Les ACN recommandés par rapport les tranches d'âge modifié d'après (30) (31).

AGE	ACN EN FER
Nouveau-né	2 mg
Enfants (3-15 ans)	7 mg
Femmes adultes	16 mg
Femmes enceintes	30 mg
Hommes adultes	9 mg
Personnes âgés	10 mg
Sportifs	30 mg

ACN : Apports Nutritionnels Conseillés.

La diversification alimentaire consiste à augmenter, à la fois, la quantité et la variété des aliments riches en micronutriments qui sont consommés. Le **Tableau 4** mentionne les aliments qui ont prouvés leur richesse en fer.

Tableau 4. Sources alimentaires riches en fer (32).

	Aliments	Grammes par portion	Pourcentage de l'AJR
FER HEMINIQUE	Crustacés (palourdes)	100 (g)	155 %
	Le foie et autres organes	100 (g)	36 %
	La viande rouge	100 (g)	15 %
	La dinde	100 (g)	13 %
FER NON HEMINIQUE	Les épinards	100 (g)	20 %
	Les légumineuses (lentilles)	Une tasse (198 g)	37 %
	Les graines de citrouille	28 (g)	23 %
	Le brocoli	Une tasse (156g)	6 %
	Le chocolat noir	28 (g)	19%
	Le quinoa	Une tasse (185 g)	26 %

Le fer peut provenir également de ses propres échanges internes par les macrophages (33). L'érythrophagocytose est un processus vital qui libère l'Hb à partir des GR sénescents. Une fois phagocytés, les globules rouges sont dégradés dans le phagolysosome où l'hème oxygénase HO permet la libération du fer ferreux. Ainsi libéré, le fer est soit stocké sous forme de ferritine, soit exporté vers le plasma par la ferroportine FPN (34). Il offre 20 à 25 mg/j de fer nécessaire à une nouvelle érythropoïèse (25) **fig. 5**

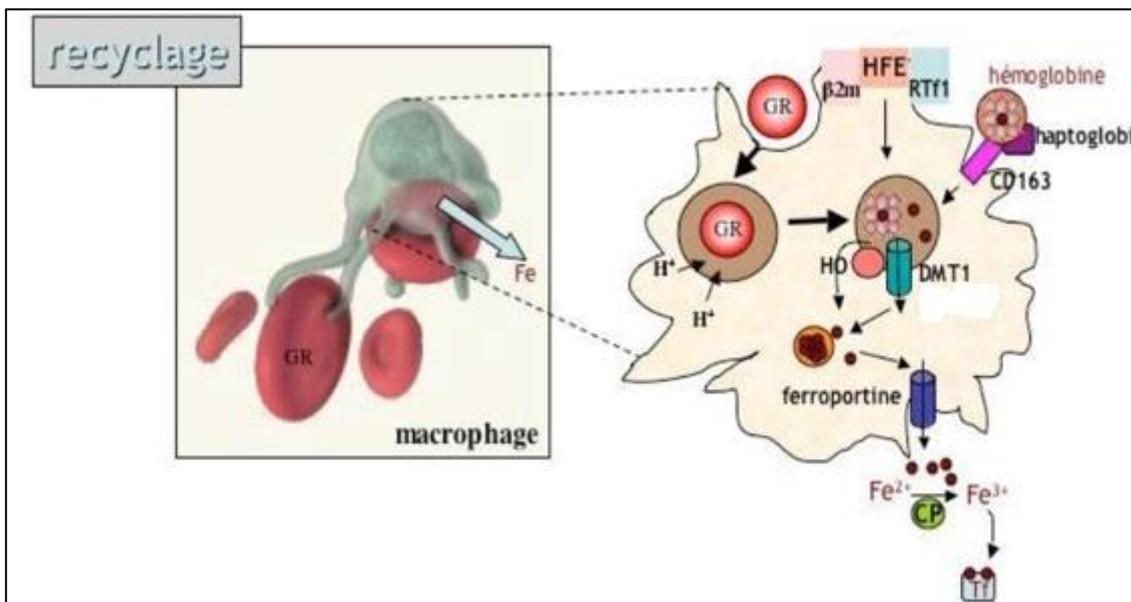


Figure 5. Recyclage du fer lors de l'érythrophagocytose (35).

2.3. Absorption

Seulement 10 % du fer apporté par l'alimentation est absorbé (36).

Elle se passe dans l'intestin grêle **fig.6**, par les entérocytes matures qui se trouvent au sommet des villosités duodénales (90%) et à un degré moindre (10%) dans la partie haute du jéjunum (37) (38).

Avant son absorption, le fer non héminique Fe^{3+} est réduit en Fe^{2+} par une réductase localisée à la surface externe de la membrane apicale appelée duodéal cytochrome B (Dcyt B) réductase (39).

Le Fe^{2+} est ensuite transporté à travers la membrane grâce au co-transporteur : apical divalent métal transporter 1(DMT1) (40).

Une fois dans la cellule, le fer est, soit stocké sous une forme de ferritine, soit il est livré à la circulation grâce à la ferroportine (FPN) localisée dans la membrane basolatérale.

Le fer Fe^{2+} transporté est ensuite oxydé en Fe^{3+} par une ferroxidase membranaire indispensable (Héphaestine), avant d'être transféré et capté par la Tf plasmatique pour la distribution aux cellules de l'organisme (41).

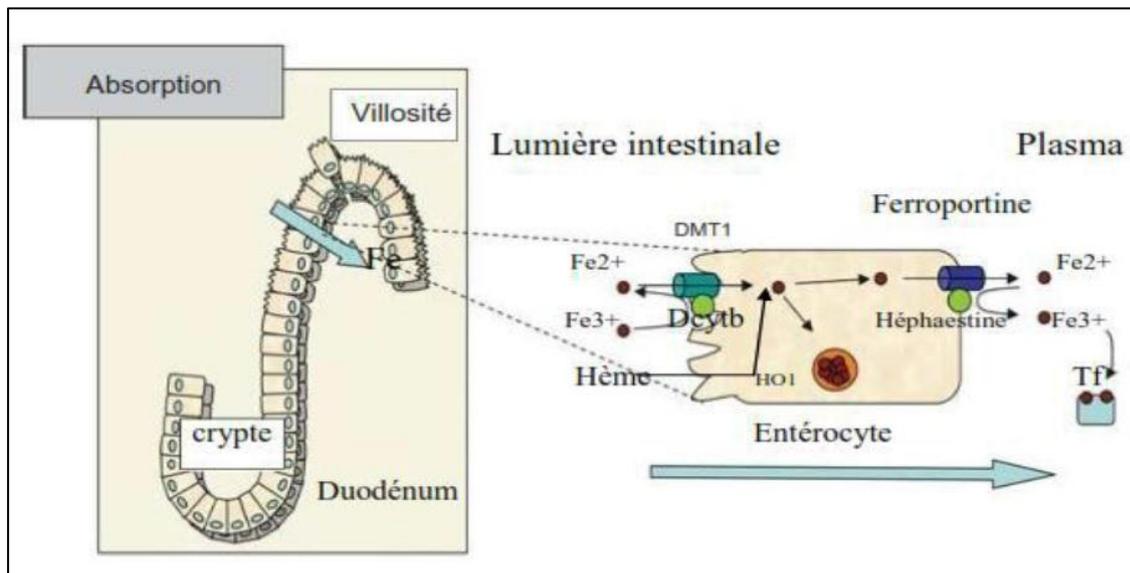


Figure 6. Mécanisme de l'absorption de fer (35).

Le fer peut également être absorbé sous forme hémique et métabolisé grâce à une enzyme appelée l'hème oxygénase (dont l'isoforme majeure est hème oxygénase 1 (HO-1)), libérant ainsi l'atome de fer puis exporté de la même façon que le fer non hémique.

Cette absorption dépend de plusieurs paramètres ; sa nature chimique, l'administration concomitante de certains aliments et de l'état des réserves. Alors que la présence de l'un ou d'autres éléments peut augmenter ou de diminuer son absorption :

Elle peut être activée par :

- L'acidité gastrique est un agent réducteur et solubilisant, elle agit sur le fer ferrique en donnant le fer ferreux qui est plus assimilable. Tandis que l'endoprotéase digestive « pepsine » favorise la libération du fer des composés organiques (4).
- L'acide ascorbique ou vitamine C est un cofacteur de la réaction de réduction du fer ferrique en fer ferreux. En 1977 Cook et Monsen ont prouvé l'action facilitatrice du Vit C sur son absorption.

Encore l'absorption diminuera en cas de coadministration de certains éléments **fig.7**

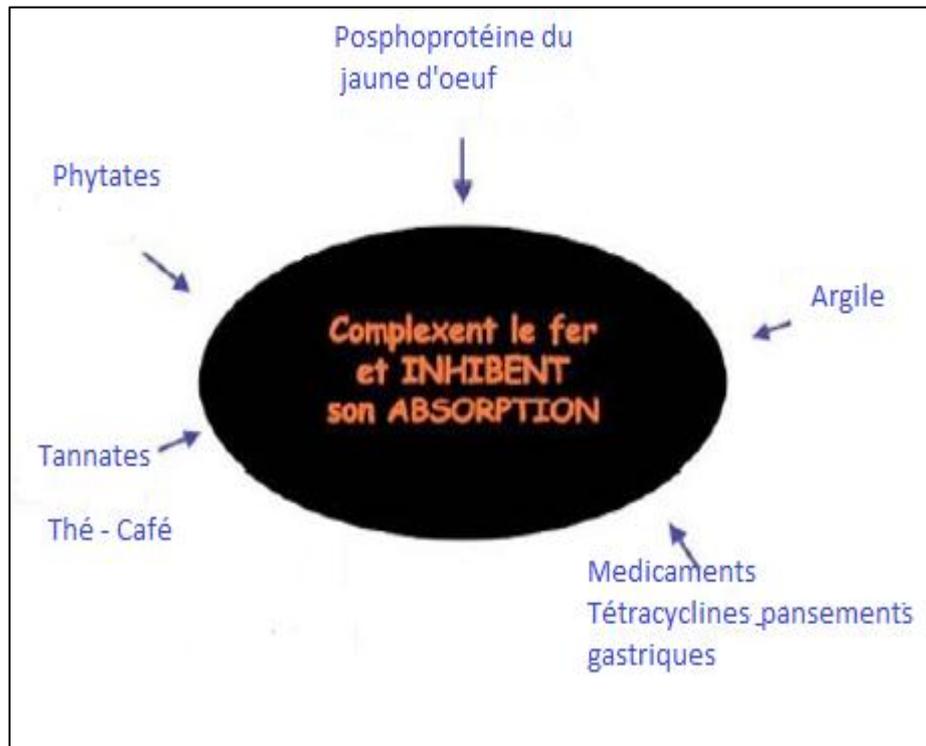


Figure 7. . Schéma représentatif des facteurs qui inhibent l’absorption de fer modifié d’après (42)

2.4. Répartition

Le contenu en fer et sa répartition dans la cellule doivent être parfaitement contrôlés.

Trois grands secteurs sont à considérer :

- Le fer labile «cytoplasmique »,
- Le fer fonctionnel
- le fer stocké **fig.8**

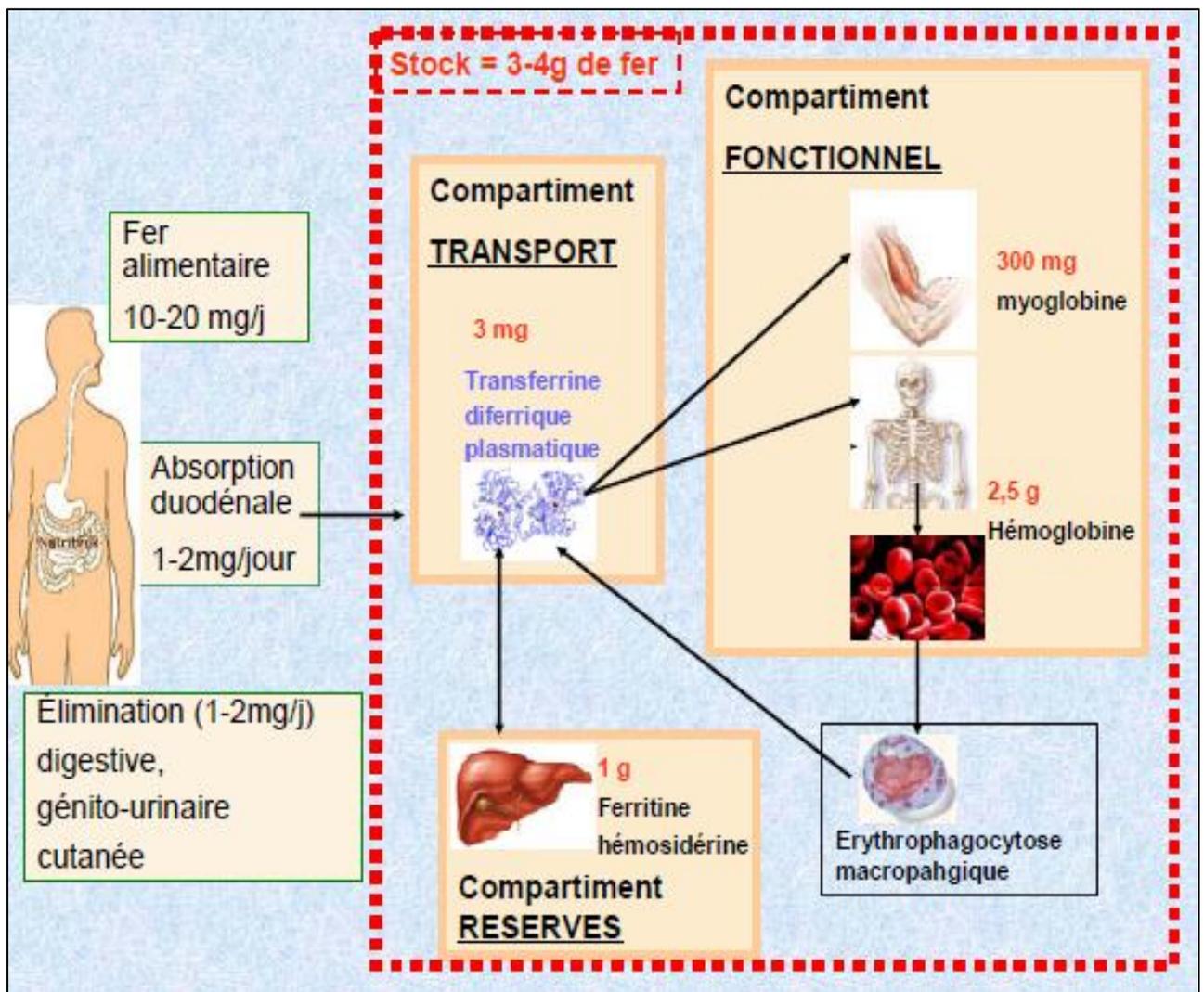


Figure 8. Distribution du fer dans l'organisme (43)

Le fer labile correspond au fer de transport (44). Il est transporté par la transferrine (Tf) ou appelé aussi sidérophiline, une glycoprotéine hépatique qui possède 2 domaines capable de fixer le fer avec une affinité équivalente (44).

Elle existe sous deux formes : une forme dépourvue de fer, l'apotransferrine, et une forme liée au fer, l'holotransferrine.

La transferrine délivre le fer aux cellules par fixation à un récepteur spécifique à la surface des cellules (RsTf). C'est une glycoprotéine transmembranaire qui comporte deux sites de liaison pour la transferrine. Ubiquitaire, il est exprimé par l'hépatocyte. L'expression de RsTf est contrôlée par le pool cellulaire martial labile **fig.9**

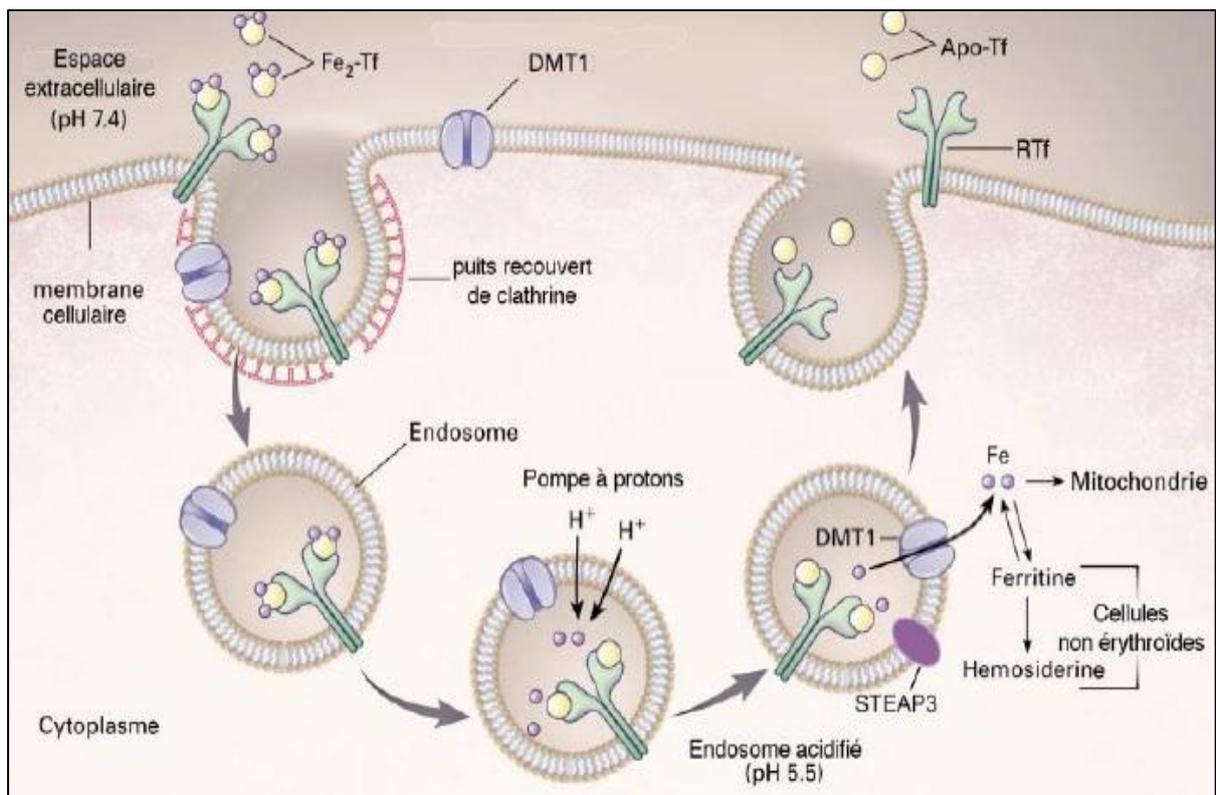


Figure 9. Cycle de la transferrine (5).

Le fer fonctionnel correspond au fer associé aux différentes protéines qui nécessitent sa présence comme cofacteur pour assurer leur fonction biologique. **Tableau 5** et **fig.10**

Tableau 5. Répartition du fer fonctionnel dans l'organisme (45).

HEMOGLOBINE	2.4 g (60%)	FER HEMINIQUE
MYOGLOBINE	0.2 g (5%)	
ENZYME RESPIRATOIRE CELLULAIRE	0.01g	
FER PLASMATIQUE LIE A LA Tf ET LE FER DES LIQUIDE EXTRACELLULAIRE	0.005g	FER NON HEMINIQUE
FER DES RESERVE	1.4g (35%)	
TOTAL	4	-

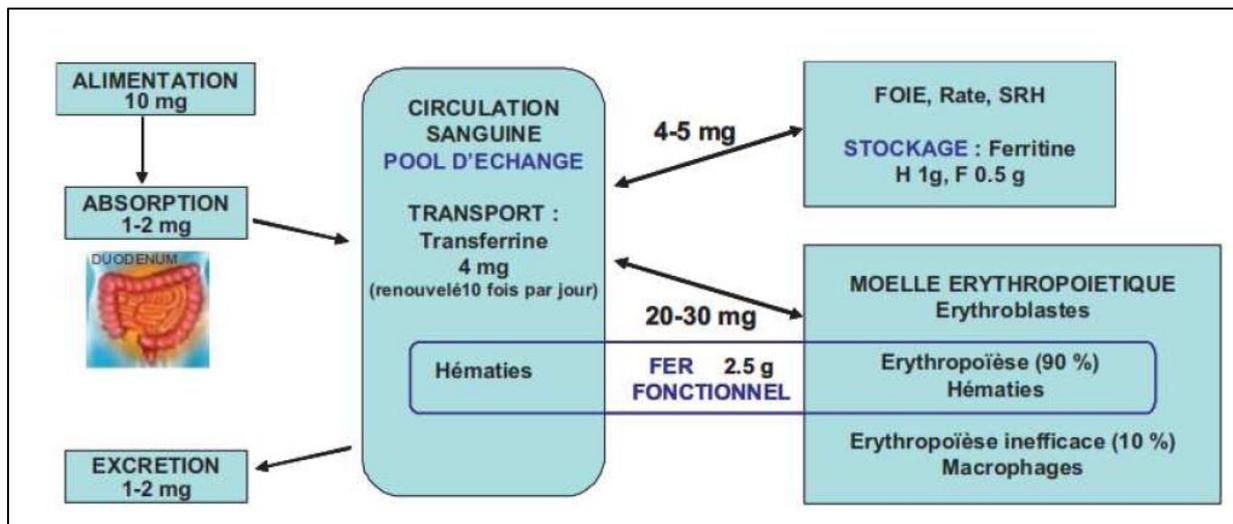


Figure 10. Schéma représentatif de la répartition du fer (46)

Le compartiment de réserve correspond au fer lié aux protéines de stockage. Il est sous deux formes de stockage, la ferritine et l'hémosidérine dans laquelle le fer est sous forme ferrique.

Ces deux types de réserves se trouvent surtout au niveau du foie, de la rate et de la moelle osseuse. La ferritine représente la forme de stockage rapidement disponible, alors que dans l'hémosidérine le fer est plus difficilement mobilisable.

- **La ferritine** est une métalloprotéine ubiquitaire, formée par l'assemblage de 24 sous-unités formant une cupule centrale où le fer est séquestré.

Dans l'organisme, la ferritine est présente dans le foie, la rate, la moelle osseuse.

Elle se trouve également dans les cellules de divers autres organes.

Elle permet de stocker le fer mais aussi de l'isoler sous une forme non toxique permettant d'éviter les dommages oxydatifs : une double fonction (47)

Sa concentration est le reflet fiable des réserves en fer.

Elle varie significativement selon l'âge, le sexe et le don de sang réalisés.

- **L'hémosidérine** est la forme stable de réserve martiale elle ne libère son fer que très lentement.

C'est un complexe fer-protéine qui dériverait d'une digestion lysosomiale des agrégats de ferritine.

Il n'est pas une forme circulante (48).

2.5. Pertes

Le fer est recyclé dans l'organisme et les besoins doivent juste compenser les pertes qui diffèrent selon le sexe, l'âge et les situations physiologiques et pathologiques.

Tableau 6 :

- Pertes régulières : Elles sont le fait de la desquamation cellulaire digestive et cutanée, des pertes urinaires, d'une excrétion biliaire, et de la sudation.

Ceci représente environ 1 mg / j pour un adulte.

- Pertes épisodiques liées aux hémorragies, aux pertes menstruelles (4mg/j), à la grossesse, à l'allaitement.

Des situations pathologiques sont notées également.

Tableau 6. Les pertes journalières en fer selon le sexe, âge et les situations physiologiques (49).

Catégories	Age (ans)	Pertes (mg / j)	
Enfants	0 - 12	0.69	
Garçons adolescents	12 - 16	1.64	
Filles adolescentes	12 - 16	1.73	
Hommes	Adultes	0.98	
Femmes	Adultes	Menstruations	1.36
		Allaitement	0.77
		Ménopause	1.05

2.6. Régulation du métabolisme

Le fer est un véritable paradoxe, étant d'une part indispensable à l'organisme et pouvant de l'autre lui être nocif.

L'homéostasie du fer repose bien plutôt sur un contrôle très précis de sa résorption intestinale, de son exploitation pour l'érythropoïèse, de son recyclage à partir des érythrocytes et de ses réserves dans les hépatocytes et macrophages.

A. Régulation systémique :

- **Régulation de l'absorption intestinale :** L'interaction entre le complexe HFE- β -microglobuline et Rstf1 au niveau du pôle basale des cellules de la crypte de l'intestin permet l'élaboration d'un modèle de régulation de l'absorption intestinale de fer appelée « modèle de la crypte » **fig.11** (50).

La molécule HFE est une protéine membranaire fait partie des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I-like, exprimée au pôle basolatérale des entérocytes.

