



UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 163/15

ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET ÉTIOLOGIQUES DE L'ANÉMIE

(A propos d'une étude rétrospective réalisée au sein du service
de médecine interne à l'hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknès)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/10/2015

PAR

Mr BOUHMOU AYOUB

Né le 27 Février 1988 à SEBAA AYOUN

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Anémie - Epidémiologie - Etiologies - Médecine interne

M. EL BAAJ MOHAMED.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Médecine Interne	
M. AMRANI HASSANI MONCEF.....	JUGES
Professeur d'Hématologie	
M. MOHAMED KARIM MOUDDEN.....	
Professeur agrégé de Médecine Interne	
Mme. BERRADY RHIZLANE.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Médecine Interne	
M. EDDOU HICHAM	
Professeur assistant d'Hématologie	

SOMMAIRE

I. Introduction	10
II. Objectifs	11
III. Généralités	11
1-Définition	11
1-1. Définition Selon L'âge et le Sexe	11
1-2. Anémie et altitude	12
1-3. Hémoglobine et ethnie	13
1-4. Définition de l'anémie en fonction du tabagisme.....	14
1-5. Attention aux fausses anémies	15
2-Prévalence de l'anémie.....	15
2-1Prévalence dans le monde	15
2-2Prévalence au Maroc.....	16
3-Erythropoïèse et globule rouge	18
3-1L'érythropoïèse	18
3-2 Les progéniteurs érythroblastique	18
3-3Les précurseurs érythroblastiques.....	19
3-4Structure du globule rouge	20
a-Membrane érythrocytaire.....	21
b-Hémoglobine	23
c-Les enzymes du GR	24
3-5 Fonction du GR	25
a-Transport de l'O ₂	25
b-Transport du CO ₂	26
4- Diagnostic positif d'une anémie	26
4-1 Syndrome anémique.....	26
a- Signes fonctionnels	26
b- Signes généraux	27

c– Signes Physiques	27
4–2 Rechercher les signes de mauvaise tolérance	28
4–3 Signes indirects en rapport avec l'étiologie de l'anémie	28
4–4 L'exploration d'une anémie	30
a–les paramètres hématologiques	30
i–Numération Formule Sanguine.....	30
ii–Réticulocytes.....	31
iii–Frottis sanguin	31
iv–Le myélogramme	33
v–La biopsie ostéomédullaire	33
b–Bilan biochimique	33
i–Recherche de signes d'hémolyse	33
ii–Bilan martial.....	33
iii–Dosage vitaminiques	35
iv–Autres	35
5– démarche diagnostic et Classifications	35
5–1 En fonction de l'origine centrale ou périphérique	36
a– Les anémies centrales	36
b– Les anémies périphériques	36
5–2 En fonction du Volume Globulaire Moyen.....	37
a–Anémies normocytaires non régénératives	37
b–Anémies normocytaires ou macrocytaires régénératives	38
i–Anémie hémorragique aigüe.....	38
ii–Anémie hémolytique	38
c–Anémies macrocytaires non régénératives	41
d–Les anémies microcytaires	41
i–Carence en fer.....	42

ii–Les anémies inflammatoires	42
iii–Thalassémies	43
IV–Matériel et méthodes.....	45
V– Résultats	50
VI– Discussion	69
Conclusion	116
Résumé	117
Bibliographie	120

Table des figures

Figure 1 : Vraie et Fausse Anémie par Rapport au Taux d'Hb/100ml	
Figure 2 : Prévalence de l'anémie chez les enfants en âge préscolaires.....	
Figure 3 : Prévalence de l'anémie chez les femmes enceintes.....	
Figure 4 : Schéma de l'érythropoïèse	
Figure 5: Courbe de dissociation de l'hémoglobine	
Figure 6 : Pâleur cutanéomuqueuse	
Figure 7 : Koilonychie chez une patiente anémique	
Figure 8 : Glossite de hunter	
Figure 9: Algorithme d'analyse des anémies	
Figure 10 : Répartition des patients selon les tranches d'âges.....	
Figure 11: Répartition des anémies selon le sexe.....	
Figure 12 : caractéristiques des patients selon leurs signes fonctionnels	
Figure 13 : caractéristiques des patients selon leurs signes cliniques.....	
Figure 14 : Répartition des anémies en fonction du VGM	
Figure 15 : Répartition des anémies en fonction du CCMH	
Figure 16 : Répartition des cas selon l'origine des anémies.....	
Figure 17 : Répartition des anémies ferriprives selon l'âge et le sexe	
Figure 18 : montrant Les résultats de la fibroscopie digestive haute.....	
Figure 19 : Répartition selon l'âge et le sexe	

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Définition de l'anémie par l'OMS selon l'âge et le sexe
Tableau 2 :	Ajustement du taux d'hémoglobine en fonction de l'altitude
Tableau 3 :	taux d'hémoglobine selon l'âge, la race, le sexe
Tableau 4 :	Ajustement du taux d'hémoglobine chez les fumeurs selon le CDC.....
Tableau 5 :	prévalence de l'anémie selon les groupes de population
Tableau 6:	Prévalence de l'anémie selon l'âge et milieu de résidence selon une enquête du ministère de santé faite en 2012.....
Tableau 7 :	Définitions de l'anémie, la microcytose par l'ANAES selon l'âge et le sexe
Tableau 8 :	Exemples d'anomalies du frottis au cours de certains types d'anémie de l'adulte et orientation diagnostique
Tableau 9 :	variations des marqueurs du métabolisme du fer dans les anémies..... ferriprive, inflammatoire et mixte
Tableau 10:	résumant les antécédents pathologiques de notre série
Tableau 11:	répartition des patients selon le motif de consultation
Tableau 12 :	Distribution des cas selon le taux de l'Hb
Tableau 13 :	étiologies retrouvées à l'examen gynécologique
Tableau 14 :	résumant les Etiologies des anémies ferriprives rencontrés dans ...notre série.....
Tableau 15 :	causes principales du déficit en fer et des anémies par carence martiale
Tableau 16:	Définitions de la carence en vitamine.....

Les abréviations

2-3 DPG	2-3 diphosphoglycérate
AA	Acides Aminés
Ag	Antigène
AAN	Anticorps anti-nucléaire
ADN	acide désoxyribonucléique
AF	Anémie ferriprive
AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	acide ribonucléique messenger
AMM	acide méthylmalonique
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
Anti-FI	Anti facteur intrinsèque
AREB	anémie réfractaire avec excès de blastes
ASAT	aspartate aminotransférase
ATP	adénosine-5'-triphosphate
Auto-Ac	Auto-anticorps
BFU-E	Burst Forming Unit
BNC	Bilirubine non conjuguée
BOM	Biopsie ostéomédullaire
BPA	Burst Promoting Activity
BT	Bilirubine totale
Cbl	Cobalamine
CCMH	Concentration Corpusculaire Moyenne de l'Hémoglobine
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CD	Cluster de différenciation

CFU-E	Colony Forming Unit
CTF	Capacité totale de fixation de la sidérophiline
CLF	Capacité latente de fixation de la sidérophiline
CO₂	dioxyde de carbone
CRP	C-Reactive Protein
CS	Coefficient de saturation de la sidérophiline
CMV	Cytomégalovirus
EBV	Epstein-barr virus
ERC	Epo Responsive Celles
Epo	Erythropoïétine
fL	femtolitre
FOGD	Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
G6PD	glucose-6-phosphate déshydrogénase
γ-GT	gammaglutamyl-transférases
GCSF	facteurs de croissance granulocytaires
Gp	glycophorines
GR	globules rouges
Hb	Hémoglobine
HCY	homocystéine
HP	Helicobacter pylori
HVC	virus de l'hépatite C
HVB	virus de l'hépatite B
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IPSS	L'International Prognosis Scoring System
JAMA	Journal of the American Medical Association
LDH	lactates déshydrogénases

LMMC	leucémie myélomonocytaire chronique
MAI	Maladie auto-immune
MAT	microangiopathie thrombotique
MB	Maladie de Biermer
MCAF	Maladie chronique des agglutinines «froides »
MS	Ministère de la Santé
ND B12	non dissociation de la vitamine B12
NFS	Numération Formule Sanguine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
P02	pression partielle d'oxygène
RC	Réponse complète
RsTf	récepteurs solubles de la transferrine
SCM	Sclérose combinée de la moelle
SMD	syndrome myélodysplasique
SMG	splénomégalie
T4	thyroxine
TCD	Test de Coombs direct
TCMH	Teneur Corpusculaire Moyenne de l'Hémoglobine
TNF	facteur de nécrose tumorale
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
VGM	Volume globulaire moyen
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VS	Vitesse de sédimentation globulaire

I. Introduction

Malgré l'amélioration remarquable des conditions de vie durant ces dernières décennies, l'anémie demeure un problème majeur de santé publique en affectant la croissance physique, le développement cognitif, la reproduction et la capacité de travail physique ce qui aboutit à une diminution de la performance humaine. Elle a été classée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme l'un des dix problèmes les plus sérieux du monde moderne (1) et constitue la forme de carence en micronutriments la plus répandue dans le monde. On estime que, pour l'ensemble du monde, elle atteint le chiffre de 2 milliards d'individus (2) dont 9 sur 10 vivants dans les pays en voie de développement (3). Les plus exposés sont les nourrissons, les enfants en période de croissance intensive et les femmes enceintes,

En Afrique et en Asie, l'anémie serait responsable de 3.7% à 12.8% des décès maternels au cours de la grossesse et de l'accouchement (4) alors que la forme due au paludisme provoquerait entre 190.000 et 974.000 décès d'enfants de moins de 5 ans par an.

L'anémie est un signe biologique fréquent dont la découverte doit conduire à un bilan étiologique précis et orienté par les données cliniques et biologiques. L'anémie ou plutôt les anémies, sont le fait de causes et mécanismes physiopathologiques variés et complexes qui rendent certains diagnostics intriqués et difficiles. En effet, à 1 an, seulement 30% des patients anémiques ont un diagnostic étiologique (5). Les carences en fer, folates et vitamines B12 représentent les causes principales de l'apparition de l'anémie.

On peut classer les anémies de plusieurs façons. Les plus utilisés sont :

- Une classification d'un point de vue physiologique : centrale ou périphérique.

- Une classification en fonction du Volume globulaire moyen (VGM) : microcytaire, normocytaire ou macrocytaire.

La présente étude vise à établir un profil épidémiologique, clinique, biologique et étiologique des anémies dans un milieu hospitalier marocain, notamment le service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès.

II. Objectifs

A travers une étude rétrospective sur une période de cinq ans :

- Analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des anémies
- Etablir un profil étiologique des anémies dans notre contexte marocain.
- Analyser les modalités thérapeutiques et évolutives des anémies.

III. Généralités

1 – Définition

L'anémie est définie par une baisse du taux d'hémoglobine. Les seuils inférieurs d'hémoglobine varient en fonction de l'âge, du sexe d'une personne, de son ethnie, de l'altitude à laquelle elle vit, de ses habitudes tabagiques et du stade de la grossesse (6, 7). Ils peuvent aussi varier selon les auteurs et selon les laboratoires.

1-1 Définition Selon L'âge et le Sexe

L'OMS a défini l'anémie selon des normes quasiment identiques (variations modérées pour les moins de 15 ans), comme le montrent le tableau ci-après.

Tableau 1 : Définition de l'anémie par l'OMS selon l'âge et le sexe (6).

Age et sexe	Seuil d'hémoglobine (g/dL)
Enfant 6 à 59	11
Enfant 5 à 11 ans	11,5
Enfant 12 à 14 ans	12
Femmes non enceintes (> 15 ans)	12
Femmes enceintes	11
Hommes (> 15 ans)	13

1-2 Anémie et altitude

La pression atmosphérique diminue avec l'altitude de manière exponentielle entraînant une diminution de la quantité d'oxygène disponible. Cet appauvrissement entraîne donc une baisse du transport de l'oxygène des poumons aux différents tissus de l'organisme, nécessitant une adaptation physiologique de l'organisme par plusieurs moyens. A moyen et à long terme l'organisme augmente sa production en globules rouges. Toutes les définitions précédentes de l'anémie (en fonction de l'âge, du sexe, de l'état gestationnel) sont applicables pour une altitude inférieure à 1000 mètres. Le tableau 2 décrit l'ajustement proposé par le Centre pour le contrôle et la prévention des maladies pour définir l'anémie en fonction de l'altitude.

Tableau 2 : Ajustement du taux d'hémoglobine en fonction de l'altitude(8).

Altitude (mètres)	Taux d'hémoglobine (g / dL)
< 1000	Pas d'ajustement
1000	+ 0,2
1500	+ 0,5
2000	+ 0,8
2500	+ 1,3
3000	+ 1,9
3500	+ 2,7
4000	+ 3,5
4500	+ 4,5

1-3 Hémoglobine et ethnie

Depuis de nombreuses années une variation du taux moyen d'hémoglobine selon l'origine ethnique est connue. Plusieurs études ont montré que le taux d'hémoglobine moyen était significativement plus faible chez les enfants noirs que chez les enfants blancs et asiatiques. Ces différences s'observaient quel que soit le sexe et variaient de 0,5 à 1 g / dL. Ainsi l'OMS recommande d'ajuster le taux d'hémoglobine dans les populations africaines en baissant la valeur normale recommandée quel que soit l'âge de 1 g / dL. (Tableau 3)

Tableau 3 : taux d'hémoglobine selon l'âge, la race, le sexe (9).

Groupe	Hémoglobine,g/dL	Groupe	Hémoglobine,g/dL
Homme blanc, âge		Homme Noir, âge	
20-59	13.7	20-59	12.9
60+	13.2	60+	12.7
Femme blanc, âge		Femme Noir, âge	
20-49	12.2	20-49	11.5
50+	12.2	50+	11.5

1- 4 Définition de l'anémie en fonction du tabagisme

La fumée qui se dégage lors de la combustion du tabac n'est pas une substance homogène. Elle contient environ 4000 éléments différents qui se présentent à l'état gazeux ou solide. Parmi ces substances, on note le monoxyde de carbone qui présente une grande affinité à l'hémoglobine. Le monoxyde de carbone se fixe donc très facilement à l'hémoglobine empêchant ainsi le transport de l'oxygène des poumons aux tissus de l'organisme. Pour répondre à la compétition entre oxygène et monoxyde de carbone, l'organisme augmente sa production d'hémoglobine. L'ajustement du taux d'hémoglobine proposé pour définir l'anémie chez les fumeurs est décrit dans le tableau 4.

Tableau 4 : Ajustement du taux d'hémoglobine chez les fumeurs selon le CDC (10).

Groupe	Taux d'hémoglobine (g / dL)
Non fumeurs	Pas d'ajustement
Fumeurs (Dose journalière inconnue)	+ 0,03
1 / 2 – 1 paquet / Jour	+ 0,03
1 – 2 paquets / Jour	+ 0,05
≥ 2 paquets / Jour	+ 0,07

1-5 Attention aux fausses anémies

Il faut néanmoins faire une réserve à cette définition, à savoir que l'hémoglobine doit refléter ce qui se passe dans l'ensemble de l'organisme. Il existe trois circonstances (Grossesse à partir du 2ème trimestre, splénomégalie volumineuse et certaines immunoglobulines monoclonales) où la diminution du taux d'hémoglobine peut témoigner d'une hémodilution et non d'une anémie véritable. (Figure1)

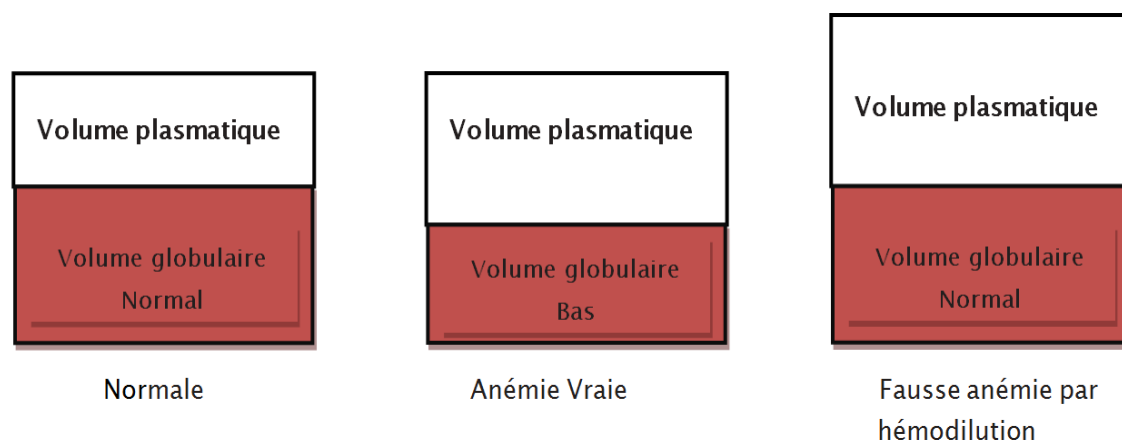


Figure 1 : Vraie et Fausse Anémie par Rapport au Taux d'Hb/100ml (11)

2- Prévalence de l'anémie

2-1 Prévalence dans le monde

L'anémie est une pathologie fréquente. Sa prévalence dans le monde, toutes populations confondues, est estimée à 24,8 % par l'OMS. Elle affecte tous les âges mais est plus fréquente chez les femmes enceintes et les jeunes enfants. Au sein de l'ensemble de ces groupes de populations, on observe un gradient Nord/Sud avec une prédominance en Afrique, Asie du sud-est et Méditerranée Orientale avec une prédominance pour les pays en voie de développement.

Les estimations de la prévalence de l'anémie pour les cinq régions OMS chez les enfants en âge préscolaire, les femmes enceintes et les femmes non enceintes sont présentées dans le tableau ci-dessous (tableau 5). Ces estimations ont montré

que l'Afrique et l'Asie du Sud-est étaient les deux régions les plus touchées avec des prévalences dans les différents groupes à risque variant respectivement de 47,5 à 67,6% et de 45,7% à 65,5%. Ceci est expliqué essentiellement par une plus forte prévalence de malnutrition, de certaines pathologies infectieuses (par exemple tuberculose, infection à VIH, paludisme) et des hémoglobinopathies. L'Europe et l'Amérique du Nord sont beaucoup moins touchées, mais les chiffres de prévalence n'y sont pas négligeables (17 à 29,3%) (6). (Figure 2 et 3)

Tableau 5 : prévalence de l'anémie selon les groupes de population (12) (13).

Groupe de population	Prévalence en (%)	Prévalence (millions)
Age préscolaire	47,4	293
Femmes enceintes	41,8	58
Femmes non enceintes	30,2	468
Enfants d'âge scolaire	25,4	305
Hommes	12,7	260
Personnes âgées	23,9	164

2-2 Prévalence au Maroc

Le Maroc est parmi les pays les plus touchés selon l'étude réalisée par le Ministère de la Santé (MS). La prévalence de l'anémie et surtout l'anémie ferriprive est élevée chez les différentes catégories de la population étudiée : elle est de 25% chez les femmes enceintes de 21% chez les enfants de moins de 5 ans et de 12 % chez les hommes. Elle est source de complications pendant la grossesse et peut être à l'origine de décès maternels par aggravation de l'hémorragie du postpartum (14). (Tableau 6)

Tableau 6: Prévalence de l'anémie selon l'âge et milieu de résidence selon une enquête du ministère de santé faite en 2012 (15).

Catégories	National %	Urbain %	Rural %
Enfant entre 6 mois et 5ans	31,6	31,6	31,1
Femmes âge de procréation	33	33,9	31,9
Femmes enceintes	37,2	34,8	39,5

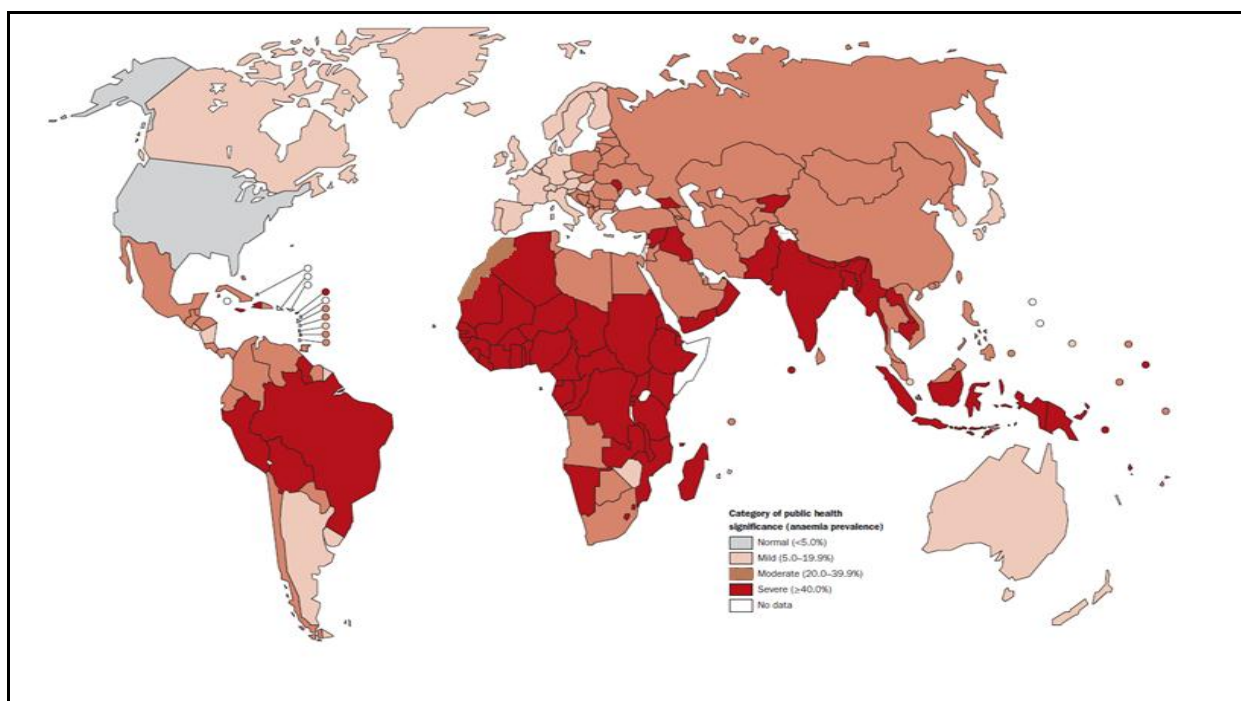


Figure 2 : Prévalence de l'anémie dans le monde et degré de sévérité chez les enfants en âge préscolaires (6).

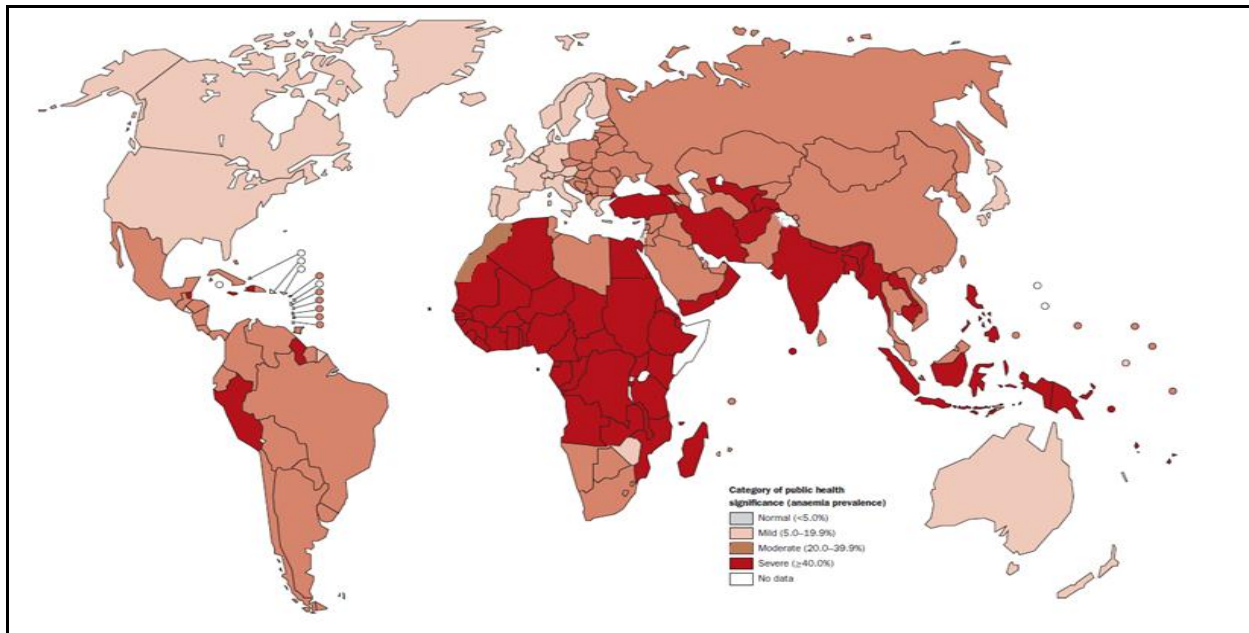


Figure 3 : Prévalence de l'anémie dans le monde et degré de sévérité chez les femmes enceintes (6).