En présence d'un signal « érythro-dépendant », il y aura une baisse de l'interaction HFE/RsTf1, d'où une diminution de l'entrée du fer dans la cellule cryptique.

L'entérocyte mature présentera alors les caractéristiques fonctionnelles d'une cellule déficitaire en fer, d'où une augmentation de l'expression de DMT1 et de la FPN, ce qui favorise l'entrée apicale et la sortie basolatérale du fer.

Inversement, en présence d'un signal « stock-dépendant », l'interaction HFE/RsTf1 favoriserait l'entrée du fer dans la cellule intestinale (51).

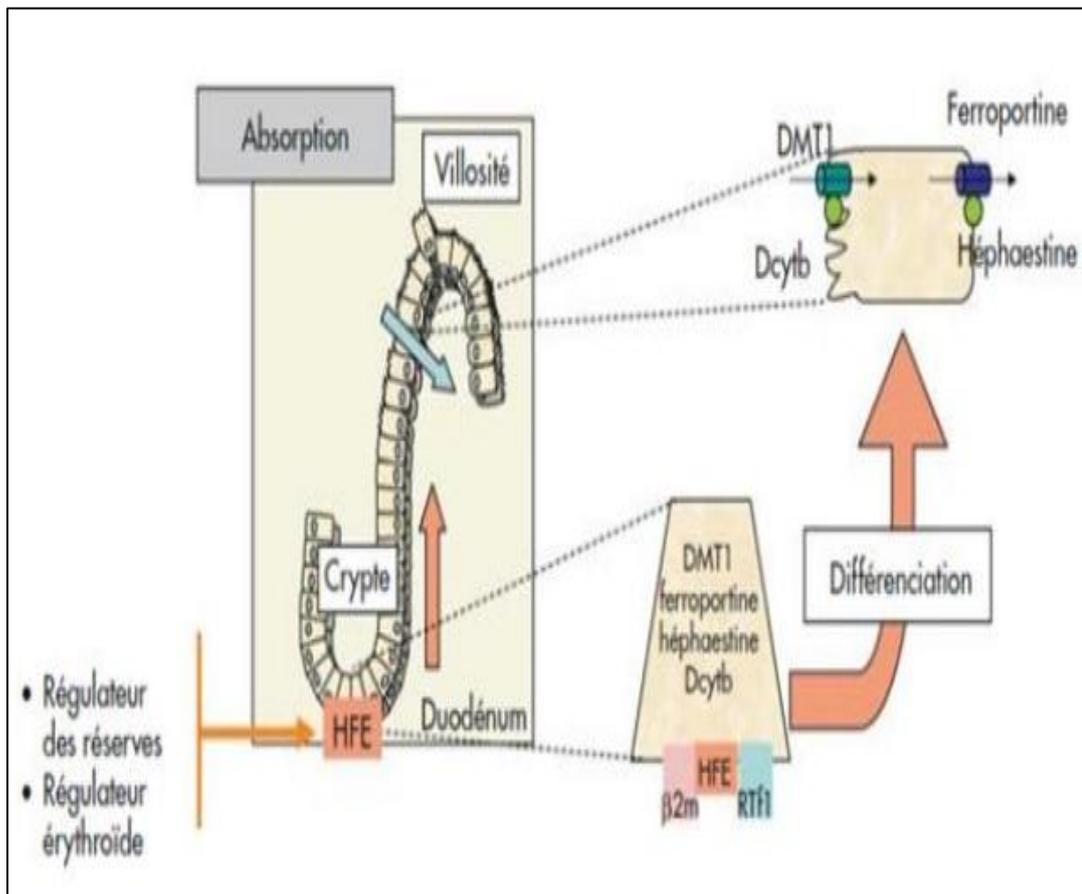


Figure 11. Régulation de l'absorption intestinale du fer «modèle de la crypte » (51)

➤ **Régulation via l'hépcidine**

L'hépcidine est un peptide cationique s'exprime de façon prédominante au niveau du foie. Il est considéré comme régulateur majeur de l'hémostasie martiale.

Elle a deux cibles :

- Une cible intestinale sur l'absorption du fer alimentaire
- Une cible sur le recyclage du fer provenant du catabolisme de l'hémoglobine par les macrophages (52).

L'hépcidine en s'associant avec la ferroportine (FPN) entraîne sa dégradation arrêtant ainsi la sortie de fer des cellules vers le plasma **fig. 12**. De cette façon l'hépcidine contrôle l'absorption intestinale et le relargage de fer par les macrophages (53).

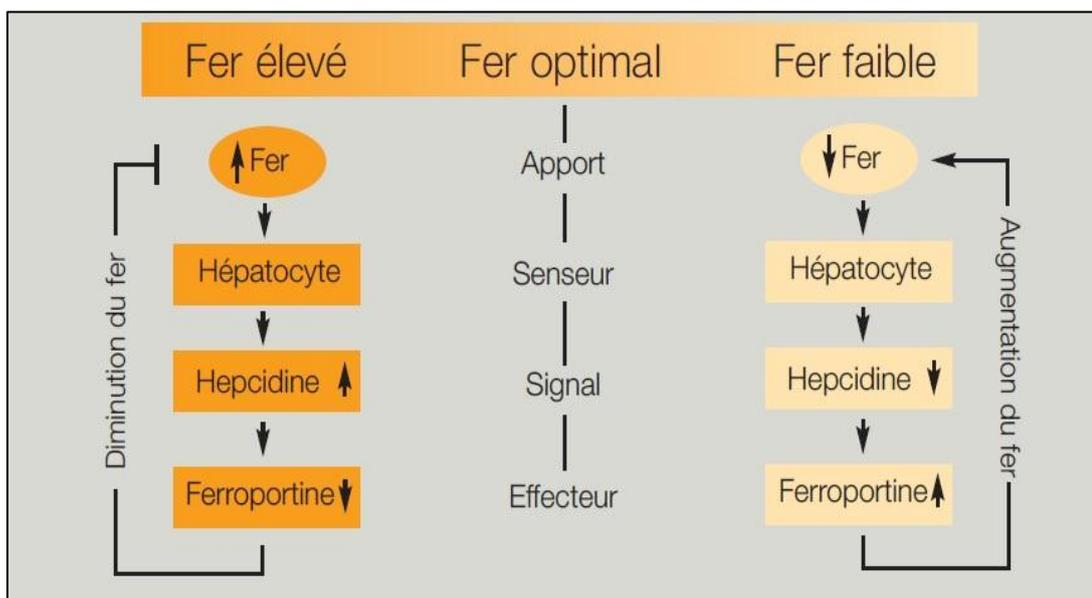


Figure 12. Schéma représentatif de l'axe de régulation hépcidine / ferroportine (53).

L'hépcidine à un rôle de frein sur l'entrée du fer dans le plasma. Ainsi une augmentation de la production d'hépcidine va entraîner une diminution de l'entrée du fer tandis qu'une inhibition de la production d'hépcidine va au contraire aboutir à une augmentation de l'entrée du fer (54). **Fig.13**

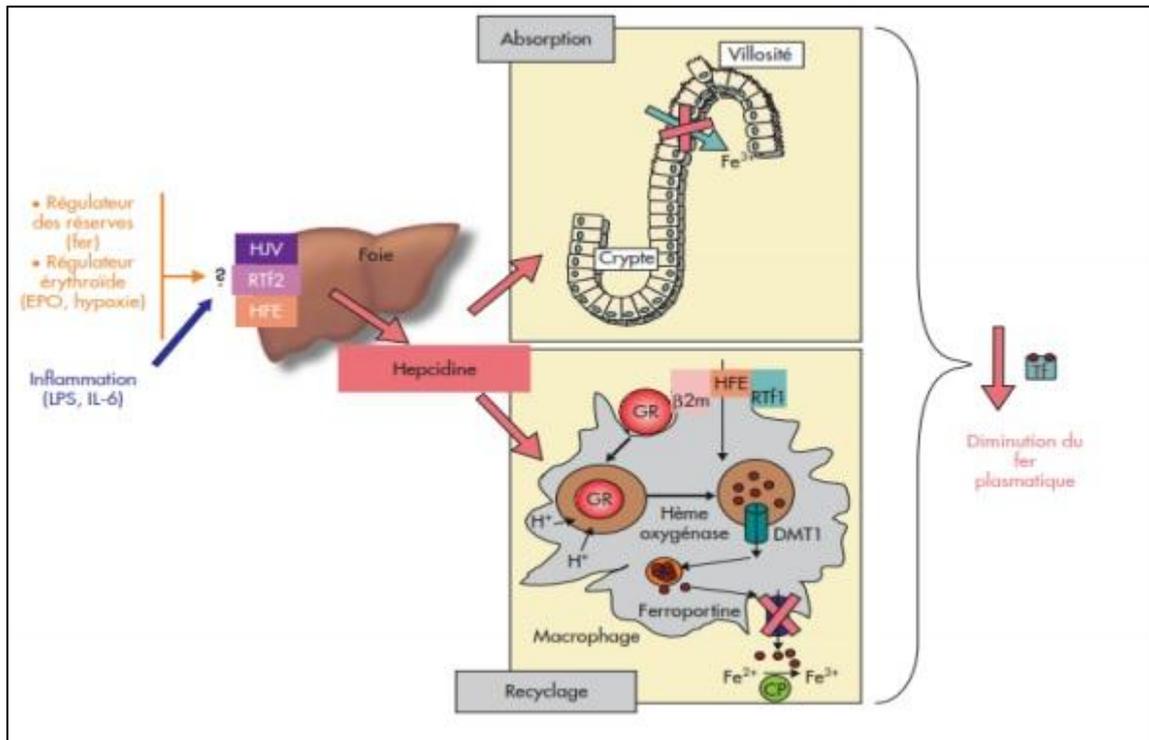


Figure 13. Régulation de l'hémostasie du fer via l'hepcidine (55).

La synthèse de l'hépcidine est finement régulée par différents signaux émanant de l'organisme en fonction de ses besoins en fer **fig.13**.

- Le signal inflammatoire (interleukines, TNF...) qui stimule la production d'hépcidine afin d'empêcher l'accès au fer pour des agents pathogènes
- Le signal érythropoïétique qui inhibe sa production afin d'assurer une entrée de fer plasmatique nécessaire à la fabrication de nouvelles érythrocytes.
- Le signal hypoxique (manque d'oxygène) qui inhibe sa production.

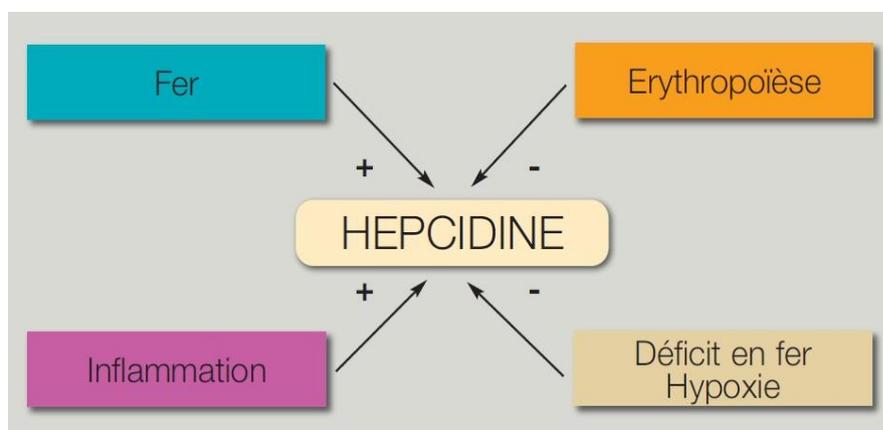


Figure 14. La régulation de l'hepcidine (41)

B. Régulation intra érythrocytaire

Cette régulation se fait sur les ARNm des gènes codant pour les protéines du métabolisme du fer. Elle dépend d'un système IRP1 /IRP2.

En effet, l'ARNm possède sur ses parties non codantes 3'et 5' des structures tige-boucles appelée IRE sur lesquelles le système IRP va pouvoir se fixer.

Selon le statut cellulaire en fer, le système IRP/IRE (Iron responsive element/Iron regulatory protein) est activateur pour certaines protéines et inhibiteur pour autres (41).

Remarque : Les protéines impliquées dans le métabolisme du fer

Tableau 7. Les protéines impliquées dans le métabolisme de fer (23)

Protéine	Locus	Répartition tissulaire et sub-cellulaire	Fonctions
Transferrine	3q21	Liquides extracellulaires	Transport plasmatique et distribution du fer aux tissus, surtout MO Captation Fe ³⁺ à partir des macrophages et des tissus
TfR1	3q26.2	Ubiquitaire, principalement MO (70 à 80 %), membrane plasmique	Fixation de la transferrine circulante Entrée cellulaire du fer lié à la transferrine
TfR2	7q22	Principalement foie, membrane plasmique	Entrée hépatique du fer
DMT1	12q13	Ubiquitaire (vacuole d'endocytose), villosités intestinales (pôle apical), membrane plasmique	Transfert Fe ²⁺ de la vacuole au cytosol, absorption intestinale du fer non hémérique (pôle apical de l'entérocyte)
H-ferritine	11q13	Ubiquitaire, principalement SRE, foie, intestin	Stockage Fe ³⁺ en cas d'excès cellulaire en fer
L-ferritine	19q13	Cytoplasme	Relargage du fer en cas de manque de fer
Ferroportine	2q32	Villosités intestinales (pôle basal), SRE, foie, SNC, membrane plasmique	Sortie cellulaire du fer (tous les tissus) Absorption intestinale du fer (pôle basal de l'entérocyte)
Cybrd1 (Dcytb)	2q31.1	Ubiquitaire, membrane cellulaire et phagosome	Réduction du fer avant sa fixation sur le DMT1
Céruleoplasmine	3q23-25	Liquides extracellulaires	Oxydation du fer (indispensable à sa sortie cellulaire, sauf pour l'entérocyte)
Héphaestine	Xq11-q12	Villosités intestinales (pôle basal), membrane plasmique	Oxydation du fer (indispensable à sa sortie entérocytaire)
IRP1	9p13-22	Ubiquitaire, cytoplasme	Régulation du métabolisme cellulaire du fer Activité aconitase
Protéine HFE	6p21.3	Ubiquitaire, foie, cryptes intestinales (pôle basal), membrane plasmique	Programmation de l'absorption digestive du fer Régulation de la sécrétion hépatique de l'hepcidine
Hepcidine	19q13.1	Liquides extracellulaires (sécrétée par le foie)	Inhibition de l'absorption digestive et du relargage macrophagique du fer
Hémojuvéline	1p21	Muscles, foie, cœur	Modulation de l'expression de l'hepcidine
Frataxine	9q13	Ubiquitaire, principalement tissu nerveux, cœur, membrane mitochondriale interne	Assemblage mitochondrial des groupements fer-soufre
ABC7	Xq13.1-13.3	Ubiquitaire, membrane mitochondriale interne	Sortie mitochondriale des groupements fer-soufre
Mitoferrine1	8p21	Moelle osseuse, foie, rate, membrane mitochondriale interne	Entrée mitochondriale du fer
m-ferritine	5q23.1	Ubiquitaire, mitochondrie	Stockage mitochondrial du fer

II. Physiopathologie de l'anémie microcytaire

L'altération de la synthèse de l'Hb est le phénomène initial qui aboutit à l'anémie. Cette altération est liée à un manque de fer, une déviation de son métabolisme, un défaut de son transport ou un déficit de l'un des constituants de l'hémoglobine : (l'hème ou des chaînes de globine) (56).

Elle provoque, lors de l'érythropoïèse, la diminution du contenu cytoplasmique en Hb et donc de sa concentration corpusculaire (CCHM) n'atteint pas les normes, en pratique > 31 %, ce qui retarde l'arrêt des mitoses et les accélèrent.

Alors le nombre accru des mitoses produit des réticulocytes plus petits et microcytes (56). Comme l'érythropoïèse est altérée, il y a une nette majoration de l'avortement intramédullaire des érythroblastes et une diminution de la production des globules rouges ce qui engendre l'anémie microcytaire (56).

III. Diagnostic positif

Le diagnostic positif d'anémie repose sur la réalisation d'un hémogramme prescrit devant l'existence d'un syndrome anémique ou en situation préopératoire ou demandé à l'occasion d'un examen systématique.

1. Circonstances de découverte et manifestations cliniques

Les symptômes et signes cliniques du syndrome anémique peuvent être regroupés en deux catégories (57) :

1.1. Signes fonctionnels généraux :

Ce sont ceux en relation avec la diminution de l'Hb :

- Pâleur cutanéomuqueuse
- Asthénie
- Dyspnée
- Tachycardie
- Fatigue excessive pour un effort modéré
- Céphalées, vertiges

1.2. Manifestations cliniques spécifiques :

Ce sont les signes associés à l'étiologie de l'anémie :

➤ Circonstances de découvertes de l'anémie par carence martiale

Elles sont représentées essentiellement par : des troubles des phanères (ongles fragiles, cheveux secs et cassants, peau sèche), des fissures des commissures labiales et une glossite et une possible modification du goût (56).

➤ Circonstances de découvertes de l'anémie inflammatoire

Existence d'un syndrome inflammatoire clinique ou biologique, quel que soit la cause (58).

➤ Circonstances de découvertes des thalassémies

➤ **α -thalassémie** : Formes cliniques peuvent être mineures ou graves non viables (59)

➤ **β -thalassémie** : pour les formes homozygotes : pâleur intense, malformations osseuses surtout au niveau du visage (60).

Pour les formes hétérozygotes, une légère splénomégalie (associée à la pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, ictère)

2. Diagnostic biologique

2.1. Hémogramme

L'hémogramme ou numération formule sanguine est l'étude quantitative et qualitative du sang circulant. C'est un diagramme sanguin qui analyse le nombre, la proportion, la morphologie et les variations des éléments figurés du sang (61).

Il montre une anémie microcytaire qui peut être soit hypochrome ou normochrome.

➤ **Mesure quantitative des GR et leur contenu** : La quantité de globules rouges présente dans un échantillon de sang peut être appréciée par trois mesures : celle du nombre de globules rouges (GR), celle de l'hématocrite (Hte) et celle du taux d'Hb (4).

La numération peut s'opérer manuellement à l'aide d'une cellule appelée hématimètre, (la cellule de Malassez).

De plus en plus elle est automatisée grâce à des compteurs automatiques (**Automate ADVIA® 2120i**).

Le nombre de globules rouges varie en fonction de l'âge et du sexe de l'individu

Tableau 8. Valeurs normales de nombre des GR selon l'âge et le sexe (10).

Catégories		Valeurs normales (T / L)
Nouveau-né		3,7 – 7,0
Enfant 2 – 12 ans		3,9 – 5,3
Jeune enfant 12 – 15 ans		3,9 – 5,2
Adultes 15 – 69 ans	Homme	4,2 – 5,6
	Femme	4,0 – 5,2
Sujets âgés 70 – 80 ans	Homme	4,08 – 5,6
	Femme	3,84 – 5,12

- **Le taux d'Hb :** l'hémoglobine est dosée dans un échantillon de sang par diverses méthodes : notamment celle du cyan-méthémoglobine (technique de DRABKIN) dans laquelle l'hémoglobine et tous ses dérivés sont transformés par un réactif à base d'acide cyanhydrique en cyan-méthémoglobine qui est dosé sur un spectrophotomètre à 540 nm (36).

Dans le cas de dépistage des hémoglobinopathies le dosage se fait par électrophorèse des protéines (62). Les acides aminés de la situés à l'extérieur de la molécule sont hydrophiles et ont une charge électrique. Cette charge, modifiée selon pH environnant, est responsable de différence de migration des molécules d'Hb dans un champ électrique et dans des conditions bien déterminées (Ph du tampon de migration, support utilisé...) ou encore par HPLC (62).

Tableau 9. Les valeurs normales de L'Hb selon l'âge et le sexe (10).

Catégories	Valeurs normales (g / dL)
Nouveau-né	14 à 20
Enfant > 2 ans	12 à 16
Femme	12 à 16
Homme	13 à 18

Le taux d'Hb est diminué à la normale en cas d'anémie microcytaire (63).

Tableau 10 classe la sévérité de l'anémie par rapport au taux de l'Hb.

Tableau 10. Classification de la sévérité de l'anémie selon le taux d'Hb (64)

Taux d'Hb (g / dl)	La sévérité
> 10	Anémie légère
7-10	Anémie modérée
<7	Anémie sévère

- **Le taux de Volume Globulaire Moyen ou VGM :** C'est le rapport entre le taux d'hématocrite et le nombre de globule rouge. Les résultats sont exprimés en femtolitre (fl). Il est dosé par **ADVIA® 2120i**.

$$\text{VGM (f/L)} = \frac{\text{Hte (\%)}}{\text{Nombre desGR /L}}$$

La normale se situe entre **85** et **95fl** (10). Les anémies est microcytaire si le VGM est inférieur à la valeur normale.

- **Teneur corpusculaire moyenne en Hb (TCMH) :** Elle s'obtient en divisant le résultat du dosage de l'hémoglobine par le nombre de globules rouges et indique le poids moyen d'hémoglobine par globule, la normale se situe entre **27** et **32 pg/cellule**. Elle dépend à la fois du contenu en hémoglobine par unité de volume et du volume globulaire (65). Elle est diminuée en cas d'anémie microcytaire.
- **Concentration corpusculaire moyenne en Hb (CCMH) :** Le calcul consiste à diviser le résultat du dosage d'hémoglobine par celui de l'hématocrite. On rapporte ainsi la quantité d'hémoglobine à l'unité de volume de globules rouges.

$$\text{CCMH (\%)} = \text{Hb (g/dl)/Hte (\%)}$$

Le résultat normal est compris entre **32 %** et **36 %** chez les 2 sexes (10).

Il y a une hypochromie lorsque la CCMH est abaissée. Lorsqu'elle est comprise entre 32 et 36 il y a normochromie. En revanche, il n'existe pas d'hyperchromie.

- **L'indice de distribution des globules rouges (IDR) :** Il mesure l'anisocytose, la variabilité de taille des globules rouges. Il correspond au coefficient de variation du volume des hématies exprimé en pourcentage.

La présence d'une anémie microcytaire évoque une diminution de TGMH en premier lieu, suivi par le VGM puis par le taux d'Hb. Les autres paramètres hématimétriques sont abaissés sauf l'IDR qui est augmenté (65).

Ces résultats indiquent une diminution de la distribution du fer aux érythroblastes (65).

- **Hématocrite (Hte) :** Il représente le volume occupé par les globules rouges dans un volume sanguin donné, prélevé sur anticoagulant. I

l est obtenu manuellement par centrifugation rapide. Sa valeur est calculée de plus en plus par les automates à partir du volume globulaire moyen. L'hématocrite varie en fonction de l'âge et du sexe (65)

Il calculé selon l'équation suivante :

$$Hte (\%) = \frac{VGM \times GR}{10}$$

Tableau 11. Les valeurs normales de l'Hte selon l'âge et le sexe (10)

Catégories	Valeurs normales (%)
Nouveau-né	44% à 62%
Enfant (à partir de 1 an)	36% à 44%
Femme	35% à 47%
Homme	40% à 54%

- **Numération des leucocytes :** Les globules blancs ou leucocytes sont des cellules nucléées du sang et qui jouent le rôle de défense de l'organisme. Le comptage des globules blancs est fait sur le même prélèvement que les globules rouges et par le même appareil. Ce taux est variable selon les pathologies (65).
- **Numération des plaquettes :** Ce sont des sacs cytoplasmiques de petite taille mesurant entre 2 à 4 µm de diamètre. La durée de vie dans le sang est comprise entre 7-10 jours. Les plaquettes sont les principales actrices de l'hémostase primaire. Les compteurs électroniques les plus perfectionnés assurent simultanément sur le même prélèvement des comptes de globules rouges, des globules blancs et des plaquettes. Ce taux est variable selon les pathologies (65).

2.2 Frottis de Sang Périphérique (FSP)

Il repose sur l'analyse cytologique qualitative et quantitative des éléments figurés du sang après confection d'un frottis sanguin : étalement d'une fine goutte de sang sur une lame de verre et en l'examinant au microscope après coloration par le May Grunwald Giemsa (MGG).

Cet examen permet dans d'étudier la morphologie des hématies, des leucocytes et des plaquettes :

➤ Lignée érythrocytaire :

- Une anisocytose faite essentiellement de microcytes s'observe
- Une hypochromie
- Des ponctuations basophiles peuvent s'observer
- Des cellules cibles...

➤ Lignée granuleuse :

L'équilibre leucocytaire peut montrer une leuconéutrophie, une hypogranulation et une hyposegmentation des PNN...

➤ Lignée plaquettaire : une anisocytose plaquettaire peut être observée

2.3 Taux de réticulocytes

Il repose sur le dénombrement des réticulocytes qui sont caractérisées par une substance réticulofilamenteuse mise en évidence après coloration. La numération se fait manuellement le plus souvent à l'aide d'un frottis coloré par le bleu de crésyl brillant (63).

Ce taux permet de savoir le mécanisme de l'anémie :

Tableau 12. Orientation diagnostique selon le taux de réticulocytes (66).

Taux de RET (G/L)	Caractère de l'anémie
> 120	Regénérative
< 120	Aregénérative

D'autres paramètres réticulocytaires sont donnés par les automates de numération sanguines tel que : VGM des réticulocytes, CCMH des réticulocytes et le contenu en Hb des

réticulocytes (**CHR**). Ce dernier est égal au produit du volume cellulaire par la concentration en Hb au sein de chaque cellule et détecte précocement une érythroïèse ferriprive en étudiant les cellules déficientes en fer dès qu'elles sont libérées dans la circulation sous forme de réticulocytes (67).

2.4 Bilan martial

Différents paramètres biochimiques sont disponibles pour évaluer le métabolisme du fer. C'est l'examen clé.

La quantité de fer circulant est déterminée par le fer sérique, la transferrinémie et le coefficient de saturation de la Tf (CST).

La manière dont le fer est distribué à la MO est appréciée par le dosage des récepteurs solubles à la transferrine RsTf (68).

2.4.1. Le fer sérique :

En raison des variations nyctémérales intra-individuelles, le maximum du fer sérique se situe le matin ce qui nécessite de standardiser les prélèvements comme le matin à jeun. Il est un élément trace dont le dosage doit être adapté à ses faibles concentrations et exempt de la moindre contamination. Les méthodes recommandées font appel à un chromogène qui, après déprotéinisation (pour éliminer les substances interférentes : bilirubine, hémoglobine, médicaments, cuivre) et réduction du Fe^{3+} en Fe^{2+} va former un complexe coloré avec le fer à l'état ferreux (37).

Tableau 13. Valeurs normales des taux du fer sérique (69)

Catégories	Valeurs normales (mg / L)
Enfant d'un an à l'âge de puberté	0,61 - 1,33
Femme	0,46 - 1,62
Homme	0,55 - 1,65

2.4.2. Transferrine et la capacité totale de fixation TIBC :

Une glycoprotéine remarquable pour son affinité pour les ions Fe^{3+} . Son dosage est réalisé par méthode immunochimique (turbidimétrie, néphélémétrie, immunoenzymatique, radioimmunologie...).

La capacité totale de fixation du fer par la transferrine (TIBC) est calculée à partir de la concentration sérique de la transferrine :

$$TIBC = (\text{concentration de Tf en } \mu\text{mol/l}) \times 2$$

2.4.3. Coefficient de saturation de la transferrine (CST) :

Il s'obtient en divisant le fer sérique par la capacité totale de fixation :

$$\text{CST} = \text{Fer sérique } (\mu\text{mol/l}) / \text{TIBC (en } \mu\text{mol/l)}$$

Tableau 14. Valeurs normales de Tf, TIBC, CTS (69)

Catégories	Tf (g / L)	TIBC ($\mu\text{mol/L}$)	CTS (%)
Enfant d'un an à l'âge de puberté	2,2 - 4,0	55 - 100	15 - 40
Femme			15 - 35
Homme	2,4 - 3,8	60 - 95	15 - 40

2.4.4. La ferritine :

Elle reflète les réserves de fer de l'organisme. Initialement dosée par des méthodes radio-immunologiques. La FRT est maintenant dosée par des méthodes immuno-enzymatiques à la peroxydase ou à la phosphatase alcaline, ou bien par une méthode fluoro-immuno-enzymatiques (65).

Les valeurs normales de la ferritine sérique sont variables dans la littérature en fonction de l'âge et du sexe :

Tableau 15. Valeurs normales des taux de la ferritine (69).

Catégories	Valeurs normales (ng/ dL)
Nouveau-né	50 à 600
Enfant 6 mois – 15 ans	15 à 100
Femme	15 à 200
Homme	15 à 300

2.4.5. Récepteur soluble de la transferrine (RsTf) :

Les récepteurs de la transferrine sont très majoritairement exprimés sur les précurseurs érythrocytaires dans la moelle osseuse. Le nombre de récepteurs à la surface cellulaire est régulé positivement par l'activité érythropoïétique et la carence en fer de la cellule. La forme soluble est obtenue par protéolyse de la forme membranaire.

Le dosage du RsTf est réalisé par une méthode immuno-enzymatique (ELISA).

L'avantage de ce marqueur serait son indépendance par rapport au statut inflammatoire, ce qui lui donnerait une place dans la stratégie diagnostique d'une carence en fer, en situation d'inflammation (67).

Le fer stocké dans le système réticulo-endothélial (SRE) est mesuré par la ferritine sérique (FRT) ou apprécié d'une manière semi-quantitative sur un prélèvement de MO par une coloration de Perls.

2.5. Bilan d'inflammation

2.5.1. VS

C'est le temps nécessaire aux éléments cellulaires sanguins (globules blancs, globules rouges et plaquettes) pour sédimenter librement au bas d'une colonne de sang (tubes de Westergren). Elle est exprimée en hauteur de cellules sédimentées, mesurée au bout d'une heure au de deux heures. C'est un élément d'orientation pour déceler et surveiller les maladies s'accompagnant d'un syndrome inflammatoire (70).

Tableau 16. Norme de la vitesse de sédimentation en mn à la première heure (70).

AGE		< 50 ans	> 50 ans
SEXE	Homme	0 – 15	0 – 20
	Femme	0 – 20	0 – 30

2.5.2. CRP

La Protéine C Réactive (CRP) est une protéine sérique spécifique les réactions inflammatoire, synthétisée par le foie, précocement au cours de la réponse inflammatoire, sous l'activation de la voie normale du complément. Celle des leucocytes et la stimulation de la phagocytose lors des phases aiguës d'inflammation (71).

La protéine C réactive est dosée préférentiellement par des techniques d'immunoanalyse par la technique d'immunoprécipitation. Les valeurs normales sont < **6 mg / L** (71).

2.5.3. Fibrinogène

Le fibrinogène est une protéine fabriquée par le foie qui est transformée en fibrine lors de la coagulation pour aboutir à la formation d'un caillot. Il est mesuré sur l'automate STA Compact. Valeurs normales sont comprises entre **2 – 4 g / L** (37)

Ces 3 paramètres (VS, CRP, Fg) augmentent lors d'une inflammation.

1.6. Autres examens

1.6.1. Coloration de Perls

Technique de coloration semi-quantitative sur un prélèvement de moelle osseuse pour la mise en évidence des grains de fer : hémosidérine, mitochondries surchargées en fer... (71).

1.6.2. Electrophorèse de l'Hb

Une méthode de séparation de protéines : Hb anormales. Ces molécules sont soumises à un champ électrique dans une phase liquide. Leur séparation repose sur leurs différences de charge, de taille et de structure.

À pH basique, la majorité des protéines sont chargées négativement. Elles migrent de la cathode vers l'anode (62).

1.6.3. Dosage de l'Hb par HPLC

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) sépare les différentes fractions d'hémoglobines en fonction de la force de leurs interactions ioniques sur une colonne échangeuse de cations. Les molécules d'hémoglobine chargées positivement dans le tampon utilisé interagissent avec la colonne chargée négativement (62).

1.6.3. Autres

Le dosage d'acides δ amino lévulinique, plombémie et la plomburie sont nécessaires pour le diagnostic d'une intoxication au Pb (72).

IV. Diagnostic étiologique de l'anémie microcytaire

1. Anémie ferriprive ou anémie carentielle

1.1. Définition

La carence en fer ou la carence martiale est la situation dont le fer de l'organisme est en diminution avec une gravité progressive. Le stade ultime est l'anémie ferriprive (66) **fig.15** L'anémie ferriprive est une anémie causée par la carence en fer (73). Elle apparait lorsque la concentration en Hb est inférieure aux normes (66).

C'est un problème de santé publique. Elle affecterait 15 à 30 % de la population mondiale dont 2 à 5 % sont des hommes adultes et des femmes ménopausées (63).

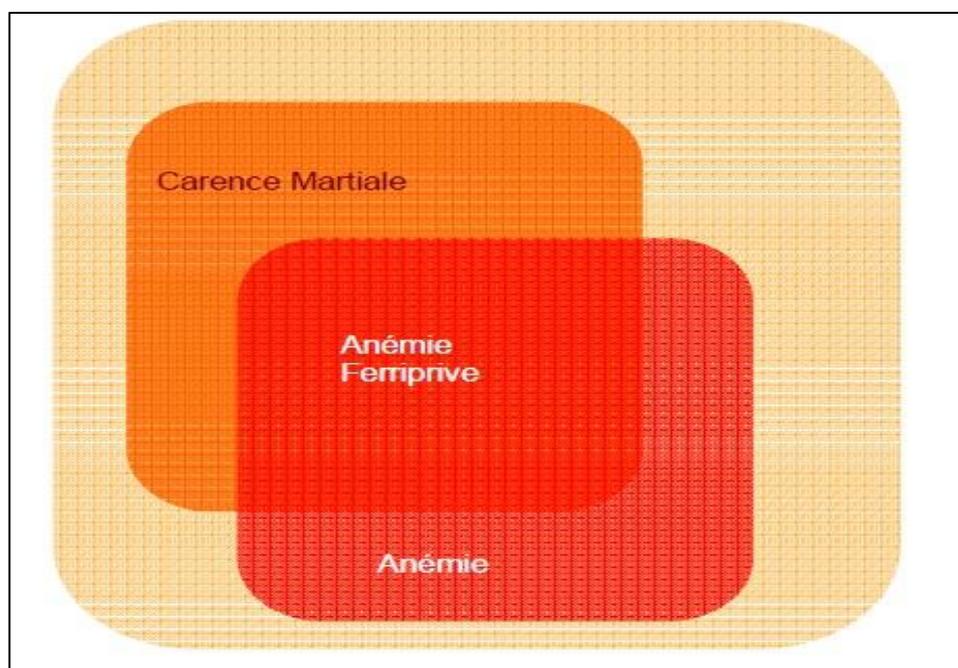


Figure 15. Répartition de la carence martiale et de l'anémie d'après l'OMS (74)

1.2. Physiopathologie

L'évolution vers une anémie ferriprive se fait après un certains moment de déséquilibre. Elle se caractérise, au début, par une diminution de la résorption ou de la perte de fer qui mène par la suite à un épuisement des réserves (ferritine).

A ce stade-là, il existe qu'un manque de réserves en fer, et donc l'érythropoïèse n'est pas encore influencée. Le patient ne présente pas encore les manifestations cliniques et biologiques.

Le manque du fer fonctionnel se développe avec la progression de son appauvrissement qui va se caractériser ensuite par une érythropoïèse déficiente en raison de l'apport insuffisant en fer aux précurseurs.

Il résulte par la suite des hématies à faible taux en Hb (75).

1.3. Manifestations cliniques

Ongles minces, cassants, aplatis, dont la courbure s'inverse déformés en cupule (koïlonychie). Les cheveux secs, glossite atrophique, perlèche, dysphagie par rétraction de la muqueuse œsophagienne (23).

1.4. Profil biologique

➤ Marqueurs hématologiques :

- Une anémie (un taux d'Hb circulante qui peut aller jusqu'à 7 g/ dL), microcytaire (un taux de VGM jusqu'à 60 fL), généralement hypochrome.
- Un taux de réticulocyte bas < 1200 G / L : aregénérative avec une teneur en hémoglobine des réticulocytes CHR diminuée (76).

➤ Marqueurs du métabolisme martial :

- Une ferritine basse,
- Un fer sérique bas,
- Une transferrine ou capacité de fixation de la transferrine augmentée,
- Un coefficient de saturation de la transferrine très abaissé,

Des récepteurs solubles de la transferrine augmentés (76)

1.5. Etiologies

➤ **La carence en apport en fer** : selon les situations socio-économique.

➤ **Mal absorption du fer** : est fréquente dans le syndrome de la maladie cœliaque ; sprue ; entérites chroniques ; Gastrectomie (totale et partielle) ; pullulation bactérienne ; maladie de Whipple ; lymphangiectasies (63).

La coadministration de certains aliments peut inhiber, également, l'absorption **fig.4** (42).

➤ **Perte chroniques en fer** : il peut être la conséquence de plusieurs pathologies d'origine :

- digestive : cancers digestifs ; œsophagites ; ulcère gastroduodénale ; maladie inflammatoire (rectocolite, Crohn) ou même certains parasitose intestinaux.
 - gynécologique : ménométrorragie ; tumeurs génitales ; traumatismes chirurgicaux
 - pulmonaire : hémoptysie, des leucémies ou autres (63).
- **Accroissement des besoins** : Il s'observe chez le nourrisson au cours de sa croissance, pendant la grossesse et la lactation **tableau 17**.

Tableau 17. Principales étiologies des anémies par carence martiale (23)

Excès de pertes de fer
<p>Saignement Hernie hiatale Hémorroïdes Prise de salicylés ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens Ulcère gastroduodéal Rectocolite hémorragique</p> <p>Ménométrorragies Fibrome Stérilet Déséquilibre hormonal (insuffisance lutéale) Endométriose</p> <p>Dons de sang ou excès de prises de sang</p>
Perturbation de l'absorption intestinale
Achlorhydrie par atrophie gastrique Maladie cœliaques Résection du grêle Consommation excessive de thé (au-delà de 1 à 2 L/j) Anomalies congénitales de l'absorption du fer
Alimentation carencée en fer ou inférieure aux besoins
Accroissement des besoins : grossesses (multiples et/ou rapprochées), allaitement, adolescence, prématurité Nourrissons (régime lactofarineux prolongé, prématurité, gémellité) Régimes restrictifs chez l'adolescent et l'adulte

2. Anémie par une répartition anormale du fer ou anémie inflammatoire

2.1. Définition

L'anémie inflammatoire ou anémie des maladies chroniques, est un type d'anémie qui survient fréquemment lors de maladies ou d'infections chroniques ou à long terme (77). Elle est habituellement peu sévère. Le taux d'Hb est rarement inférieur à 8 g/dl.

C'est la deuxième cause d'anémie microcytaire dans le monde et la première chez les patients hospitalisés (78) (79).

2.2. Physiopathologie

L'anémie inflammatoire survient dans les situations d'activation du système immunitaire et inflammatoire **fig.16**

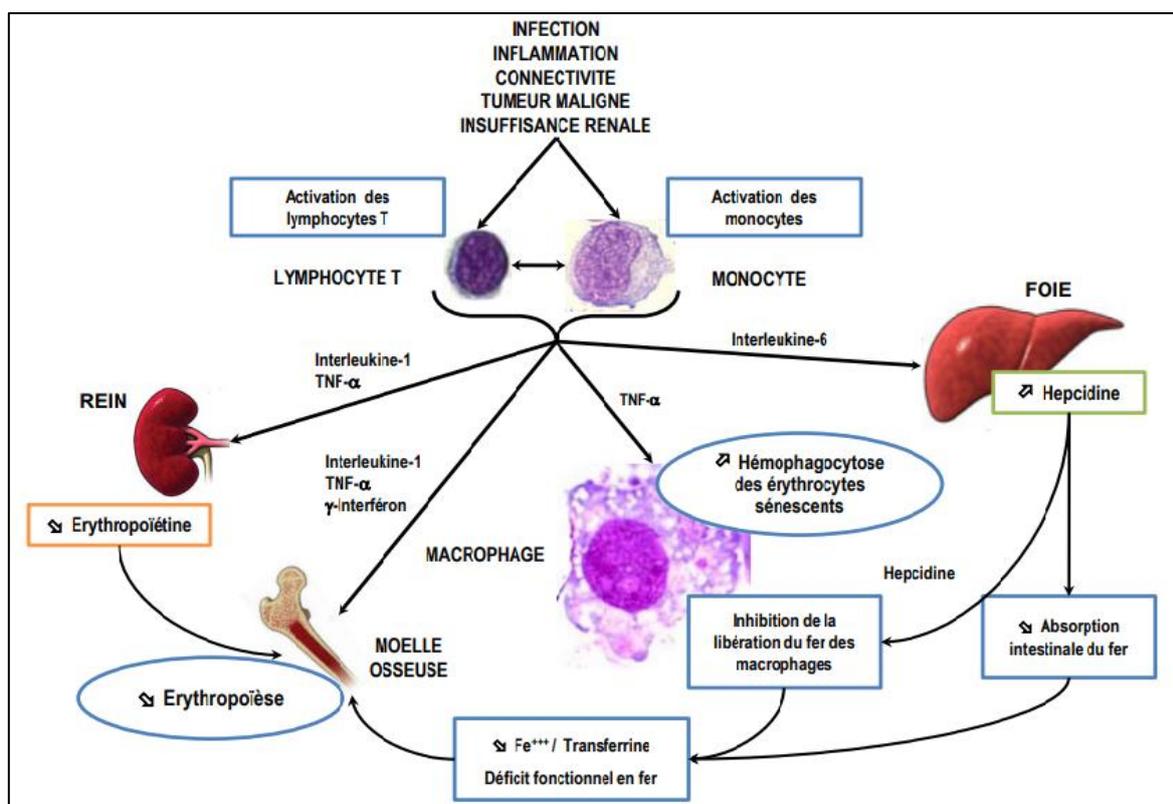


Figure 16. Mécanismes physiopathologiques des anémies inflammatoires (78)

Dans ces situations, les médiateurs de l'inflammation tels que l'interleukine IL1 et IL6, le Tumor Necrosis Factor (TNF α), l' α 1 antitrypsine, etc., peuvent :

- inhiber les précurseurs de l'érythropoïèse, raccourcir la durée de vie des globules rouges et perturber la synthèse et l'action de l'érythropoïétine. C'est le mécanisme initial ;
- altérer le métabolisme du fer par séquestration du fer libéré par l'hémolyse dans le système réticulo-endothélial. Les réserves (appréciées par la ferritine) sont donc normales ou augmentées, mais le fer sérique et le fer directement disponible pour l'érythropoïèse sont diminués (78).

Ce mécanisme implique l'hepcidine, qui empêche l'export du fer hors des cellules duodénales et du système réticulo-endothélial.

Par ailleurs, la synthèse de la ferritine est directement augmentée par l'inflammation, et ce indépendamment et au-delà du niveau de réserves en fer. La ferritine ne reflète donc plus strictement les réserves en fer de l'organisme dans cette situation (80).

La diminution du taux de la transferrine est liée à son hypercatabolisme dans le foyer inflammatoire, et à la diminution de sa synthèse, puisque les réserves en fer sont élevées.

Le coefficient de saturation de la transferrine est donc normal ou diminué, mais en moindre proportion par rapport à l'anémie ferriprive dans ce cas.

Les récepteurs solubles de la transferrine ne sont pas augmentés (18).

Cette difficulté de mobilisation du fer à partir des réserves entraîne une diminution du fer disponible pour la synthèse de l'hémoglobine, d'où une augmentation réactionnelle du nombre de mitoses responsables d'une microcytose, voire d'une hypochromie dans un second temps

2.3. Manifestations cliniques

Existence d'un syndrome inflammatoire clinique ou biologique, quel que soit la cause

2.4. Profil biologique

➤ Marqueurs hématologique

- Une anémie normocytaire et normochrome initialement qui évolue vers une anémie un peu microcytaire et hypochrome si l'inflammation persiste. L'anémie est souvent modérée (hémoglobine 9-10 g/dl) en comparaison à l'anémie ferriprive,
- Des réticulocytes bas (aregénérative)

➤ Marqueurs du bilan martial

- Une ferritine normale ou élevée,
- Un fer sérique bas,
- Une transferrine ou une capacité de fixation de la transferrine diminuée,
- Un coefficient de saturation de la transferrine normal ou diminué (mais moindre qu'en cas de carence martiale),
- Des récepteurs solubles de la transferrine normaux

➤ **Marqueurs du bilan inflammatoire**

- Une VS augmenté
- Un taux de CRP élevé
- Un taux de Fg élevé

2.3. Etiologies

L'ACD regroupe de différentes situations pathologiques dont l'étiologie en est souvent plurifactorielle (81).

- Elle peut être des maladies chroniques (polyarthrite rhumatoïdes ...) ;
- Maladies aiguës (infections, traumatismes ...)
- Des situations complexes (IRC, anémie des patients de réanimations).

Tableau 18. Différentes étiologies des ACD et leurs prévalences modifié d'après (58)

Infections (aigue ou chronique)
Viral Bactérienne Fongique Parasitaire
Cancers
Hématologique Autres
Maladies autoimmunes
Polyarthrite rhumatoïde Autres
Insuffisance rénale chronique

3. Anémies mixtes

L'origine de l'anémie est alors double : liée au mécanisme inflammatoire et par manque de fer.

Ceci peut être observé en cas de maladies inflammatoires chroniques intestinales, de néoplasies digestives et d'ulcère secondaire au stress d'une pathologie inflammatoire (inflammation et saignements digestifs), d'insuffisance rénale chronique (pertes sanguine dans les filtres et les cathéters d'hémodialyse, besoins accrus en fer lors de traitement par EPO) (82).

Les mécanismes sont typiquement multiples :

- Saignements
- Carence nutritionnelle
- Inhibition des précurseurs par l'inflammation
- Effet cytotoxique des chimiothérapies
- Insuffisance rénale

La population âgée est singulièrement exposée à ces situations en raison du contexte polyopathologique lié à l'âge.

Dans cette situation le diagnostic est plus difficile, l'utilisation de marqueurs de la carence en fer qui restent indicatifs malgré l'inflammation est le récepteur soluble de la transferrine.

L'interprétation des marqueurs de la carence martiale doit tenir compte de l'impact de l'inflammation.

La différenciation entre l'anémie, ferriprive, inflammatoire et mixte sont résumé dans le **tableau 19**.

Tableau 19. Variations des marqueurs du métabolisme du fer dans les anémies ferriprive, inflammatoire et mixtes (78).

	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie mixte
Paramètres hématologiques			
Hb	↓↓	↓	↓
VGM	↓	N ou ↓	↓
CCMH	↓	N ou ↓	N ou ↓
Réticulocytes	↓	↓	↓
CHr	↓	↑	↓
Marqueurs du bilan martial			
Fer sérique	↓	↓	↓
Transferrine	↑	N ou ↓	N ou ↓ ou ↑
CST	↓↓↓	↓	↓↓
Ferritine	↓	N ou ↑	N ou ↓ ou ↑
RsTf	↑	N	↑
Marqueurs inflammatoires			
VS			
CRP	N	↑	↑
Fibrinogène			

4. Anémie par défaut de synthèse de l'Hb

4.1. Par défaut de synthèse de globine ou hémoglobinopathie

Les hémoglobinopathies sont des anomalies congénitales altérant les gènes codants des chaînes de globines. Ils conduisent par la suite à des Hb anormales.

Ils peuvent affecter la synthèse de l'Hb d'une façon qualitative ou bien quantitative (83).

Il a été estimé qu'environ 5% de la population mondiale sont porteurs des anomalies de l'Hb. En outre, les hémoglobinopathies affectent environ 370 000 nouveau-nés chaque année (60).

4.1.1. Les thalassémies

Les anomalies de la biosynthèse d'une ou de plusieurs chaînes de globines provoquent le syndrome thalassémiques. Elles figurent parmi les maladies génétiques les plus répandues dans le monde (84).

Elle ne résulte donc d'une anomalie du métabolisme du fer, mais peut avoir une présentation hématologique proche de l'anémie ferriprive.

Physiopathologiquement, la diminution quantitative de la synthèse des chaînes alpha a pour conséquence une diminution de l'élaboration de l'hémoglobine, d'où la microcytose.

Selon la chaîne de globine affectée, il existe :

- Les **α -thalassémie** : correspondent à une anomalie génétique à transmission autosomiale. Elle se caractérise par l'absence ou la diminution de la synthèse de la chaîne α globine. Les formes et la sévérité de la maladie sont différentes : α -thalassémie silencieuse et mineure ; intermédiaire (ou hémoglobinoses H) et hydrops fœtal (mort in utero) (59).
- Les **β -thalassémie** : sont le résultat de mutations ou de délétions survenant dans le gène adulte de β -globine qui conduisent soit à une diminution (β^+) soit à une absence (β^0) de synthèse des chaînes de β -globine. Il existe trois types : la β -thalassémie majeure homozygote (anémie de Cooley), intermédiaire et mineure hétérozygote (85).

Il n'y a aucune anomalie des marqueurs explorant le métabolisme du fer dans les thalassémies, en dehors des situations de surcharge martiale induite par d'éventuelles transfusions ou secondaires à des poussées d'hémolyse.

Il s'agit alors d'une exploration de l'Hb par électrophorèse des protéines (37).