2- Erythropoïèse et globule rouge

3-1 L'érythropoïèse

L'érythropoïèse recouvre l'ensemble des phénomènes qui maintiennent le nombre des globules rouges (GR) et le taux d'Hémoglobine (Hb) circulante dans des limites physiologiques très étroites. La durée de vie des GR étant de 120j, l'érythropoïèse assure chaque jour le renouvellement du $1/120^{\text{ème}}$ de la masse érythrocytaire totale soit 2.10^{11} GR/j (16). (Figure4)

3-2 Les progéniteurs érythroblastiques

Ce sont les cellules engagés de façon irréversible vers l'érythropoïèse. Ils ne sont pas reconnaissables de par leur morphologie, mais peuvent être mis en évidence par leur faculté de produire des colonies érythroblastiques en culture.

On distingue deux types de progéniteurs:

- **Les BFU-E (« Burst Forming Unit »)** : se sont les progéniteurs les plus précoces, ils donnent des colonies volumineuses en culture. Les BFU-E sont peu

sensibles à l'Epo, ils sont sensibles à l'IL3 qui favorise leur différenciation et leur font acquérir une plus grande sensibilité à l'Epo.

- **Les CFU-E (Colony Forming Unit) :** les Progéniteurs plus tardifs qui donnent de petites colonies en culture. Leur différenciation et leurs vies sont très dépendantes de l'Epo. On regroupe sous le terme d'ERC (« Epo Responsive Celles») les BFU-E tardives et les CFU-E.

3-3 Les précurseurs érythroblastiques

Ce sont des cellules morphologiquement reconnaissables de par leurs critères morphologiques de différenciation. En allant dans le sens d'une différenciation croissante on distingue après coloration panoptique de type May-Grünwald-Giemsa ou Wright:

- **Le proérythroblaste :** Cellule arrondie de grande taille, ($\Phi=20-25\mu\text{m}$) avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé (80%). Le noyau possède 1-2 nucléoles peu apparents, sa chromatine est lâche, dessinant un fin réseau régulier avec quelques amas de condensation. Le cytoplasme forme une mince couronne nettement basophile (richesse en ribosomes, ARNm).

- **L'Erythroblaste basophile :** A une taille plus réduite ($\Phi =15-18\mu\text{m}$), le rapport nucléo-cytoplasmique est moindre, le cytoplasme plus abondant est intensément basophile. Le noyau présente des mottes chromatiniennes régulières, disposées en damier ou en rayon de roue.

- **L'Erythroblaste polychromatophile :** Il n'a plus que $12\mu\text{m}$ de diamètre ; le noyau ne représente plus que 25% de la cellule car sa chromatine est très densifiée ; le cytoplasme présente toutes les teintes intermédiaires entre basophilie et acidophilie (affinité tinctoriale de l'Hb pour les colorants de type éosine).

- **L'Erythroblaste acidophile :** Son diamètre est réduit ($9-10\mu\text{m}$) : le cytoplasme a démasqué presque complètement l'acidophilie hémoglobinique ; il

reste néanmoins de l'ARN ribosomal responsable d'une discrète composante basophile. Ce stade s'achève par l'expulsion d'un noyau réduit à un bloc dense, fortement coloré.

- **Le réticulocyte** : Se différencie de l'E .basidophile du fait qu'il ne possède plus de noyau. Ils persistent à ce stade des organites : mitochondries, ribosomes qui constituent la substance granulo-filamenteuse visualisée par la coloration vitale au bleu de crésyl brillant. Ces organites disparaîtront au stade suivant de globule rouge qui de ce fait est dépourvu de toute capacité de synthèse (d'Hb en particulier).

- Le réticulocyte traverse, par diapédèse, la paroi endothéliale d'un sinus de la moelle osseuse ; devenue cellule circulante, il achève sa maturation cytoplasmique en faisant disparaître les derniers organites qu'il possédait : mitochondries, ribosomes.

- Les globules rouges meurent en moyenne après 120 jours par épuisement des stocks enzymatiques, cette hémolyse physiologiques a lieu dans les macrophages du système réticulo-endothéliale essentiellement dans la moelle osseuse. Le Fer des GR est capté par la transferrine et transporté à la moelle et réserves. la partie protéique de l'Hb est dégradée en acides aminés ce catabolisme de l'hème conduit à la production de bilirubine.

3-4 Structure du globule rouge

Le GR est formé d'une membrane et d'un cytoplasme qui contient :

- de l'eau,
- des ions, notamment du potassium,
- du glucose,
- un système enzymatique, assurant le métabolisme du globule rouge,
- de l'hémoglobine, qui représente à elle seule 1/3 du poids du globule rouge.

a– Membrane érythrocytaire

Elle est d'importance physiologique considérable. Elle est composée de lipides (43%), de protéines (49%) et d'une petite partie glucidique (8%) sous forme de glycolipides et surtout de glycoprotéines.

- **Les lipides** sont répartis en phospholipides (65%), cholestérol (25%), exclusivement sous forme libre, acides gras et glycolipides (10%). Les phospholipides se répartissent en deux couches opposées par leurs groupements hydrophobes, représentés par les chaînes d'acides gras. Le cholestérol est intercalé entre les molécules de phospholipide de façon régulière.

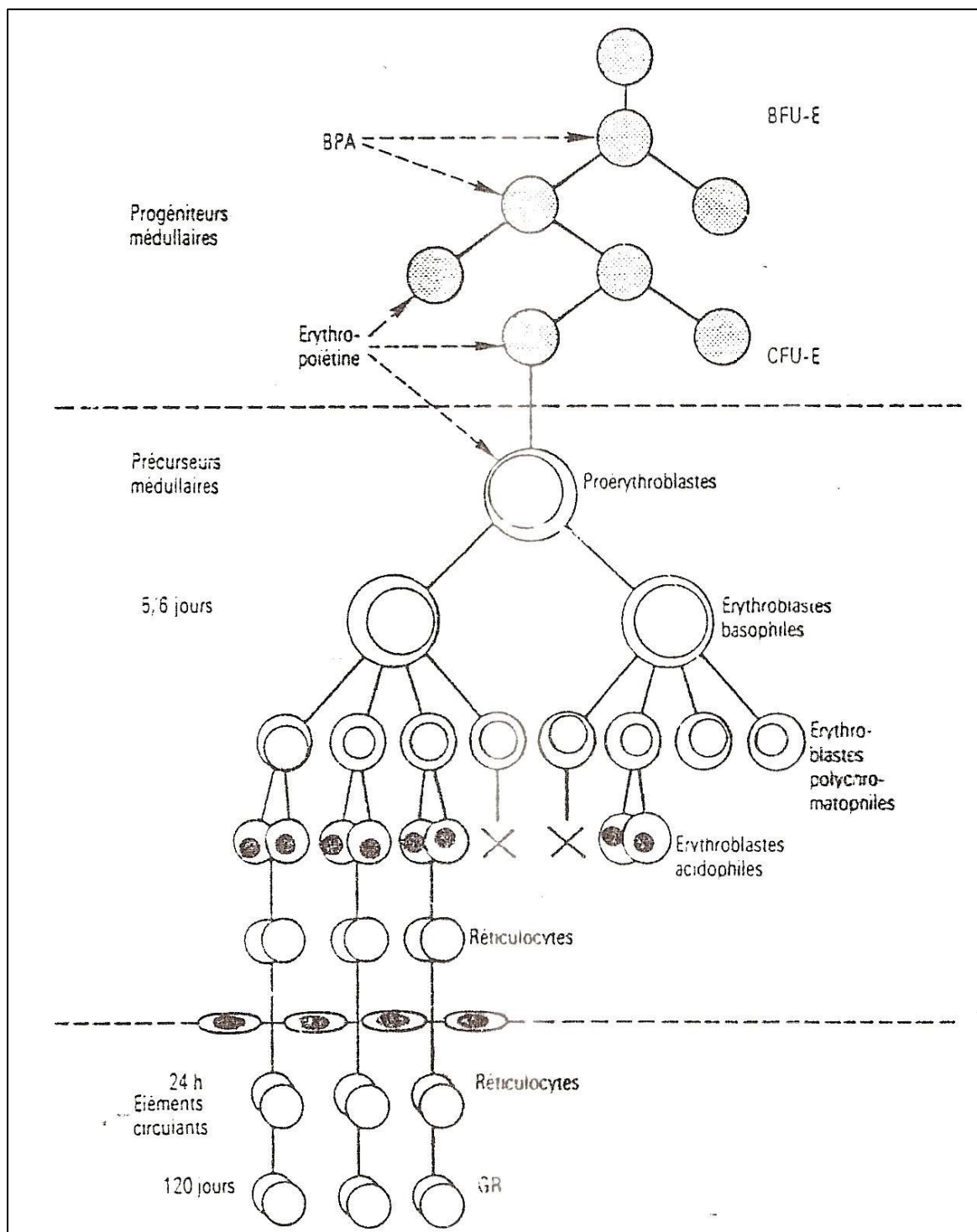


Figure 4 : Schéma de l'érythropoïèse (16).

- **Les protéines** sont constituées par des protéines intrinsèques membranaires (la protéine 3 est la principale), et des protéines extrinsèques, situées en dehors de la couche lipidique. Ces dernières constituent le squelette du GR, essentiellement constitué par la spectrine, l'actine et la protéine 4.1, formant une sorte de grillage à maille inégales, reliées par des nœuds. Les molécules de spectrine (tétramère constitué de 2 chaînes α et 2 chaînes β) sont liées entre elles par l'actine, protéine fibrillaire contractile. La fixation de l'actine sur la spectrine est activée par la protéine 4.1. Le squelette membranaire est amarré au reste de la membrane par des protéines de jonction. La principale est l'ankyrine qui s'attache à la chaîne β de la spectrine et à la protéine 3.
- Les glycophorines (Gp) sont des protéines transmembranaires. La GpA porte les antigènes du groupe sanguin MN et les récepteurs des lectines et du virus influenza. La GpB porte les Ag de groupe Ss. La GpC s'attache à la protéine 4.1 renforçant l'amarrage du cytosquelette au reste de la membrane.
- A côté de ces protéines de structure, il y a dans la membrane des protéines fonctionnelles à activité enzymatique (ATP ases, protéine-kinases, protéine-phosphatases, acétylcholinestérases).

b- Hémoglobine

Principal constituant du globule rouge, l'hémoglobine est une chromoprotéine assurant l'oxygénation tissulaire. Elle est maintenue à l'état fonctionnel grâce aux enzymes érythrocytaires.

❖ Structure primaire :

- L'hémoglobine est formée de 4 sous unités identiques deux à deux :
 - En fonction du nombre et des acides aminés (AA), la globine varie et les chaînes se nomment α (141 AA), β (146 AA), δ (146 AA) ou γ (146 AA).

- La nature des chaînes de globine présentes au sein de la molécule d'hémoglobine détermine le nom de l'hémoglobine
- L'hème est une molécule plane formée d'une protoporphyrine avec, en son centre, un atome de fer ferreux.

❖ **Structure secondaire** : Les chaînes de globine sont repliées sur elles-mêmes pour former une structure globulaire compacte formée de 8 segments hélicoïdaux A.B.C.D.E.F.G.H.

❖ **Structure tertiaire** : Elle réalise une forme globulaire dans laquelle la poche de l'hème est proche de la surface, entre les hélices E et F.

❖ **Structure quaternaire** : Elle correspond à l'assemblage des 4 sous-unités structurales.

c- Les enzymes du GR

Le globule rouge est une cellule anucléée incapable de synthèse enzymatique. L'hématie, pour survivre, doit maintenir l'intégrité de son milieu intérieur, de la structure de sa membrane, de son hème à l'état fonctionnel. Pour cela elle doit utiliser son stock enzymatique initial.

L'hématie possède une seule source d'énergie, le glucose qu'elle utilise grâce aux mécanismes de la glycolyse et surtout de la glycolyse anaérobie (90 %) (Voie principale d'Embden –Meyerhoff) et accessoirement par la voie oxydative du shunt des pentoses (10 %).

Le métabolisme érythrocytaire a pour buts :

- la production d'ATP indispensable à l'intégrité de la membrane,
- la production de NADH et de NADPH, indispensables à la fonctionnalité de l'hémoglobine,
- la production de 2-3 diphosphoglycérate (2-3 DPG) qui régule l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.

La voie principale de la glycolyse fournit deux molécules d'ATP pour une molécule de glucose métabolisée. Elle permet de plus la production de NADH qui est essentielle au maintien de l'hémoglobine sous forme fonctionnelle. Sous l'effet de substances oxydantes contenues dans l'hématie, l'hémoglobine se transforme en méthémoglobine qui est inactive pour le transport de l'oxygène. Une méthémoglobine réductase à NADH, encore appelée diaphorase, permet le maintien de l'hémoglobine sous forme réduite. Sur la voie principale est branché le shunt de Rapoport qui fournit le 2-3 DPG.

La voie des pentoses est celle de la formation de NADPH qui sert à une méthémoglobine réductase à NADPH. L'hydrogène formé est transféré sur le glutathion oxydé alors transformé en glutathion réduit. Le glutathion réduit protège les protéines contre l'oxydation.

3-5 Fonction du GR

a-Transport de l'O₂

La principale est sa capacité de fixer 4 molécules d'oxygène par molécule d'hémoglobine : la fixation d'une molécule d'oxygène entraîne une modification de la structure de l'hémoglobine, notamment par des mouvements au niveau des liaisons faibles $\alpha 1 \beta 2$ et $\alpha 2 \beta 1$, modification qui va faciliter la fixation d'oxygène au niveau de la sous-unité hème-globine voisine et ainsi de suite.

Ce mécanisme qui rappelle l'allostérie (changement de conformation d'un enzyme par son substrat) rend compte de l'aspect hyperbolique de la courbe de fixation de l'oxygène par l'hémoglobine en fonction de la pression partielle d'oxygène (figure). On voit qu'à la P_{O2} des poumons, où elle capte l'oxygène atmosphérique, l'hémoglobine est totalement saturée en oxygène alors qu'elle est en grande partie déssaturée au niveau des tissus, où elle libère son oxygène. (Figure5)

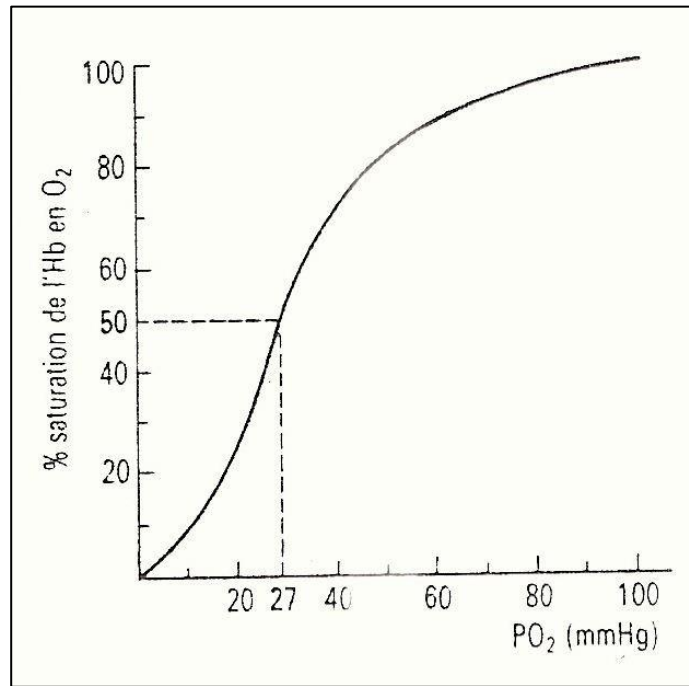


Figure 5: Courbe de dissociation de l'hémoglobine (11).

b- Transport du CO₂

Le CO₂ se fixe sur les groupements aminés de la globine pour former la carbhémoglobine. 30% du CO₂ sont ainsi transportés des tissus vers les poumons où ils sont éliminés.

3- Diagnostic positif d'une anémie

4-1 Syndrome anémique

a-Signes fonctionnels

Plus ou moins bruyant selon :

- La rapidité de l'installation.
- L'activité physique
- L'état cardiovasculaire.

Il peut s'agir :

- de signes Cardiovasculaires :
- Palpitation, lipothymies.

- Douleurs liées à l'ischémie, notamment dans les territoires où les artères sont sténosées : artérite, angor.
- de signes neurosensoriels :
- Acouphènes, scotomes.
- Vertiges, céphalées.
- Autres : dyspnée, baisse de la libido, trouble du sommeil

b- Signes généraux : Asthénie à l'effort puis au repos.

c- Signes Physiques :

- Signe direct= la pâleur : elle est généralisée, évidente aux extrémités : Ongles, lèvres, muqueuse buccale et à la conjonctive oculaire. (Figure 6)



Figure 6 : Pâleur cutanéomuqueuse (17)

- La tachycardie
- Souffle systolique de pointe "anorganique"

4-2 Rechercher les signes de mauvaise tolérance

Devant toute anémie, on recherche des signes de gravité et de mauvaise tolérance qui comprennent :

- Des **signes de décompensation cardiaque** : angor, claudication intermittente, insuffisance cardiaque.
- Des signes de **décompensation pulmonaire** insuffisance respiratoire.
- Des signes de **décompensation neurologique** : scotomes, convulsions
- Des **signes de décompensation digestive**.
- Des **signes de choc** (installation rapide de l'anémie) : sueurs, soif, chute de la tension artérielle, tachycardie.

4-3 Signes indirects en rapport avec l'étiologie de l'anémie :

- Cheveux secs et ongles cassants (Koilonychie) en faveur d'une anémie ferriprive (Figure 7).
- La glossite de hunter et les manifestations neuropsychiatriques (sclérose combinée de la moelle syndrome pyramidal dépression voir psychose et démences) (19) en faveur d'une carence en Vit B12 (Figure8).
- Ulcères de jambe en faveur d'une anomalie de l'Hb.
- Hypotrophie, retard staturo-pondéral et hippocratisme digital fait penser à une cause Congénitale.
- L'ictère et la splénomégalie font penser à une anémie hémolytique.



Figure 8 : Glossite de hunter. (17)

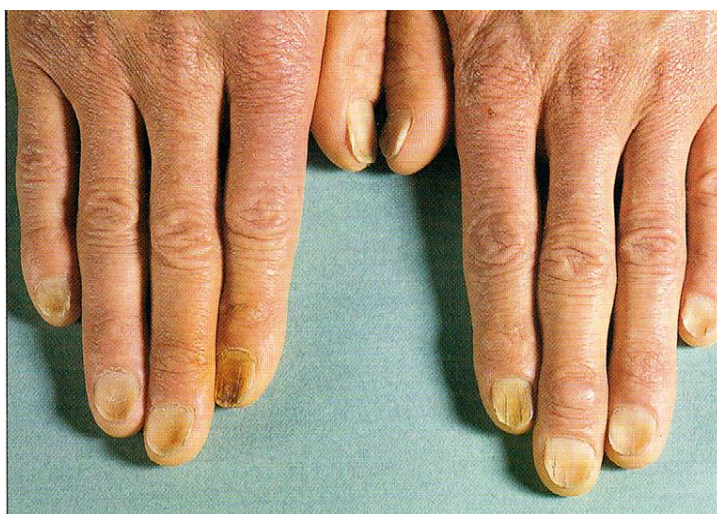


Figure 7 : Koilonychie chez une patiente anémique (17).

4-4 L'exploration d'une anémie

a- les paramètres hématologiques

i- Numération Formule Sanguine

La Numération Formule Sanguine (NFS), est réalisée par prélèvement d'une veine non perfusée sur tube EDTA. La NFS est à prélever, de préférence, en premier le matin et analysé dans les 24 heures.

La NFS renseigne sur diverses données :

- **Hémoglobine** : nombre de globules rouges (GR) rapporté au volume sanguin. Son unité est le g/dL.
- **Hématocrite** : volume circulant occupé par les GR. Elle est obtenue par centrifugation, c'est le rapport du précipitât sur le volume total.
- **Volume Globulaire Moyen (VGM)** : rapport entre hématocrite et nombre de GR. Sa valeur est comprise entre 80 et 100 fL chez l'adulte. Il permet de classer les anémies en normo, micro et macrocytaire. (tableau7)
- **Concentration Corpusculaire Moyenne de l'Hémoglobine (CCMH)** : Rapport entre l'hémoglobine et l'hématocrite. C'est la fraction de l'hématie constituée d'hémoglobine. Sa valeur normale est comprise entre 31 et 35 g/dL. Cela définit les anémies hypochromes ($CCMH < 31 \text{ g/dL}$) et normochromes ($CCMH > 31 \text{ g/dL}$).
- **Teneur Corpusculaire Moyenne de l'Hémoglobine (TCMH)** : rapport entre hémoglobine et nombre de GR. C'est la quantité d'hémoglobine contenue dans une hématie. Son unité est le picogramme (pg). La TCMH définit également l'anémie hypochrome ou normochrome.

Tableau 7 : Définitions de la microcytose par l'ANAES selon l'âge et le sexe (7).

Age et sexe	Seuil de VGM (μ^3)
Avant 2 ans	< 70
De 2 à 6 ans	< 73
De 6 à 14 ans	< 80
Adulte	< 82

ii- Réticulocytes

Ils correspondent aux hématies les plus jeunes, de moins de 48 heures, dans le sang. Leur comptage permet d'évaluer la capacité de production médullaire en tenant compte de la valeur de l'hémoglobine. Leur élévation tardive (dans les anémies dites régénératives) pouvant provoquer une erreur d'orientation diagnostique initiale. Ce chiffre est essentiel dans la démarche étiologique.

iii- Frottis sanguin

Il est réalisé par le biologiste après étalement du sang sur lame et coloration. Il peut permettre de confirmer la formule faite par l'automate et chercher des anomalies érythrocytaires, des cellules médullaires circulantes ou des cellules anormales. (Tableau 8)

Tableau 8 : Exemples d'anomalies du frottis au cours de certains types d'anémie de l'adulte et orientation diagnostique. (20)

Type anomalie du GR	Définition/Description	Orientation diagnostique
Schizocytes	Fragment de GR ou GR endommagés	MAT, valve cardiaque mécanique, brûlures étendues, « pseudo MAT » sur carence en vit B12 voir B9 Fibrose médullaire
Poikilocytose	GR de formes différentes	Hémolyse (non spécifique) Dysérythropoïèse
Sphérocytes ou microsphérocytes	GR de forme sphérique	Sphérocytose héréditaire (fréquent), allo-immunisation Agression chimique ou thermique
Drépanocyte	GR en faux	Drépanocytose SS ou SC
Elliptocytes	GR de forme ovale	Elliptocytose héréditaire
Stomatocytes	GR en forme de bouche	Stomatocytose héréditaire Alcool
Acanthocytes	GR irrégulièrement crénelés, spiculés irréguliers, renflés	Cirrhose hémolyse abétalipoprotéïnémie
Echinocytose	GR chevelus	Artefact Urémie Déficit en pyruvate kinase
Kératocytes	GR en forme de demi-lune	Déficit enzymatiques Même contexte que schizocytes
« Blister cells »	GR en ampoule	Déficits enzymatiques
Hématies en « piles d'assiettes »	GR « entassés »	Hypergammaglobulinémie ++
Corps de Heinz	Précipitation d'hémoglobine, visibles uniquement après coloration au bleu Crésyl	Déficit G6PD, autres déficits enzymatiques Thalassémies Hémoglobine instable
Ponctuations basophiles	Granulations fines et bleutés dans le cytoplasme, taille et formes hétérogènes	Saturnisme Dysérythropoïèse Thalassémie mineure Hb instable Déficit en 5' pyrimidine nucléotidase Maladie de Wilson
Hématies en cibles	GR clair à centre foncé	Hémoglobinopathies
Corps de Jolly	Granules sphériques de grande taille	Splénectomie Asplénie fonctionnelle

iv– Le myélogramme :

Consiste à prélever par aspiration à la seringue quelques grains de moelle osseuse. Son but est d'étudier morphologiquement et numériquement les éléments du tissu hématopoïétique de façon qualitative et quantitative.