NB. Profil biologique

- une anémie très microcytaire hypochrome ;
- régénérative ;
- accompagnée d'une pseudopolyglobulie (85)

4.1.3. La persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale

Physiologiquement, après la naissance, la production d'hémoglobine adulte (HbA) remplace progressivement celle de l'hémoglobine fœtale (HbF). Ce dernier continue à être synthétisé durant la vie avec un taux minime.

Cette anomalie génétique est surnommée persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale ou HPFH (pour hereditary persistence of fetal hemoglobin) est causée par des délétions dans la région des gènes adultes δ et β ($\delta\beta$ thalassémies).

4.1.3. Les hémoglobine C et E

Dans les hémoglobinoses E et C, la diminution de synthèse des chaînes β -globines et la formation d'Hb instable sont responsables d'une hémolyse discrète et d'une microcytose (86).

L'hémoglobine C est caractérisée par un remplacement du sixième acide aminé, acide glutamique, par la lysine de la chaîne β .

Les patients homozygotes pour cette mutation présentent généralement une anémie légère à modérée, associée à une fréquente splénomégalie. Le risque de lithiase biliaire et de déficit en folates est augmenté en raison de la chronicité de l'hémolyse (87).

4.2. Défaut de synthèse de l'hème

▪ Les anémie sidéroblastiques

Elle est définie par la présence des sidéroblastes en couronne dans la moelle osseuse. Les troubles de synthèse de la protoporphyrine, le précurseur direct de l'hème, provoquent une anomalie d'incorporation du fer. Elle est mise en évidence par la coloration de Perls.

Elle peut être congénitale ou acquise (88).

4.2.1. Les anémies sidéroblastiques congénitales

Ce sont des anomalies de la synthèse d'hème ou de l'assemblage des centres Fe-S. La forme la plus fréquente de CSA est une forme liée à l'X, due à des mutations des gènes ALAS2. Ce gène est de transmission autosomale récessive et code pour un transporteur de glycine mitochondriale et ses mutations sont responsables d'une forme sévère d'anémie sidéroblastique transfusion dépendante (54) (26).

4.2.2. Les anémies sidéroblastiques acquises

Ils font partie des myélodysplasies qui peuvent être secondaires à des toxiques comme : l'isoniaside...

Les anémies sidéroblastiques rentrent dans la catégorie des iron-loading anemia et s'accompagnent d'une surcharge en fer sévère, en dehors de toute transfusion (54). (sidérémie et la ferritinémie sont élevés).

4.3. Syndrome myélodysplasique

Les syndromes myélodysplasiques (SDM) représentent un groupe hétérogène d'hémopathies qui traduisent une atteinte clonale de la cellule-souche hématopoïétique se traduisant par une hématopoïèse inefficace et un risque augmenté de transformation en leucémie aiguë. L'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS) est définie par une anémie,

l'absence de blastes circulants et moins de 5 % de blastes médullaires et une dysérythropoïèse médullaire isolée caractérisée par plus de 15 % de sidéroblastes en couronne mis en évidence par la coloration de Perls.

5. Autres classes

5.1. Atransferrinémie ou hypotansferrinémie :

Maladie à transmission autosomiale récessive. Elle se caractérise par un déficit en Tf. L'anémie microcytaire est due à un défaut d'apport du fer lié à la Tf aux érythroblastes.

En absence de transferrine, les précurseurs érythroïdes ne sont pas approvisionnés en fer, ce qui entraîne une anémie sévère qui s'accompagne le plus souvent d'une surcharge en fer massive dans les tissus non hématopoïétiques. Cette surcharge s'explique par une absorption intestinale accrue de fer pour compenser l'anémie et une accumulation du fer non lié à la transferrine, appelé NTBI (pour Non Transferrin Bound Iron), un fer extrêmement toxique et réactif dans les organes (89).

5.2. Acéruloplasmine congénitale :

Maladie à transmission autosomiale récessive. La céruloplasmine oxyde le fer exporté par les cellules sur Apotransferrine (voir **tableau VI**) (29). Son absence provoque une diminution du fer sérique et augmentation de la ferritine.

5.3. L'intoxication au plomb ou le saturnisme :

Le Pb est toxique cumulatif, qui provoque à long terme des effets sur l'ensemble de l'organisme. Il freine la synthèse de l'Hb **fig 16**.

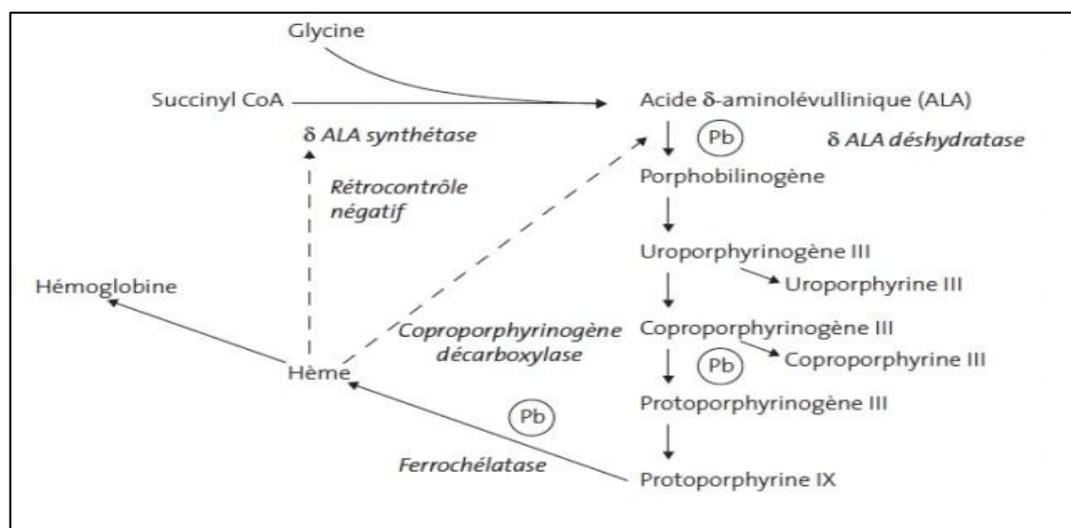


Figure 17. Inhibition de la biosynthèse de l'hème par le Pb (90).

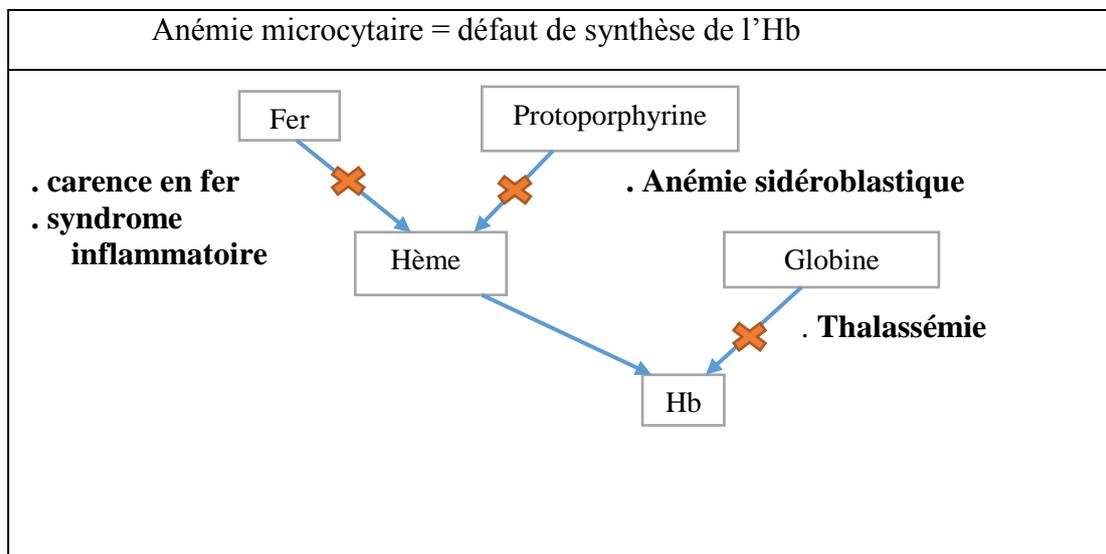
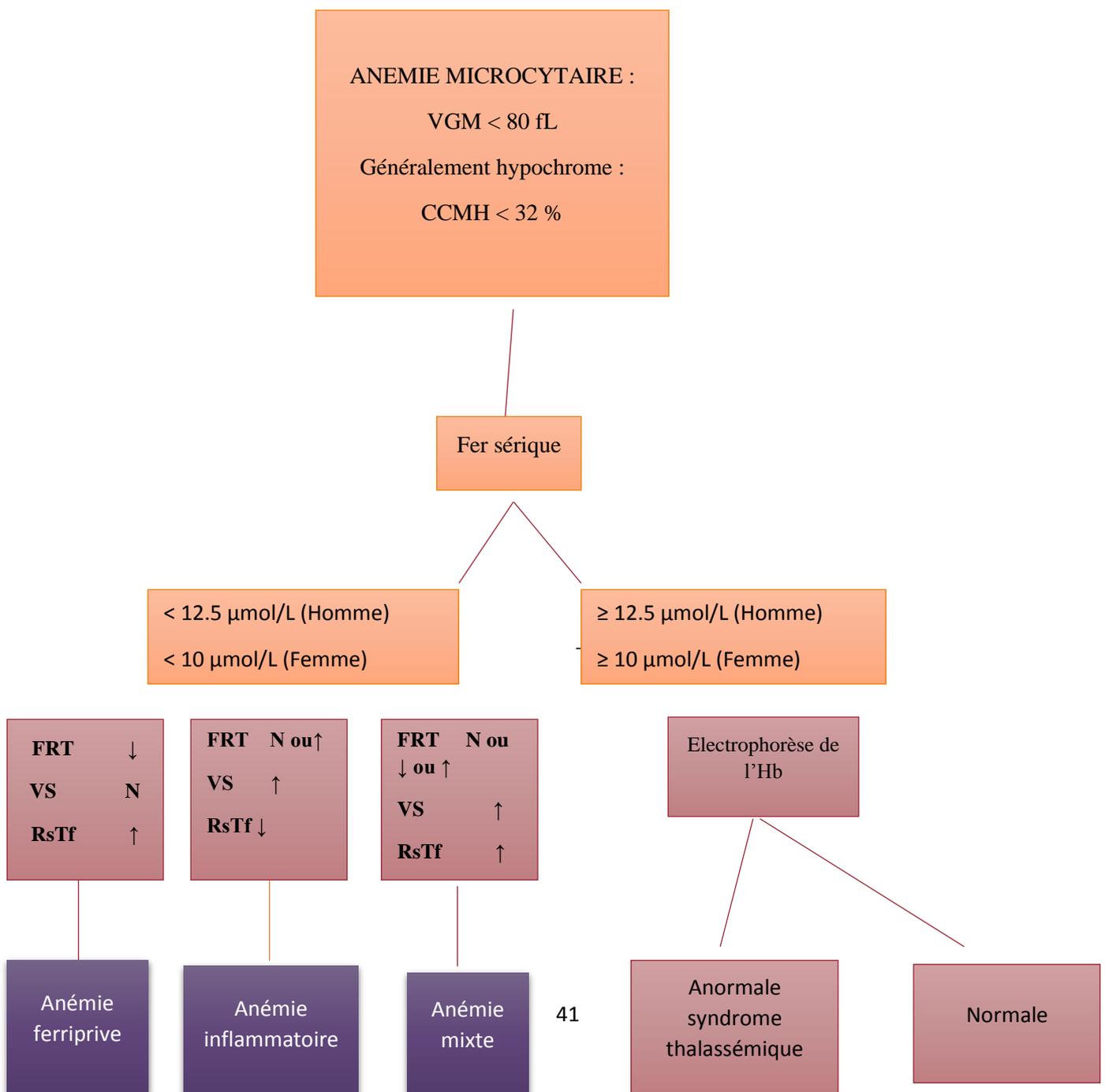
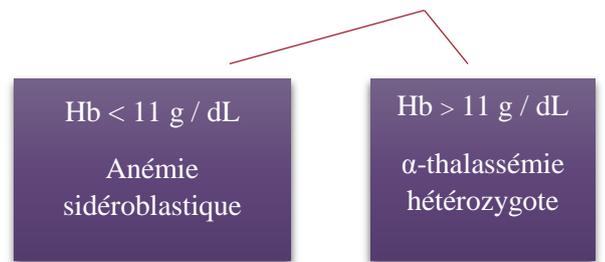


Figure 18. Récapitulation des étiologies d'anémies microcytaire

(66).

Arbre décisionnelle devant une anémie microcytaire (91).





ETUDE PRATIQUE

I. Principes de réalisation de l'étude

1. Objectifs

1.1. Objectif principal

- Caractériser les anémies microcytaires en milieu hospitalier.

1.2. Objectifs secondaires

- Déterminer la fréquence des anémies microcytaires chez les hospitalisés.
- Décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques de notre population.

2. Type d'étude

Etude prospective qui s'étale entre 23/07/2017 et 10/08/2017 au niveau du laboratoire d'hémobiologie et banque de sang (LHBS) du CHU Tlemcen.

Nous avons inclus 70 patients ayant une anémie microcytaire provenant essentiellement de 13 services médicaux et chirurgicaux (en dehors de l'hématologie clinique):

Cardiologie, Néphrologie, Gastro-entérologie, Médecine Interne, Neurologie médicales,

Maladies Infectieuses, Ophtalmologie, Pneumophtisiologie, Oto-Rhino-Laryngologie,
Orthopédie-Traumatologie et chirurgie générale.

PATIENTS

ET

METHODES

II. Patients, matériel et méthodes

1. Patients

Cette étude a ciblé 70 patients adultes, des deux sexes, âgés de 17 ans et plus, hospitalisés au sein des différents services, durant les 3 semaines de recrutement, et qui possèdent une anémie microcytaire.

Critères de sélection des patients

1.1. Critères d'inclusion

- Patients hospitalisés, au sein du CHU Tlemcen, durant la période d'étude
- Agés de 17 ans et plus (adultes et patients âgés).
- Des deux sexes.
- Présentant une anémie microcytaire pendant leur séjour à l'hôpital

1.2. Critères de non inclusion

- Les patients récemment transfusés (au cours des 4 derniers mois).
- Les patients sous traitement martial plus de 2 semaines.
- Les patients donneurs de sang dans les derniers mois.

1.3. Critères d'exclusion

- Les enfants.
- Les femmes enceintes ou en post-partum.

2. Matériel

2.1. Appareils

2.1.1. Coulter hématologique de NFS ADVIA® 2120i

- C'est un autolyseur d'hématologie cellulaire destiné aux laboratoires dont le volume d'analyse est moyen ou élevé **fig 19** (91).

- Il peut exécuter 5 types d'analyses sanguines :
 - Numération complète (érythrocytes, leucocytes, plaquettes)
 - Numération/formule (avec différenciation des leucocytes)
 - Numération/formule/réticulocytes
 - Numération/réticulocytes
 - Réticulocytes seuls
- Trois modes d'aspiration de l'échantillon sont disponibles :
 - Automatique en rack (15 racks universels de 10 tubes)
 - Manuelle en tube fermé (pour les prélèvements urgents ou à risque)
 - Manuelle en tube ouvert (pour les prélèvements de faible volume)
- Il a la particularité d'utiliser un double principe, la cytochimie en flux et l'analyse de la densité nucléaire pour distinguer les populations leucocytaires.
- Son principe de fonctionnement est la cytométrie en flux qui utilise la diffraction lumineuse sous deux angles, la lyse différentielle des leucocytes et la coloration de la myéloperoxydase pour caractériser les cellules.
- L'appareil utilise 5 canaux d'analyse :
 - Canal d'Hb,
 - Erythrocytes et plaquettes,
 - Peroxydase,
 - Densité nucléaire,
 - Réticulocytes.



Figure 19. Automate ADVIA® 2120i (92).

2.1.2. Coulter du dosage de FRT ADVIA® Centaur CP Immunoassay System

- C'est un automate d'immunoanalyse à cadence élevée et à volume moyen d'activité **fig. 20**
- Il possède un large menu de test :
 - Anémie / métabolisme de fer (ferritine ; folates ; vitamine B12 ...)
 - Métabolisme osseux (vitamine D)
 - Marqueurs pathologiques (cardiaques, diabètes...)
 - Médicaments immunosuppresseurs
 - Endocrine de la reproduction
- Son principe de fonctionnement est la chimiluminescence qui est basée sur la technologie des esters d'acridinium.



Figure 20. Automate ADVIA® Centaur CP Immunoassay System (93)

2.1.3. Coulter du dosage du fibrinogène STA Compact Max®

- C'est un analyseur clinique entièrement automatique conçu pour effectuer des tests sur les plasmas humains **fig. 21** (94).
- Les résultats obtenus facilitent le diagnostic de la coagulation ou dans le suivi de la thérapie anticoagulante.
- Il est constitué des composants suivants :
 - Une cuvette qui contient l'échantillon du patient et tout réactif nécessaire
 - Une bille métallique située dans la cuvette, qui est amenée à osciller pour mesurer la coagulation
 - Trois aiguilles pour l'aspirer et la distribution de l'échantillon et les réactifs du patient dans la cuvette
 - Détection d'amplitude d'oscillation d'une bille métallique par la méthode chronométrique
 - Source lumineuse et capteur pour transmettre la lumière échantillon et réactifs
 - Logiciel qui effectue la mesure et la détermination du test
- Son principe de fonctionnement est basé sur 2 méthodes :
 - Principe de mesure de chronométrie : il mesure les variations de l'oscillation de la bille à travers des capteurs inductifs.

- Principe de mesure de photométrie : est basée sur l'absorbance (densité optique) de lumière monochromatique traversant la cuvette en tant que chromogène la réaction a lieu.
- Il dose : TP ; TCA ; Fg ; temps de thrombine ; anti-Xa ; D-Dimère...

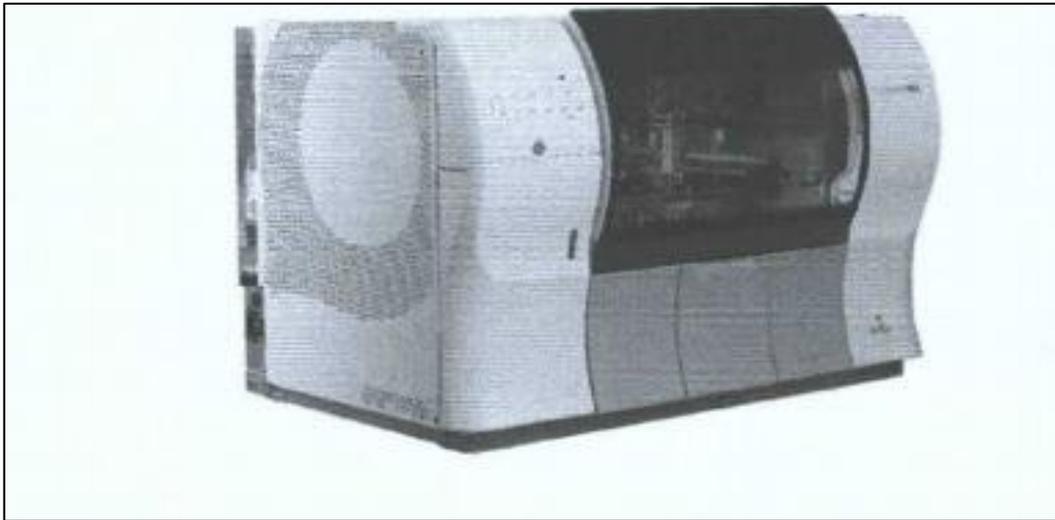
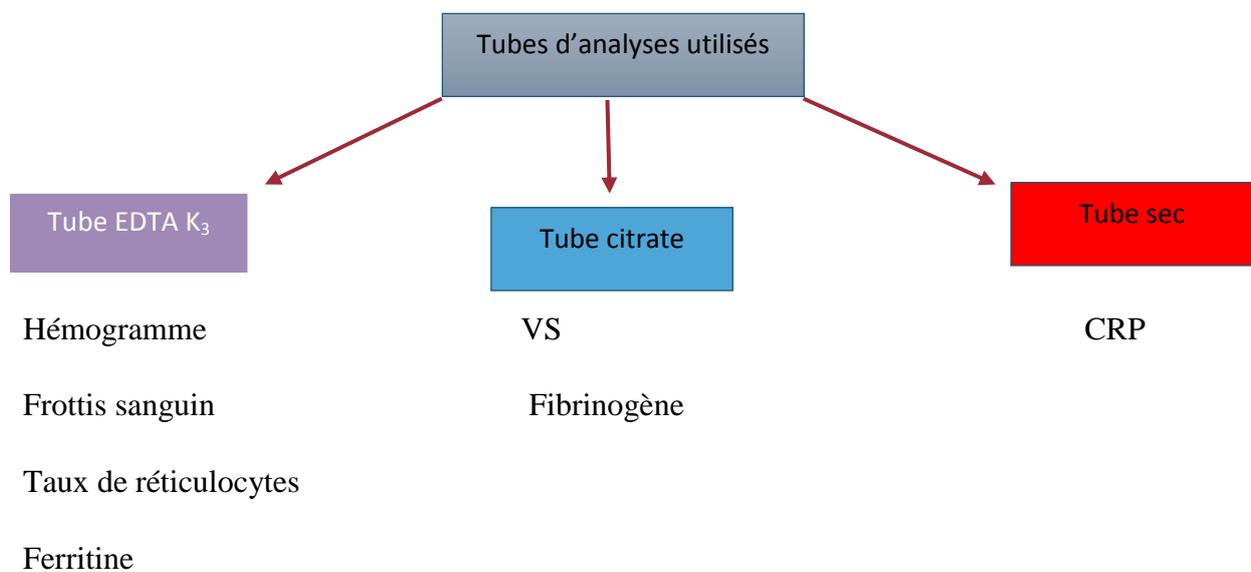


Figure 21. Automate STA Compact Max® (94)

2.1.4. Autres

- Centrifugeuse pour la récupération du sérum ou plasma (selon le tube d'analyse et le test utilisé)
- Bain marie
- Microscope optique
- Tube d'analyse :



- Pipettes, congélateurs, gants

2.2. Documents utilisés

2.2.1. Documents médicaux

- Questionnaire destinés aux patients (Annexe I).
- Dossier médical qui nous a servis à compléter nos informations notamment les ATCD médico-chirurgicaux.
- Les résultats des patients :
 - Résultats hématologiques (NFS, TR, FSP)
 - Résultats du bilan inflammatoire (VS, CRP, Fg)
 - Résultats de la ferritinémie

2.2.2. Documents informatiques

- Logiciel Microsoft Office Word v.2013
- Logiciel Microsoft Office Excel v.2013
- Logiciel de traitement des données statistiques IBM-SPSS v.21

3. Méthodes

3.1. Collecte des prélèvements et des données

Tous les patients hospitalisés étaient sélectionnés, au niveau du laboratoire d'hémodiagnostic, à partir de leur NFS révélant une anémie microcytaire.

Les sujets inclus ont été informés du protocole de l'étude et un consentement oral, libre et éclairé a été obtenu de leur part afin d'y participer.

Un questionnaire clair suivi d'un prélèvement sanguin ont été effectués pour nos patients.

Les dossiers médicaux sont ensuite consultés dans le but de compléter le questionnaire.

Après chaque patient a bénéficié des examens biologiques : NFS, FSP, taux de réticulocytes, VS, dosage du fibrinogène, la CRP et de la ferritine.

3.2. Techniques

3.2.1. Hémogramme

C'est une étude quantitative et qualitative des différents éléments figurés de sang (GR ; GB ; PLQ). Il mesure également les paramètres et les indices liés à ces éléments (Hb ; VGM, TGMH, CCMH, IDR, CHr...).

Le prélèvement est réalisé à partir du sang veineux, en général au pli du coude sur tube qui contient un anticoagulant EDTA K₃ (acide éthylène diamine tétra-acétique anticoagulant est pulvérisé à sec sur toute la paroi interne du tube. La concentration est de 1.2 à 2 mg d'EDTA/ 1 ml du sang) (95).

C'est un examen automatisé à base de la cytométrie en flux, réalisé par l'automate **ADVIA® 2120i** (65) qui consiste à analyser les signaux optiques émis par une particule coupant le faisceau lumineux d'un laser. Les signaux séparés par des filtres optiques sont collectés par des photomultiplicateurs, amplifiés, numérisés, traités et stockés par un ordinateur. Ce procédé d'analyse « cellule par cellule » est multiparamétrique et peut s'effectuer à la vitesse de plusieurs milliers d'événements par seconde (96).

Tableau 20. Les intervalles de normalités des paramètres utilisés de NFS (31) (65).

Paramètres de NFS	Intervalle de normalité
Nombre des GR (T/ L)	4.2 - 6.1
Taux d'hémoglobine (g / dL)	12 – 18
Hématocrite (%)	31 – 52
VGM ou MCV (fL)	80 – 99
TCMH ou MCH (pg)	27 – 32
CCMH ou MCHC (g / dL)	32 – 36
IDR ou RDW (%)	11 - 16
Nombre de GB (G / L)	4 – 10
Nombre de PLQ (G / L)	150 - 400

3.2.2. Frottis de Sang Périphérique

Le frottis sanguin doit être réalisé devant toute anomalie quantitative ou qualitative de la NFS détectée par l'automate. La réalisation d'un FSP permet l'étude morphologique des éléments figurés du sang, et déterminer s'il y a anomalies quantitative ou qualitative des cellules : de l'aspect, du nombre des inclusions cytoplasmiques, ...

Elle comporte 5 grandes étapes :

- Etalement : de la goutte de sang sur une lame de verre **fig. 22**
- Coloration et fixation : par le réactif **May-Grünwald (pur)**
- Deuxième coloration : avec **le Giemsa dilué** (au 1/10)
- Séchage a l'air libre
- Lecture sur microscope optique (grossissement *10 puis *100 à l'aide d'huile d'immersion).

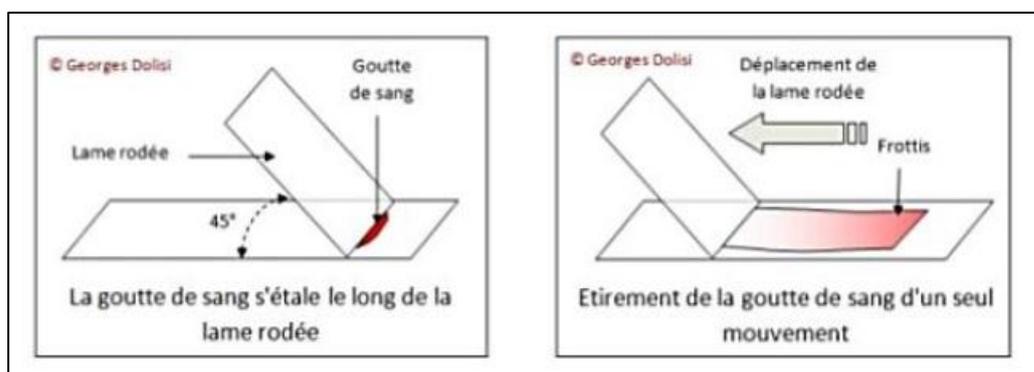


Figure 22. Réalisation d'un FSP (97).

3.2.3. Taux de réticulocytes

Le taux de réticulocytes est fait d'une façon automatisée (l'automate **ADVIA® 2120i**).

Après une sphérisation isovolumétrique, un colorant cationique des acides nucléiques (l'oxazine 750) est ajouté à l'échantillon. Puis un volume de la dilution réactionnelle est acheminé vers la cuve de mesure où les caractéristiques de diffraction selon un petit angle ainsi que l'absorbance de chaque cellule sont mesurées.

Les réticulocytes peuvent alors être distingués des érythrocytes grâce à leurs absorbances plus élevées (ils sont colorés car plus riches en ARN).

Un cytogramme volume/concentration en hémoglobine des réticulocytes est généré.

Tableau 21. Valeurs normales de taux de réticulocytes et CHr (65)

Taux de réticulocytes	(10⁹/L)	22 – 139
CHr (pg)		25 - 30

La méthode manuelle : utilise un colorant le bleu de Crésyl brillant afin de mettre en évidence l'ARN ribosomal réticulocyttaire. Elle comporte les étapes suivantes (98) :

- Sur tube EDTA, mélanger volume à volume le sang à tester et le colorant le bleu de Crésyl brillant.
- Laisser incuber durant 10 minutes à 37°C sur un bain marie.
- Réaliser un frottis mince puis le sécher rapidement.
- Observer au grossissement 100. Dénombrer dans plusieurs champs toutes les hématies colorées en bleu vert puis distinguer les réticulocytes présentant des grains et/ou des filaments violet noir.
- Calculer le pourcentage. Exprimer cette valeur en G/L grâce à la numération des hématies.

< 120G/L : anémie aregénérative

>120G/L : anémie regénérative

3.2.4. Bilan inflammatoire

- **La vitesse de sédimentation (VS) :** c'est un examen qui consiste à laisser sédimenter les hématies dans un tube vertical gradué.

On mesure la distance parcourue pendant 1 heure (parfois également 2 heures).

La méthode de référence est la méthode de Westergren,

Les prélèvements sanguins (2 ml) sont effectués de préférence le matin à jeun, et récupérés sur tube à citrate de sodium (tube qui contient une solution de citrate de sodium tamponnée 0.109 M : 3.2% selon les exigences de l'OMS (95)).

Le sang est ensuite aspiré dans le tube de Westergren, jusqu'à la graduation 0 à l'aide d'une poire.

Le tube est ensuite fixé au support, bien verticalement.

Il est laissé ainsi pendant une heure, en évitant les chocs et les vibrations

Après une heure, noter en millimètres, la hauteur du plasma surnageant, à partir de la graduation 0 (97)**fig. 23**

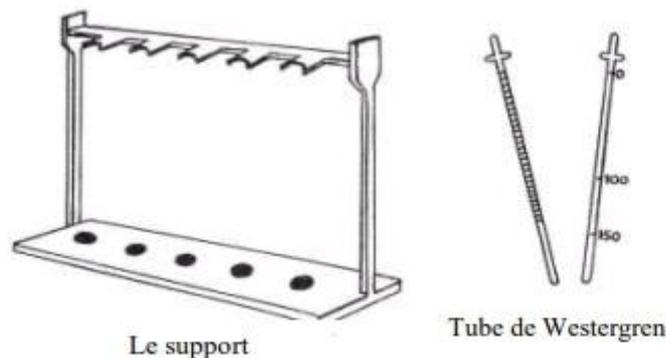


Figure 23. Matériels de mesure de la vitesse de sédimentation (70).

- **La protéine C-réactive (CRP) :** c'est une technique d'agglutination qui permet de détecter la qualité et la semi-quantité de la protéine de l'inflammation CRP (une protéine de la phase aigüe de l'inflammation) dans le sérum humain **fig. 24**

Les tubes d'analyse sont les tubes secs (sans anticoagulant car le CRP se trouve au niveau de sérum).

La CRP est dosé par technique d'immunoprécipitation.

Les particules de latex recouvertes d'anticorps anti-CRP humaine sont agglutinées par les molécules de CRP présentes dans l'échantillon prélevé (99). L'intérêt du dosage de la CRP réside dans les variations rapides de concentrations, de grande amplitude, en parallèle avec le phénomène pathologique responsable de l'inflammation.

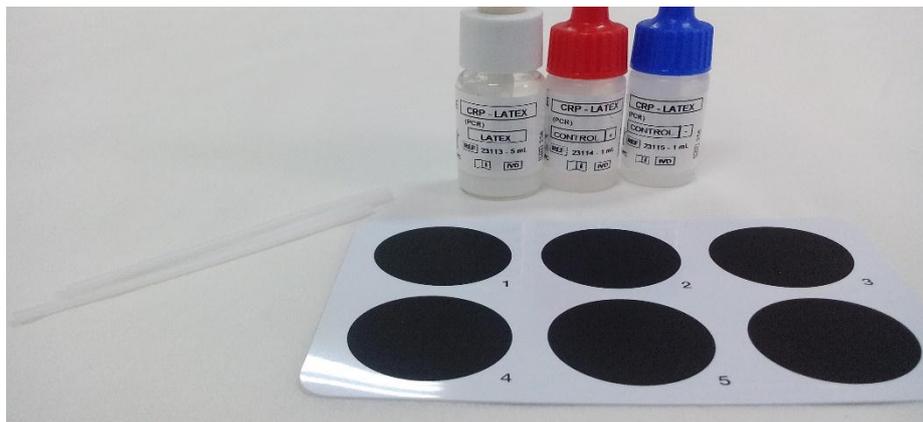


Figure 24. Plaque de CRP-Latex et les réactifs de l'analyse semi-quantitative du CRP

Une prise d'essai de l'échantillon est ajoutée au réactif R1 (tampon) sur la plaque CRP-Latex (Particules de latex chargées d'anticorps monoclonaux anti-CRP humain). Laisser incuber.

Un taux de CRP supérieur aux normes provoque la formation d'un complexe Ac-Ag présenté par une agglutination apprécié à l'œil nu.

Pour savoir le taux de la CRP des dilutions sont faites

- **Le fibrinogène :** il est dosé à l'aide de l'automate **STA Compact Max®** par méthode chromométrique.

En présence d'un excès de thrombine, le temps de coagulation d'un plasma dans les conditions adéquates, est proportionnel à la concentration en Fg.

Le plasma à doser est récupéré à partir d'une centrifugation à forte vitesse (3500 t/min pendant 15 min) d'un sang prélevé sur tube contenant le citrate de sodium (4mL). (94).

Le taux normal est **2 – 4 (g/L)** dont il augmente en cas d'inflammation (94).

3.2.5. Dosage de la ferritinémie

- Le dosage de la FRT s'effectue par l'automate **ADVIA® Centaur CP Immunoassay System** par la technique de chimiluminescence.
- Les prélèvements du sang veineux sont récupérés sur tube EDTA K₃.
- Le sang est ensuite centrifugé pendant 10 mn.
- Le plasma est isolé du culot à l'aide d'une micropipette.
- Les tests de calibration de l'appareil sont faits à ce moment-là.
- La chimiluminescence est une réaction chimique qui émet de l'énergie sous forme de lumière. Quand elle est utilisée dans la technologie des immunodosages, la lumière émise traduit la quantité d'analyte (FRT) présente dans l'échantillon. Les dosages utilisent l'ester d'acridinium (EA) comme marqueur chimiluminescent (car sa bonne stabilité permet une grande durée de vie des réactifs).
- Le marqueur est lié de façon covalente à un anticorps (sans altérer la capacité de l'anticorps de se lier à un antigène).
- Les particules paramagnétiques (PPM) sont des cristaux d'oxyde de fer attirés par un champ magnétique **fig. 25**

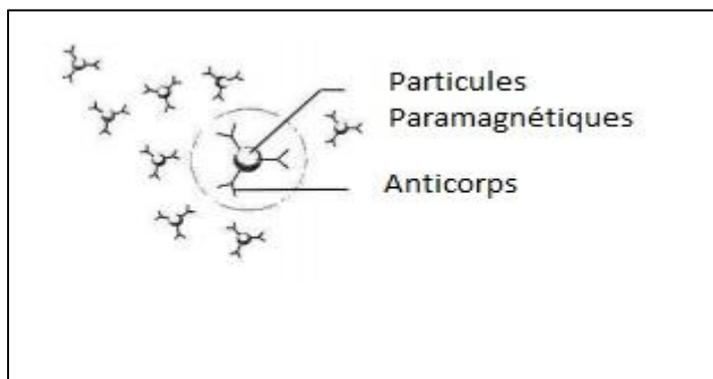


Figure 25. Formation du complexe PPM et les Ac marqué par l'ester d'acridinium (8)

- Ces particules sont tapissées (ou coatées) par des anticorps ou des antigènes et forment la Phase Solide.
- Durant l'incubation, les particules paramagnétiques présentes dans la cuvette se lient à l'antigène ou l'anticorps cible

- Lorsque la cuvette est exposée à un champ magnétique, les particules paramagnétiques et l'antigène ou l'anticorps liés aux particules paramagnétiques sont attirés vers les aimants.
- Tandis que les aimants retiennent les particules paramagnétiques, l'échantillon et le réactif non liés aux particules paramagnétiques sont éliminés par le lavage.
- L'émission de lumière est mesurée en unités relatives de lumière (RLUs). Dès que la lumière émise par l'oxydation de l'ester d'acridinium est quantifiée, le système calcule la concentration en analyte qui est le fer **fig. 26**

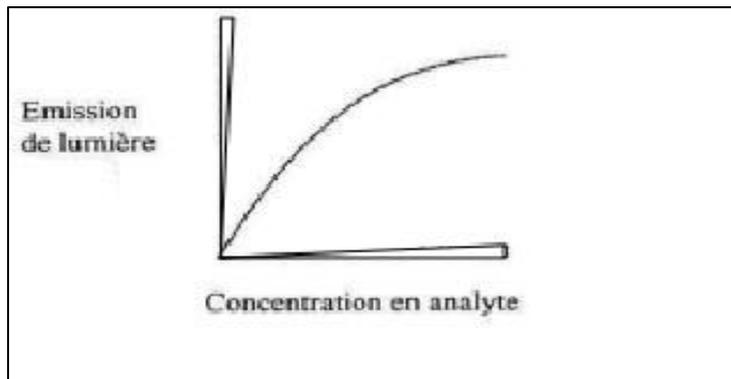


Figure 26. Taux d'émission de la lumière en fonction de la concentration de l'analyte (8)

RESULTATS

Hémogrammes des hospitalisés durant 3 semaines : 550

Au niveau LHBS

Patients présentant une anémie : 263
(48%)

Anémie normocytaire : 103
Anémie macrocytaire : 20
Ne font pas partie de notre objectif

Anémie microcytaire :
140 (53 %)

70
patients

70 exclus :

- Consentement négatif
- Don de sang récent
- Transfusion récente
- Sous traitement martial
- Détérioration de santé
- Pénurie du réactif

Analyses biologiques

NFS

FSP

Taux de
réticulocytes

VS

CRP

Fg

Anémie légère
(53%)
Hypochrome
(81,43%)

Microcytose
confirmée

Anémie
aregénérative

Elevée dans
la majorité
des cas

Positive
(55,7 %)

Elevée (49 %)

FRT

< 15 ng / dL : 22,86 %
> 200 ng / dL : 51,43 %
15 – 200 ng / dL : 25,71 %

II. Résultats

1. Résultats épidémiologiques

1.1. Fréquence des anémies en milieu hospitalier

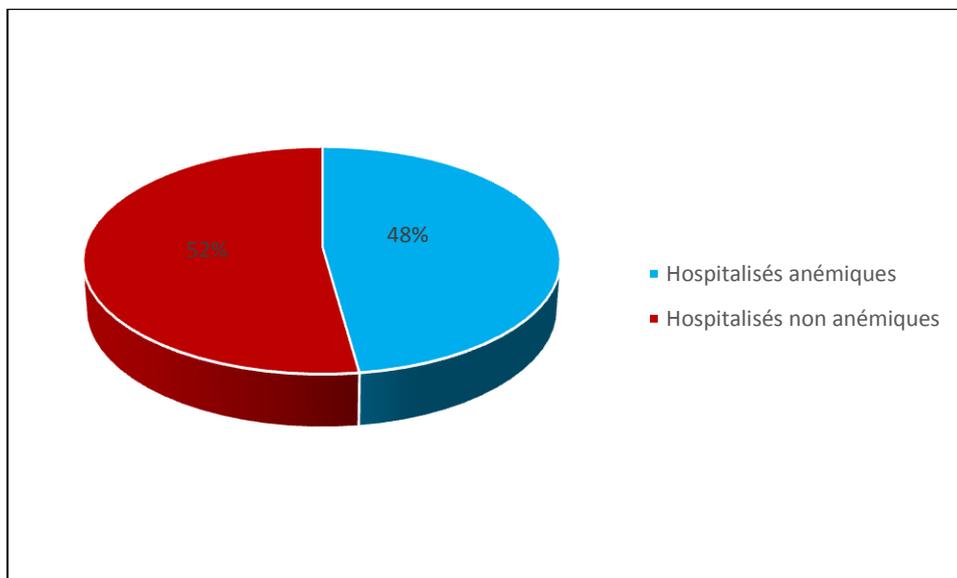


Figure 27. Répartition des patients hospitalisés anémiques par rapport aux hospitalisés non anémiques

D'après les résultats obtenus après une étude statistique d'une population constituée de 550 malades hospitalisés au sein des différents services du CHUT, on a obtenu 263 cas des malades anémiques, ce qui représente une fréquence de 48 %.

1.2. Fréquence de l'anémie microcytaire en milieu hospitalier

Tableau 22. Fréquence d'anémies selon la classification morphologique

Type d'anémies	Effectifs
Anémie normocytaire	103
Anémie microcytaire	140
Anémie macrocytaire	20
TOTAL	263

L'anémie microcytaire est prédominante en milieu hospitalier, suivie de l'anémie normocytaire, alors que l'anémie macrocytaire est la plus rare avec seulement 20 cas.

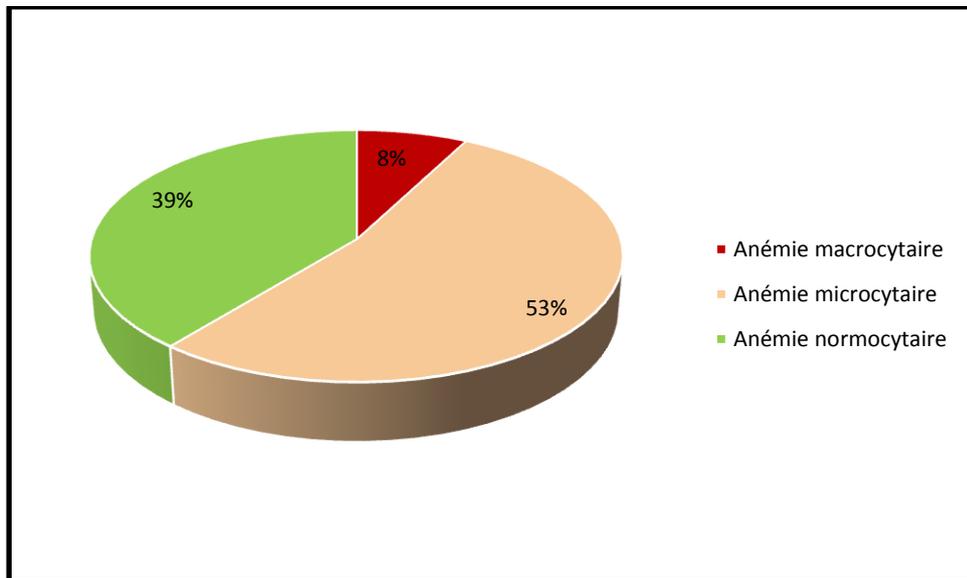


Figure 28. Répartition des patients hospitalisés anémiques selon la classification morphologie

On peut dire, donc, que les anémies microcytaire représentent le type d'anémie le plus répandu dans la population hospitalisée (53 %).

1.3. Répartition de la population selon l'âge

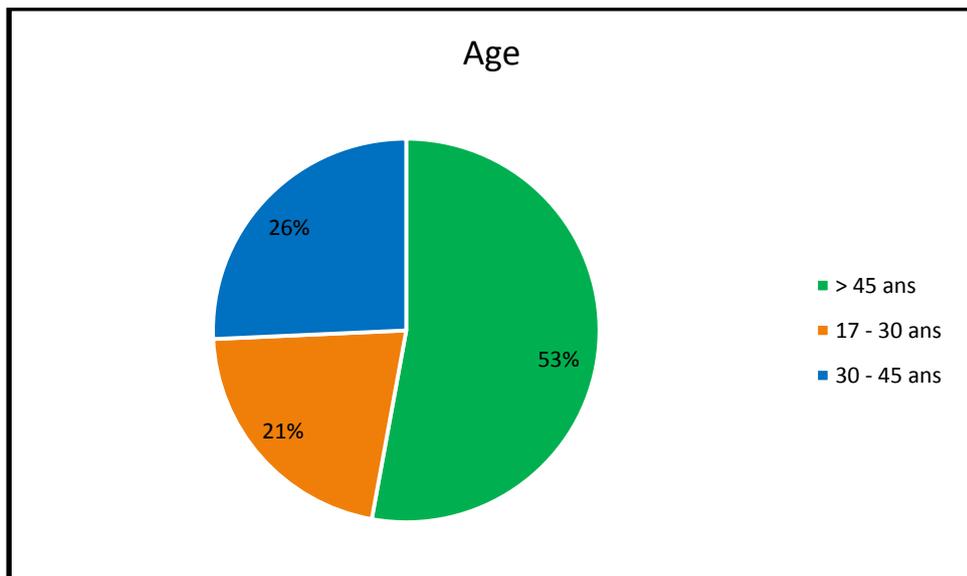


Figure 29. Répartition de la population selon la tranche d'âge

La plupart des patients recrutés ont un âge de 45 ans ou plus (53 %). Par contre la distribution des 2 autres classes de 17 à 30 et 30 à 45 ans est presque équiprobable.

Le tableau 23 fournis plus de détaille sur notre population.

Tableau 23. Répartition de la population selon l'âge

Age	[17-30] ans		[30 - 45] ans		> 45 ans		TOTAL
Sexe	M	F	M	F	M	F	-
Effectif	6	9	11	7	21	16	
	15		18		37		70
%	21 %		26 %		53 %		100 %
Age minimal	17		32		46		17
Age maximal	30		45		82		82
Age moyen	28		42		58.2		46,70
Ecart type	13.5		16.2		18.9		17.86
Sex-ratio			1.25				-

L'âge moyen de la population est de 46.70 ans \pm 17.86. L'âge minimal étant de 17 ans et l'âge maximal de 82 ans. La plupart des patients appartiennent à la classe d'âge > 45 ans. Ceci peut être expliqué par la présence des patients polythologiques ce qui persuade leur hospitalisation.

1.4. Répartition de la population selon le sexe

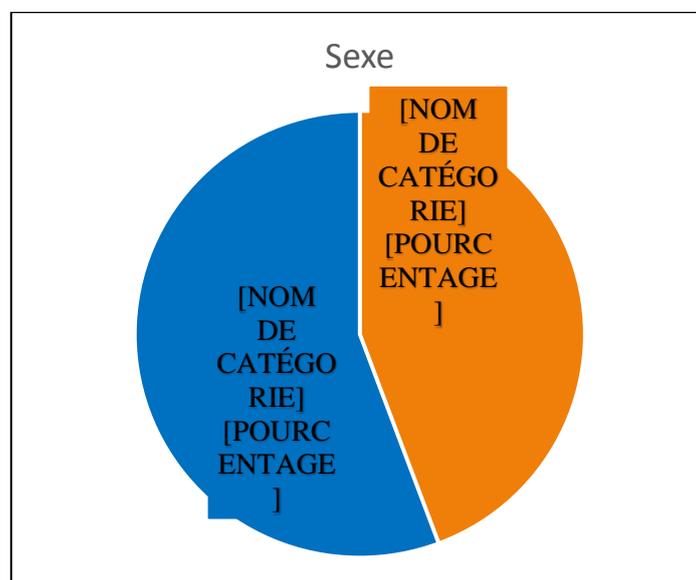


Figure 30. Répartition de la population selon le sexe

Parmi les 70 cas : 39 hommes (H) et 31 femmes (F) (Sex-ratio = 1.25) dans les différents services de l'étude, avec une prédominance masculine.

1.5. Répartition de la population selon le service d'hospitalisation

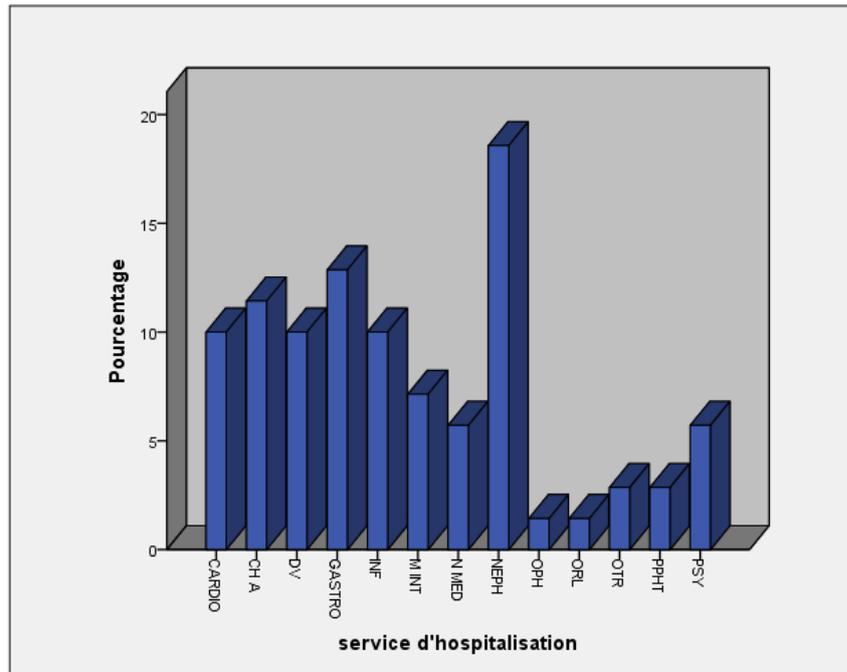


Figure 31. Répartition de la population selon les services inclus

L'étude a inclus des patients hospitalisés au niveau de 13 services médico-chirurgicaux. Le service de néphrologie présente le nombre de patient le plus élevé atteint 18.6 %, suivi par :

- Le service de gastro-entérologie (13.6 %)
- Le service de médecine interne (12.6%)
- Le service des maladies infectieuses (12.3%)
- La chirurgie dermatologie (10.3 %)
- La Cardiologie (10.02 %)
- La fréquence des autres services n'ont pas dépassé les 10 %.