Indiqué en cas d'anémie normochrome ou macrocytaire arégénérative après avoir éliminé un certain nombre d'étiologies évidentes.

v– La biopsie ostéomédullaire :

Indiqué si l'examen précédent est non concluant, ce prélèvement consiste en un fragment ostéo-médullaire ("carotte") au niveau de l'épine iliaque postéro-supérieure, sous anesthésie locale avec un trocart adapté.

Elle permet : une étude histologique moins détaillée sur le plan cyto-morphologique mais apportant plus de précision sur la richesse cellulaire, la répartition du tissu hématopoïétique, l'architecture du tissu de soutien et ses modifications pathologiques (fibrose, sclérose), la présence de cellules anormales (métastases...),

b– Bilan biochimique**i– Recherche de signes d'hémolyse : qui comprend :**

- augmentation de la bilirubine libre,
- augmentation des lactates déshydrogénases (LDH),
- baisse de l'haptoglobine.

ii– Bilan martial**La ferritine, protéine de réserve du fer :**

A l'état normal le fer est stocké dans les macrophages notamment dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Les réserves sont en général beaucoup plus faibles chez la femme que chez l'homme ce qui explique en partie la plus grande fréquence des carences martiales chez la femme.

Le dosage de la ferritine permet d'obtenir un taux représentatif des réserves de fer du patient.

Les valeurs biologiques normales de ferritine sérique sont :

- Chez l'homme : 20–250 ug/L
- Chez la femme : 15–150 ug/L

Le fer sérique ou plasmatique

- Le dosage du fer dans le plasma s'effectue par spectrophotométrie. Ce dosage est délicat car la moindre hémolyse perturbe considérablement les résultats. Les variations nycthémérales sont importantes.
- La sidérémie normale oscille de 13 à 32 micromoles par litre
- le dosage du fer sérique n'est pas suffisant pour le diagnostic d'une Carence martiale ou d'une surcharge en fer et doit être accompagné du dosage de la transferrine.

La transferrine, protéine de transport du fer

- le dosage s'effectue par immunochimie
- plusieurs paramètres peuvent être dosés :
 - Le Coefficient de saturation de la sidérophiline (CST) est le rapport "sidérémie sur capacité totale de fixation de la sidérophiline", il est normalement de 33%,
 - La capacité totale de fixation de la sidérophiline (CTF) est de 45 à 75 micromoles /l. Elle correspond à sa concentration globale dans le plasma
 - La capacité latente de fixation de la sidérophiline (CLF) est la CTF moins le fer sérique.

Le Récepteur soluble de transferrine :

Le principal intérêt du RST est le diagnostic des carences en fer au cours d'un état inflammatoire, en effet, dans ce contexte, chacun des paramètres habituels du

bilan martial subit des modifications des sens opposé, ce qui en empêche l'interprétation clinique. Par exemple, la ferritine se comporte dans ce contexte comme une véritable protéine de l'inflammation de sera donc faussement normale. Les variations pathologiques du RST seront donc : Augmentation en cas de carence en fer, et valeurs normales ou abaissées en cas de surcharges. Valeurs normales : 0,8 à 1,75 mg/l.

iii- Dosage vitaminiques :

Permettent d'affirmer les carences vitaminiques :

- Le dosage de la **vitamine B12** peut être fait par méthode microbiologique ou par technique radio-immunologique, il confirme le déficit si le dosage est plasmatique inférieur à 200 ug/L
- le dosage des **folates sériques et érythrocytaires** se fait par dosage radio-immunologique. Le déficit existe si le taux des **folates sériques** est inférieur à 5 ug/L.

iv- Autres

- la CRP : C-Reactive Protein : est une protéine synthétisée par le foie utilisée comme marqueur précoce de la réaction inflammatoire. **La valeur biologique usuelle est : CRP < 5 mg/L** (en l'absence d'inflammation)
- la VS : Vitesse de sédimentation globulaire : permet de dépister de façon non spécifique et indirecte la présence d'une réaction inflammatoire. Les valeurs de la VS varient fonction de l'âge et du sexe.

4- démarche diagnostic et Classifications

La démarche diagnostique initiale considère souvent l'anémie selon deux paramètres principaux :

- son caractère régénératif ou non.
- et son caractère micro ou macrocytaire.

5-1 En fonction de l'origine centrale ou périphérique

a- Les anémies centrales : par défaut de production

Toutes ces anémies ont un point commun : les réticulocytes sont inférieurs à 80 G/L. Elles sont dites arégénératives.

Les anémies centrales témoignent d'une atteinte de production : par atteinte de la cellule hématopoïétique ou par atteinte de son environnement. Elles peuvent êtres dues à :

- une disparition des cellules souches de la moelle osseuse ou insuffisance médullaire quantitative (aplasie médullaire)
- une dysérythropoïèse ou insuffisance médullaire qualitative : anémies réfractaires (syndromes myélodysplasiques)
- Un envahissement de la moelle par des cellules anormales (métastases).
- une anomalie de structure de la moelle (myélofibrose).
- un manque de matière première : B9, B12, fer.
- une stimulation hormonale diminuée (déficit en EPO).
- une production d'inhibiteurs de l'érythropoïèse (TNF dans les inflammations).

b- Les anémies périphériques :

Ces anémies périphériques ont en commun un signe biologique : le nombre de réticulocytes est supérieur à 100 G/L. Elles sont dites régénératives.

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

- Les pertes sanguines aiguës (hémorragies digestives)
- Les régénérations après anémie centrale (chimiothérapie)
- Les hémolyses pathologiques, par destruction trop précoce des hématies.

5-2 En fonction du Volume Globulaire Moyen

a- Anémies normocytaires non régénératives

Elles sont donc définies par un VGM compris entre 80 fL et 100 fL et des réticulocytes inférieurs à 80 G/L traduisant l'origine centrale de l'anémie.

Dans ce cadre, le myélogramme est à discuter. Il convient, avant de le demander d'éliminer :

- une inflammation : VS, électrophorèse des protides (hyper- α_2), fibrinogène, fer, ferritine, récepteur soluble de la transferrine, CRP.
- une cirrhose (dosage des γ -GT),
- une insuffisance rénale : créatinémie en tenant compte de l'âge
- une pathologie endocrinienne : dosages de cortisol, TSH et T4,
- une hémodilution.

Le myélogramme permet de caractériser différents tableaux selon la richesse du prélèvement :

➤ **Moelle pauvre :**

- **Erythroblastopénie** : c'est l'insuffisance médullaire touchant la lignée érythroblastique. rare, on l'évoque devant un taux d'érythroblastes < 5%. Elle peut être congénitale ou secondaire à une hémopathie, un virus, un traitement...
- Dans le cas d'une atteinte touchant les 3 lignées, une biopsie ostéo-médullaire s'impose. Elle permet d'affirmer la richesse exacte de la moelle et de poser un diagnostic : aplasie ou myélofibrose.

➤ **Moelle riche par :**

- **Envahissement médullaire par des cellules hématopoïétiques :**
 - Blastos (leucémie aiguë)
 - Plasmocytes (myélome)

- Cellules lymphomateuses (lymphome malin)
- Lymphocytes matures (leucémie lymphoïde chronique)
- **Envahissement médullaire par des cellules non-hématopoïétiques :**
 - Cellules métastatiques cancéreuses (sein, rein, thyroïde, prostate)
- **Myélodysplasie** avec troubles morphologiques sanguins et médullaires.

b– Anémies normocytaires ou macrocytaires régénératives

Elles sont définies par un VGM supérieur à 80 fL et des réticulocytes supérieurs à 100 G/L. L'origine régénératif de l'anémie est en faveur de son origine périphérique, il s'agit d'une hémorragie aiguë, d'une hémolyse pathologique ou d'une régénération médullaire.

i– Anémie hémorragique aiguë

L'anémie est le plus souvent légèrement macrocytaire. L'hyper-réticulocytose n'apparaît qu'entre 3 et 4 jours pour être maximale à 7 jours. Il ne faut donc pas éliminer un saignement si le chiffre des réticulocytes est inférieur à 80 G/L.

ii– Anémie hémolytique

On distingue deux tableaux cliniques :

- l'hémolyse chronique (pâleur, ictère avec selles non décolorées, urines orangées, splénomégalie)
- et l'hémolyse aigu (tableau de douleur lombaire ou abdominale atypique, choc et hémoglobinurie).

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

Un contexte évocateur doit être recherché en premier (hémolyse constitutionnelle, maladie hématologique, intoxication par des toxiques).

Bilan devant une hémolyse :

Dans la recherche étiologique, deux examens doivent prioritairement être réalisés :

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

Les autres examens comprennent :

- Sérologies virales : HIV, HVB....
- Electrophorèse d'hémoglobine
- Dosage des enzymes érythrocytaires....

Principales étiologies des hémolyses

- **Anémies hémolytiques extra-corporelles comprennent :**
 - Les hémolyses immunologiques : sont les plus fréquentes et caractérisées par un test de Coombs direct positif.
 1. Auto-immunes (AHAI).
 2. Allo-immunes : post-transfusion, maladie hémolytique du nouveau-né,
 3. Immuno-allergiques : médicamenteuses (nombreuses classes thérapeutiques)
 - Les hémolyses mécaniques (micro-angiopathies thrombotiques, hémolyse sur valve, circulation Extracorporelle...) sont associées à la présence de schizocytes sur le frottis sanguin.
 - Les hémolyses infectieuses constituent une urgence : paludisme, septicémies.
 - Les hémolyses toxiques surviennent souvent dans un contexte évocateur : venins de serpent, champignons vénéneux, saturnisme, hydrogène arsénié...

- **Anémies hémolytiques corpusculaires** : Ce sont les anémies hémolytiques constitutionnelles, héréditaires. Parmi elles :
 - **Anomalies de la membrane de l'hématie** :
 1. **maladie de Minkowski–Chauffard (sphérocytose héréditaire)** : autosomale dominante dans 2/3 des cas. L'ektacytométrie peut affirmer le diagnostic mais est peu accessible en pratique courante. La splénectomie améliore les formes sévères.
 2. **Elliptocytose héréditaire** : chez les sujets noirs, hématies ovales
 3. **Stomatocytose héréditaire** : par anomalie de transporteur ionique
 - **Anomalie du système enzymatique de l'hématie** :
 1. **déficit en G6PD** : lié à l'X récessif, hémolyse chronique modérée avec épisodes hémolytiques déclenchés par des médicaments, des infections ou l'ingestion de fèves (favisme). Présence de corps de Heinz à la phase aigüe.
 2. **Déficit en pyruvate kinase** : autosomique récessive
 - **Anomalie de l'hémoglobine** :
 1. **Drépanocytose** : autosomique récessive, c'est la plus fréquente des hémoglobinopathies. Elle touche principalement les sujets originaires d'Afrique noire et est liée à mutation de la chaîne bêta de la globine. Seuls les homozygotes sont symptomatiques et présentent une hémolyse dès l'enfance associée à des manifestations thrombotiques sous forme de douleurs articulaires ou abdominales : crises vaso-occlusives. Le frottis sanguin montre des drépanocytes (hématies en faucilles) et le diagnostic repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine (HbS 75 à 90 %).
 2. **Thalassémies** : diminution de production des chaînes normales de globine alpha ou bêta. Autosomales récessives, elles se traduisent

par une pseudo-polyglobulie microcytaire dans les formes hétérozygotes et une anémie hémolytique grave dans les formes homozygotes. Elles touchent principalement les sujets du pourtour méditerranéen et d'Asie du Sud-Est. Le diagnostic repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine.

- **L'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne** est la seule anémie hémolytique corpusculaire non héréditaire. Le diagnostic repose sur l'immunophénotypage des cellules sanguines (défaut d'expression du CD55 et du CD59).

c-Anémies macrocytaires non régénératives

Elles sont définies par un VGM supérieur à 100 fL et des réticulocytes inférieurs à 80 G/L.

Il faut éliminer en premier lieu les causes évidentes :

- insuffisance thyroïdienne
- une cirrhose
- médicaments, essentiellement ceux qui interviennent sur le métabolisme de l'ADN (hydroxyurée, méthotrexate, sulfamides, anticomitiaux, chimiothérapie type alkylants, antirétroviraux...)

En dehors de ces circonstances, on demandera :

- un dosage de vitamine B12 et B9 (folates sériques)
- un myélogramme si les dosages ne sont pas effondrés

Ces examens permettront de distinguer les anémies mégaloblastiques et les myélodysplasies d'autres pathologies médullaires.

d- Les anémies microcytaires

Elles sont définies par un VGM inférieur à 80 fL.

Elles relèvent 3 étiologies principales :

i– Carence en fer

L'anémie par carence martiale représente la principale cause des anémies elle est caractérisée par :

- Fer sérique : diminué.
- Ferritine : diminué.
- CTF (capacité totale de fixation) : augmenté.
- CST (coefficient de saturation) : diminué.

Le diagnostic de l'anémie implique de pousser plus les investigations afin de trouver l'étiologie responsable en fonction des du terrain de l'âge et le sexe et les antécédents du patient pour entamer un traitement étiologique.

ii– Les anémies inflammatoires

Souvent dans un contexte évocateur où l'anémie s'accompagne de signes biologiques d'inflammation : augmentation du fibrinogène, des α_2 globulines et de la CRP, le fer sérique est bas, la ferritine sanguine est normale ou augmentée.

Le diagnostic de l'anémie ferriprive (AF) ou l'anémie inflammatoire pure est aisé. Il devient plus délicat dans les situations complexes où coexistent les deux composantes car la plupart des marqueurs biologiques sont modifiés par l'inflammation. L'apport de nouveaux marqueurs biologiques permet de mieux préciser le diagnostic. Il persiste encore des zones d'ombre dans les situations difficiles au cours desquelles le raisonnement doit prendre en compte la situation clinique ainsi que les différents paramètres avec leurs caractéristiques et leurs limites. (Tableau 9)

Tableau 9 : variations des marqueurs du métabolisme du fer dans les anémies ferriprive, inflammatoire et mixte (21– 24).

	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie mixte
Paramètres hématologiques			
Hb	↓↓	↓	↓
VGM	↓↓	→ ou ↓ modérément	↓
CCMH	↓	↓ ou →	↓ ou →
Réticulocytes	→	→	→
Marqueurs du bilan du fer			
Fer sérique	↓	↓	↓
Transferrine	↑	↓ ou →	↓ ou → ou ↑
CST	↓↓↓	↓	↓↓
Ferritine	↓	↑ ou →	↓ ou → ou ↑
RsTf	↑	→	↑
Ratio RsTf/log ferritine	↑ >2	↓ <1	↑ >2
Marqueurs inflammatoires	→	↑	↑

CCMH : contenu corpusculaire moyen en hémoglobine ; CST : coefficient de saturation de la transferrine ; Hb : hémoglobine ; RsTf : récepteurs solubles de la transferrine ; VGM : volume globulaire moyen.

iii– Thalassémies

En dehors de ces étiologies et si le fer et la sidérophiline sont normaux il faut réaliser une électrophorèse de l'hémoglobine à la recherche d'une **thalassémie**.

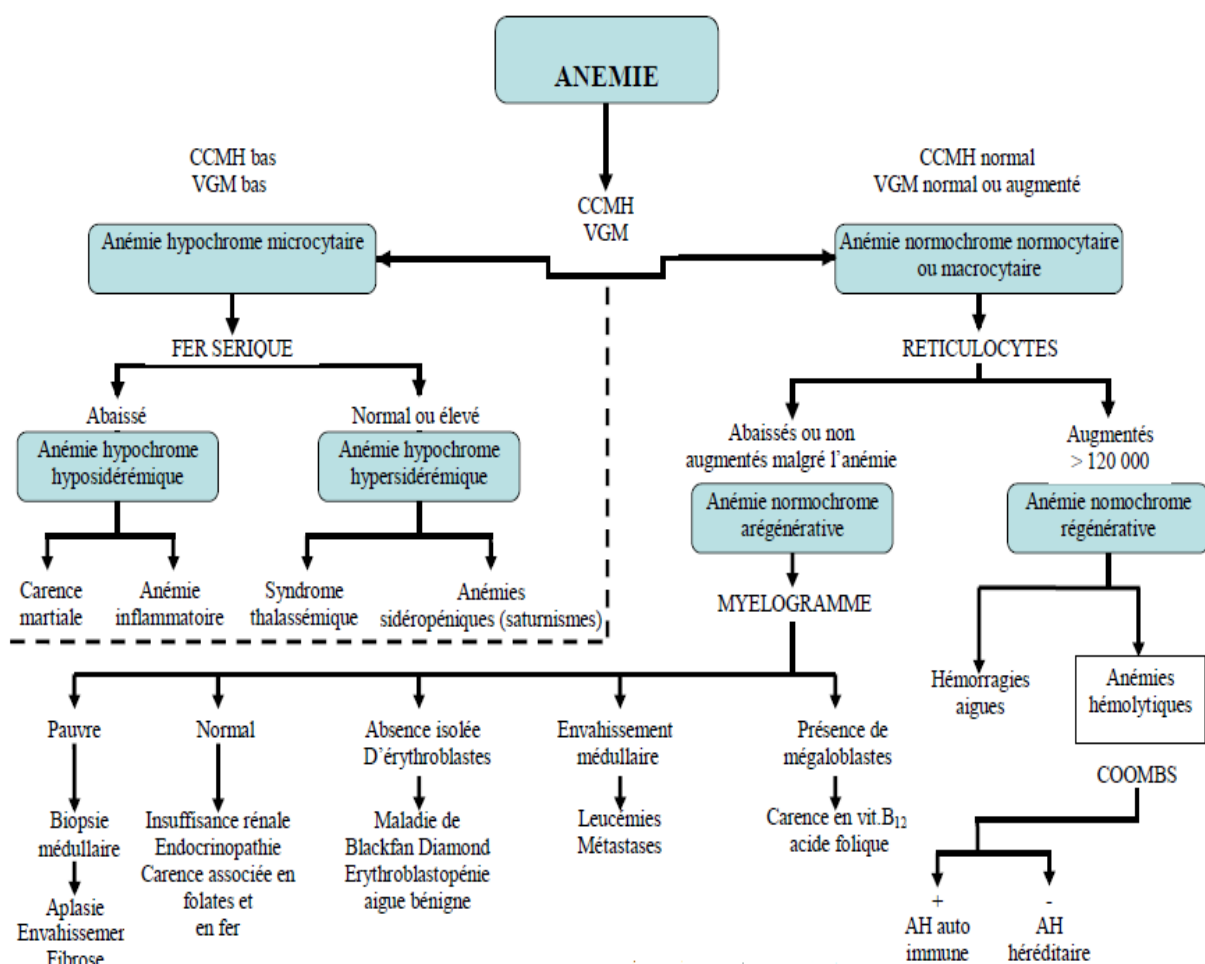


Figure 9: Algorithme d'analyse des anémies.

IV. Matériel et méthodes

1 Cadre de l'étude

Les observations analysées sont colligées au niveau service de médecine interne à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

2 Période d'étude

La durée d'étude s'étale sur une période de cinq ans (de janvier 2011 à décembre 2015).

3 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective.

4 Critères d'inclusion

On a inclut les patients ayant consulté pour un syndrome anémiques avec comme seuil un taux d'Hb inférieur à 13g /dl chez les hommes et inférieur à 11g/dl chez les femmes. 150 observations d'anémie ont été colligées.

5 Critères d'exclusion

Nous avons exclu de cette étude les anémies découvertes dans l'exploration d'autres affections.

6 Recueil des données

L'étude de ces dossiers s'est basée sur une fiche d'exploitation comportant les données suivantes pour chaque malade.

Fiche d'exploitation des anémies :

Service de Médecine Interne
Hôpital Militaire My Ismail Meknès

Fiche d'exploration des anémies

numéro de dossier :

Nom et prénom

âge

sexe

Motif de consultation :

ATCD :

Personnel :

- Régime alimentaire :
 - Équilibré : moyen : pauvre :
 - Consommation de thé : 1 repas 2 repas 3 repas
- Gynéco obstétrique :
 - G P
 - grossesse rapprochée
 - allaitement
 - Cycle menstruel :
 - régulier oui non durée
 - Métrorragie
 - Ménorragie
- Hémopathie
- Entéropathie
- Insuffisance rénale
- Endocrinopathie
- Prise médicamenteuse
- Don de sang
- Néoplasique
- Chirurgie
- autres

Familiaux :

- consanguinité
- Splénectomie
- hémopathie

HDM :

- Délais
- Signes fonctionnels : asthénie vertige Sd neurosensoriel
palpitation
- Syndrome hémorragique
- Syndrome infectieux

Examen clinique :

- Syndrome anémique : pâleur tachycardie subictère
- Syndrome hémorragique
- Syndrome tumoral périphérique

Bilan :**Hémogramme :**

- GR : Hb : VGM : CCMH : TR :
- Frottis :
- GB : PNN : Ly : Mo : Eosino
- Plq :

Syndrome inflammatoire

- CRP :
- VS :

Syndrome carentiel

- Fer sérique : Ferritine : transferrine : Réc So Tr :
- Folate : Vit B12 :

Syndrome hémolytique :

- Taux de réticulocyte
- ASAT : BT : BNC :
- Haptoglobine
- Test de Coombs direct
- Electrophorèse Hb :

Diagnostic du type d'anémie :

Bilan étiologique :

Ponction sternale :

BOM :

Bilan immunologique :

- AAN ANTI DNA
- Anti transglutaminases
- Antiendomysium
- Antigliadine
- Test de Coombs direct

Exploration digestive :

- FOGD :
 - Endoscopie
 - Histologie
- HP :
- Entéroscanner :
- Colonoscopie :
 - Endoscopie
 - Histologie
- Vidéo Capsule :
- Entéroscopie poussée :
- Autre :

Sérologies virales : HIV : HVC : HVB : Parvovirus B19

Examen Gynécologique :

Traitement :

Date de début :

Transfusion :

Médicament :

nom :

dose :

Nb de prise :

Evolution :

J7

J15

J21

J30

M2

M3

M6

M12

V. Résultats

1– Nombre de patients colligés : 150 cas d'anémies ont été recensés.

2– Répartition selon l'âge et le sexe

1-1 Age

L'âge moyen est de 48,4ans avec des extrêmes allant de 14 ans à 80 ans. La figure 10 à montre la répartition des patients en fonction de la tranche d'âge.

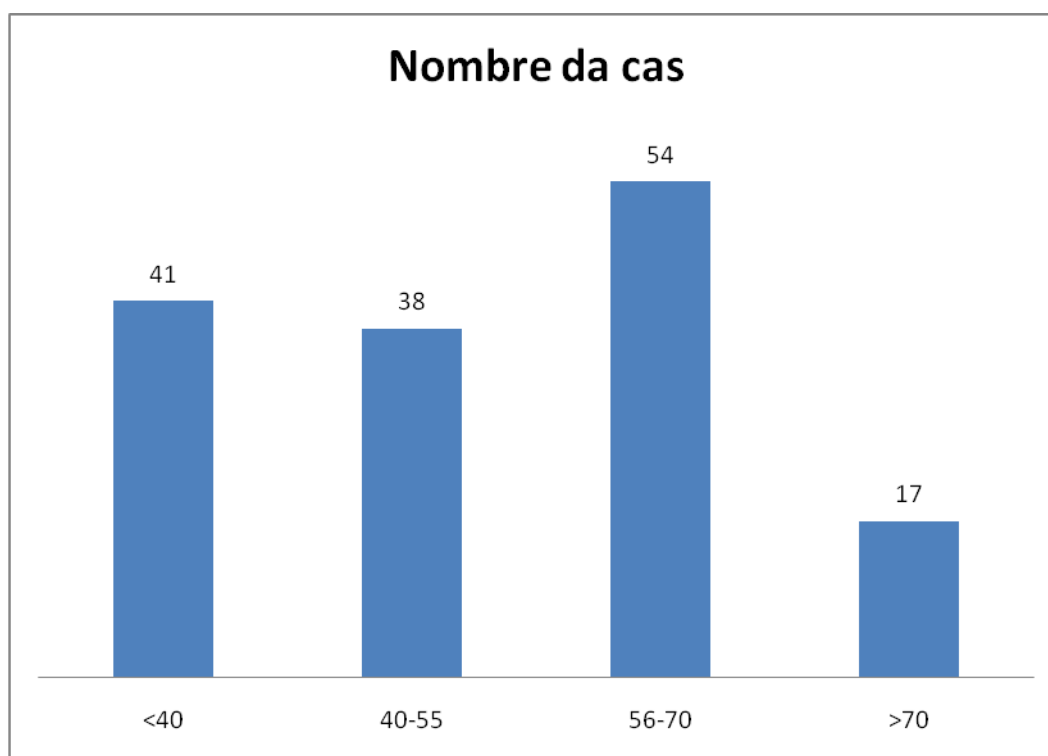


Figure 10 : Répartition des patients selon les tranches d'âges.