2. Manifestations cliniques

2.1. Signes cliniques spécifiques

Chaque patient peut présenter un ou plusieurs signes. Nous les avons classés à partir de la moyenne de leurs présences.

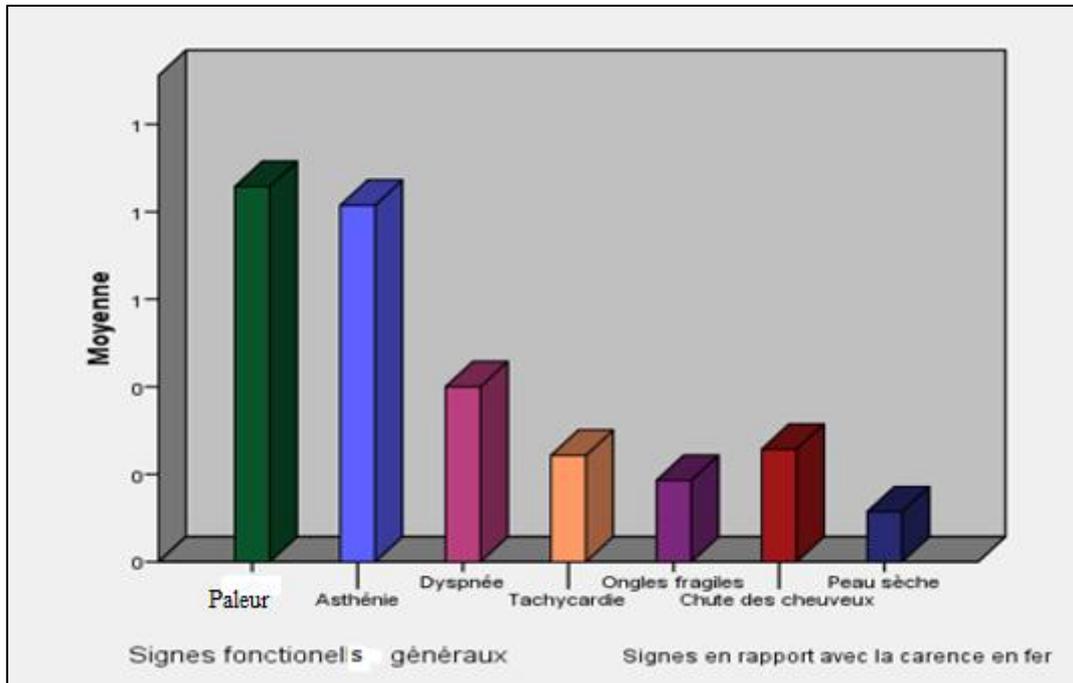


Figure 32. Signes cliniques

Il faut noter que un patient peut présenter une association de 2 signes ou plus (fonctionnels généraux et en rapport avec l'anémie microcytaire par carence en fer) :

Les signes fonctionnels généraux : pâleur et asthénie sont présentent chez 83.6 % des patients.

Les signes cliniques en rapport avec l'anémie microcytaire par carence en fer : ongles fragiles, chutes des cheveux ; peau sèche, sont présent chez 18 % des cas.

2.2. Signes cliniques non spécifiques

Les signes cliniques en rapport avec l'inflammation sont non spécifiques. Ils diffèrent selon la maladie en cause et présentés essentiellement dans le tableau suivant.

Tableau 24. Répartition des signes cliniques non spécifiques.

Les signes	%
Hyperthermie	9.7 %
Amaigrissement	60.8%
Douleurs lombaire	29.5 %
TOTAL	100

2.3. Pathologies associées

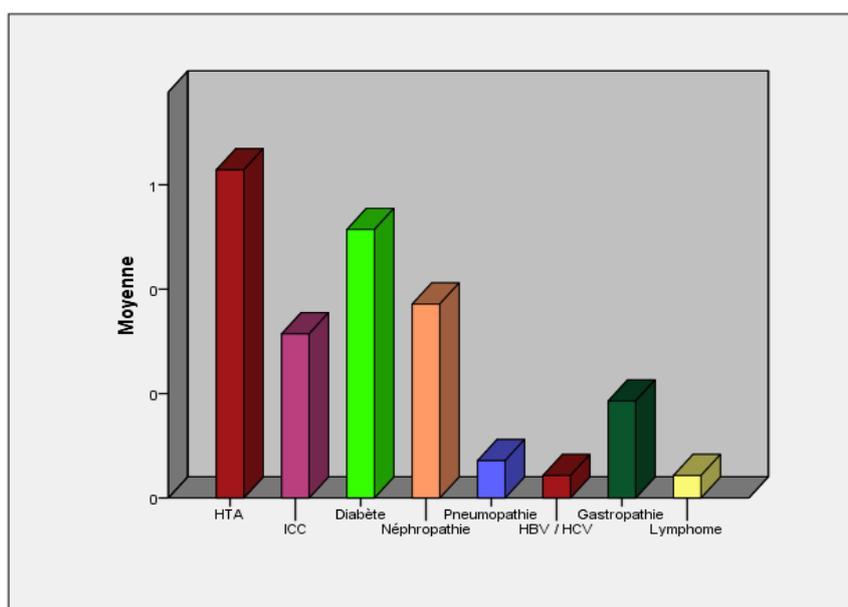


Figure 33. Répartition de la population selon les pathologies associées

Les pathologies : L4'hypertension artérielle (HTA) ; insuffisance cardiaque chronique (ICC) ; Diabètes sont associées chez nos patients qui possèdent des motifs d'hospitalisations variés autres que l'anémie ex : néphropathies (syndrome néphrotique, IRC) ; des pneumopathies (tuberculose) ; d'hépatite (HBV et HCV) ; des gastropathies (hémorragie digestive) et des lymphomes ou secondaires aux procédés de leur traitements.

3. Résultats biologiques

3.1. Répartition des anémies microcytaires selon la sévérité (taux d'Hb)

Tableau 25. Répartition selon la sévérité de l'anémie microcytaire.

Sévérité	Taux d'Hb (g / dl)	Effectif
Anémie légère	> 10	37
Anémie modérée	7 – 10	31
Anémie sévère	< 7	2
TOTAL	-	70

En général :

- l'anémie sévère est très rare en milieu hospitalier car elle est rapidement pris en charge (transfusions possibles).

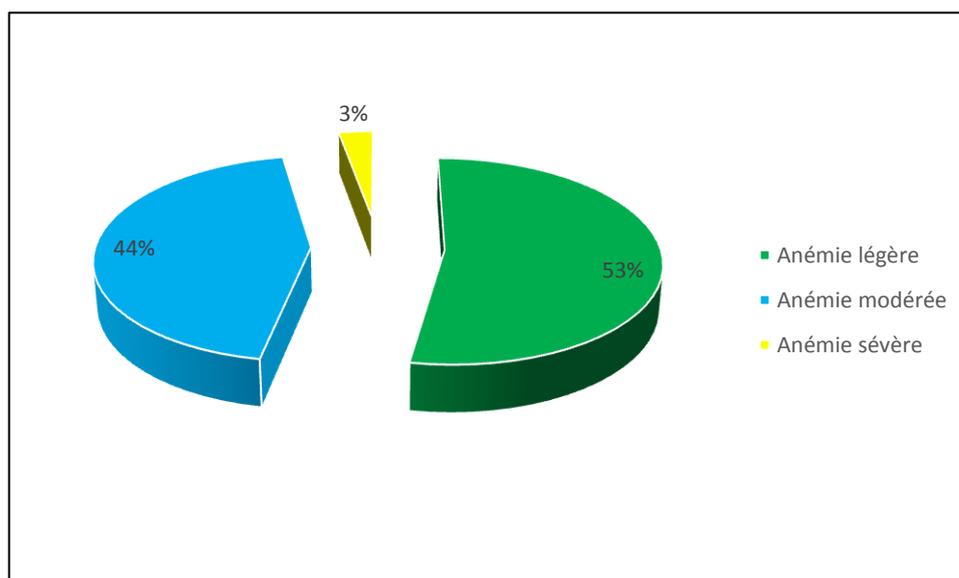


Figure 34. Répartition de la population selon la sévérité de l'anémie.

Les anémies ayant un taux d'hémoglobine entre 7 à 10g/dL représentent un taux de 53%.

3.2. Répartition des anémies selon la chromie

La distribution des malades en fonction de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TGMH) est représentée dans la figure suivante :

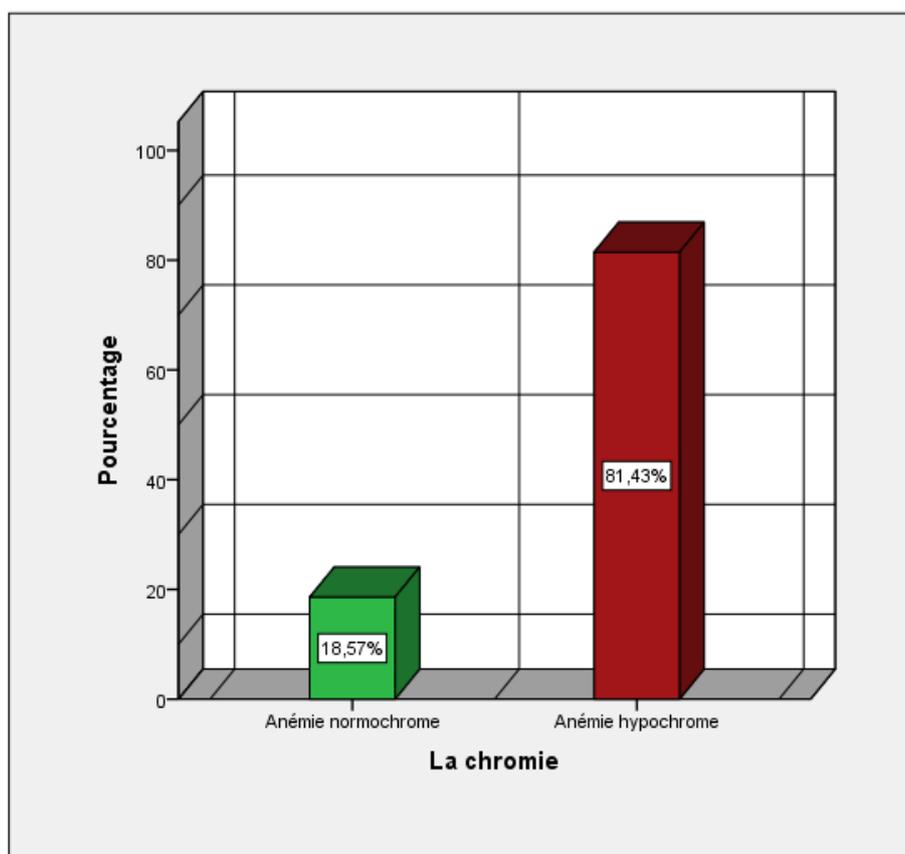


Figure 35. . Répartition de la population selon la typologie

Presque la totalité des malades sélectionnés ont une TGMH < à 27 pg (anémie hypochrome). La proportion des anémies normochrome ne dépasse pas 18.57 %.

3.3. La corrélation entre VGM / TGMH

Tableau 26. Corrélation entre le VGM et TGMH

	VGM (fL)
TGMH (pg)	0.61

Les résultats obtenus montrent que plus le taux du VGM diminue plus la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TGMH) est faible.

Cette association est démontrée par un coefficient de corrélation, de $r = 0,61$.

L'association est donc significative **fig. 26**.

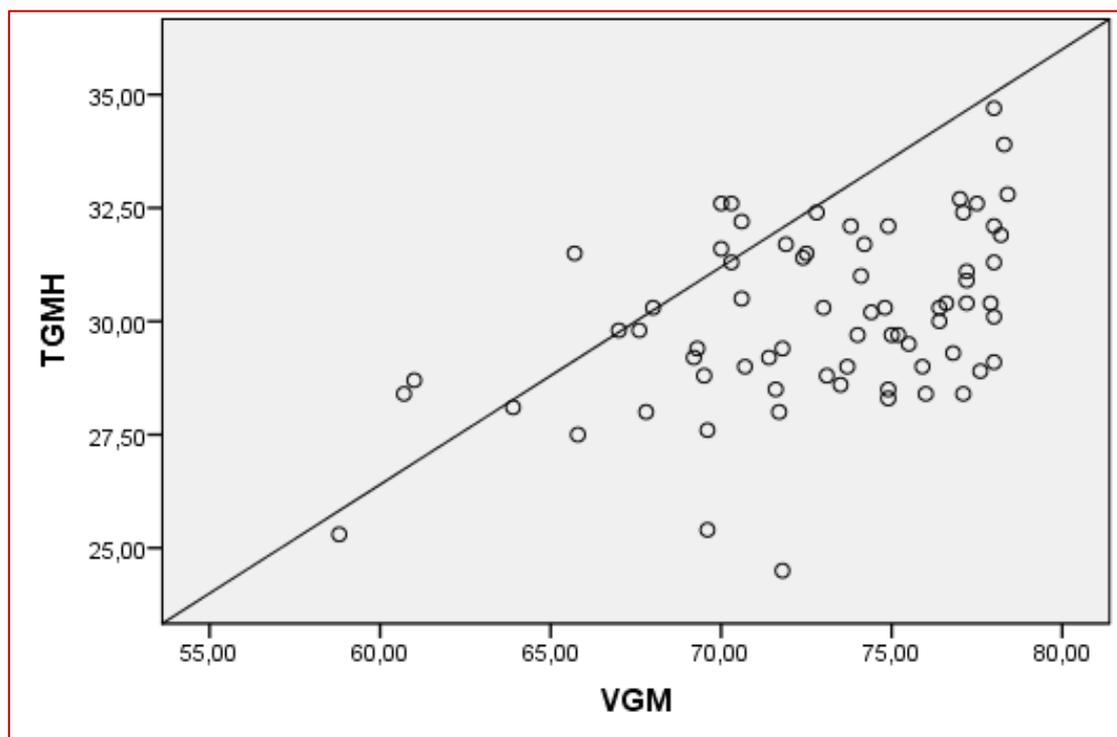


Figure 36. Etude de la corrélation entre TGMH et le VGM.

La corrélation est positive statistiquement significative ($r = 0,61$; $p < 0,001$).

3.4. Répartition de la population selon le nombre des leucocytes

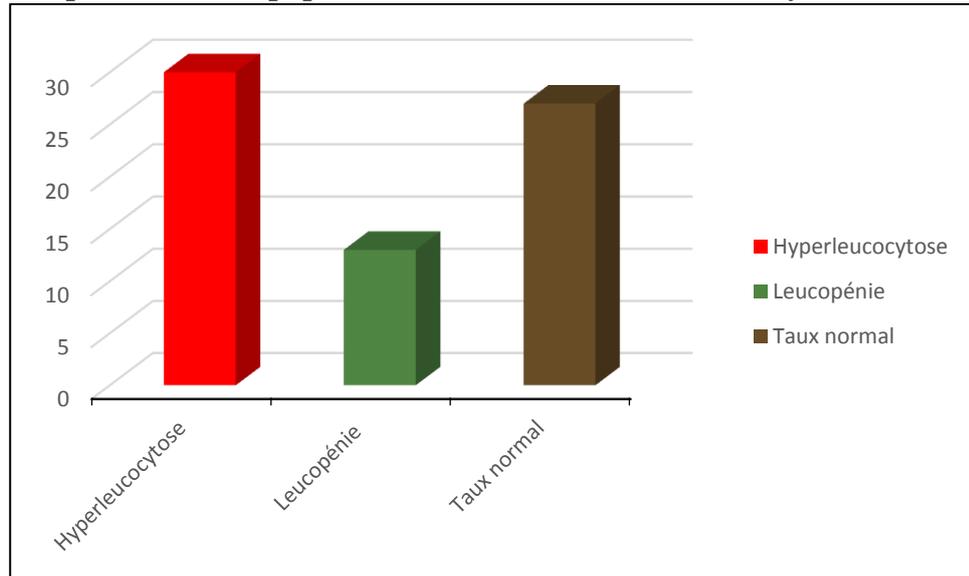


Figure 37. Répartition de la population selon le nombre des leucocytes

L'hyperleucocytose est la perturbation la plus souvent rencontrés dans les hémogrammes de nos patients (43 %), suivi par un taux normal (38 %).

Les leucopénies sont rares à rencontrer 19 % dans cette étude.

3.5. Répartition de la population selon le nombre des plaquettes

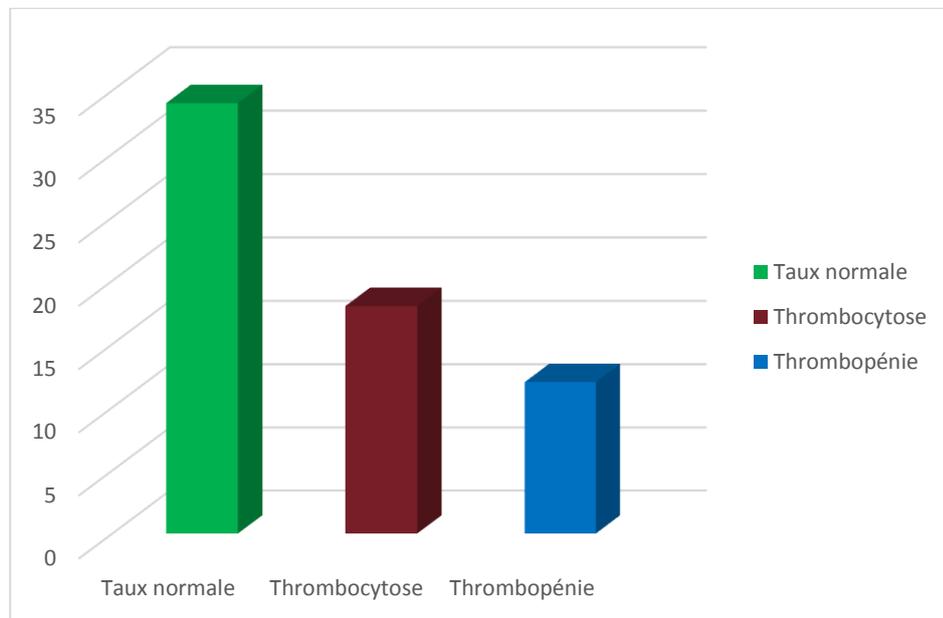


Figure 38. Répartition de la population selon le nombre des plaquettes

Sur les 70 sujets, 26% ont une thrombocytose et 21 % présentent une thrombopénie. Par contre 53 % révèlent un taux dans les normes de références.

3.6. Corrélation entre les paramètres érythrocytaires, les leucocytes et les plaquettes

Pour rechercher la relation entre les différents paramètres de l'hémogramme à l'aide de test de corrélation le tableau suivant résume les différents résultats :

Tableau 27. Corrélation entre le Hb, PLQ et les GB

Leucocytes (G / L)	
Hb (g / dL)	0.187
Plaquette	0.42

Il y a une corrélation positive entre les différents paramètres biologiques.

Elle est de $r = 0.187$ entre Hb et les leucocytes. Cela veut dire que le taux des leucocytes est influencé par celui de l'Hb **fig. 39**

La corrélation est de $r = 0.42$ entre leucocytes et plaquette **fig. 40**

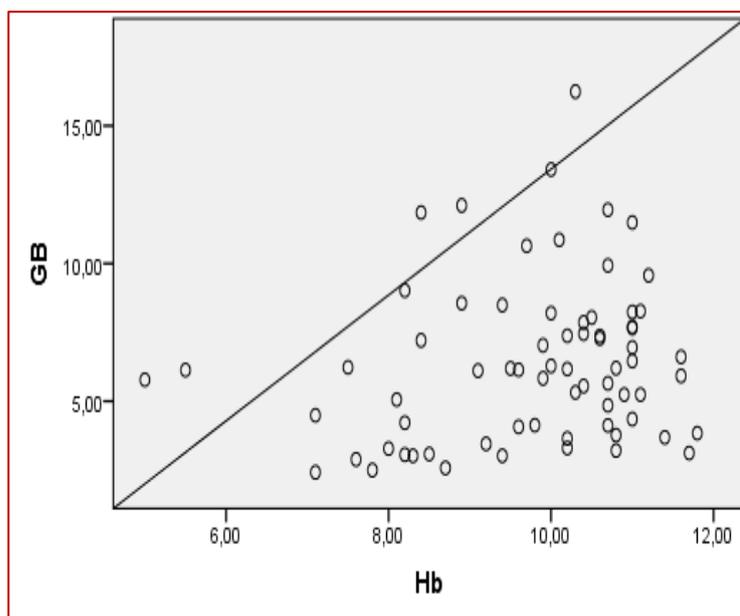


Figure 39. Etude de la corrélation entre le taux des GB et l'Hb

La corrélation est positive statistiquement significative ($r = 0,187$; $p < 0.001$).

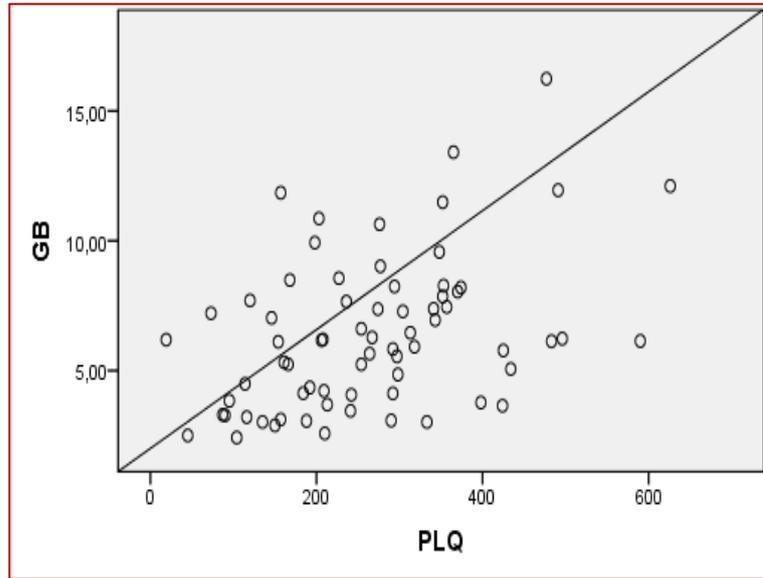


Figure 40. Etude de la corrélation entre le taux des GB et des PLQ

La corrélation est positive statistiquement significative ($r = 0,43$; $p < 0.001$).

3.7. Caractère de l'anémie (isolée ou associée)

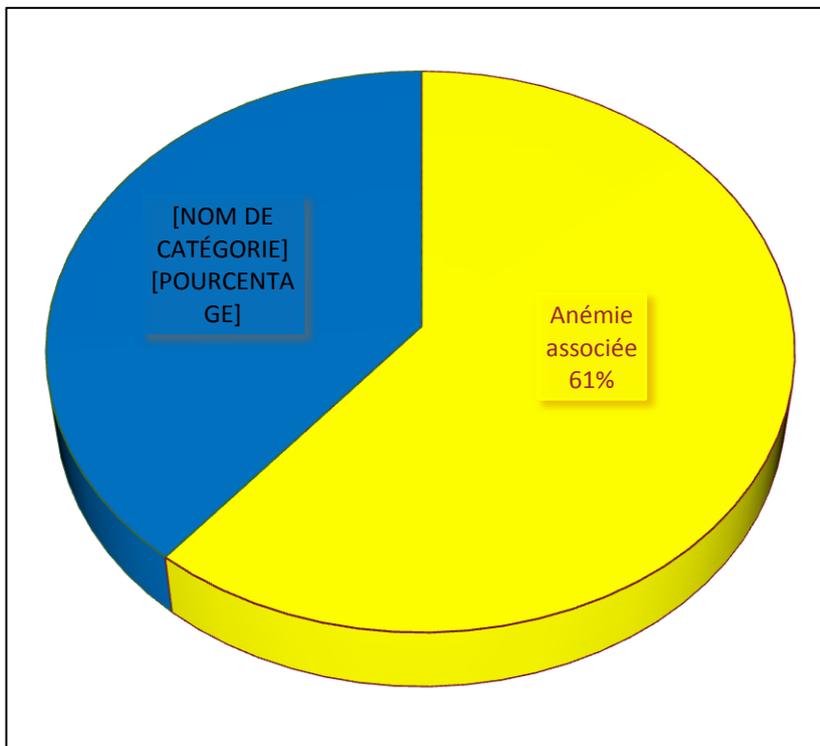


Figure 41. Répartition de la population selon le caractère de l'anémie

Les anémies sont parfois associées à des perturbations leucocytaires (hyperleucocytose et leucopénie) et thrombocytaires (thrombocytose et thrombopénie). Dans notre cas, les anémies associées présentent 61 %.