1-2 Sexe

Les femmes sont les plus touchées avec un sexe ratio F/H de 1,78 comme le montre la figure 11.

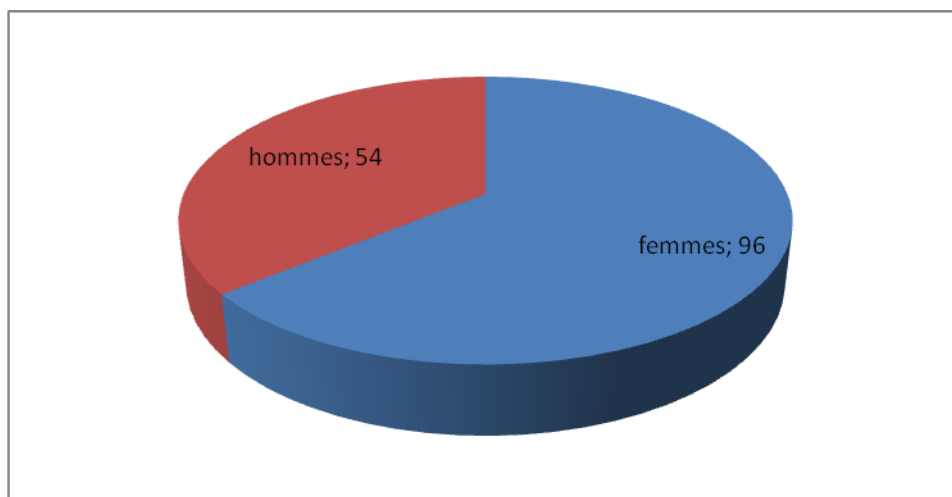


Figure 11: Répartition des anémies selon le sexe.

1-4 Antécédents :

Le tableau 10 résume les principaux antécédents rencontrés dans notre série.

Tableau 10: résumant les antécédents pathologiques de notre série.

Antécédent	Nombre
Diabète	15
Diarrhée	5
Néoplasie	4
Gastrectomie	2
Dysthyroïdie	2
Prise médicamenteuse	1

3– Etude clinique

3-1 Délai de consultation

Le délai moyen de consultation était de 5mois avec des extrêmes allant de 4 semaines à 2ans.

3-2 Motifs de consultation

L'asthénie est le premier motif de consultation (55% des patients de notre série) suivie par la pâleur. (Tableau 11)

Tableau 11: répartition des patients selon le motif de consultation.

Motif d'hospitalisation	Nombre	Pourcentage
Asthénie	61	41%
Pâleur	38	25%
Dyspnée d'effort	34	22,6%
Altération de l'état général	11	7,3%
Ictère cutanéomuqueuse	6	4%

3-3 Données de l'examen clinique

Les différents signes fonctionnels ainsi que physiques rapportés par les patients au moment du diagnostic sont résumés dans et figures 12 et 13.

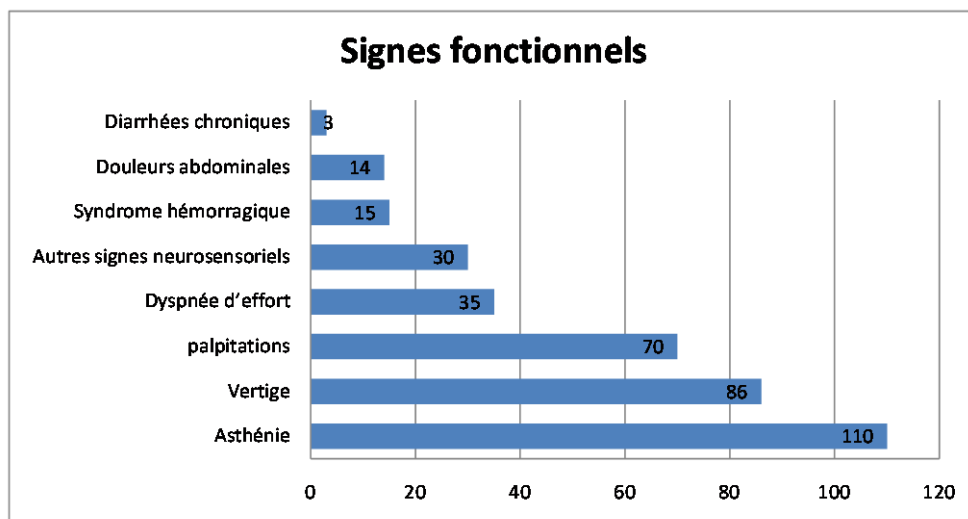


Figure 12 : caractéristiques des patients selon leurs signes fonctionnels.

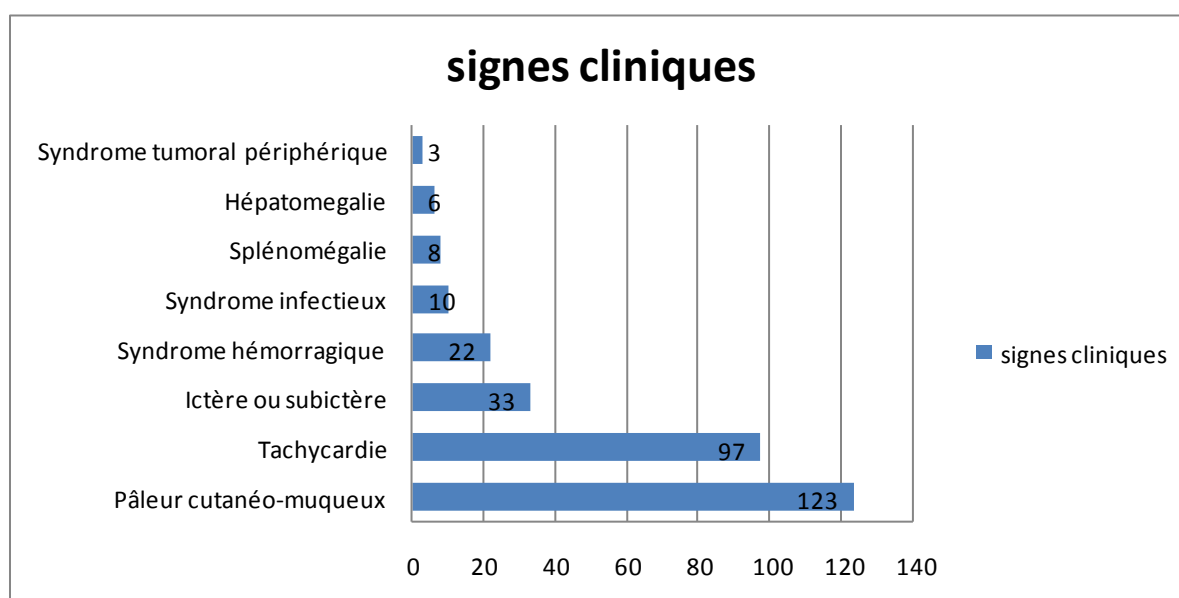


Figure 13 : caractéristiques des patients selon leurs signes cliniques.

4– Données biologiques

4-1 Données de l'Hémogramme

a–le taux d'hémoglobine

Le taux moyen de l'Hb est de 8 g/dl, avec des extrêmes allant de 3.4 g/dl à 11,4 g/dl.

Une anémie sévère avec un taux d'Hb de moins de 6g/dl a été trouvée chez 20% des cas (tableau 12).

Tableau 12 : Distribution des cas selon le taux de l'Hb.

Taux d'Hb (g/dl)	Nombre de patients	Pourcentage
Moins de 6	30	20%
Entre 6 et 8	41	27,3%
Entre 8 et 10	40	26,6%
Plus de 10	39	26%

b- l'analyse du VGM, CCMH et TCMH

L'étude des autres paramètres de l'hémogramme nous a permis de distinguer les différents types d'anémies. L'anémie hypochrome microcytaire vient largement en tête (56% des anémies trouvées). (Figures 14 et 15)

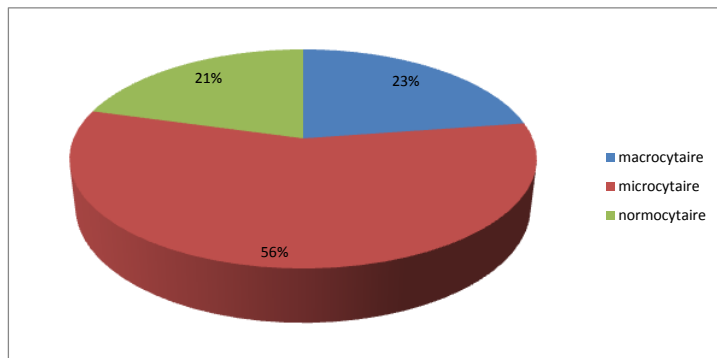


Figure 14 : Répartition des anémies en fonction du VGM.

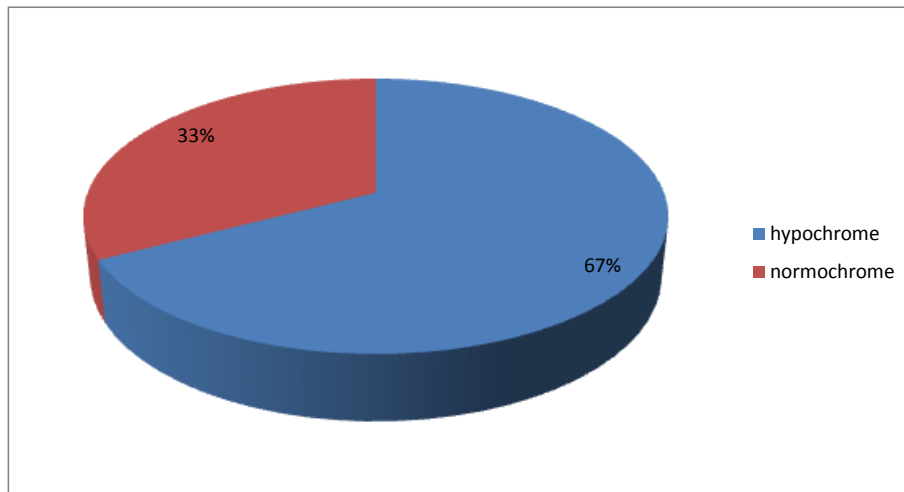


Figure 15 : Répartition des anémies en fonction du CCMH.

▪ Le taux de réticulocyte

Le taux de réticulocytes a été demandé chez les patients ayant une anémie normochrome normocytaire ou macrocytaire.

Un taux supérieur à 120Giga/l a été retrouvé chez 9 patients (soit 6% des cas).

▪ Autres anomalies hématologique

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

- thrombopénie chez 9 patients.
- Thrombocytose chez 10 patients.
- neutropénie chez 6 patients.
- Leucocytose : chez 5 patients.

4-2 Données Myélogramme

Le myélogramme a été réalisé chez les patients présentant une anémie normo ou macrocytaire arégénérative après avoir éliminé une carence en vit B12 ou martiale.

Il a permis de faire le diagnostic de :

- 9 cas de syndrome myélodysplasique (SMD).
- 2 cas de d'excès plasmocytaire (> 10%).
- 1 cas d'érythroblastopénie.

4-3 Bilan martial

Un bilan martial à base de dosage de la ferritinémie a été demandé chez les 85 patients ayant une anémie hypochrome microcytaire mais aussi chez certains patients normochrome normocytaire arégénérative.

Chez trois patients on a eu recours au dosage du récepteur soluble de la transferrine.

4-4 Bilan inflammatoire :

Ce bilan a été indiqué chez les patients ayant une anémie hypochrome microcytaire avec un taux de ferritine normale ou élevé et chez certains patients avec anémie normochrome normocytaire aregénrative. Ce bilan nous a permis de confirmer le diagnostic de syndrome inflammatoire chez 7 patients.

4-5 Dosage vitaminique :

Un dosage vitaminique (dosage Vit B12 et Vit B9) a été fait chez les patients ayant une anémie macrocytaire aregénérative. Ce dosage a permis de faire le diagnostic d'une carence vitaminique chez 32 patients répartis comme suit :

- 31 patients ont des taux de vitamine B12 inférieurs à 200 ug/L.
- Un déficit en folates a été objectivé chez une patiente (moins de 5 ug/L).

4-6 Bilan d'hémolyse

Un bilan d'hémolyse (bilirubine, LDH et haptoglobine) a été réalisé chez les patients avec anémie normochrome normocytaires régénératives et chez les patients avec anémie microcytaire ayant un taux de ferritine normal sans syndrome inflammatoire.

Des stigmates d'hémolyse ont été retrouvés chez 11 patients.

4-7 Autres

D'autres bilans ont été demandés en fonction des résultats des précédents :

- Electrophorèse d'Hémoglobine.
- Dosage enzymatique.
- Bilan immunologique....

5– Enquête étiologique

En se basant sur les données cliniques et l'apport des différents examens paracliniques, de nombreuses origines pour cette anémie ont été identifiées dans notre étude comme on peut le constater sur la figure16.

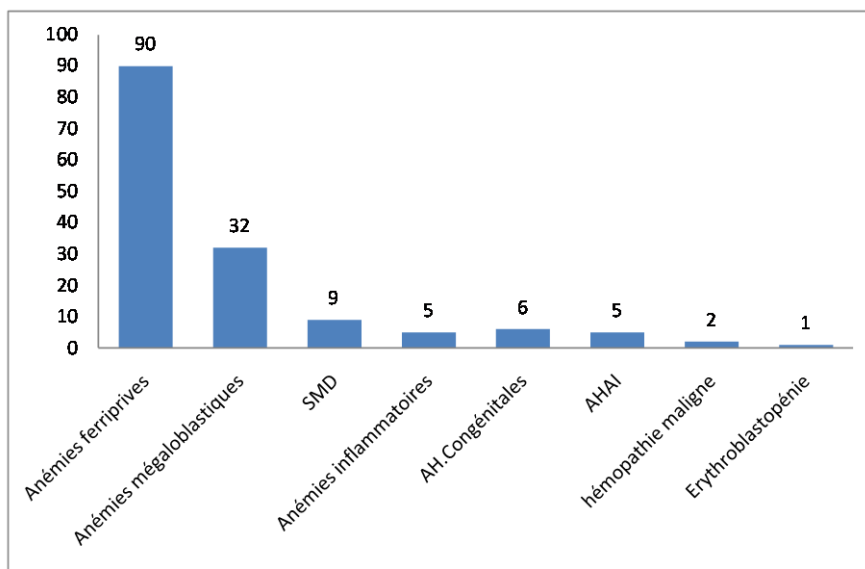


Figure 16 : Répartition des cas selon l'origine des anémies.

5-1 Anémie par carence martiale

Dans notre étude, ce type d'anémie a été retrouvé chez 90 patients (soit 60% des anémies recensées).

Les femmes sont les plus touchées avec un sex ratio F/H de 1,8.

L'âge moyen dans ce groupe est de 40,5 ans. On constate que ce genre d'anémie intéresse les femmes jeunes et les sujets âgés de sexe masculin. (Figure 17)

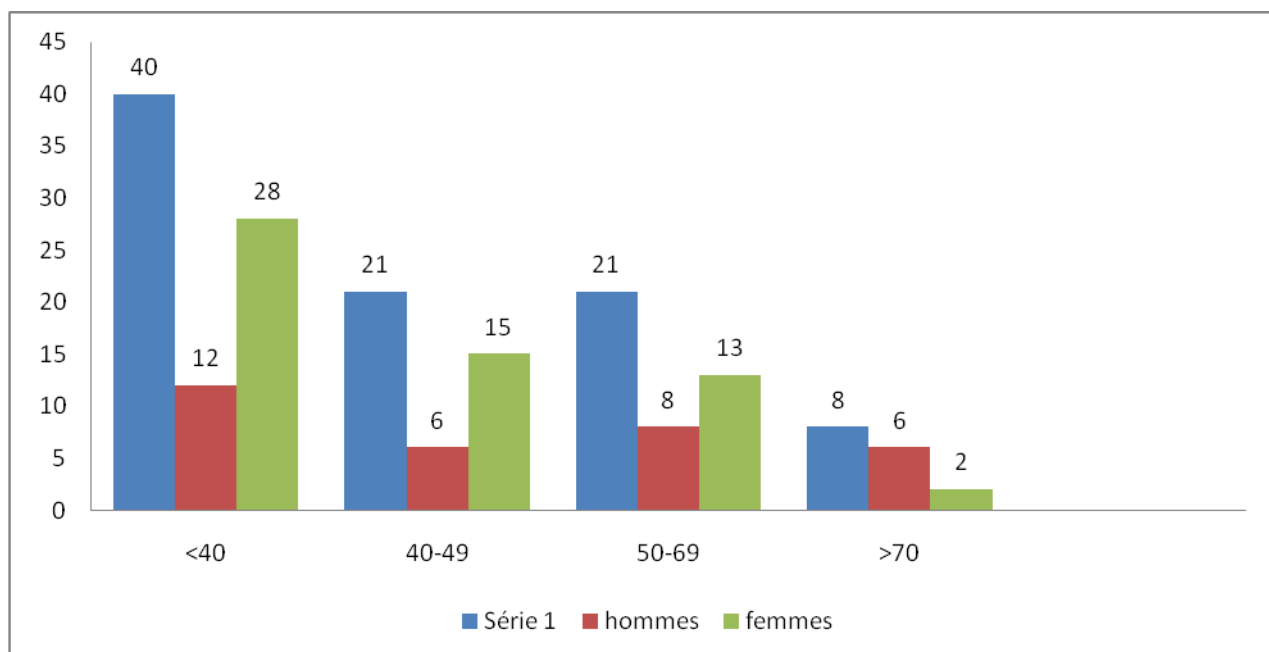


Figure 17 : Répartition des anémies ferriprives selon les tranches d'âge et de sexe.

a-Données de l'interrogatoire

L'interrogatoire des patient présentant ce type d'anémie a permis de retrouver une notion de :

- Diarrhées chroniques chez 8 patients.
- Méno-métrorragies ou des ménorragies chez 7 femmes.
- Hématémèse chez 6 cas.
- Réctorragies chez 9 cas.

b– Bilan à visée étiologique

b-1 examen gynécologique

75,8% des patientes recensées (soit 44 femmes), qui sont en période d'activité génitale ou les femmes présentant une un saignement anormale ont été adressées vers une consultation gynécologique. Les résultats de cette enquête sont rapportés dans le tableau 13.

Tableau 13 : étiologies retrouvées à l'examen gynécologique.

Etiologie	Nombre de cas
Méno-metrorragie fonctionnels	4
Fibrome utérin	2
Néo du col	1

b-2 Explorations endoscopiques digestives

La suite de notre exploration était de demander une exploration digestive chez tous les hommes et les femmes ayant un examen gynécologique normal.

- La recto-sigmoïdoscopie a été réalisée chez les 7 patients qui se plaignaient d'une rectorragie à l'interrogatoire.
- Une Fibroscopie oeso-gastro-duodénale a été pratiquée chez les 76 patients soit 84% des cas ayant une AF.
- Une coloscopie a été réalisée en deuxième intention chez les patients ayant une FOGD normal et surtout après échec du traitement martial. Seulement 7 patients en ont bénéficié.
- Enfin chez 2 patients on a eu recours à un entéro-scanner.

Les résultats des explorations endoscopiques sont résumés comme ci-dessus : (Figure 18 et tableau 13)

- **6 cas de varices œsophagiennes** : il s'agit de varices œsophagiennes de grade II à la fibroscopie. Une échographie abdominale a confirmé la présence d'une hypertension portale en rapport avec 4 cas d'hépatite C, 1 cas d'hépatite B et un cas de maladie de surcharge.
- **3 cas d'Ulcères gastriques** : dont deux cas d'ulcère bulbaire et d'un ulcère gastrique avec la présence de l'helicobacter pylori à la biopsie.
- **3 cas de gastrites chronique non atrophique**.
- **4 cas Œsophagite** : dont un cas associé à une hernie hiatale,
- **4 cas de Maladie coéliquues** : il s'agit de patients âgés respectivement de 14 ans et 18 ans. La maladie a été confirmée dans tous les cas par la biopsie jéjunale qui a montré une atrophie villositaire totale à l'étude anatomopathologique.
- **2cas de maladie de Crohn** : ils ont été diagnostiqués sur un faisceau d'arguments cliniques, biologique et endoscopique.
- **8 cas d'hémorroïdes internes**.
- **un cas de cancer colorectal**.
- **origine indéterminées** : chez 52 cas (soit 57,7%) on n'a pas trouvé l'origine de l'anémie ferriprive malgré les investigations et les explorations mises en œuvre (l'examen gynécologique et l'endoscopie). Cette catégorie est caractérisée par :
 - ✓ Une moyenne d'âge de 35,7 ans.
 - ✓ Les femmes sont plus représentées avec un sex ratio F/H de 3,3.
 - ✓ Une moyenne d'Hb est de 9,3g/dl.

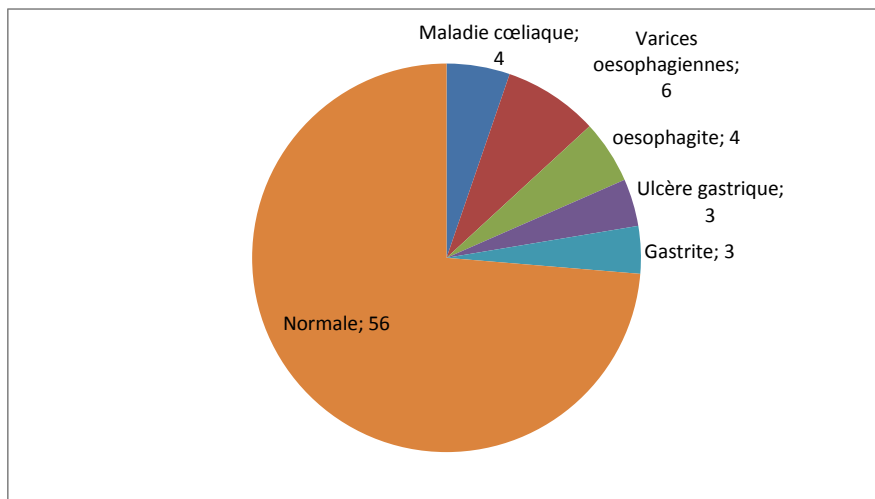


Figure 18 : montrant Les résultats de la fibroscopie digestive haute.

Tableau 14 : résumant les Etiologies des anémies ferriprives rencontrés dans notre série.

Etiologie	Nombre de cas	Pourcentage
Varices œsophagienne	6	6,6%
Ulcère bulbaire	2	2,2%
Ulcère gastrique	1	1,1%
Œsophagite	3	3,3%
Maladie de crohn	2	2,2%
Métrorragies fonctionnelles	4	4,4%
Fibrome utérin	2	2,2%
Néo du col	1	1,1%
Gastrite	3	3,3%
Maladie cœliaque	4	4,4%
Hémorroïdes	8	8,9%
Hernie hiatale	1	1,1%
Cancer colorectal	1	1,1%
Causes indéterminées	52	57,7%

c- Traitement

Tous nos patients ont reçus un traitement à base de fer à raison de 200 à 300 mg de fer élément / jour durant une durée minimal de 6mois ; Le recours à un support transfusionnel a été réservé à 6 patients dans des situations bien précises :

- 1 cas d'hémorragie menaçante, notamment digestive.
- 3 patients âgés avec des signes de mauvaise tolérance hémodynamique.
- 2 patients porteurs d'une cardiomyopathie.

A côté de la supplémentation martiale, un traitement étiologique a été proposé chez tous les patients chez qui une étiologie est retrouvée.

5-2 Anémie mégaloblastique

Elle constitue la deuxième cause d'anémie dans notre étude, on a recensé 32 cas (soit 21,33%) de l'ensemble des étiologies.

La moyenne d'âge dans ce groupe est de 50,47 ans avec des extrêmes allant de 22 ans à 73 ans.

Les femmes sont les plus touchées (21 femmes soit 72% des cas), avec un sexe ratio F/H de 2. (Figure 19)

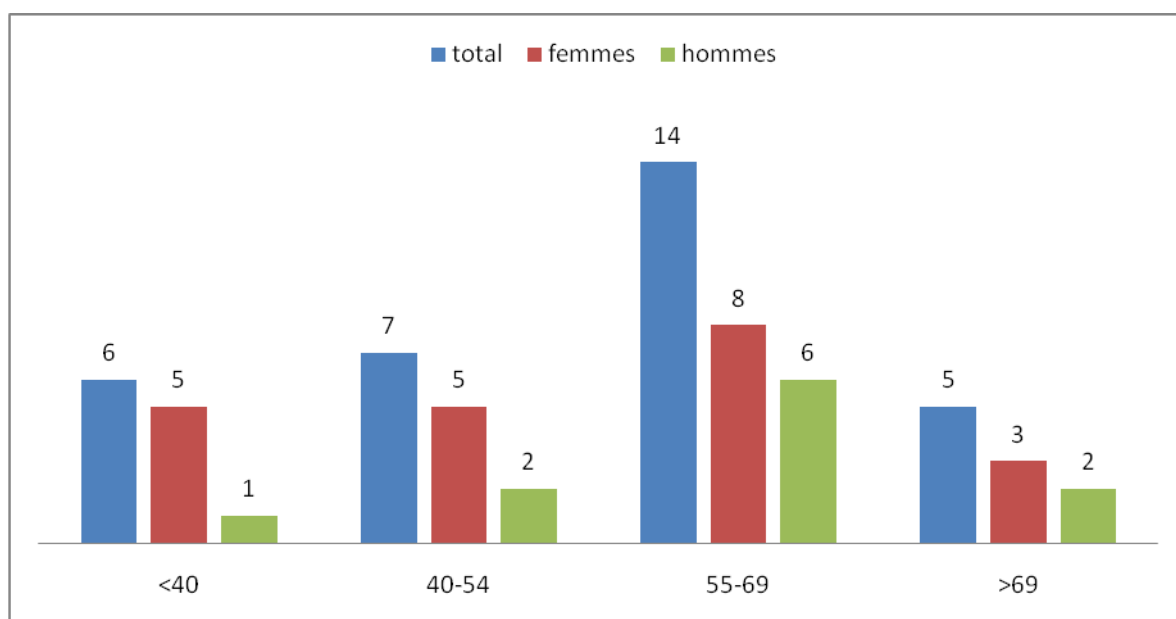


Figure 19 : Répartition selon l'âge et le sexe.

a– Données cliniques

L'interrogatoire a permis de relever un certain nombre d'antécédents médico-chirurgicaux chez ce groupe de patients à savoir :

- Une maladie auto-immune chez 8 patients :
 - Diabète insulino-dépendant : 7 cas.
 - Lupus : 1 cas.
- Gastrectomie non supplémentée en vitamine B12 : chez 1 cas.

Examen clinique a montré, en plus du syndrome anémique, la présence de :

- Signes neurologiques (paresthésies, trouble de la sensibilité....) chez 10 patients.
- Signes digestives à type de :
 - douleurs abdominales et dyspepsie (5 cas),
 - glossite de Hunter (8 cas).

b– Bilan à visée étiologique

- **Fibroscopie haute et biopsies** : tous les patients avec anémie mégalo-blastique ont bénéficié d'une endoscopie digestive haute et de biopsies, dont 23 avaient une gastrite chronique atrophique orientant vers une maladie de Biermer.

- **Bilan immunologique** : la recherche des anticorps anti-cellules pariétales et anti-IF a été effectuée chez 26. 20 patients ont une positivité d'au moins un anticorps.

c- Données thérapeutiques

31 patients ont reçu un traitement à base de vitamine B12 et un d'acide folique per os.

3 patients ont bénéficié d'Un support transfusionnel transfusés.

L'évolution était favorable chez presque tous les malades.

5-3 Anémie hémolytique

Elle constitue la troisième cause d'anémie dans notre série. On a recensés 11 cas dont la majorité faite de femmes (8).

L'âge variait entre 18ans et 58ans avec une moyenne d'âge de 32ans.

a-Données cliniques

Les données de l'interrogatoire dans ce groupe de patients trouvent :

- Une patiente avec antécédent d'hypothyroïdie auto-immune.
- Notion d'ictère remontant à l'enfance chez un cas.
- Notion de prise d'un antipaludéen de synthèse chez un seul patient.

L'examen clinique trouve une splénomégalie chez 8 cas.

b- Bilan à visée étiologique

• **Test de coombs** : a été réalisé chez tous les patients présentant une anémie hémolytique. Il est revenu positif chez 5 patients en faveur d'une anémie hémolytique auto-immune. Le complément du bilan étiologique (comprenant une Biopsie ostéomédullaire, un scanner Thraco-abdominale, un bilan immunologique.....) a permis de classer ces AHAI en :

- 3 cas d'**A.H.A.I. idiopathique**.
- 1 cas **A.H.A.I. secondaire à un lupus** (Anticorps anti-DNA et anti-nucléaire positif).

- un cas de syndrome d'Evans chez une patiente ayant une thrombopénie associée.
- **L'électrophorèse de l'hémoglobine** a été réalisée chez 6 patients dans notre série et a été en faveur :
 - D'une **hémoglobinoase C** : 2cas.
 - Et une **drépanocytose cosmopolite** chez une patiente.
 - Et une **béta-thalassémie intermédiaire** retrouvé chez un cas.
- **Le dosage enzymatique** a permis de faire le diagnostic d'un déficit en G6PD le chez deux personnes.

c-Données thérapeutiques

Les patients ayant une A .H.A.I ont bénéficié d'une corticothérapie à la dose de 2mg/Kg/j. l'évolution a été marqué par :

- l'obtention d'une réponse complète chez 3 patients.
- Un patient est décédé à 4 mois de début de la corticotérapie d'une miliaire tuberculeuse.
- on a eu recours au rituximab, chez un seul patient qui présentait un syndrome d'Evans corticodépendant et réfractaire à splénectomie avec bonne évolution guérison.

5-4 Syndrome myélodysplasique : (SMD)

Quatrième étiologie par ordre de fréquence les SMD ont été recensée chez 9 patients dont la majorité était des hommes (8 hommes). Leur âge varie entre 8 et 80 ans avec une moyenne d'âge de 69 ans.

Un seul patient avait des antécédents de cancer du poumon traité par antimitotiques 10 ans auparavant.

Sur le plan biologique, en plus de l'anémie, d'autres anomalies ont été rencontré :

- 3 patients avaient une thrombopénie modérée (entre 55 et 86 Giga/l).
- 1 patient avait une neutropénie à 0,9 Giga/l.
- 1 patient avait une monocytose à 2,5 Giga/l.

Le myélogramme et le caryotype a permis de classer les 9 cas de SMD :

- 5 cas de cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée. Un seul cas avait une délétion de 8q au caryotype.
- 1 cas d'anémie réfractaire avec sidéroblaste en couronne.
- 1 cas de d'anémie réfractaire avec excès de blaste et des anomalies complexe au caryotype.
- 1 cas de Leucémie myélo-monocytaire chronique.
- 1 cas de dysérythropoïèse congénitale lié à l'X chez un enfant de 8 ans.

Sur le plan thérapeutique :

- un traitement par érythropoïétine à dose de 30000U.I par semaine a été instauré chez les patients avec SMD bas risque et la LMMC.
- un traitement par l'azacitidine associé à de l'érythropoïétine à dose de 30000U.I a été prescrit chez les cas de SMD haut risque (1 cas).
- Un programme transfusionnel avec traitement chélateur du fer ont été prescrit chez le patient ayant une dysérythropoïèse congénitale liée à l'X.

L'évolution a été

- favorable chez 4 patients avec SMD faible risque permettant une indépendance transfusionnel. Pour les 2 autres cas ils ont été mis sous-programme transfusionnel après échec de l'érythropoïétine.
- Le patient avec un AREB a présenté une transformation en leucémie aiguë et décédé 18mois après,

- Le patient avec LMMC a présenté une poussée évolutive après un an de traitement, et a bénéficié d'un traitement cytoréducteur par Hydroxyurée.

4-5 Anémie inflammatoire

Cinquième cause des anémies dans notre série avec cinq cas recensés dont 3 femmes et deux hommes.

L'âge variait entre 20ans et 70 ans avec une moyenne d'âge de 41,26ans.

L'examen clinique de ces patients avec anémies inflammatoire a permis de retrouver des adénopathies cervicales centimétriques chez une jeune patiente.

Un Bilan à visée étiologique a été réalisé chez ces patients comprenant :

- une TDM TAP.
- une biopsie des adénopathies chez deux patients.
- Bilan immunologique : auto-anticorps anti noyau et anti-DNA sont positives.
- BOM.
- Recherche marqueurs tumoraux....

Les résultats de ces bilans sont les suivant :

- 2 cas Lupus érythémateux disséminé.
- 1 cas de tuberculose pleuro-pulmonaire.
- 1 cas de lymphome non hodgkinien.
- 1 cas de néo digestive.

5-6 Erythroblastopénie

Une erythroblastopénie a été retenu chez un seul patient âgé de 45ans. Aucune étiologie n'a été retrouvée malgré un bilan étiologique exhaustif.

Sur le plan thérapeutique le patient a été mis sous corticothérapie à dose de 1mg/kg avec bonne évolution clinique et biologique.

V- Discussion

Dans cette partie nous allons discuter les 4 types d'anémies les plus fréquemment rencontrés dans notre série.

1- Anémie ferriprive

« L'anémie ferriprive est définie comme tout état pathologique dans lequel la teneur en sang de l'hémoglobine est devenue anormalement faible, à la suite d'une carence en fer».

L'AF est le type d'anémie le plus répandu au monde, ce qui confirme nos résultats.

1-1 Données épidémiologiques

Le déficit martial est le déficit nutritionnel le plus répandu au niveau mondial et atteindrait 1 milliard d'individus (25,26). Il concerne à la fois les pays en voie de développement, et aussi les pays industrialisés, au point que certains d'entre eux ont mis en place des programmes de prévention (supplémentation des groupes à risque, enrichissement en fer de certains aliments).

Ce qui rejoint nos résultats puisque l'AF vient en tête des types d'anémies dans notre série avec plus de la moitié des recensés.

➤ La prévalence de la carence en fer dépend de :

-l'âge : avec un risque plus élevé pour les enfants prématurés, en période de croissance (43 % jeunes enfants dans le monde sont touchés) (42) et chez les sujets âgés (18 cas recensés dans notre étude soit 20% des AF).

Dans notre série l'âge moyen était de 40,5 ans et relativement similaire à celui des études de T. Ben Salem et M. El Hioui : qui entre 49 et 41 ans (27) (28).

Tous les âges de 14 à 80 ans étaient représentés, sauf pour les cas pédiatriques non recrutés dans le service de médecine interne.

–**sexe** avec une prédominance des femmes en activité génitale : grossesse, allaitement, règles (51 % femmes enceintes Carence en fer) (25), liée à une augmentation des besoins en fer.

Dans notre série une prédominance féminine a été établie, ce qui concorde avec les données de la littérature (27) (28).

–**l'environnement et du statut socio-économique** (carence plus fréquente en cas de niveau socio-économique bas, comme le montre l'étude de l'OMS : Nord de l'Inde estimée à 80 % contre 20 % des femmes qui ont des réserves nulles aux USA) (25).

1-2 Données cliniques

a-Syndrome anémique : généralement bien toléré en raison de son installation progressive.

b-Symptômes liés à la carence martiale :

- **signes généraux :**

Le fer participe à de nombreux systèmes enzymatiques, ce qui pourrait expliquer l'asthénie dont se plaignent certains patients carencés en l'absence d'anémie, en particulier une fatigabilité neuromusculaire (29). Pour nos patients il était difficile de savoir si l'asthénie qu'ils présentaient était en rapport avec le syndrome anémique ou avec la carence martiale.

Une discrète splénomégalie est possible, en relation avec une métaplasie érythropoïétique et une hémolyse chronique.

- **Troubles cutanéomuqueux :**

La carence en fer peut être responsable d'une dystrophie des tissus épithéliaux : phanères, peau et muqueuses. Les ongles sont fragilisés, striés,

amincis et tendent à l'extrême à perdre leur convexité habituelle pour s'aplatir, voire s'incurver en cuiller (koïlonychie). Les cheveux deviennent secs et cassants. La sécheresse de la peau peut être la cause d'un prurit sine materia. La dystrophie des muqueuses peut se traduire par une glossite (atrophie papillaire), une perlèche (stomatite angulaire), voire une gastrite et une vulvite. Exceptionnellement, en cas de carence sévère et prolongée, on peut observer une dysphagie (syndrome de Plummer-Vinson) liée au développement de néo-membranes ou de strictions à la jonction entre l'hypo-pharynx et l'œsophage.

- **Autres troubles :**

Chez l'enfant, un déficit sévère en fer peut occasionner un retard de croissance et une augmentation de l'incidence des infections respiratoires ou digestives, en raison du rôle joué par le fer dans la physiologie du système immunitaire. Des troubles des fonctions cognitives peuvent être constatés chez le tout-petit.

1-3 Examens paracliniques

Les examens biologiques doivent permettre le diagnostic d'anémie ferriprive. Cependant, il n'est pas exceptionnel que deux types d'anémies soient associés chez un même patient (par exemple AF et anémies inflammatoire en cas cancer colique ulcéré, gastrite hémorragique).

-Hémogramme

L'anémie ferriprive est classiquement microcytaire (volume globulaire moyen [VGM] < 80 ml), hypochrome et souvent profonde (taux d'Hb fréquemment inférieur à 7 g/dl) (29). Elle est non ou peu régénérative (réticulocytose faible)

-Frottis sanguin : l'AF s'accompagne d'anomalies morphologiques aisément observables sur le frottis telles que l'anisocytose, l'annulocytose

(agrandissement pathologique du centre clair de l'hématie), les hématies en cible, etc.

–Ferritinémie

Est le meilleur indicateur de la carence martiale et de l'état des réserves en fer dans l'organisme, ce test nous a permis de poser le diagnostic de carence martial chez 96% des cas. La concentration sérique de la ferritine témoigne de l'importance du pool de réserve. Une baisse évoque une carence martiale et constitue un signe relativement précoce, avant les modifications de la sidérémie ou de la CTF.

La valeur-seuil jugée la plus discriminative est de 16 ng/ml (30).

A noter que La ferritinémie est physiologiquement plus basse chez la femme que chez l'homme. La ferritine étant une protéine de la phase aiguë de l'inflammation.

Elle peut être paradoxalement normale lorsqu'un déficit martial s'associe un syndrome inflammatoire, ce qui est loin d'être rare (31).

–Autres :

- **Dosage plasmatique du fer et de la transferrine**

Le pool de transport est mesuré directement par la sidérémie et

La transferrinémie. Ce dernier paramètre est habituellement exprimé par la capacité totale de fixation (CTF). La sidérémie s'abaisse en cas de carence en fer ou d'inflammation alors que la CTF ne s'élève que dans le premier cas, par un mécanisme compensateur. Le coefficient de saturation de la transferrine ou CST (sidérémie/CTF) s'abaisse donc davantage en cas d'anémie ferriprive. Une dissociation de plus de 30 % entre le taux d'albumine et le taux de transferrine par rapport à leurs valeurs normales est évocatrice de carence martiale.

Ces deux examens sont rarement utilisés depuis l'avènement de la ferritine.

- **Récepteur soluble de la transferrine (rs-TF)**

Le dosage du rs-TF a été introduit plus récemment en biologie clinique.

Il s'agit d'un bon indicateur du stock cellulaire total en rs-TF et de l'intensité de l'érythropoïèse (32). Le taux de rs-TF augmente dans les anémies ferriprives et reste normal lors des Anémies des maladies chroniques (33).

Son taux normal varie de 8 à 28 nmol/l et n'est influencé ni par le sexe, ni par l'âge, ni par la phase du cycle ou la grossesse chez la femme. Dans notre étude on a eu recours au dosage de rs-TF, pour faire le diagnostic d'anémie par carence martiale chez trois de nos patients avec une ferritine normale.

- **L'examen d'un frottis médullaire** après coloration de Perls est un moyen fiable d'évaluer le stock martial de l'organisme et le mécanisme de l'anémie (34).

Dans les anémies inflammatoires, les macrophages sont surchargés d'hémosidérine extra-érythroblastique, tandis que les anémies carentielles se caractérisent par l'absence de fer dans les érythroblastes (diminution du score des sidéroblastes) (35). En cas de carence martiale, la pénurie en fer est totale, y compris dans les macrophages. En pratique clinique, cet examen invasif n'a bien sûr pas sa place dans le bilan diagnostique.

1-4 Bilan à visée étiologique

Il est fondamental et doit être entrepris systématiquement.

L'orientation diagnostique dépendra du sexe et de l'âge.

a- Chez la femme en période d'activité gynécologique

Lorsque l'interrogatoire retrouve des menstruations certainement pathologiques, l'avis gynécologique est justifié et d'autres investigations, en particulier digestives, sont inutiles.

Dans notre étude les femmes en âge de procréation et les femmes ménopausées ayant des méno et/ou métrorragies ont bénéficié d'une consultation gynécologique.

b- Dans les autres circonstances

- Chez l'homme, la femme ménopausée et chez la femme ayant des menstruations normales, il faut rechercher un éventuel saignement digestif.

- Le bilan comportera deux examens pouvant être pratiqués au cours d'une analgésie modérée :

- Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsie systématique (++) de la muqueuse duodénale, meilleur moyen de dépister une maladie cœliaque.
- Tous nos patients (les hommes et les femmes qui n'ont aucune anomalie à l'examen gynécologique) ont bénéficié d'une FOGD ce qui nous a permis d'étiqueter 22,2% des AF recensés.
- Une colonoscopie, en cas de négativité de ce premier bilan, faite chez 13 de nos patients.
- quand il existe des troubles digestifs inexpliqués ou une carence martiale récidivante il faut entamer une :
 - Recherche d'une origine de l'hémorragie au niveau de l'intestin grêle.
 - On demandera : un transit baryté du grêle, une entéroscopie, un examen par vidéo-capsule, un entéroscanner, ou un entéro-IRM.

On avait recours à d'autres examens comme la colonoscopie et l'entéroscanner en deuxième intention après négativité des examens suscités.

La recto-sigmoïdoscopie a été réalisé chez 7 patients se plaignant de rectorragie à l'interrogatoire ce qui nous a permis à objectiver la présence d'hémorroïdes internes chez ces patients jeunes.

c- Quand aucune étiologie n'est retrouvée

- Il peut s'agir, chez la patiente en période d'activité génitale, d'une conjonction de facteurs (règles abondantes, grossesses répétées, apport alimentaire insuffisant) ou d'un saignement occulte dont le bilan étiologique reste négatif.

- Il faut aussi évoquer une pathologie psychiatrique (pathomimie).

- La surveillance doit être rigoureuse et un nouveau bilan s'impose en cas d'inefficacité du traitement martial ou de récurrence.

- On n'hésitera pas à réaliser des nouvelles explorations digestives à distance des premières.

1-5 Diagnostique étiologique (Tableau 15)

a- Perte de fer par spoliation chronique

a-1 Hémorragies digestives (dans 80% des cas)

- Elles sont fréquentes dans les deux sexes.

- Elles peuvent avoir pour siège :

- L'œsophage : cancer de l'œsophage, œsophagite peptique avec ulcère, hernie hiatale (diagnostic d'élimination), varices œsophagiennes de l'hypertension portale.
- L'estomac : cancer de l'estomac, ulcère gastrique, gastrite (prise d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou d'aspirine).
- Le duodénum : ulcère duodénal, ankylostomiase.
- L'intestin grêle : tumeur maligne ou bénigne, maladie de Crohn, diverticule de meckel, angiodysplasie.

* Le colon : cancer colique, polype bénin, diverticulose, rectocolite hémorragique, angiodysplasie.

- Le rectum : cancer du rectum, rectocolite hémorragique.
- L'anus : hémorroïdes (diagnostic d'élimination +++).

Dans notre étude un saignement digestif était retrouvé chez 26 patients (29,8%). Les atteintes les plus fréquents concernent la partie œsogastroduodénale avec 16 cas (soit 17,8% des AF trouvées), ce qui se rapproche des résultats de la série de Green BT et all (36) Ou le bilan e haut et bas a pu déceler un taux de lésions responsables de l'anémie qui était de 20% avec 13% de causes hautes.

a-2 Hémorragies génitales

- D'origine utérine, elles sont fréquentes chez la femme :

- Ménorragies ou méno-métrorragies fonctionnelles.
- Présence d'un dispositif intra-utérin.
- Fibrome utérin.
- Cancers de l'utérus.
- Endométriose.
- Rétention placentaire.

- Indépendamment des causes locales, il faut penser à un trouble général sous-jacent de l'hémostase (maladie de Willebrand...).

On a constaté que l'origine génitale des saignements chez les femmes représentait 7,8% des étiologies des AF recensées.

a-3 Autres causes plus rares de pertes sanguines chroniques

- Dons de sang répétés ou prises de sang itératives.
- Soustraction sanguine volontaire et cachée dans un contexte psychiatrique : c'est le syndrome de la sthénie de ferjol, forme particulière de pathomimie.
- Hématurie macroscopique.
- Angiodysplasie isolée, maladie de Rendu-Osler.

- Syndrome néphrotique avec fuite urinaire de transferrine.
- Insuffisants rénaux en hémodialyse.
- Hémolyse intra-vasculaire chronique.

b- Malabsorption digestive du fer liée à une :

- Résection digestive haute (gastrectomie).
- Malabsorption au niveau du grêle :
 - Résection intestinale.
 - Maladie de Crohn.
 - Maladie cœliaque (carence souvent mixte fer et folates).
 - Géophagie (trouble psychiatrique observé en Afrique du Nord). L'ingestion de terre argileuse diminue l'absorption en chélatant le fer dans la lumière digestive.
- On peut en rapprocher les carences martiales liées à la prise d'anti-acides ou de régimes riches en phosphates.
- Buveurs de thé.

La malabsorption a été identifiée chez 4,4% des cas qui sont surtout représentés par la maladie cœliaque, ce qui concorde avec la série de Carter D et al (37) où le bilan endoscopique, la réalisation de biopsies duodénales et gastriques ont permis de retrouver un taux d'environ 6% de maladie cœliaque.

c- Majoration des besoins ou carence d'apport

- Chez le nourrisson, notamment en cas d'hypotrophie, de prématurité, de jumeau, de régime à tort non supplémenté en fer.
- Grossesses répétées et rapprochées : carence souvent mixte.
- La carence d'apport alimentaire se voit généralement en cas de malnutrition globale, de régime hypocalorique et hypo-protéinique, dans des milieux économiques défavorisés, chez le sujet très âgé.
- On ne retiendra le diagnostic d'anémie par carence martiale due à une carence d'apport qu'après avoir formellement éliminé une carence martiale par saignements chroniques.

Tableau 15.

Causes principales du déficit en fer et des anémies par carence martiale (d'après (29)).

Alimentation carencée en fer ou inférieure aux besoins

Nourrissons (régime lactofarineux prolongé, prématurité, gémellité) Régimes restrictifs chez l'adolescent, l'adulte ou le vieillard (causes philosophiques ou sociales, pays du tiers monde +++)

Accroissement des besoins : grossesses (en particulier si elles sont multiples et/ou rapprochées), prématurité, allaitement, adolescence

Perturbation de l'absorption intestinale

Achlorhydrie par atrophie gastrique Gastrectomie totale ou partielle.

Maladie cœliaque Résection du grêle.