3.8. Répartition de la population selon le taux de l'IDR

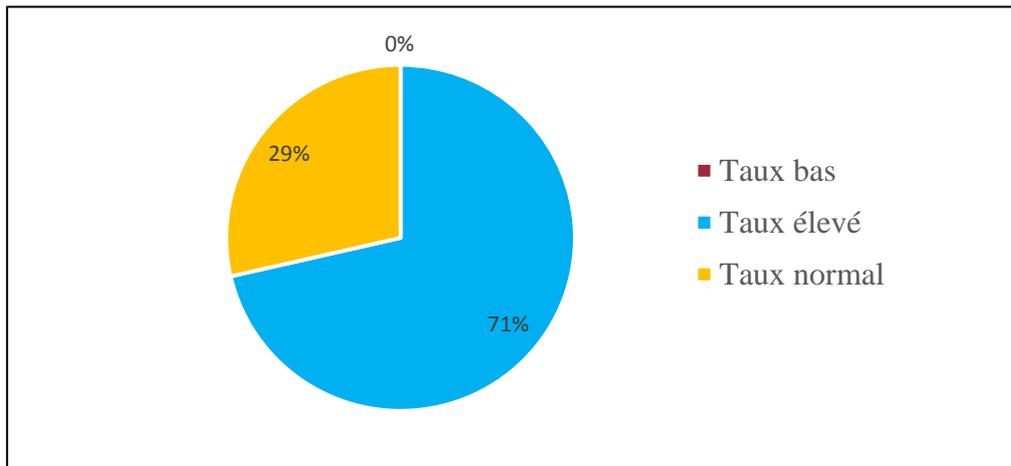


Figure 42. Répartition de la population selon l'IDR

L'IDR est augmentée chez 71 % de notre population expliquant l'anisocytose érythrocytaire.

3.9. Résultats du frottis sanguin

Toutes les études cytologiques des frottis de sang périphérique ont montré une :

- **Anisocytose** : 75.62 %
- **Microcytose** : 85.2 %
- **Plaquettes géantes** : 7.9 %
- **Thrombopénie** : 5.23 %
- **Hyperleucocytose** : 22.5 %
- **Leucopénie** : 6.8 %

3.10. Résultats du taux des réticulocytes

Toutes les anémies étaient a régénératives avec un taux de réticulocytes < 120 G / L.

3.10. Répartition de la population selon CHr

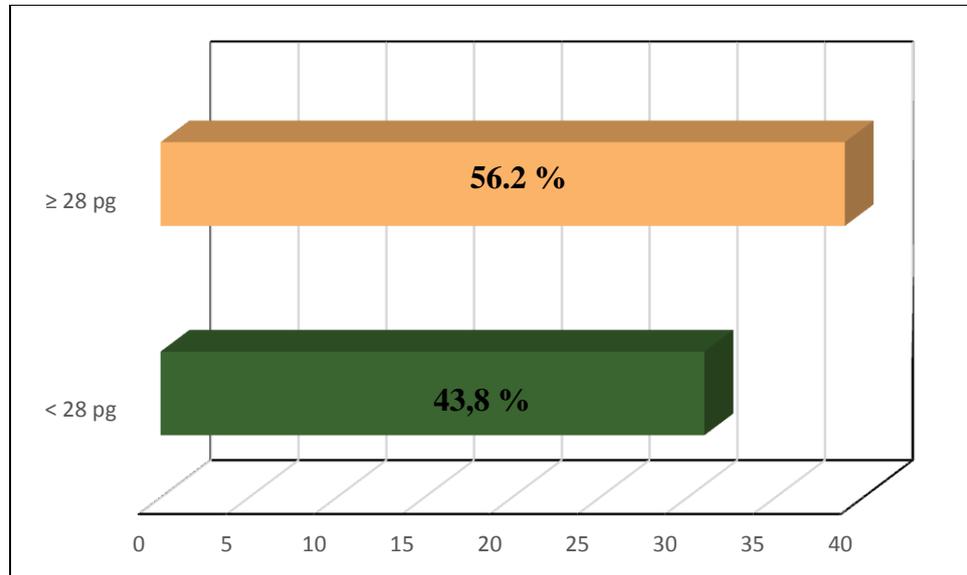


Figure 43. Répartition de l'anémie selon CHr

La teneur des réticulocytes en hémoglobine, permet de dépister de manière plus précoce et plus précise un déficit martial.

La différenciation entre les anémies carencielles et mixtes lorsque le taux de la CHr est < 28 pg nécessite un dosage de CRP.

Tableau 28. Répartition des classes de l'anémie microcytaire selon CHr et CRP (100)

	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie mixte
CHr (pg)	< 28	≥ 28	< 28
CRP	Normale	positive	positive

4. Résultats du bilan inflammatoire

4.1. Répartition selon le taux de la VS

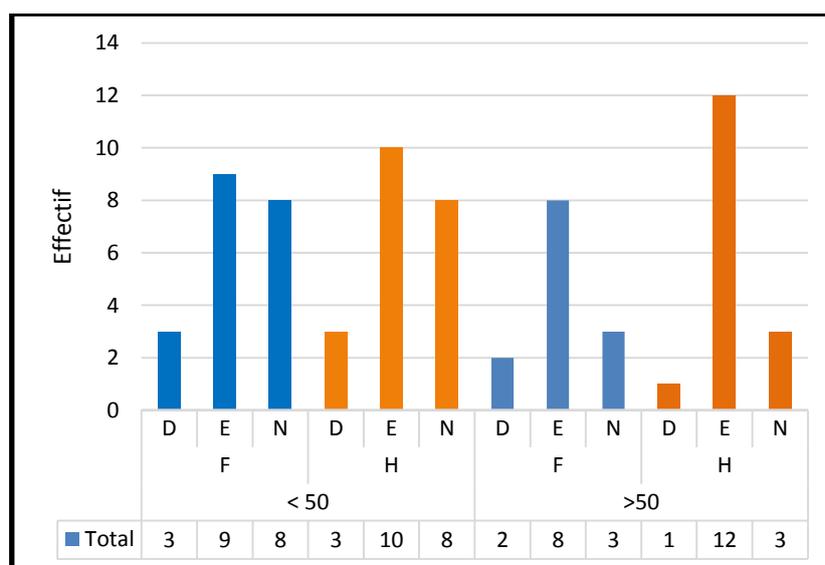


Figure 44. Figure 33. Répartition de la population selon le taux de la VS

E : valeur élevée. **N** : valeur normale **D** : valeur diminuée

La valeur de la VS est interprétée en fonction de l'âge et du sexes des sujets.

- Pour la classe d'âge < 50 ans :
 - La VS est élevée chez les deux sexes (27,14%).
 - Le taux normal de la VS est de 27.14 %
 - Seulement 6 cas dont leur VS est diminués.
- Pour les patients dont l'âge est > 50 ans :
 - La valeur élevée est plus importante chez les hommes que chez les femmes.
 - Le taux normal est de 8.57 % chez les 2 sexes.
 - Elle est diminuée chez 2 femmes et 1 homme (4,28).

4.2. Répartition selon le taux de la CRP

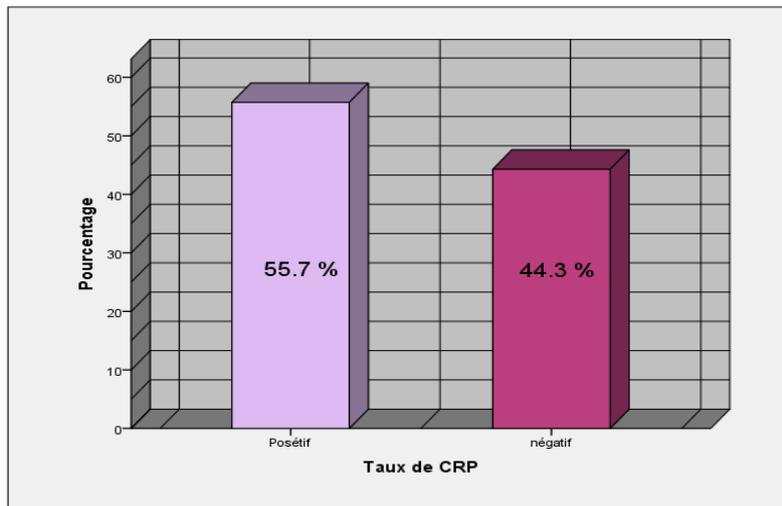


Figure 45. Répartition de la population selon la CRP

Sur l'ensemble des résultats de la CRP récupérés à partir du laboratoire de biochimie du CHU Tlemcen, 55.7 % sont positif.

Plus de la moitié de la population étudiée ont agglutiné les plaques de latex de CRP-test (39 cas).

4.3. Répartition selon le taux du fibrinogène

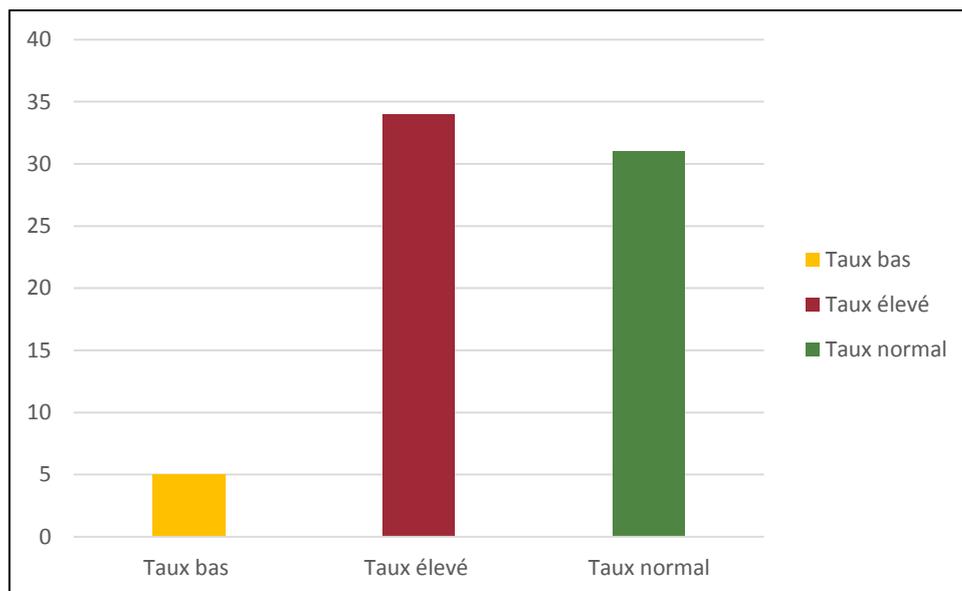


Figure 46. Répartition de la population selon le taux de fibrinogène

Le nombre des patients présentant un taux dans les normes est plus importante (44 %) par rapport au taux bas (7 %).

Presque le 2/3 de notre population a une augmentation de Fg (49 %) de la valeur seuil.

5. Résultats du dosage de la ferritine

Le taux de la ferritine est influencé par le sexe. En se basant sur les résultats suivants, nous allons étudier la répartition de nos sujets selon la FRT.

Tableau 29. Variations du taux de la FRT selon le sexe.

Taux de FRT		Sexe	
Homme	< 12 ng / dL	> 200 ng / dL	12 – 200 ng / dL
Femme	< 15 ng / dL	> 200 ng / dL	15 – 200 ng / dL

La détermination du caractère inflammatoire ou carenciel des anémies microcytaires quand le taux de **FRT** est compris entre [12 - 200] ng / dL pour l'homme et [15 - 200] ng / dL pour la femme est difficile

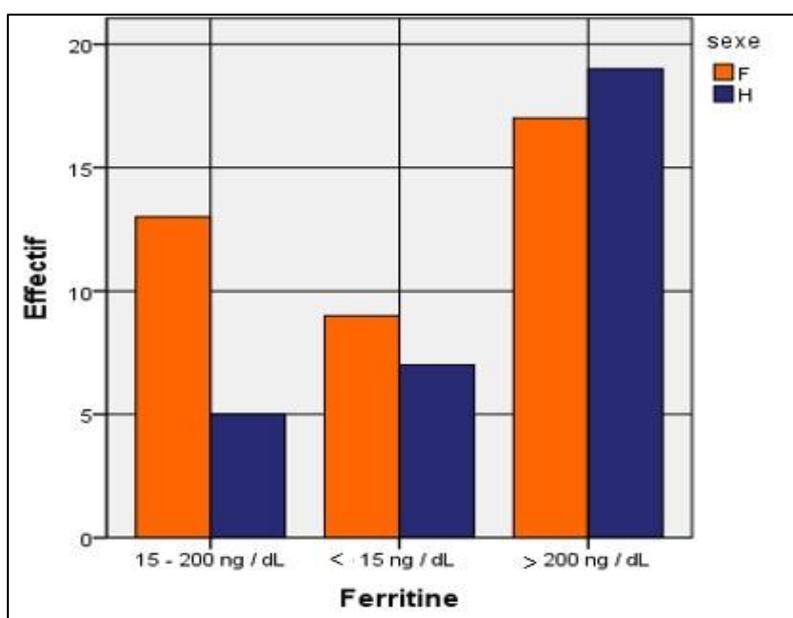


Figure 47. Figure 36. Répartition de FRT selon le sexe

Une FRT plasmatique < 15 ng/dL est le reflet de réserves en fer épuisées chez 12,86 % des femmes et 10 % chez les hommes.

Contrairement à une FRT > 200 ng / dL qui témoigne des anémies inflammatoire : un nombre élevé de notre population est observé chez les deux sexes.

6. Caractérisation de l'anémie

Tableau 30. Caractérisation des anémies microcytaires en milieu hospitalier.

Type d'anémie	Anémie ferriprive	Anémie mixte	Anémie inflammatoire
Taux de FRT (ng/dL)	< 15	15 – 200	> 200
CHr (pg)	< 28	< 28	≥ 28
CRP	Normale	Elevé	Elevé

La détermination du caractère inflammatoire ou carenciel des anémies microcytaires quand le taux de **FRT** est compris entre [12 - 200] ng / dL pour l'homme et [15 - 200] ng / dL pour la femme est difficile. Elle nécessite le dosage supplémentaire des **Rstf** (non effectué dans notre étude par manque de réactif).

Récemment des études utilisent la combinaison entre le taux du CHr et la CRP pour orienter la démarche diagnostique.

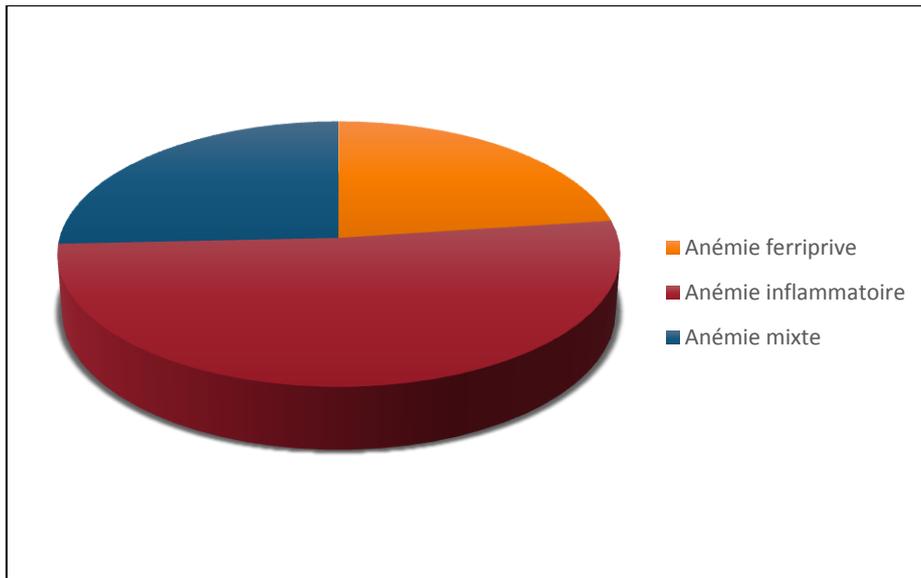


Figure 48. Caractérisation des anémies microcytaires en milieu hospitalier

En milieu hospitalier, l'anémie inflammatoire est l'étiologie la plus fréquente.

Observation :

Etude de la population en néphrologie (hémodialyse)

Le service de néphrologie a recruté le nombre le plus élevé des patients de notre population.

➤ Répartition des paramètres épidémiologiques :

Tableau 31. Répartition des hémodialysés selon l'âge.

Paramètres	Moyenne ± Ecart type
Age	48,46 ±15.61

L'âge moyen des hémodialysés avec deux extrêmes 27 et 75 ans.

➤ Répartition des paramètres biologiques :

Tableau 32. Répartition des hémodialysés selon les paramètres biologiques.

Paramètres	Moyenne ± Ecart type
Hémoglobine (g/ dL)	9.76 ± 1.43
VGM (fL)	72.88 ± 4.51
CCMH (pg)	30.06 ± 1.92
Ferritine (ng/dL)	209.92 ± 316.15

Selon les paramètres biologiques, l'anémie des hémodialysés est :

- Microcytaire hypochrome (VGM et TGMH)
- Modérée (Hb est entre 7 et 10 g / dL)
- Inflammatoire (FRT > 200 ng / dL)

Discussion

Cette étude prospective concernant la caractérisation des anémies microcytaires chez les hospitalisés au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen (CHUT).

Durant la réalisation de ce travail, 550 hémogrammes des patients ont été recensés dont 263 cas ont été anémiques (soit **48 %**) ce qui est comparable à une étude marocaine à Mekness (1)

Parmi ces derniers, 123 ont été exclus de l'étude, car leur type d'anémie ne fait pas notre objet d'étude.

Les 140 patients restant, représentent la population qui révèle une anémie microcytaire (**53 %**). Cette fréquence est comparable à celle observé au Maroc (1).

En effet, les réactifs nécessaires pour atteindre notre objectif n'étaient pas disponibles durant toute l'année du stage, ce qui nous a poussés d'inclure **70** patients.

L'anémie microcytaire chez le groupe étudié, dans la majorité des cas, est observée chez le groupe d'âge > 45 ans (**53 %**). Ceci est expliqué par l'hospitalisation des sujets âgés qui présentent plusieurs pathologies à la fois par rapport aux sujets jeunes.

Ces résultats concordent avec les données d'une étude saoudienne faite en 2013 (101).

Une recherche américaine (Géorgie, États-Unis) sur les centenaires (244 patients \geq 98 ans) avait confirmé que l'anémie augmente avec l'âge (âge – dépendent) avec une corrélation de ($r = 0.7$) (101).

L'âge moyen de notre population est 46.70 ans \pm 17.86 (17 – 82 ans) cela est comparable avec les données nationales et maghrébines : celle de Benzine de l'hôpital de Rouïba (102) et de Zinebi de l'hôpital Militaire Moulay Ismail, Maroc (103) ont noté respectivement des âges moyens de 48,4 ans (14- 80 ans) et 47 ans (14- 74 ans).

Le Sex-ratio de notre population était 1.25 en faveur des hommes. Cette prédominance à 56 % est discordante avec les données des études : nord-américaine (104) et tunisienne (105) mais concordante avec une recherche saoudienne prospective récente pour la même tranche d'âge (106).

Cette divergence des résultats peut être expliquée par le taux des femmes inclus qui est élevé dans la classe d'âge > 45 ans (**51.62 %** des femmes), ce qui élimine la raison d'activité génitale (menstruation, accouchement, grossesses, allaitement ...).

Nos patients ont été recrutés à partir de 13 services médico-chirurgicaux dont les principaux services sont :

- La néphrologie (18.6 %) ; gastrologie (13.4 %) ; médecine interne (12.2 %) ; maladies infectieuses (12 %) ; chirurgie (10.5 %) et cardiologie (10.2 %).

Nous avons observé que ce profil anémique est associé à la maladie en cause. Ce résultat est comparable à celui d'une étude rétrospective menée en 2014 à un hôpital français (107).

Les signes cliniques observés chez notre série, peuvent s'associer.

Les différents signes fonctionnels les plus rencontrés aussi bien chez les hommes que chez les femmes et indépendamment de l'âge sont : la pâleur et l'asthénie chez 80% des cas, ce qui concorde avec les données d'une étude marocaine chez une population de 180 hospitalisés (103).

Sur le plan biologique, le taux moyen de l'Hb était de 9.7 ± 1.42 g/dl, avec des extrêmes allant de 5 g/dl à 11,8 g/dl.

Une anémie légère avec un taux d'Hb > 10g/dl a été trouvée chez 52.9 % des cas.

Cela est expliqué par la relation du nombre de patients atteints d'une anémie inflammatoire et la caractéristique de ce type d'anémie d'un taux bas en Hb (108) (58).

Nos résultats rejoignent celle du Maroc et de la Tunisie (1) (105).

L'étude des autres paramètres de l'hémogramme nous a permis de déterminer les types d'anémies :

- L'anémie microcytaire hypochrome vient en première place (81.43%).

Sa corrélation avec l'hypochromie est comparable à celle de la littérature (22) et à d'autres recherches (1) (105).

- Elle est associée à un taux de réticulocytes < 120 G / L au même titre que celle de l'étude marocaine (1)

A côté de l'anémie, nous avons relevés d'autres anomalies hématologiques chez notre série de patients à savoir :

1. Anomalies leucocytaires : une leucopénie (19%), une hyperleucocytose (43%).
2. Anomalies thrombocytaire : une leucopénie chez 12 patients et thrombocytose chez 18. Et qui font les mêmes motifs biologiques dans une autre étude marocaine (103).

La relation entre les différents résultats hématologiques était étudiée par le test de corrélation :

- Les valeurs de la TGMH et le VGM, chez les 2 sexes, étaient statistiquement significatives avec un coefficient de corrélation ($r = 0,61$, $P \text{ value} < 0.001$) indiquant une relation positive entre eux.

D'autres corrélations positives ont été retrouvées entre le nombre des leucocytes, thrombocytes et le taux d'Hb.

Tableau . Corrélation entre les paramètres de l'hémogramme

Corrélation	Les leucocytes	
	Hb	Thrombocytes
Etude El Hioui (1)	0.29	0.43
Notre étude	0.187	0.42

P value <0.001

Les anémies microcytaires regroupent une série d'étiologies.

Notre groupe n'a pas inclus malheureusement les thalassémies suspectés ni les SMD vu la taille de notre échantillon réduit et la durée d'étude qui était assez courte en raison de plusieurs facteurs.

Vu le type de l'anémie étudiée, une carence en fer peut être incriminée, mais l'origine inflammatoire est à discuter aussi.

Cela sera tranché par la ferritinémie et le bilan inflammatoire.

Les anémies inflammatoires arrivent en premier rang par 51,43 % des cas, suivie par les anémies mixtes (25.71%) et en dernier les anémies par carence en fer (22.86%).

La FRT nous a aidé à classer notre population lorsque le taux est < 15 ng/dL et > 200 ng/ dL. Chez les patients ayant un taux normal, nous n'avons pas pu les trancher à cause de la non disponibilité du réactif du test clé dans ce cas (RsTF).

La prédominance des anémies inflammatoires en milieu hospitalier est témoignée par des études bibliographiques (79) (78).

Un nouveau facteur que nous avons utilisé, le CHr nous aider à distinguer entre les anémies ferriprives et les anémies mixtes. Ce paramètre était l'objectif de plusieurs recherches (100). L'analyse du CRP est nécessaire pour compléter cette caractérisation.

Les résultats de la caractérisation selon les nouveaux acteurs biologiques (association CHr et CRP) ont mis en évidence que les anémies inflammatoires en milieu hospitalisés sont prédominant (51,57%).

Les anémies mixtes et ferriprive viennent après 27,01% et 21.42% respectivement. Ces valeurs sont comparables avec celles observés dans une étude en Afrique du Sud (109).

Le dosage de la VS et le fibrinogène complètent le bilan inflammatoire.