Perversion du comportement alimentaire (pica) : géophagie,

Pagophagie.

Consommation excessive de thé (au-delà de 1 à 2 l/j). Anomalies congénitales de l'absorption du fer.

Excès de pertes de fer

Saignement digestif site inconnu. Hémorroïdes.

Prise de salicylés ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien ulcère gastroduodéal.

Hernie hiatale diverticulose colique néoplasie

Varices œsophagiennes par hypertension portale, rectocolite hémorragique

Allergie au lait chez le petit enfant diverticule de Meckel, ankylostomiase

Anguillulose schistosomiase trichocéphalose

Ménométrorragies fibrome

Stérilet cancer utérin

Déséquilibre hormonal (insuffisance lutéale) endométriose

Dons de sang ou excès de prises de sang (« vampirisme » médical) Hémosidérinurie des hémolyses intravasculaires chroniques (hémolyse sur prothèse valvulaire, hémoglobinurie paroxystique nocturne)

Autosaignements provoqués (syndrome de Lasthénie de Ferjol) Hémosidérose pulmonaire idiopathique (syndrome de Goodpasture) Téliangiectasie hémorragique héréditaire (maladie de Rendu-Osler)

Anomalies de l'hémostase (maladie de Willebrand, hémophilie, thrombopathies)

Insuffisance rénale chronique et hémodialyse Anémie des coureurs de fond

Cause inconnue (anémie hypochrome idiopathique)

1-6 Traitement

L'anémie est une situation pathologique à ne pas négliger, du fait de ses répercussions possibles sur le myocarde, sur la qualité de vie et même sur le pronostic vital. Sa prise en charge peut revêtir un caractère d'urgence, notamment dans les anémies ferriprives associées à des phénomènes hémorragiques importants. Dans les anémies majeures, la tolérance est fonction de la vitesse de diminution du taux d'Hb, de l'état physiologique, des comorbidités, et de l'activité physique du patient.

-Traitement de la cause

La correction de la pathologie inflammatoire, infectieuse ou maligne associée conduit plus ou moins rapidement à l'amélioration ou la disparition de l'AF (38).

-Traitement martial :

- **Dose et voie d'administration :**

Concernant le traitement, la prescription du fer par voie orale chez toutes les anémies ferriprives trouvées dans notre série était la règle. Dans la littérature l'apport de fer est obligatoire en cas de carence prouvée et inutile, voire délétère, en l'absence de carence (29, 39). Il doit être effectué en priorité par voie orale, à la dose de 200 mg de fer métal par jour chez l'adulte et 10 mg/kg chez le nourrisson (sels de fer de type sulfate, fumarate ou gluconate).

Le fer intraveineux complexé avec le saccharose est plus efficace et mieux toléré. Une perfusion ne doit pas dépasser la dose totale de 300 mg et son renouvellement demande un délai minimal de 48 heures.

- **Durée :**

La durée du traitement est généralement de plusieurs mois (en règle pas moins de 3). Chez nos patients la durée minimale était de 6mois, la réponse

hématopoïétique survient en quelques jours, ce dont témoigne l'augmentation des réticulocytes, l'anémie régresse en quelques semaines, mais il faudra plusieurs mois pour reconstituer le stock martial.

Dans certains cas où l'anomalie causale ne peut être corrigée (par exemple hernie hiatale sans indication chirurgicale) ou identifiée, la prescription de fer peut s'effectuer pour une durée indéfinie, sur un mode continu ou discontinu, à une posologie adaptée à chaque situation.

- **Les effets secondaires :**

L'absorption digestive est meilleure à jeun, tandis que les effets secondaires (nausées, inconfort abdominal, troubles du transit) sont atténués en cas de prise au cours des repas. Le fer absorbé per os colore les selles en noir, ce qui doit être annoncé au patient et ne pas être interprété comme le signe d'un saignement digestif. La prescription concomitante de vitamine C augmente l'absorption du fer, mais n'est pas décisive en pratique clinique. En cas d'intolérance au fer oral (assez fréquente, en particulier chez les femmes), de problèmes d'absorption (en particulier dans les pathologies coliques inflammatoires) ou de réponse insuffisante, on peut proposer le fer par voie intraveineuse. La thérapie martiale est efficace dans pratiquement tous les cas d'anémie ferriprive et la non-correction du taux d'hémoglobine doit faire évoquer soit une étiologie métabolique rare, soit une erreur de diagnostic, soit une mauvaise observance, soit enfin la persistance de pertes sanguines supérieures à la capacité régénérative de la moelle osseuse.

–Prévention :

Il est pertinent de proposer un apport préventif de fer dans les situations physiologiques de demande accrue, comme la grossesse.

-Transfusions globulaires

Elles ne sont que très rarement nécessaires au cours des anémies ferriprives et ne sont prescrites qu'en cas de mauvaise tolérance, de comorbidité cardiaque sévère ou de chirurgie d'urgence. Dans notre situation nous n'avions pas eu recours à la transfusion que chez peu de patients (12%), qui présentaient une mauvaise tolérance clinique et des antécédents de pathologies cardiaques.

Leurs effets néfastes potentiels ne doivent pas être méconnus :

Infections, réactions allergiques, hypervolémie, surcharge martiale, impact psychologique.

2- anémie mégaloblastique

L'anémie mégaloblastique est la deuxième cause d'anémie dans notre série avec 21,33% des cas recensées.

Elles sont liées à une carence vitaminique (B12 ou folates) responsables d'un défaut de synthèse de l'ADN lui-même responsable d'une diminution des mitoses et de la prolongation du cycle cellulaire entraînant une destruction intra-médullaire des érythroblastes.

2-1 Données épidémiologiques

Au cours des dernières décennies, le développement de techniques de dosage de la vitamine B12 a facilité le diagnostic des carences de cette vitamine, ce qui a modifié la fréquence de celles-ci ainsi que le profil des manifestations cliniques et hématologiques dont elle est responsable.

Les études épidémiologiques indiquent une prévalence de la carence en vitamine B12 de l'ordre de 20% dans la population générale des pays industrialisés. Chez le sujet âgé cette prévalence semble plus élevée, elle atteint 30 à 40%.

Toutefois, ces chiffres sont discutables du fait de leur lien direct aux définitions de carence en vitamine B12 retenues par les auteurs. (40, 41)

Dans les pays en voie de développement, des prévalences de carence en B12 de l'ordre de plus de 40% ont été rapportées.

La prévalence mondiale de la carence en folates n'est pas connue avec certitude car on manque de données à ce sujet (50). Seuls quelques pays disposent à l'échelle nationale ou régionale de données biochimiques sur le statut en folates. La carence en folates tend à avoir une prévalence plus élevée dans les populations qui consomment des quantités importantes de céréales raffinées (pauvres en folates) et peu de légumes-feuilles et de fruits (riches en folates).

L'anémie mégaloblastique intéresse les sujets jeunes avec une moyenne d'âge allant de 46,8 ans à 51,6ans (L'âge moyen de nos patients était de 50,47 ans) (42–44).

Dans notre travail on a aussi noté une prédominance féminine, ce même constat a été relevé dans pratiquement toutes les études (8) (45–48).

2-2 Particularité clinique :

a- Signes généraux :

Des signes généraux à type d'asthénie avec amaigrissement et altération de l'état général sont présents chez 20 à 50% des cas.

b- Syndrome hématologique

Classiquement il s'agit d'un syndrome anémique d'installation progressive.

Des tableaux d'atteinte hématologique plus grave mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, à type d'anémie sévère ou hémolytique, de pancytopénie ou de pseudomicroangiopathie thrombotique (pseudo MAT) peut se voir dans environ 10% des cas.

c- Syndrome digestif

- La glossite de Hunter : est fréquente, c'est une atteinte spécifique de la langue. Elle se caractérise par une langue lisse dépapillée, vernissée avec gêne à l'ingestion et brûlures au contact de certains aliments. Elle a été Retrouvée chez 8 de nos patients.

- Epigastralgie, dyspepsie.
- Trouble du transit associant des vomissements, diarrhée et constipation.

- Perte de poids en relation avec une malabsorption due à une anomalie de l'épithélium digestif.

- Risque majeur d'adénocarcinome gastrique à un stade avancé de la maladie de Biermer.

d- Syndrome neurologique :

L'atteinte neurologique dans carences en vitamine (B12 ou B9), peut être centrale ou périphérique, est souvent polymorphe et non spécifique. Dans la série de Maamar et al le syndrome neurologique a été trouvé chez 15,3 % des cas (41).

Concernant nos patients L'atteinte neurologique a été retrouvée chez 10 patients à type de paresthésies, trouble de la sensibilité....).

d-1 les atteintes du Système nerveux central

- La sclérose combinée de la moelle : C'est le tableau classique et le plus évocateur de la carence en cobalamine et se manifeste par :
 - Paresthésies bilatérales des extrémités prédominant aux membres inférieurs.
 - Troubles de la sensibilité profonde (50).
- Syndrome pyramidal : Peut faire partie du tableau clinique de la SCM ou être isolé. (41, 51)
- Les troubles de la sensibilité superficielle : Se manifestent par

des troubles de la sensibilité tactile, thermoalgique de distribution souvent distale. L'hypoesthésie tactile est retrouvée dans 25% des cas dans l'étude de Heaton (50).

- Les troubles neuropsychologiques : Des troubles cognitifs à type de démence et de désorientation sont décrits lors des carences en vitamines B12. Ils sont le plus souvent associés à des troubles psychiques (type de troubles de l'humeur et de la personnalité, de syndrome dépressif, de troubles de mémoire.....). (41, 53, 54)

d-2 Système nerveux périphérique

- Les formes polynévritiques: Sont fréquentes, réalisent un syndrome sensitivo-moteur de type périphérique, avec abolition des réflexes tendineux, sans signe de Babinski. (51)
- L'atteinte du système nerveux autonome : Elle reste rare, cependant des cas d'incontinence urinaire ou fécale et d'hypotension orthostatique sont observés.

d-3 L'atteinte des nerfs crâniens :

Des troubles visuels ont été décrits dans l'anémie pernicieuse pouvant être la conséquence de lésions du nerf optique entraînant une baisse de l'acuité visuelle, un scotome central et tardivement un aspect atrophique de la papille. Des modifications du goût et de l'odorat ont été également rapportées. (51, 52)

e-Autres manifestations

- **Lésions dermatologiques tel que : (57, 41)**
 - des macules érythémateuses,
 - des érosions mal limitées
 - Une hyperpigmentation cutanée
- **Déficits immunitaires :** Une carence profonde en vitamine B12 est souvent associée à une diminution des immunoglobulines sériques dont

le taux se normalise après traitement.

➤ **Lésions vasculaires ;** Des cas d'accidents vasculaires ischémiques, de maladies thrombo-emboliques veineuses et d'embolie pulmonaire ont été rapportés.

➤ **Lésions gynécologiques :** stérilité, avortements à répétition, atrophie de la muqueuse vaginale... (51, 54)

2-3 Bilan paraclinique

a- Numération formule sanguine

On retrouve en général une anémie macrocytaire normochrome, arégénérative.

- L'anémie est sévère avec un taux d'hémoglobine bas : des valeurs égales ou inférieures à 7 g/dL sont fréquentes.

- Le VGM dépasse 100 femtolitre (fL) pour atteindre parfois des valeurs de 130 voire 140 fL. Il peut être parfois normal ou bas, avec la présence de deux populations cellulaires macrocytes normochromes et microcytes hypochromes lors d'une anémie dimorphe due à la coexistence d'une carence en fer ou d'une thalassémie mineure, ou lors de la coexistence d'une schisocytose. (53)

b- frottis sanguin

Le frottis sanguin montre les anomalies morphologiques des globules rouges : anisocytose, anisochromie, poïkilocytose, avec la présence de corps de Jolly et d'anneaux de Cabot, une schisocytose est souvent présente, notamment dans les carences sévères en vitamines B12.

L'intensité de ces anomalies dépend du degré de l'anémie, et le VGM peut être parfois normal en raison de l'importante schisocytose. (59)

Les PNN présentent une hypersegmentation du noyau (5 à 6 lobes).

c- Diagnostic de la carence en cobalamines

c-1 – Dosages vitaminiques

✓ **Le dosage de la vitamine B12** s'effectue au niveau sérique. Les techniques de référence sont celles qui utilisent des méthodes microbiologiques. Cependant, Il n'existe pas un dosage de la B12 standardisé et formellement reproductible ni de normes bien établies. (58) Les valeurs normales sont de 200 à 900pg/ml. Le taux de vitamine B12 retrouvé dans la maladie de Biermer est effondré, généralement $< 100\text{pg/ml}$.

✓ **Le dosage des folates** est souvent associé à celui de la vitamine B12. Il s'effectue dans le sérum mais aussi au niveau des érythrocytes. La carence en acide folique est affirmée si le taux sérique $< 4 \mu\text{g/j}$, et/ou taux érythrocytaire $< 150 \mu\text{g/j}$.

c-2– Dosage de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine

Les dosages sériques des deux métabolites que sont l'homocystéine (HCY) et l'acide méthylmalonique (AMM) sont utiles à plusieurs égards ; ils précèdent la réduction des taux de Cbl et peuvent détecter ainsi les anomalies hématologiques au stade de carence fonctionnelle, dans la mesure où ils permettent d'affirmer le déficit en vitamine B12 alors que le taux sérique de cette dernière est encore normal. (58)

Le taux d'AMM sérique est franchement élevé dans les carences en vitamine B12, des valeurs de l'ordre de 2 000 000nM ont été observées.

c-3– définitions de la carence en vitamine B12. (Tableau 16)

Les définitions de la carence en vitamine B12 sont différentes selon les auteurs. Ce tableau résume les principales selon Andrès et al. (58)

Tableau 16: Définitions de la carence en vitamine B12 (58).

Vitamine B12 sérique à 2 reprises < 200 pg/mL (ou 150 pmol/L)
Vitamine B12 sérique < 160 pg/mL
Vitamine B12 sérique < 200 pg/mL + homocystéine totale sérique > 13 μ mol/L ou acide méthyl malonique > 0,4 μ mol/l (en l'absence d'insuffisance rénale, de déficits en folates et vitamine B6 et/ou de la présence d'un mutant thermolabile de la méthyl tétrahydrofolate réductase).
Vitamine B12 sérique < 200 pg/ml + signes cliniques (neurologiques et/ou anomalies hématologiques compatibles avec une carence en vitamine B12)

d- Autres**d-1 – Myélogramme**

N'a plus d'indication depuis le développement des moyens de dosage biochimique de la vitB12. Lorsqu'il est réalisé, elle montre généralement :

- ✓ Moelle riche dans toutes les lignées.
- ✓ Dysérythropoïèse marquée avec présence de mégalo blastes, qui sont des précurseurs érythroblastiques de grande taille, au cytoplasme hyperbasophile (bleu) et à la chromatine « perlée » (Asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique).
- ✓ Le gigantisme cellulaire touche les autres lignées (Myélocytes et métamyélocytes, Monocytes).
- ✓ Hypersegmentation du noyau des PNN.
- ✓ Mégacaryocytes hypersegmentés, plaquettes parfois géantes.

d-2- Stigmates de l'hémolyse

Le taux de bilirubine non conjuguée est élevé, ainsi que celui de lacticodeshydrogénase (LDH) sérique qui atteint des valeurs excessivement élevées, surtout dans les carences profondes en vitamine B12, alors que le taux de l'haptoglobine est bas. (53)

2-4 Bilan à visée étiologique

a-Gastroscopie

La gastroscopie est indispensable pour l'orientation étiologique. Elle met habituellement en évidence un aspect de gastrite atrophique chronique, qui se reconnaît macroscopiquement par le manque de plis dans la muqueuse gastrique et l'amincissement de celle-ci.

L'atrophie gastrique est divisée en deux catégories :

- ✓ Le type A auto-immun qui épargne l'antré est en rapport avec la maladie de Biermer,
- ✓ le type B non auto-immun n'épargne pas l'antré.

Cependant, cette répartition topographique de la gastrite dans l'estomac n'est pas spécifique, et ne permet pas à elle seule de faire la part des choses entre la maladie de Biermer et le syndrome de non dissociation de la vitb12. (41)

Elle joue en plus un rôle crucial dans le suivi de la maladie de Biermer vu le risque de cancer gastrique.

Tous nos patients avec anémie mégaloblastique ont bénéficié d'une endoscopie digestive haute.

23/32 cas de gastrite chronique atrophique ont été retrouvés dans notre série de patients.

b-Bilan immunologique

Deux types d'auto-anti-corps sont recherchés pour confirmer la nature auto-immune (maladie de Biermer) du déficit à savoir :

- Anticorps sériques anti-facteur intrinsèque : Très spécifique (98%) mais peu sensibles (environ 70%).
- Anticorps anti cellules pariétales gastriques : spécificité de 50% et une sensibilité de 90%.

2-5 DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

a- Causes du déficit en cobalamines

Chez l'adulte, les étiologies des carences en B12 sont représentées principalement par la maladie de Biermer et le syndrome de non dissociation de la B12 de ses protéines porteuses, plus rarement par les carences d'apport et les malabsorptions. (58)

a-1- Maladie de Biermer

La maladie de Biermer est une maladie auto-immune caractérisée par une atrophie de la muqueuse gastrique au niveau du fundus responsable d'un défaut de sécrétion du facteur intrinsèque, protéine nécessaire à l'absorption de la vitamine B12 au niveau intestinal.

Elle représente 20 à 50 % des étiologies des carences en B12 chez l'adulte. Dans notre série la maladie de Biermer a été retenue chez 20 patients ce qui représente 62% des cas de carences en vitB12.

Elle touche le plus souvent les sujets âgés de plus de soixante ans avec une prédilection pour le sexe féminin, elle est rare avant 30 ans. L'anémie de Biermer juvénile est exceptionnelle. (60, 61)

Cliniquement, elle réalise un tableau de carence en vitamine B12 avec, classiquement, atteinte hématologique, digestive et neurologique, en plus des

signes cliniques en rapport avec d'autres maladies auto-immunes qui y sont fréquemment associées.

Le diagnostic paraclinique de la maladie de Biermer repose sur la présence d'une achlorhydrie avec hypergastrinémie, d'auto anticorps, de malabsorption de Cbl corrigée par l'apport de FI ou test de Schilling et sur la gastrite atrophique auto-immune à la fibroscopie (41)

a-2- Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (NDB12).

Décrit initialement par Carmel dans les années 1990, ce syndrome représente environ 60% des carences en vitamine B12 selon andrès et al.

Il est caractérisé par une incapacité à libérer la B12 des protéines alimentaires et/ou des protéines intestinales de transport (haptocorrine, facteur intrinsèque). Les conditions à l'origine de ce syndrome sont multiples notamment par atrophie gastrique chez le sujet âgé (58).

Il est défini, selon les critères de Carmel modifiés par Andrès (58), par une concentration sérique de vitamine B12 basse ($<200\text{pg/ml}$), avec un apport alimentaire en cobalamine satisfaisant 2 à 5 μg par jour et un test de Schilling standard normal excluant une maladie de Biermer. Ces trois critères sont nécessaires au diagnostic du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.

La ND B12 est une étiologie fréquente et méconnue des carences en B12 chez le sujet âgé, elle peut être associée à des manifestations neurologiques et hématologiques sévères dans environ 20% des cas selon Andrès et al (57).

a-3- Carences d'apport en vitamine B12

La carence d'apport est rare chez le sujet jeune dans les pays industrialisés, elle se limite à de rares cas de régimes végétaliens stricts, en particulier chez des sujets déjà dénutris comme les sujets âgés. En Afrique (Afrique sub-saharienne)

et dans certains pays d'Amérique Latine (Mexique), des prévalences de déficit en B12 de plus de 50 % ont été rapportées, tout spécialement dans des populations souffrant de marasme. (58)

a-4- Malabsorptions de la vitamine B12 (en dehors de la MB et sd de ND)

Chez l'adulte, les gastrectomies ainsi que les résections chirurgicales du grêle terminal sont des étiologies classiques mais finalement rares (inférieure à 5 %) de malabsorption de la B12. Parmi les autres causes de malabsorption des cobalamines, plus rarement rencontrées (moins de 2 % dans les séries d'Andrès) (57): la maladie de Crohn, les lymphomes, la tuberculose, l'amylose, la sclérodermie, la maladie de Whipple, la maladie cœliaque, la prise de colchicine ou de cholestyramine, le sida et les infections par le bothriocéphale.

a-5- Maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12

Elles regroupent les déficits en FI (dans le cadre de formes juvéniles et familiales de la maladie de Biermer), le déficit en cubiline (telle la maladie d'Imerslund-Gräsbeck) qui sont des maladies de transmission autosomale récessive, s'accompagne d'un défaut sélectif de l'absorption de la B12 et d'une protéinurie tubulaire par défaut d'expression du récepteur (cubuline) et d'un cofacteur produit du gène AMN à la surface de l'entérocyte et du tubule rénal par anomalie de structure.

b- Carence en vitamine b9 : (63-66)

- Les carences d'apport

Elles sont plus fréquentes. Les principales causes sont :

- la diminution de la teneur en folates des aliments par ébullition prolongée, congélation, lyophilisation, stérilisation, ...
- le régime déséquilibré (sans légumes verts, fruits ou laitage).
- la malnutrition.
- l'alcoolisme.

– Les malabsorptions :

- Maladie cœliaque.
- Sprue tropicale.
- Les autres atteintes du grêle proximal : lymphome, sclérodermie, résections jéjunales.

– L'excès de consommation

- **physiologiques**
 - Grossesse.
 - Allaitement.
 - Prématuré.
 - Adolescent.
- **pathologique**
 - anémies hémolytiques.
 - affections néoplasiques (leucémies, cancers, lymphomes).
 - dermatoses exfoliatrices (psoriasis).
 - maladies inflammatoires chroniques.
 - infections bactériennes chroniques.
 - myélofibrose
- **Excès de pertes**
 - Patients hémodialysés.
 - Psoriasis.
 - Insuffisance hépatique et cardiaque.
- **Les carences aiguës en folates**
 - Réanimation.
 - Alimentation parentérale et entérale.
 - Insuffisance rénale aiguë.
 - Infections sévères.

2-6 Traitement

a- Buts

- Permettre la reconstitution des stocks en vitamine déficitaire de l'organisme afin de corriger les anomalies cliniques et biologiques.
- Traiter si possible la cause de la carence.
- Prévenir les carences.

b- Moyens et indications thérapeutique

b-1 – apport vitaminique

La vitamine B12 est prescrite sous forme de l'hydroxocobalamine car elle est mieux retenue par les tissus que la cyanocobalamine et plus active.

La voie orale peut être utilisée dans les carences d'apport par contre dans les malabsorptions la voie parentérale est plus indiquée (en intramusculaire ou sous cutanée en cas de contre-indications).

En cas de carence en vitamine B12, l'hydroxocobalamine par voie intramusculaire est utilisée dans la majorité des cas à la dose de 1000 µg tous les deux jours pendant 15 jours à un mois. Une dose d'entretien de 1000 µg par mois à vie sera administrée en cas de malabsorption irréversible.

Il n'y a pas d'effet toxique connu des cobalamines en dehors de réactions de type allergique parfois observées au cours d'injections répétées. Les troubles sont souvent mineurs (urticaire) mais des réactions anaphylactiques ont été également décrites.

L'acide folique est la forme de folates la plus utilisée en thérapeutique. Il peut être administré soit par voie orale, soit par voie intramusculaire. L'acide folinique par contre ne peut être utilisé que par voie parentérale. La posologie est de 5 à 10 mg / jour per OS pendant 3 mois dans les carences d'apport.

La toxicité de l'acide folique est très faible. Seuls de rares cas d'allergies, à type de prurit, d'érythème ont été rapportés. Des troubles du sommeil, de la concentration ainsi que des troubles gastro-intestinaux ont été signalés chez les volontaires sains ayant reçu de fortes doses d'acide folique. Le traitement à long terme par acide folique peut augmenter la fréquence des crises chez les épileptiques.

b-2 Ttaitement symptomatique

Les transfusions sont rarement nécessaires. L'usage des culots globulaires doit être le plus économique possible et doit être réservé lors de manifestations d'insuffisance coronarienne ou d'antécédents coronariens si l'anémie est intense. Ils sont administrés prudemment pour éviter une surcharge vasculaire.

b-3 Traitement étiologique

En plus du traitement par la vitamine B12 ou l'acide folique il est parfois possible de traiter la maladie sous-jacente :

- Traitement chirurgical des lésions anatomiques responsables d'une pullulation bactérienne de l'intestin grêle.
 - Eradication du botriocéphale.
 - Arrêt des médicaments provoquant une malabsorption vitaminique
- Régime sans gluten dans la sprue non tropicale.
- Administration d'antibiotiques dans la sprue tropicale.

b-4Traitement préventif :

Une vitaminothérapie préventive en acide folique aux doses curatives (5 à 10 mg) ou même à des doses plus faibles est conseillée dans certaines situations favorisant l'apparition d'une carence : grossesse à risque, anémie hémolytique, cirrhose...

3– Anémies hémolytiques :

C'est le troisième type le plus répandu dans notre étude, 11 cas ont été recensés soit 7,33% des patients recrutés. Dans cette partie nous avons choisi de discuter que les AHAI qui représentent plus que la moitié des anémies hémolytiques de cette série.

Les AHAI sont liées à la **présence d'Auto-Ac dirigés contre un Ag de la surface des GR** : les GR recouverts d'Ac sont « sensibilisés » et seront détruits, soit :

- par phagocytose dans les tissus (= **hémolyse intra tissulaire**),
- soit par lyse en présence de complément dans la circulation sanguine (= **hémolyse intra vasculaire**)

3-1 Données épidémiologiques des AHAI

Il s'agit d'un événement rare dont l'incidence annuelle est estimée entre 1 à 3/100 000 et qui peut survenir à tout âge de la vie, avec une prédominance féminine, comme dans notre série, (ratio femmes/hommes d'environ 60/100) [67–71],

Les formes idiopathiques sont plus volontiers l'apanage des sujets jeunes entre 15 et 30 ans alors que, les formes secondaires se voient plus volontiers chez les sujets âgés.

3-2 Particularités cliniques

Le tableau clinique est très variable, allant de la forme aiguë de révélation brutale et intense à la forme chronique de développement lent et de découverte tardive.

a-Formes aiguës

L'anémie s'installe en quelques jours accompagnée de fièvre, de diarrhée, parfois de vomissements qui peuvent passer pour un syndrome infectieux. La brutalité du début peut même se traduire par un véritable choc hypovolémique.

Les urines noires et la pâleur doivent d'emblée attirer l'attention. L'ictère ne s'installera qu'en second lieu.

b- Forme chronique

Elles se caractérisent par un début plus progressif, le tableau est dominé par la triade hémolytique :

- Syndrome anémique : fatigue, céphalées, apparition d'une dyspnée d'effort, de palpitations, pâleur....
- l'ictère, qui ne se voit que dans 20 % des cas,
- une splénomégalie (SMG) chez 50 % des cas souvent associée à une hépatomégalie.

Dans notre série tous nos patients avaient au diagnostic un subictère et la moitié une SMG.

3-3 Examens paracliniques

a-Diagnostic biologique de l'anémie et anomalies de la NFS [68, 72,73]

Dès le prélèvement de sang, on peut observer une auto-agglutination spontanée des hématies dans le tube de prélèvement. Ce phénomène est typiquement observé dans la MAF, mais il faut savoir qu'il n'est pas exceptionnel dans les variétés « chaudes ».

L'hémogramme montre une anémie d'intensité très variable, le taux d'Hb est de 3 à 10g/dl, normochrome, normocytaire ou macrocytaire témoignant de l'hyperérythrocytose.

Les leucocytes sont généralement normaux mais quelque fois on peut avoir une hyperleucocytose modérée.

Les plaquettes restent également dans les limites de la normale, mais dans certains cas, on peut noter une thrombopénie à caractère auto-immun, réalisant alors le syndrome d'Evans (comme retrouvé chez un de nos patients).

La réticulocytose est très franchement élevée entre 150 000 et 800 000/mm³. Elle peut être retardée voire absente dans certaines formes cliniques où il existe une destruction simultanée des globules rouges et des érythroblastes, la moelle étant alors le siège d'une érythropoïèse inefficace

Au frottis sanguin, La morphologie érythrocytaire est variable : on peut noter une anisocytose, polychromatophilie, la présence de sphérocytes qui se distingue de celle constatée au cours de la sphérocytose héréditaire, voire de quelques schizocytes, une érythroblastose d'intensité très variable, moindre dans les formes chroniques.

b- Bilan d'hémolyse : [74]

- augmentation de la bilirubine non conjuguée et du taux de la lactico-déshydrogénase (LDH),
- chute de l'haptoglobine.
- On note également une hémoglobinémie et une hémoglobinurie puis une hémosidérinurie surtout dans les hémolyses intra-vasculaires.

c- Diagnostic de la nature auto-immune de l'anémie hémolytique :

Il se base sur le test à l'anti-globine direct (**Figure 20**) qui, du fait de sa simplicité et de sa sensibilité est l'examen déterminant mais également sur l'étude de l'éluat des GR et sur la caractérisation des AC sériques. Ces examens doivent permettre d'affirmer la présence d'auto-anticorps dirigés contre un Ag des GR et identifier leur spécificité.

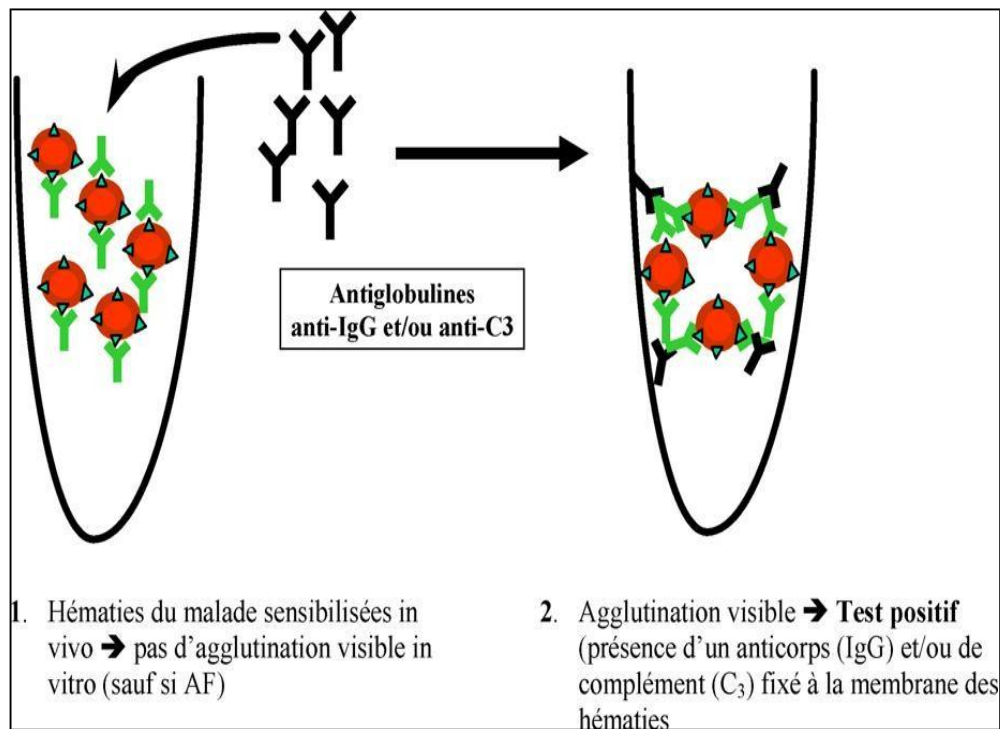


Figure 20 : Test directe à l'anti-globuline.(67)

3-4 Bilan à visée étiologique :

Elle est conditionnée par le contexte dans lequel survient l'hémolyse, ses caractéristiques cliniques et les résultats de l'étude immuno-hématologique : TAG et titrage des agglutinines froides dans un contexte évocateur.

- Une AHAI avec TCD positif de type IgG ou C3d ou IgG + C3d devra faire rechercher un déficit immunitaire ou une maladie auto-immune systémique, une hémopathie lymphoïde (75). Les examens complémentaires suivants seront réalisés :
 - Etude des frottis sanguins.
 - Phénotypage des lymphocytes B sanguins, surtout s'il existe une hyperlymphocytose > 4 G/L, à la recherche d'un syndrome lymphoprolifératif associé.
 - Electrophorèse (EP) des protides sériques à la recherche d'une hypogammaglobulinémie (déficit immunitaire humoral) ou d'une

hypergammaglobulinémie polyclonale (lymphome T, maladie systémique).

- Recherche d'anticorps anti-nucléaires, anti-ADN, anti-phospholipides, d'un facteur rhumatoïde dans l'hypothèse d'une maladie auto-immune systémique (lupus, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, syndrome d'Evans...) associée.
- Radiographie de thorax et échographie abdominale voire scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) à la recherche d'adénopathies, d'une hépatosplénomégalie et, éventuellement, d'une tumeur de l'ovaire ou d'un thymome.
- Biopsie ostéomédullaire plutôt que myélogramme, si le phénotypage sanguin est non contributif, à la recherche d'une infiltration lymphocytaire de la moelle osseuse.

➤ Chez l'adulte, une hémolyse déclenchée par le froid avec TCD positif de type complément et acrosyndrome oriente vers une maladie des agglutinines froides et conduira à rechercher une hémopathie lymphoïde avec IgM monoclonale (étude des frottis sanguins, EP et immunofixation des protides sériques, phénotypage des lymphocytes sanguins et/ou étude de la moelle osseuse, radiographie de thorax et échographie abdominale voire scanner TAP).

➤ Chez l'adulte jeune, l'AHAI associée à des agglutinines froides évoquera une infection à mycoplasme, une mononucléose infectieuse ou une infection virale rhinopharyngée.

➤ Chez l'enfant, on évoque également une hémoglobinurie paroxystique a frigore et les sérologies virales CMV, EBV, HCV, HIV et vis-à-vis du mycoplasme devront être réalisées.(76)

3-5 Diagnostique étiologique

Les AHAI peuvent être primitives ou secondaires à plusieurs pathologies telles que les désordres lymphoprolifératifs, d'autres MAI, les tumeurs, les désordres d'immunodéficiences, les infections (77). Actuellement, les formes secondaires ou associées sont devenues prépondérantes entre 60 et 80% selon les séries (68,78). Les désordres lymphoprolifératifs sont les plus fréquents des formes associées, ils avoisinent les 50% des cas.

Dans notre série l'enquête étiologique a été effectuée chez nos 5 patients avec AHAI rattachant un cas à un lupus et pour le 2^{ème} à un syndrome d'Evans alors que pour les autres aucune étiologie n'a pu être mise en évidence.

a-Maladies auto-immunes associées

✓ Lupus érythémateux disséminé (LED) (79,80).

Une anémie hémolytique apparemment idiopathique peut précéder de plusieurs années l'apparition de signes de lupus (comme c'est le cas de notre patient). Le plus souvent, l'anémie survient au cours de l'évolution d'un lupus connu. Il semble bien exister un véritable spectre d'affections entre le lupus et l'AHAI, centré peut-être par les AC antiphospholipides (APL). Les apports de différents travaux récents mettent en exergue le rôle de dénominateur commun que pourraient jouer les APL, qui peuvent être retrouvés au cours de chacune des extrémités du spectre de l'AHAI, du lupus ou de leur association (73).

✓ Syndrome d'Evans (67, 70,81)

Le syndrome d'Evans se définit par la survenue, simultanée ou décalée dans le temps, d'une thrombopénie auto-immune (THA) et d'une AHAI et/ou d'une neutropénie auto-immune (82). Il s'agit d'une association particulièrement rare dont l'incidence et la prévalence exactes ne sont pas connues (représente environ 0,3 à 2 % des THA/AHA de l'adulte).

Le syndrome d'Evans peut survenir à tout âge, de façon isolée ou en association à une autre MAI, un déficit immunitaire de type commun variable (83) ou encore un lymphome non hodgkinien (84–85).

✓ **Autres :**

- **Syndrome des antiphospholipides (SAPL) (86).**
- **Polyarthrite rhumatoïde (87).**
- **Syndrome de Gougerot sjögren (88).**

b– Hémopathies lymphoprolifératives associées

✓ **La leucémie lymphoïde chronique (LLC) (89–91)**

L'AHAI est l'une des formes compliquées de la LLC, mais sa pathogénie est loin d'être élucidée. La fréquence de survenue d'une AHAI au cours de la LLC est très variable allant de 3 à 37% selon les séries.

✓ **Lymphome non hodgkinien (LNH) (78,92)**

Au cours des LNH, la fréquence des AHAI est beaucoup plus faible (2 à 3%). L'évolution est plus parallèle à celle de la maladie que dans la LLC. Il s'agit généralement de lymphomes non hodgkiniens d'histologie diffuse mais aussi et surtout les lymphomes T angio-immunoblastiques.

✓ **Maladie de hodgkin (93,78)**

Au cours de la maladie de hodgkin, l'incidence de l'AHAI est d'environ 1 à 3%.

c– Tumeurs associées (87, 94, 95)

Les AHAI associées à des cancers sont de description plus rare. On retrouve plusieurs types de cancers associés à ce type d'anémie. Les premières descriptions concernent les kystes de l'ovaire et les thymomes.

✓ kyste ovarien et AHAI (95)

L'AHAI comme manifestation d'un kyste ovarien reste toutefois un syndrome paranéoplasique rare de pathogenèse discutée. La relation étiologique est démontrée par la guérison de l'AHAI après ablation du kyste par la chirurgie.

✓ Thymome et AHAI (95)

L'association AHAI et thymome est également décrite. La thymectomie améliore les manifestations hématologiques avec disparition de l'hémolyse et des auto-anticorps induisant cette hémolyse de façon rapide et permanente.

✓ Autres (116) :

- Tumeur gastrique
- carcinome du larynx,
- le cancer du sein,
- l'hypernéphrome
- le dysembryome médiastinal
- sarcome de Kaposi.

d– Pathologies infectieuses associées (87,96)

Les hémolyses auto-immunes coïncidant avec une maladie infectieuse, habituellement virale prennent l'aspect d'une anémie aiguë. Elles s'observent essentiellement chez l'enfant, généralement après une infection virale et parfois après une vaccination. Dans certains cas, la maladie infectieuse est une complication du traitement de l'AHAI (corticothérapie et splénectomie). Très souvent, l'étiologie reste non étiquetée.

Les infections les plus pourvoyeuses d'AHAI sont :

- ✓ **Mononucléose infectieuse (97)** : dans 1 à 3 % des cas (93). Il s'agit le plus souvent d'agglutinines froides de type IgM et de spécificité anti-i.

- ✓ Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : Au cours des infections par le VIH, des cas de test de Coombs direct positif ont été fréquemment rapportés (20% des cas), mais l'hémolyse auto-immune est rarement observée, seuls quelques rares cas d'AHAI ont été documentés.
- ✓ Parvovirus
- ✓ Cytomégalovirus (CMV)
- ✓ Herpes- varicelle-Zona
- ✓ Hépatite virales A, B, C.
- ✓ Pneumopathies atypiques (93)
- ✓ Infections bactériennes et fongiques (69,99)

e-AHAi induite par les médicaments :

Plusieurs médicaments peuvent provoquer une hémolyse. La liste des médicaments incriminés dans cette hémolyse est très longue. Cependant, la relation cause à effet n'a été réellement établie que pour 30 classes de médicaments. L'alpha-méthildopa et les antibiotiques ont été les premiers à être identifiés comme inducteurs de l'AHAI. Récemment, le diclofénac et les céphalosporines de deuxième et troisième génération ont été aussi incriminés dans l'AHAI (78,100).

3-6 Traitement

L'attitude thérapeutique doit être envisagée différemment selon le contexte clinique et les caractéristiques de l'anticorps (101, 102). Le traitement de la maladie associée n'entraîne pas obligatoirement la disparition de l'AHAI.

a-Le traitement symptomatique

Est fonction de la tolérance clinique du syndrome anémique et des antécédents cardiovasculaires. Des signes d'hypoxie cérébrale ou d'angor

fonctionnel doivent faire envisager des transfusions (103). L'utilisation de concentrés érythrocytaires compatibilisés sur un phénotype étendu est indiquée, cependant les tests nécessaires pourront être difficiles à réaliser du fait de l'auto-anticorps. L'oxygénothérapie nasale fait également partie du traitement symptomatique. Dans notre série une seule patiente a bénéficiée d'une thérapeutique transfusionnelle pour des céphalées importantes résistantes aux antalgiques habituels.

b- Traitement des AHAI avec auto-anticorps réagissant à chaud

b-1 La corticothérapie

Le prédnisone à la posologie de 1 à 2 mg/kg est le traitement de première ligne. L'utilisation de bolus de corticoïdes (méthyprednisolone : 15 mg/kg/j pendant deux jours) permet parfois l'amélioration des formes graves avec anémie sévère mais n'a pas été évaluée dans des études cliniques prospectives (105).

La corticothérapie entraîne une réponse dans 80% des cas en 3 semaines. La corticothérapie doit être maintenue pendant une durée d'au moins 6 mois. Dès la réascension du chiffre d'hémoglobine, qui s'amorce d'ordinaire entre 1 et 2 semaines après le début du traitement, la corticothérapie peut être diminuée progressivement.

La corticodépendance est observée dans 40% des cas et dans 15 à 20% des cas le sevrage et/ou la diminution de la corticothérapie en dessous de 10 à 15 mg/j de prednisone à partir du sixième mois restent impossibles.

Dans notre série la cortico-dépendance a été constaté chez une patiente ayant un syndrome d'Evans.

b-2 La splénectomie

Est envisagée en cas d'échec de la corticothérapie (corticorésistance) ou en cas de corticodépendance. Une RC est obtenue dans 50 à 75% des cas si l'AHAI est idiopathique. La splénectomie doit être précédée dans les 15 jours par une

vaccination anti-pneumococcique et anti-haemophilus et doit être suivie d'une pénicillinothérapie prophylactique.

Dans notre travail une splénectomie a été réalisée chez un seul cas (Syndrome d'Evans) permettant le sevrage cortisonique et la guérison.

b-3 Le danazol

A la dose de 600 – 800 mg/j peut permettre de diminuer la posologie de la corticothérapie et éventuellement en favoriser le sevrage en cas de corticodépendance.

b-4 Les anticorps anti-CD20 (rituximab)

L'utilisation du rituximab (375 mg/m², 4 doses à 1 semaine d'intervalle) dans les AHAI est récente et surtout rapportée chez l'enfant dans les formes réfractaires (123). Ce traitement permet d'obtenir des rémissions complètes de l'AHAI même si la durée de rémission est variable. L'intérêt du rituximab est l'absence de cytopénie et le moindre risque infectieux.

De nombreuses études suggèrent également l'intérêt du rituximab comme alternative à la splénectomie avec un taux de réponse de 93% et une réponse durable dans 72% des cas (106, 107).

Dans notre série on a eu recours au rituximab, chez un seul patient qui présentait un syndrome d'Evans corticodépendant et réfractaire à splénectomie avec bonne évolution.

b-5 Les immunosuppresseurs (IS)

Permettent d'obtenir 40 à 50% de réponses. La place des doses élevées de cyclophosphamide (50 mg/kg/j sur trois jours) dans les formes très graves et résistantes à la corticothérapie (109) n'est pas définie en raison de l'absence d'études cliniques prospectives.

b-6 autres :**• Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses à forte posologie**

N'ont pas fait l'objet d'études cliniques. L'efficacité rapportée dans la littérature semble faible (taux de réponse inférieur à 15 à 20%).

• Les échanges plasmatiques n'ont pas de place définie du fait de l'absence d'études comparatives.**c-Traitement des AHAI avec auto-anticorps réagissant à froid**

L'évolution des AHAI avec agglutinines froides aiguës (d'origine infectieuse) est souvent favorable avec régression spontanée. Le syndrome hémolytique de la maladie chronique des agglutinines froides doit être traité de façon symptomatique (port de gants, de chaussettes, éviter au maximum l'exposition au froid, considérer si possible le séjour dans des régions plus chaudes pendant les mois d'hiver).

c-1 La transfusion de concentrés érythrocytaires,

Qui peut être nécessaire en cas d'anémie mal tolérée, est effectuée avec des concentrés réchauffés.

c-2 Les échanges plasmatiques

Permettent en situation aiguë de faire régresser transitoirement les symptômes hémolytiques et vasculaires surtout en cas de phénomènes nécrotiques.

c-3 Les traitements par corticoïdes, splénectomie, agents alkylants,

Analogues des purines sont peu ou pas efficaces.

c-4 Le rituximab

A la dose de 375 mg/m², 4 doses à 1 semaine d'intervalle, a donné des résultats encourageants avec plus de 60% de réponses dans deux études prospectives (110, 111). Bien entendu, le rituximab en association avec la chimiothérapie est indiqué s'il existe un syndrome lymphoprolifératif B associé.

4- Syndrome Myélodysplasique

Quatrième étiologie par ordre de fréquence dans notre sérié, les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des cellules souches pluripotentes ou myéloïdes, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle généralement riche (insuffisance médullaire qualitative avec avortement intramédullaire).

4-1 Données épidémiologiques

Les études épidémiologiques concernant les syndromes myélodysplasiques sont peu nombreuses.

Les taux d'incidence les plus élevés des SMD sont observés chez les Caucasiens (3,5/100 000 les deux sexes confondus), avec une incidence qui diminue chez les Afro-Américains (3,0/100 000), les Asiatiques (2,6/100 000) puis chez les Indiens américains (1,3/100 000) (112 – 119).

Notre série est de faible effectif (9 cas au total sur une période de 5 ans), elle rejoint les séries publiées en Afrique. Cette La faible incidence des SMD pourrait s'expliquer par les problèmes de diagnostic que posent les syndromes myélodysplasiques et l'âge des patients qui limite parfois la recherche d'un diagnostic précis (refus du myélogramme).

Dans notre série, la répartition selon le sexe trouve une prédominance masculine nette : 8 hommes pour une seule femme, ce qui concorde avec la série de Massimo et all (126), celle de Navarro et all (123) et celle de Benamor et all (127).

L'âge moyen de nos patients est de 69 ans avec des extrêmes de 8 et 80 ans. Ces résultats se rapprochent plus des données de la série européenne où l'âge moyen est plus élevé, dans la série de Navaro et all (123), la série de

Ma X et al (132), la série de Troussard (119) et la série de Germing (115) l'âge moyen était respectivement de : 73 ans, 76 ans, 74 ans et 72 ans.

4-2 Particularités cliniques

➤ Dans la grande majorité des cas, le SMD est découvert à l'occasion d'un hémogramme systématique, parfois justifié par des symptômes peu spécifiques tels qu'une asthénie ou une altération de l'état général. Lorsqu'il existe des symptômes révélateurs spécifiques, ce sont le plus souvent ceux de l'anémie, plus rarement une infection liée à la neutropénie ou un syndrome hémorragique (133-135).

➤ L'examen clinique est généralement assez pauvre, les signes physiques étant le plus souvent en rapport avec l'insuffisance médullaire

- pâleur cutanéomuqueuse et des signes fonctionnels d'anémie,
- En cas de thrombopénie, il peut être observé un purpura cutané, pétéchial ou ecchymotique.
- Les infections associées à la neutropénie et aux anomalies fonctionnelles des neutrophiles sont rarement révélatrices.

➤ La splénomégalie est exceptionnelle, sauf dans la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) et dans le cadre des leucémies secondaires.

➤ Dans 7 à 30% des cas le SMD peut être associé à des manifestations d'auto-immunité :

- polyarthrites séronégatives, souvent bilatérales, symétriques, non destructrices, corticosensibles (137).
- Des vasculites cutanées des membres inférieurs de type leucocytoclasique et des syndromes de Sweet ont également été rapportés (138-141).

- L'association à des maladies systémiques telles que maladie de Crohn ou polychondrite atrophiante est également signalée (142, 144,145).
- On peut aussi citer le syndrome de Sjögren, les connectivites mixtes, l'hypo- ou l'hyperthyroïdie, mais la fréquence de ces affections rend possible une association purement fortuite (143).

Dans notre série, en dehors du syndrome anémique nos patients ne manifestaient aucun des signes cliniques déjà cités.