Observation :

1. Nous avons observé que les hémodialysés représentent le cas le plus recensé dans notre population (18.6%).

Les paramètres biologiques étudiés nous renseignent que l'anémie était :

- **Modérée** (Hb : 9.76 ± 1.43), à cause de la prise en charge des patients.
Ce résultat est cohérent avec les études chez la population Malienne dont 60% des patients avaient une anémie modérée pendant leur suivi durant 2 ans.
 - La moyenne de la ferritinémie était > 200 ng / dL (110).
Cela est expliqué par l'inflammation associée au déficit en fer, en rapport avec l'ancienneté de la maladie.
Une étude algérienne (Tlemcen) sur les hémodialysés avait estimé une telle augmentation du taux de la FRT (111).
2. Nous avons observé une hyperferritinémie franche chez 3 patients au niveau de 2 services :
 - **Néphrologie** (FRT à 1264 ng / dL) : patient diagnostiqué est par une péritonite rebelle.
 - **Gastrologie** (FRT à 1650 ng / dL) :
 - Patient est diagnostiqué par une hépatie C associée à une ascite.
 - Patient diagnostiqué par un lymphome hodgkin.

Nous éliminons que cette augmentation est liée à une hyperchromatose, car nous avons exclus, dès le début de l'étude, patients récemment transfusés et sous traitement martial.

Une étude américaine récente a constaté que une FRT > 200 ng / dL peut être relié à certains diagnostic (112):

- Syndrome malin (7%)
- Infection hépatocellulaire (32%)
- Inflammation (16%)

Limites

Notre étude était dans une période courte car le réactif nécessaire pour le dosage de la ferritinémie était en pénurie.

Le dosage de ferritinémie est l'examen clé pour différencier entre les anémies microcytaires par carence en fer et par inflammation.

Pour les anémies mixtes qui sont difficiles à caractériser par un simple dosage de ferritine. Nous devons doser les récepteurs solubles de transferrine, chose qui n'était pas faite durant toute l'année à cause de non disponibilité du réactif.

Conclusion

L'anémie est l'un des problèmes de santé publique ubiquitaire, touchant tous les pays du monde qu'ils soient industrialisés ou non. Elle comporte de graves conséquences pour la santé et le bien-être ainsi que des répercussions sociales et économiques.

En milieu hospitalier, elle est une affection très fréquente avec un impact considérable sur la qualité de vie des patients.

Cette raison nous a poussés à entreprendre ce travail afin de savoir qu'elle est l'étiologie principale chez cette population.

Dans cette étude, il ressort que :

- L'anémie microcytaire dépasse la moitié des cas ayant une anémie.
- Pour étudier ses étiologies, il faut faire appel à un groupe de paramètre à savoir FRT, CRP et le RsTf
- Le type le plus couramment rencontré chez notre population était l'anémie inflammatoire.

Nos résultats sont d'une avancée très intéressante pour cette caractérisation mais la pénurie des réactifs nous a limités.

Références bibliographiques

1. Hioui, M., Ahami, A.O.T., Aboussaleh, Y., Lemrini, J.D., Loutfi, H., 2006, Anémie en milieu hospitalier Marocain: Typologie et influences des facteurs sociodémographiques sur son incidence. *Antropo*, 12, 83-91.
2. Prise en charge de l'anémie chez les patients présentant une pathologie maligne : résultats de l'étude F-ACT (French Anaemia Cancer Treatment) Volume 94, numéro 10, Octobre 2007).
3. Godeau B, Galactéros F. Principales hémoglobinopathies. EMC – AKOS (Traité de Médecine) 2003: 1-6 (Article 4-0040).
4. HERCBERG S (1988). La carence en fer et nutrition humaine. EMI. Lavoisier 203p.
5. Nancy C et al. disorder of iron metabolism. *The new England journal of medicine*(1999).
6. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001(WHO NHD/01.3 et UNICEF/UNU/WHO). Disponible sur: http://www.who.int/nut/documents/ida_assessmentPrevention_control.pdf, consulté le 16 Aout 2012).
7. DeLoughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med* 2014, 371:1324e31.
8. Haute Autorité de Santé, Service évaluation des actes professionnels.Examen du métabolisme du fer dans les carences-Rapport d'évaluation. mars 2011. pp. 8-24.
9. OMS. Concentrations en hémoglobine permettant de diagnostiquer l'anémie et d'en évaluer la sévérité. Système d'informations nutritionnelles sur les vitamines et les minéraux. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1).
10. ANAES. Lecture critique de l'hémogramme - Valeurs seuils à connaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques. 1997. Disponible sur : <http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Hemogram.pdf>,
11. Diane d' Allard. Erythropoïèse normale et pathologique, internalisation de c-Kit et morphologie du nucléole. Médecine humaine et pathologie. Université René Descartes - Paris V, 2013. Français.
12. - CANTOR AB, ORKIN SH. *Transcriptional regulation of erythropoiesis : an affair involving multiple partners*. s.l. : Oncogene,. 2002, 21, 3368-3376.
13. NAJMAN A., GUIGON M., LEMOINE F.Hématopoïèse.In: Hématologie / ed. par Albert NAJMAN Paris: Ellipses, 1994.- 456p..
14. SEBAHOUN G.Érythropoïèse. In : Hématologie clinique et biologique / ed. par Gérard SEBAHOUN. Rueil-Malmaison: Arnette, 2005.- 578p.
15. AIME-GENTY N. Le sang, dictionnaire encyclopédique. Paris: Vuibert, 1999.- 223p.
16. Konstantinidis, D.G., Pushkaran, S., Johnson, J.F., Cancelas, J.A., Manganaris, S., Harris, C.E.,Williams, D.A., Zheng, Y., and Kalfa, T.A. (2012). Signaling and cytoskeletal requirements in erythroblast enucleation. *Blood* 119, 6118–6127.

17. VAUBOURDOLLE M. Hématologie. Rueil-Malmaison: Groupe Liaisons Santé, 2000.-3, 301p.- (Le Moniteur Internat).
18. LEVY J.-P., VARET B., CLAUVEL J.-P., LEFRERE F., BEZEAUD A., GUILLIN M.-C. Hématologie et transfusion. Paris: Masson, 2001.- 388p.- (Abrégés connaissances et pratique).
19. Wajcman H. Hémoglobines : structure et fonction. EMC - Hématologie 2: 145–157, 2005.
20. Ponka, P., Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. *Blood*, 1997. 89(1): 1-25.
21. Steinberg P, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ. Disorders of Hemoglobin : Genetics Pathophysiology, and Clinical Management. 2^{eme} Edition. Cambridge University Press Ed. 2009, 846 p.
22. BERNARD B., LEVY J-P., VARET B., CLAUVEL J-P., RAIN J-D., SULTAN Y. Le globule rouge : physiologie et pathologie. Abrégé d'hématologie Edition Masson, 2008 Lange J.
23. - Bauduer, F. *Anémie par trouble de métabolisme du fer*. s.l. : Encycl Med Chir Hématologie. 2009/ 13,006-D-50.
24. - DOUDI.D, ATIA .N – *Evaluation du métabolisme du fer et 2015, du cuivre et du stress oxydatif chez des femmes enceintes dans la région d'El OUED – Mémoire de master académique : biochimie appliqué – ALGERIE –*.
25. Andrews NC. Disorders of iron metabolism [published erratum appears in *N Engl J Med* 2000, 1999, 342(5):364]. *N Engl J Med* et 341(26):1986-95. Feb3.
26. C. Beaumont, Z. Karim Publié par Elsevier Masson SAS./ *Actualité du métabolisme du fer (Iron metabolism: State of the art) // La Revue de médecine interne-4349 2012- p 3.*
27. Commission, du Codex Alimentarius. *Manuel de procedure 12e édition*. s.l. : Organisation des Nations Unis pour l'alimentation et l'agriculture. Rome, 2001.
28. Bernard Campillo, Bernard Jacotot. *Nutrition Humaine*. PARIS : Masson, 2003. pp. 272-274. 2-294-00988-6.
29. S, Vaulant. *Métabolisme du fer*. s.l. : Archives des pédiatres. 2017,24 :5532-5539.
30. J.-L. Schlienger. *Besoins nutritionnels et apports conseillés : adultes, femmes enceintes, personnes âgées, sportifs*. Disponible sur http://secure-ecsd.elsevier.com/fr/Ban_Produits/Schlienger/Extrait-schlienger.pdf.
31. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/content/le-fer>.
32. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. *USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 26* external link disclaimer. Nutrient Data Laboratory Home Page, 2013.
33. CADET E., GADENNE M., CAPRON D., ROCHETTE J., 2005. *Données récentes sur le métabolisme du fer : un état de transition*. *La revue de médecine interne*, n.26, p.p. 315-324.
34. Donovan A, Lima CA, Pinkus JS, Pinkus GS, Zou LI, Robine S, Andrews NC. *The iron exporter ferroportin S1c40a1 is essential for iron homeostasis Cell metabolism* 2005 et 191-200, 1:.

35. VIATTE L, VAULONT S (2005). *l'hepcidine: un nouveau regard sur le métabolisme du fer. Hépto-Gastro.199–2094.*
36. 2018., RHALI FZ. *Guide d'hématologie clinique à l'usage de l'étudiant en médecine en stage hospitalier . Thèse.*
37. ANNAIX V, CORBEL EB (2009). *Marqueurs actuelles et perspective In : Biochimie métabolique. Lenevière DURANT, Jeane Loius BEAUDEUX. Lavoisier 1Ed. France.227-240.*
38. VIATTE L (2006) .*Mode d'action de l'hepcidine, nouvelle hormone du métabolisme du fer, et son implication dans l'hémochromatose. Université Paris 7 –Denis diderot ufr biologie et sciences de la nature. Paris 189.*
39. MCKIE A.T., BARROW D., LATUNDE-DADA G.O., 2001- *An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. Science . vol. 291 : 1755-1759.*
40. OMAR S., FEKI M., KAABACHI N., 2006- *Le métabolisme du fer : revue générale et récents développements. Ann Biol Clin. vol. 64(6) : 523-34.*
41. BEAUMONT C., NICOLAS G., VAULONT S., 2003- *L'hepcidine, un régulateur majeur du métabolisme du fer. Hématologie . vol. 9(1): 27-36.*
42. BINET C (2009). *Métabolisme du Fer : apports, absorption, transport, réserves, méthodes d'exploration. Hématologie. Faculté de Médecine de Tours. France.*
43. Loreal, O., M.-B. Troadec, et coll. (2002). *Le métabolisme du fer : De nouveaux gènes pour des pathologies historiques.J.d.d.2002.*
44. Kakhlon O, Cabantchik ZI. *The labile iron pool: characterization, measurement, and participation in cellular processes(1). Free Radic Biol Med 2002 et 33(8):1037-46.*
45. VALDIGUIE P., 2000- *Biochimie clinique. 2ème édition. Ed. U.E , France. 355p.*
46. Vassault A, Grafmeyer D, de Graeve J, et al. *Quality specifications and allowable limits for validation of methods used in clinical biochemistry. Ann Biol Clin 1999 et 57(6):685-95.*
47. Finazzi D, Arosio P. *Biology of ferritin in mammals: an update on iron storage, oxidative damage and neurodegeneration. Arch Toxicol 2014 et 88:1787-802.*
48. Sébahoun, G. (2004). *Hématologie clinique et biologique. éditions Arnette.*
49. Itske M, Korver O, Lilian B.M. *Effect of Tea and Other Dietary Factors on Iron Absorption. Critica Reviews in Food Science and Nutrition. 2000, Vol. 40, 5, pp. 371-398.*
50. Lebron JA, Bennett MJ, Vaughn DE, et al. *Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction with transferrin receptor. Cell 1998 et 111-23, 93 .:*
51. Lydie Viatte, Sophie Vaulont. *« L'hepcidine : un nouveau regard sur le métabolisme du fer ». Hepato-Gastro –Mai-juin 2005-, et al.*
52. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. *Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science 2004 et 2090-3, 306 .:*
53. Chaston T, et al. *Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells. Gut 2008 et 57:374–82.*

54. - **Beaumont C, Girot R.** *Métabolisme du fer : physiologie et pathologie. s.l. : Encyclopédie Médico-Chirurgicale. 2000,13-000-P-20.*
55. **Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S.** *Hepcidin, a new iron regulatory peptide. Blood Cells Mol Dis 2002 29:327–35.*
56. - **LEFRERE.F, HERMINE.O (2009)** _ *Encyclopédie en médecine : Manuel du généraliste, hématologie –p 29-30. ELSEVIER- Paris. Disponible sur <https://fr.scribd.com/doc/129719571/Le-Manuel-Du-Generaliste-Psychiatrie>.*
57. **Haute Autorité de Santé.** *Comment mieux informer les femmes enceintes ? Recommandations pour les professionnels de santé. 2005:25–70.*
58. **Weiss G.** *Iron Metabolism in the anemia of chronic disease. Biochim Biophys.*
59. **39-46., Weatherall Dj - 2001 - Detection of alpha thalassemia in negro infants .Br.j – Haem At. 46: Acta.2008.**
60. **Wahed A., Dasgupta A.** In: *Chapter 4 - Hemoglobinopathies and Thalassemias, in Hematology and Coagulation, A.W. Dasgupta, Editor. 2015, Elsevier: San Diego. p. 55-80.*
61. **WRIGHT, J.R., YATES,A.J., SHAH,N.T.,et al ..., THIBERT,P.- Hematological characteristics of the BB Wistar rat- Veterinary Clinical Pathology,1983, 12, 1, 9-13.**
62. **YAMEOGO. P – Contribution à l'étude des paramètres hématologiques des patientes atteintes d'une Alpha Thalassémie au centre médicale Saint Camille – Thèse du diplôme d'études approfondies en biotechnologie – OUAGADOUGOU- 2009.**
63. **SAMAHA E, CELLIER C.** *Exploration et prise en charge d'une anémie ferriprive. Hepato Gastro 2014, 21 : 760-772.*
64. *Preventing and controlling anaemia through primary health care: a guide for health administrators and programmmanagers. Geneva, World Health Organization, Geneva, 1989.*
65. **Berthélémy, S.** *L'hémogramme ou numération-formule sanguine. Actualités PharmaceutiquesSeptembre 2014, Vol. 538, pp. 53-55.*
66. **KAWSARI A, et al. (2011).** *L'anémie ferriprive chez les enfants. Programme Canadien de Surveillance pédiatrique in the United States. JAMA 1997. 277(12) :973- 976. Disponible sur <https://www.pcsp.cps.ca/uploads/publications/AR-anemie-ferriprive.pdf>.*
67. **Mario, N.** *Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer. Revue Francophone Des Laboratoires. 2012, 442, pp. 39-48.*
68. **M, Münster.** *Développement et perfectionnement des connaissances Sysmex. SEED Hématologie. 2012, 5, pp. 1-6.*
69. **World Health Organisation, Department og Nutrition for Health and Development.** *Assessing the Iron Status of populations. 2, 2007.*
70. **BALEDENT F, 2000- Développement et Santé, Biologiste, hôpital Delafontaine, SaintDenis. Ed France, pp 115-230.**
71. **A. charpentier.** *coloration de perls. biologie médicale. 90-15-0040.*

72. - LEFRERE.F, HERMINE.O (2009) _ *Encyclopédie en médecine : Manuel du généraliste, hématologie* – ELSEVIER- Paris.
73. BOULAND C (2000). *Carences en iode, fer, fluor et autres micronutriments. l'IBGE : Interface Santé et Environnement, Institut Bruxellois pour la Gestion de l'Environnement / Observatoire des Données de l'Environnement. 5 :60.*
74. WHO, World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Guidelines on food fortification with micronutrients. Geneva: et 2006.*
75. ROBERTO HERKLOTZ, ANDREAS HUBER, 2010. *Diagnostic de laboratoire des troubles du métabolisme du fer. Forum Med Suisse,10(30-31), p.p.500-507.*
76. Al Hassan N N. *The prevalence of iron deficiency anemia in a Saudi University female students . Journal of Microscopy and Ultrastructure. 2015, 3: 25-28.*
77. Agarwal N, Prchal JT. *Anemia of chronic disease (anemia of inflammation). Acta Haematologica 2009,122(2–3):103–108.*
78. Weiss G, Goodnough LT. *Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005, 352 : 1011-1023. Disponible sur <http://www.med.unc.edu/medclerk/medselect/files/anemia2.pdf>.*
79. Means RT, Jr. *Recent developments in the anemia of chronic disease. Curr Hematol Rep. 2003, 2: 116-121.*
80. Handelman GJ, Levin NW. *Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. Heart Fail Rev 2008 et 13(4):393-404.*
81. Pautas E, Chambon-Pautas C, Gouronnec A. *Anémie du sujet âgé. Encycl Méd Chir Traité de médecine AKOS 2004 et 1128, 3-.*
82. NCCN, National Comprehensive Cancer Network. *Cancer- and chemotherapyinduced anemia. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Fort Washington: et _gls/PDF/anemia.pdf, 2010. Disponible sur <http://www.nccn.org/professionals/physician>.*
83. Barbara J B. In : *Haemoglobinopathy diagnosis. 2nd edition. Oxford : Blackwell Publishing, 2006 p. 313.*
84. HAS - 2008 - *Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades,.*
85. Isabelle Thuret - 2008 - « *la Beta thalassémie* » *Encyclopédie Orphanet Grand public..*
86. ORISINI A - 1985 - *Classification et mécanisme physiopathologique des hémoglobines – annales de pédiatrie. 32(9). :755-765.*
87. Bachir D.D., Galacteros F. *Hemoglobin C. Orphanet Encyclopedia [www. orpha.net/data/patol/GB/uk](http://www.orphanet.net/data/patol/GB/uk). November, 2004.*
88. *camaschella c. recent advances in understanding of inherited sideroblastic anemia. Br J Haematol 2008, 143: 27-38.*
89. Iolas con A, De Falco, et al. *Molecular basis of inherited microcytic anemia due to defects in iron acquisition of heme synthesis. Haematologica 2009, 94: 395-408.*

90. Sabouraud S, Coppéré C et al. Intoxication environnementale par le plomb liée à la consommation de boisson conservée dans une cruche artisanale en céramique vernissée. *La Revue de Médecine Interne* Volume 30, Issue 12, December 2009, Pages 1038-1043.
91. systems, Operator's Guide. L'ADVIA® 2120 / 2120i : Hematology.
92. 2120, Manuel de formation de l'utilisateur ADVIA®.
93. System, Manuel de formation d'utilisateur ADVIA® Centaur CP Immunoassay.
94. Max®, Manuel de formatio de l'utilisateur. Automate STA Compact.
95. Organisation, WHO. Use of anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigation. Rev. 2. Geneva Switzerland : world Health et 2002., January.
96. Christophe Duperray. LA CYTOMETRIE EN FLUX. Institute For Regenerative Medicine and Biotherapy. Disponible sur: <http://cytobase.montp.inserm.fr/Cours/Cours.html>,
97. Sysmex. Monocyte counting: a comparison of manual and automated counting methods. 2011,
98. Coloration et numération des réticulocytes. Fiches techniques – Hem-image. Disponible sur: http://bioimage.free.fr/hem_image/colnumret.pdf.
100. Schapkaitz E, Buldeo S, Mahlangu J N. Diagnosis of iron deficiency anaemia in hospital. *S Afr Med J* 2016 et 106(1):53-54.
101. Akhali K, et al. EVALUATION OF PREVALENCE AND PATTERN OF ANEMIA – A HOSPITAL BASED STUDY IN ASEER PROVINCE, KINGDOM OF SAUDI ARABIA. *Journal of Experimental Medical & Surgical Research Cercetări Experimentale & Medico-Chirurgicale* Year XX · Nr. 2 / 2013 .
102. BENZINE D. Insuffisance rénale terminale et l'anémie. *Pan African Medical Journal*. 2016.
103. Ali Zinebi et al. Profil étiologique des anémies dans un service de médecine interne. *Pan African Medical Journal*. et 26:10 2017..
104. Guralnik JM, Eisenstaedt R, Ferruci L et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004 Oct 15 et 104(8):2263-8.
105. Ben Salem T, Laanani A, El Ouni A, Said F, Hamzaoui A, Khanfir M, Lamloum M, Ben Ghorbel I, Houman MH. Profil étiologique des anémies ferriprives dans un service de médecine interne : à propos de 187 cas. *La Revue de Médecine Interne*. June 2014 et 35, Volume.
106. - Khaled A A, Hammad A M, Asif Ansari M. EVALUATION OF PREVALENCE AND PATTERN OF ANEMIA – A HOSPITAL BASED STUDY IN ASEER PROVINCE, KINGDOM OF SAUDI ARABIA. *Journal of Experimental Medical & Surgical Research*, 2013,2 :32-35.
107. Hammer A, Göbel G, Anliker M, et al. Feasibility and accuracy of non-invasive anemia screening. *J Am Geriatr Soc*. 2014 et 62(1):.
108. - BEYNE O, RAUZY O .Anémie inflammatoire : physiopathologie et prise en charge. *Médecine interne* 2009,30.311-314.
109. E Schapkaitz, S Buldeo, J N Mahlangu. The diagnosis of iron deficiency anaemia in hospital patients with chronic infections and inflammation presents a challenge. *S Afr Med J* 2016 et 106(1):53-54.

110. Alhadji Ahmadou Tounkara et al. Gestion de l'anémie des patients hémodialysés chroniques. Pan African Medical Journal. et 26:167. 2017.

111. Benmansour-Merad-Boudia Nadia. PLACE DU RECEPTEUR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINE DANS LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DE LA CARENCE MARTIALE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE. 10 Octobre 2012.

112. Meredith Schaffner, Lori Rosenstein, Zuhair Ballas and Manish Suneja, Significance of Hyperferritinemia in Hospitalized adults, The American Journal of the Medical Sciences, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2017.04.016>.

113. - BACHY .E, HOUOT. R (2016) – L'ECN en fiches, hématologie : hématologie adulte et pédiatrique oncohématologie (4ème édition) – ELLIPSES – France – p 28-37.

Résumé

L'anémie est un problème ubiquitaire touchant tous les pays du globe avec des conséquences majeures sur la santé aussi bien que sur le développement socio-économique. L'OMS estime que pour l'ensemble du monde, l'anémie atteint le chiffre de 2 milliards d'individus affectés. Elle est souvent observée en milieu hospitalier. Ainsi, cette présente étude se donne pour fin de caractériser l'anémie chez cette population Tlemcen-Algérie. Cette étude prospective, concerne 70 hémogrammes des hospitalisés. Ces derniers sont recensés au niveau de LHBS (laboratoire d'hémobiologie et banque du sang) suivi par d'autres analyses biologiques. Le dosage de la ferritine était l'examen clé. Les analyses statistiques ont été faites à l'aide des logiciels SPSS, Excel.

Nos résultats ont montré que la fréquence des anémies microcytaires était de 53 %, dont l'anémie inflammatoire est la plus répondeuse chez cette population.

Notre étude est d'une avancée très intéressante pour la caractérisation des anémies microcytaires en milieu hospitalier.

Mot clés : anémie microcytaire, anémie inflammatoire, anémie ferriprive, ferritine

Abstract

Anemia is a ubiquitous problem affecting all countries of the world with major consequences for health as well as for socio-economic development. WHO estimates that for the world as a whole, anemia reaches the figure of 2 billion affected individuals. It is often observed in hospitals. Thus, this present study is given to characterize anemia in this population in Tlemcen- Alegria

This prospective study concerns 70 hemograms of hospitalized patients. These are identified at the level of LHBS (hemobiology laboratory and blood bank) followed by other biological analyzes. The determination of ferritin was the key examination. Statistical analyzes were done using SPSS software, Excel.

Our results showed that the frequency of microcytic anemia was 53%, of which inflammatory anemia is the most answered in this population.

Our study is of a very interesting advance for the characterization of microcytic anemia in a hospital environment.

Key words: microcytic anemia, inflammatory anemia, iron deficiency anemia, ferritin

ملخص

فقر الدم هو أحد أكثر المشاكل الصحية انتشارا في العالم. له عواقب وخيمة على الصحة وكذلك على التنمية الاجتماعية والاقتصادية. تشير تقديرات منظمة الصحة العالمية إلى أن فقر الدم يصيب 2 مليار شخص. وغالبا ما يلاحظ في المستشفيات. وبالتالي، فإن هذه الدراسة قد تمت لغرض تحديد خصائصه في هذه الفئة في تلمسان الجزائر.

هذه الدراسة الاستطلاعية تتعلق بـ 70 عينة من المرضى المشمولين بالمستشفى. يتم تحديد هذه على مستوى مختبر هيموبولوجيا وبنك الدم تليها التحليلات البيولوجية الأخرى. حيث يعتبر تحديد كمية الفيريتين الفحص الرئيسي. تم إجراء

التحليلات الإحصائية باستخدام برنامج SPSS ، Excel.

أظهرت نتائجنا أن تواتر فقر الدم الجزئي كان 53٪، حيث أن فقر الدم الالتهابي هو الأكثر وجودا في هذه الفئة..

الكلمات المفتاحية: فقر الدم الجزئي، فقر الدم الالتهابي، فقر الدم بعوز الحديد، فيريتين