4-3Examens paracliniques

-HÉMOGRAMME

Le signe hématologique périphérique le plus fréquent est l'atteinte de la lignée rouge. Une anémie est présente dès le diagnostic dans plus de 90 % des SMD. Comme dans la majorité de nos patients, il s'agit d'une anémie en règle macrocytaire, parfois normocytaire, le plus souvent normochrome, sauf dans les anémies sidéroblastiques où il existe au moins une fraction d'hématies hypochromes. Le nombre des réticulocytes est bas.

Sur le frottis, il existe souvent des anomalies morphologiques des hématies (anisocytose, poïkilocytose, corps de Jolly, hématies à ponctuations basophiles) et parfois des érythroblastes circulants.

On relève des anomalies morphologiques des globules rouges (poïkilocytose), qui prennent un aspect en « poire » ou en « larme » (dacryocytes) (136).

Dans 10 % des cas environ, l'anomalie révélatrice est une thrombopénie isolée généralement modérée, supérieure à $50 \times 10^9/L$. On peut parfois remarquer sur le frottis des plaquettes géantes, des microcaryocytes, des microplaquettes circulantes et des plaquettes dégranulées.

Dans 20 % à 30 % des cas, il existe lors du premier hémogramme une neutropénie isolée ou associée le plus souvent à l'anémie. Une hyperleucocytose est possible, surtout observée dans la leucémie myélomonocytaire chronique, de

myélofibrose associée, ou dans les leucémies secondaires. Les polynucléaires neutrophiles comportent souvent des anomalies morphologiques témoignant de la dysgranulopoïèse : dégranulation, défaut de segmentation (aspect pseudo-Pelger), hypersegmentation. Des myéloblastes et des blastes peuvent être présents sur le frottis.

Dans plus de 50 % des cas, il existe une atteinte simultanée des deux, voire des trois lignées, la situation la plus fréquente étant l'association d'une anémie à une thrombopénie ou à une neutropénie (135).

–MYÉLOGRAMME

La ponction médullaire est l'investigation essentielle pour le diagnostic. L'examen cytologique est utilement complété par un caryotype.

Les constatations cytologiques associent :

- une moelle de cellularité normale ou augmentée ;
- des anomalies morphologiques touchant une ou plusieurs lignées, témoignant de la dysmyélopoïèse, élément essentiel du diagnostic positif. (dysérythropoïèse, dysgranulopoïèse, dysmégacaryopoïèse);
- un pourcentage de blastes variable.

La quantification du degré de la dysmyélopoïèse est difficile. On peut considérer qu'il faut au moins 10 % de cellules dystrophiques dans chacune des lignées pour parler de dysmyélopoïèse. Enfin, la ponction permet de faire une coloration de Perls à la recherche des sidéroblastes en « couronne » (cellules érythroïdes contenant de nombreux grains de fer disposés en « anneau » autour du noyau).

.4-4 autres examens recommandés

- **caryotype** : réalisé chez tous nos patients permettant de révéler un certains nombres d'anomalies :
 - ✓ Un seul cas ayant une délétion de 8q au caryotype.

- ✓ Un caryotype avec des anomalies complexe.
- ✓ Un cas de dysérythropoïèse congénitale lié à l'X chez un enfant de 8 ans.
- **Biopsie ostéo-médullaire (BOM)** : Elle n'est pas nécessaire au diagnostic de SMD, sauf en cas d'hypocellularité rendant le diagnostic différentiel difficile avec une aplasie médullaire ou une myélofibrose.
- **Cytométrie de flux** : peut avoir un intérêt diagnostique et pronostique.
- **Examens biochimiques** : surtout à visée diagnostic différentiel dans les formes sans excès de blastes ou pour éliminer une cause supplémentaire d'anémie : dosage de la Ferritine, des folates sériques ou érythrocytaires, et de la vitamine B12 sérique, ...
- **Dosage sérique d'EPO** dans les SMD de faible risque ou intermédiaire 1, car il s'agit d'un facteur pronostique important pour la réponse au traitement par EPO recombinante ;

4-5 Traitement (147)

Les objectifs principaux du traitement médical sont variables selon l'âge :

- Chez les patients les plus jeunes dont les enfants : obtenir une guérison après greffe de moelle
- Chez les patients ne pouvant bénéficier d'une greffe de moelle :
 - Ralentir la progression en leucémie aiguë et améliorer la survie des patients.
 - Atténuer le plus longtemps possible les conséquences des cytopénies sur la qualité de vie.
 - Limiter au maximum les effets indésirables du traitement.

a-Traitements symptomatiques

•Transfusion de concentrés de globules rouges phénotypés :

Elles ne comportent pas de particularité, par rapport aux autres hémopathies, sinon le fait qu'elles sont à envisager sur le long terme, et qu'il s'agit généralement de sujets âgés chez lesquels la tolérance à l'anémie est médiocre.

Il est recommandé de transfuser dès que $Hb < 8$, ou avec un taux plus élevé selon la tolérance clinique et les comorbidités (particulièrement fréquentes chez ces sujets généralement âgés).

•Transfusions plaquettaires :

Compte tenu de la nécessité d'envisager ce traitement à long terme, avec un risque d'inefficacité rapide par allo-immunisation, il faut en réduire les indications en dehors des traitements myélosuppresseurs, d'un geste opératoire ou des patients ayant un syndrome hémorragique.

•Traitement des infections :

Il est identique à celui des infections survenant plus généralement chez les patients neutropéniques. À la neutropénie s'ajoute cependant souvent dans les SMD un déficit fonctionnel des polynucléaires (PN) neutrophiles, qui accroît le risque infectieux. Il est recommandé aux patients atteints de SMD avec neutropénie de disposer d'avance d'antibiotiques à large spectre à débiter au moindre problème infectieux.

•Traitements chélateurs du Fer :

Il est suggéré, chez les patients régulièrement transfusés, de suivre la ferritinémie tous les 3 mois environ et de débiter un traitement chélateur du fer pour une ferritinémie $> 1\,000$ ng/ml. Le traitement est indiqué pour les patients ayant un relativement bon pronostic, c'est-à-dire un IPSS faible ou intermédiaire 1, ou qui pourront bénéficier d'un traitement actif. Le traitement sera à poursuivre tant que la surcharge en fer persiste, sauf si le pronostic devient défavorable.

Le traitement chélateur du fer peut être effectué soit par voie parentérale par déféroxamine, soit par voie orale par déférasirox ou déféripnone.

Dans notre série un traitement chélateur du fer a été prescrit chez un seul cas.

b- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est à ce jour le seul traitement potentiellement curatif des SMD. Elle est généralement réservée aux SMD de haut risque ; elle est discutée en fonction de l'âge du patient et de l'existence d'un donneur, apparenté ou non. Il persiste cependant certaines incertitudes :

- Quel conditionnement effectuer pour l'allogreffe ?
- Faut-il faire précéder l'allogreffe d'un traitement (chimiothérapie intensive ou azacitidine) ?
- Avec quelle rapidité faut-il réaliser l'allogreffe ?

Dans notre série en raison de l'âge avancé de certains patients et le faible risque chez d'autres aucune indication de traitement intensif n'a été posée.

c- Traitement médicamenteux

En dehors de l'allogreffe, il existe un consensus pour séparer les patients à « haut risque », qui comprennent les patients ayant un score IPSS révisé élevé ou intermédiaire 2, et les patients à « faible risque », associant les patients à score faible ou intermédiaire 1 de l'IPSSr.

Le traitement symptomatique, principalement les transfusions globulaires et le traitement rapide des infections en cas de neutropénie par une antibiothérapie à large spectre, est fondamental dans la plupart des SMD.

c.1- Traitement des SMD de « haut risque » (IPSS élevé ou intermédiaire 2) en dehors de l'allogreffe.

- Les agents hypométhylants, tel l'azacytidine, sont devenus le traitement de référence (augmentation significative de survie) chez la plupart des patients, en l'absence de possibilité d'allogreffe. Dans notre série nous

avons eu recours à l'azacytidine chez un seul patient ayant un SMD à haut risque.

- Les indications de chimiothérapie intensive sont devenues de ce fait nettement plus restreintes notamment chez le sujet jeune sans caryotype défavorable, notamment avant une allogreffe.

c.2- Traitements des SMD de faible grade

Ils visent avant tout à corriger les cytopénies, principalement l'anémie :

c.2.1- Abstention thérapeutique est la règle quand les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques.

c.2.2- traitement de l'anémie

- **EPO recombinante à fortes doses** :
 - traitement proposé seul ou associé au GCSF chez les patients ayant moins de 9 ou 10 g/dl d'Hb et une mauvaise tolérance clinique à cette anémie,
 - La réponse au traitement est observée dans les trois mois
- **Lénalidomide** :
 - en cas d'anémie dépendante des transfusions chez les patients porteurs d'un SMD avec del 5q isolée et un score IPSS de faible risque ou de risque intermédiaire 1.
 - La dose recommandée est de 5–25 mg/J (21j/28) avec surveillance hebdomadaire de l'hémogramme pendant les 2 premiers mois ;
- **Thalidomide** : traitement proposé à faible dose (50 à 200 mg/jour) réservé aux patients ayant un taux d'EPO supérieur à 500 U/l ou une résistance aux EPO recombinantes, avec une blastose médullaire < 5 %
- **Sérum antilymphocytaire** : surtout
 - les patients âgés de moins de 60–65 ans
 - formes hypoplasique.
 - HLA DR 15.

c-2.3- Traitement de la neutropénie :

L'utilisation de G-CSF n'est pas, d'une façon générale, recommandée ; le G-CSF pourrait être proposé pour des courtes durées, en cas d'épisodes infectieux graves chez des patients dont la neutropénie est très importante, sans excès de blastes.

c-2.4 -Traitement de la thrombopénie :

- Androgénothérapie
- agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (romiplostim et eltrombopag).

CONCLUSION

L'anémie est une affection très fréquente dans notre contexte avec un impact considérable sur la qualité de vie des patients, elle est fréquemment retrouvée au sein des services de médecine interne ce qui nous a poussé à entreprendre ce travail afin de colliger ces cas et de ressortir la stratégie diagnostique, étiologique et épidémiologique propres à chaque étiologie.

Le traitement optimal de l'anémie est associé non seulement à une augmentation des valeurs d'hémoglobine, mais aussi à une augmentation de la qualité de vie.

Notre travail confirme la fréquence importante de l'anémie carencielle, que ça soit en fer ou en vitamine B12, dont la connaissance permet d'établir une prise en charge thérapeutique adéquate au sein de nos structures hospitalières.

RESUME

Thème : Profil épidémiologique de l'anémie au sein du service de médecine interne à l'hôpital Militaire Moulay Ismaïl de Meknès.

Auteur : Mr BOUHMOU Ayoub.

Mots clés : Anémie – épidémiologie– étiologies–médecine interne.

- **Introduction :** L'anémie constitue un problème majeur de santé publique à travers le monde. Le Maroc est parmi les pays les plus touchés.

Le but de ce travail est de déterminer le profil épidémiologique de l'anémie, ses mécanismes et ses différents diagnostics étiologiques ainsi que son traitement.

- **Patients et méthodes :** Une étude rétrospective a été menée durant une période de cinq ans (de janvier 2011 à décembre 2015).
- **Résultats :** 150 patients ont été inclus dont L'âge moyen est de 48,4ans avec des extrêmes allant de 14 ans à 80 ans.

Les femmes sont les plus touchées avec un sexe ratio F/H de 1,78.

Le taux moyen de l'Hb moyen est de 8 g/dl, avec des extrêmes allant de 3.4 g/dl à 11,4 g/dl.

L'anémie ferriprive est le diagnostic étiologique le plus observée chez 90 patients (60%), suivie par l'anémie mégaloblastique (21%) et les anémies hémolytiques (7,33%).

- **Conclusion :** Notre travail permet de connaître les différentes étiologies des anémies diagnostiquées au sein du service de médecine interne à l'hôpital militaire de Meknès.

SUMMARY

Theme: epidemiological profile of anemia in the internal medicine department at the Military Hospital Moulay Ismail in Meknes.

Author: Mr Ayoub BOUHMOU.

Keywords : Anemia – epidemiology– etiologies–internalmedicine.

- **Introduction :**

Anemia is a major public health problem worldwide. Morocco is among the countries most affected.

The aim of this work is to determine the epidemiological profile of anemia, its mechanisms and its various etiological diagnosis and its treatment.

- **Patients and methods:**

A retrospective study was conducted over a five years (January 2011–December 2015).

- **Results:**

150 patients were included with an average age of 48,4ans with extremes ranging from 14 years to 80 years.

Women are the most affected with a sex ratio F / H 1.78.

The average is the average Hb 8 g / dL, with extremes ranging from 3.4 g / dl to 11.4 g / dl.

Iron deficiency anemia is the most observed aetiological diagnosis in 90 patients (60%), followed by megaloblastic anemia (21%) and hemolytic anemia (7.33%).

- **Conclusion :**

Our work helps to know the different etiologies of anemia diagnosed in the Internal Medicine Department at the military hospital in Meknes.

ملخص

موضوع: الوبائية في فقر الدم في قسم الطب الباطني في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس

المؤلف: السيد أيوب بوهمو

كلمات البحث: - فقر الدم - مسببات - علم الأوبئة - الطب الداخلي

• مقدمة

فقر الدم هو مشكلة صحية عامة رئيسية في جميع أنحاء العالم. المغرب من بين البلدان الأكثر تضررا. والهدف من هذا العمل هو تحديد الخصائص الوبائية لفقر الدم، وآلياته تشخيصه ومختلف مسبباته وعلاجه. وقد أجريت دراسة بأثر رجعي على مدى خمس سنوات (يناير 2011 إلى ديسمبر 2015)

• النتائج

ادرجت 150 مريضا يبلغ متوسط أعمارهم من 48,4 أما النقيضين تتراوح بين 14 عاما إلى 80 عاما.

المرأة هي الأكثر تأثرا حيث بلغت نسبة الجنس. $F / H 1.78$

متوسط الهيموجلوبين 8 غ / دل، مع النقيضين تتراوح بين 3.4 غ / دل 11.4 غ / دل.

أنيميا نقص الحديد هو التشخيص السببي الأكثر الملحوظ في 90 مريضا (60٪)، تليها فقر الدم الضخم الأرومات

(21٪) وفقر الدم الانحلالي (7.33٪)

• الخلاصة

عملنا يساعد على معرفة المسببات المختلفة لفقر الدم وتشخيصه في قسم الطب الباطني في المستشفى العسكري بمكناس.

BIBLIOGRAPHIE

- 1-Agarwal, K. N., Agarwal, D. K., et Mishra, K. P. (1991). Impact of anaemia prophylaxis in pregnancy on maternal haemoglobin, serum ferritin & birthweight. *Indian J Med Res*, 94, 277-280
- 2- McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr*. 2009 Apr;12(4):444-54
- 3- Barbinard julie, 2001; UNICEF, 2005
- 4- Khan et al., les anémies sévères et le risque de mortalité maternelle au cours de la grossesse et de l'accouchement chez les femmes enceintes. 2006
- 5-Logan ECM, Yates JM, Stewart RM, Fielding K, Kendrick D.Iron deficiency anaemia in general practice: clinical outcomes over three years and factors influencing diagnostic investigations. *Postgrad Med J*. 2004 Jul; 80(945): 405-410
- 6- World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO global database on anaemia
- 7- ANAES. Lecture critique de l'hémogramme – Valeurs seuils à connaitre comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques. 1997
- 8-Centers for Disease Control and Prevention. Criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989; 38: 400-4
- 9-Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006 Mar 1;107(5):1747-50
- 10-Centers for Disease Control and Prevention. Criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989; 38: 400-4
- 11-BERNARD I., 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
- 12- Dubayle V. Prise en charge initiale des anémies en médecine générale : Etude prospective de six mois au cabinet médical. Thèse : Médecine. Nice. 2002.

- 13– LUPORSI E. La carence martiale : une évidence à revisiter dans la prise en charge de l'anémie en oncologie. Rencontres de la cancérologie française 2009
- 14– World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO global database on anaemia
- 15– Enquête du Ministère de la Santé sur l'anémie , chiffres de l'année 2012
- 16– d'après «Hématologie clinique et biologique» G.Sebahoun Eds Arnette
- 17–«Hématologie» Pr D. BORDESSOULE 2005–2006
- 18– Birgegård G, Aapro MS, Bokemeyer C, Dicato M, Drings P, Hornedo J,
- 19– Blount BC, Ames BN. DNA damage in folate deficiency. Baillieres Clin Haematol 1995 ; 8 : 461–478
- 20–Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. N Engl J Med 2005;353:498–507.
- 21–Bauduer F. Anémies par troubles du métabolisme du fer. EMC – Hématologie. 2009 Jan;4(1):1–11
- 22–Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):1011–23
- 23–atodritou E, Christakis J. Recent advances in the pathogenesis and management of anaemia of chronic disease. HAEMA. 2006;9(1):45–55.
- 24–Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 Nov;7(11):599–610
- 25– World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention. Assessing the iron status of populations. 2nd ed. Geneva: WHO; 2004.
- 26– World Health Organization. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001.

- 27-Profil étiologique des anémies ferriprives dans un service de médecine interne : à propos de 187 cas T. Ben Salem , A. Laanani , A. El Ouni , F. Said ,A. Hamzaoui , M. Khanfir , M. Lamloum ,I. Ben Ghorbel , M.H. Houman .Service de médecine interne, hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie
- 28-Anémie en milieu hospitalier Marocain:Typologie et influences des facteurs sociodémographiquessur son incidence .M. El Hioui¹, A. O. T. Ahami¹, Y. Aboussaleh¹, J. D. Lemrini², H. Loutfi³.
- 29-Lee GR. Iron deficiency and iron-deficiency anemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. Wintrobe's clinical hematology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p. 979-1010
- 30-Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Lundberg PA, Hulten L.Screening for iron deficiency: an analysis based on bone marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. Br J Haematol 1993;85:787-98.
- 31-Baer AN, Dessypris EN, Krantz SB. The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: a clinical and laboratory analysis. Semin Arthritis Rheum 1990;19: 209-23.
- 32-Beguín Y. The soluble transferrin receptor: biological aspects and clinical usefulness as quantitative measure of erythropoiesis. Haematologica 1992;77:1-0.
- 33-Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. J Lab Clin Med 1992;119:385-90.
- 34- Gale E, Torrence J, Bothwell TH. The quantitative estimation of iron stores in human bone marrow. J Clin Invest 1963;42:1076-81.

- 35– Means RT. The anemia of chronic disorders. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p. 1011–21.
- 36–Green BT, Rockey DC. Gastrointestinal endoscopic evaluation of premenopausal women with iron deficiency anemia. J Clin Gastroenterol. 2004;38:104–9
- 37–Carter D, Maor Y, Bar-Meir S et al. Prevalence and predictive signs for gastrointestinal lesions in premenopausal women with iron deficiency anemia. Dig Dis Sci. 2008;53:3138–44
- 38– Krantz SB. Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. Am J Med Sci 1994;307:353–9.
- 39– Bridges KR, Bunn HF. Anémies par anomalies du métabolisme du fer. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. Harrison médecine interne. Arnette Blackwell SA: Paris; 1995. p. 1721–6.
- 40–E. ANDRES A, S. AFFENBERGER A, S.VINZIO B, E. NOEL A, G. KALTENBACH C, J.-L. SCHLIENGER. – Carences en vitamine B12 chez l'adulte: étiologies, manifestations cliniques et traitement. La revue de médecine interne 2005;|, 26: 938–946.
- 41–M. MAAMAR, Z. TAZI-MEZALEK *, H. HARMOUCHE, W. AMMOURI, M. ZAHLANE, M. ADNAOUI, M. AOUNI, A. MOHATTANE, A. MAAOUNI. –Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12: étude rétrospective de 26 cas–.La Revue de médecine interne 2006;|, 27: 442–447
- 42–Balthazar Faustin PN. Mégalo blastose médullaire par carence en acide folique et / ou en vitamine B 12 : à propos de 54 obs à HPD .Thèse médecine, Dakar, 2000, n° 24
- 43– Hansen P.B., Jorgensen L.M.Pancytopenia – a rare manifestation of folic acid deficiency Journal of international medicine 1989, 225 : 143 – 144

- 44–Zittoun J., Zittoun R., Marquet J., Bilski Pasquier G. , Sultan C.,
Anémies par carence en vitamine B12 ou en folates : valeur diagnostique du test de suppression par déoxyuridine. Nouvelle presse médicale : 1978, vol 7, n° 19, PP 1617– 1620.
- 45–Wintrobe, Maxwell M. Anémies macrocytaires mégaloblastiques ou non mégaloblastiques Hématologie clinique, vol1, 1990, PP 651–675
- 46–Muranda OW, Dave P. Megaloblastic marrow in at
macrocytic anaemias Kenyatta National and MP Shah hospitals, Nairobi East Africa Medecin Journal, Novembre 1999, 76(11), pp : 610–614
- 47– Makumbi FA., Gwanzara C., Megaloblastic anaemia in Zimbabwe : Spectrum of clinical and haematological manifestations East Africa Medical Journal 1992 February 69(2), pp : 83–87
- 48–Cacoub P., Gafosse M., Derbella A., Chapelon C., Verny C., Godeau P. Pancytopenie carencielle mimant une leucémie – Trois observations Presse Medecine, 1991, 20, pp 1603 – 1606
- 49– Évaluation de l'importance de la malnutrition par carence en micronutriments sur le plan de la santé publique selon l'OMS ;2002
- 50–HEALTON E., SAVAGE D., BRUST J., GARRETT TJ., LINDENBAUM J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency– Medecine 1991;70:229–245.
- 51– J.CAMBER, M.MASSON, H. DEHEN. – manifestations neurologiques de la carence en vitamine B12–. Abrégé de neurologie. 10ème édition Masson
- 52–HENRY E. HAMILTON, PmLIP P. ELLIS AND RAYMOND F. SHEETS
Visual Impairment due to Optic Neuropathy in Pernicious anemia: Report of a Case and Review of the Literature–. Submitted June 17, 1958; accepted for publication Aug.7, 1958.
- 53– J. ZITTOUN –Anémies macrocytaire carencielles– Encyclopédie médicochirurgicale 13-001-A-10, 2002.

- 54- C. ALLIOT, M. BESSON, C. BEETS, F. DURIGON, F. ALBERT. -Délire paranoïde et pancytopénie fébrile révélateurs d'une maladie de Biermer-. Communication affichée⁸⁶.
- 55-N.H. LOUKILI A,B, E. NOEL A, G. BLAISON C, B. GOICHOT D, G. KALTENBACH E, M. RONDEAU F, E. ANDRES A. -Données actuelles sur la maladie de Biermer.À propos d'une étude rétrospective de 49 observations-.La revue de médecine interne 25 (2004) 556-561.
- 56- EMMANUEL ANDRES, NOUREDDINE HENOUN LOUKILI, ESTHER NOEL, GEORGES KALTENBACH, MAHER BEN ABDELGHENI, ANNE ELISABETH PERRIN, MARIE NOBLET-DICK, FREDERIC MALOISEL, JEAN-LOUIS SCHLIENGER AND JEAN-FREDERIC BLICKLE. - Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients- CMAJ • August 3, 2004; 171 (3).
- 57-L. FEDERICI et al. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 :données personnelles et revue de la littérature, La Revue de médecine interne (2006), doi: 10.1016/j. revmed. 2006.10.319.
- 58-E. ANDRES A, S. AFFENBERGER A, S.VINZIO B, E. NOEL A, G. KALTENBACH C, J.-L. SCHLIENGER. - Carences en vitamine B12 chez l'adulte: étiologies, manifestations cliniques et traitement. La revue de médecine interne 2005; 26: 938-946.
- 59-L. MAUVIEUX -ANEMIES MACROCYTAIRES- Item N°297 Université Louis Pasteur - Faculté de Médecine - 2005/2006 - DCEM3 - Module 17 - Maladies du Sang et Transfusion.
- 60-E. ANDRES¹, V. RENAUX², F. CAMPOS², C. OPREA², C. SONNTAG-FOHRER², J.M. WARTER³, P. DUFOUR², F. MALOISEL². -Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune-.Rev Méd Interne 2001; 22: 389-93.

- 61–L J H ARTHUR MB MRCP. –Juvenile Pernicious Anemia–Proc. Roy. Soc. Med.
Volume 65 August 1972.
- 62– PRESOTTO F., SABINI B., PLEBANI M., DE LAZZARI F., PEDINI B., BETTERLE C.,Helicobacter infection and gastric auto immune diseases: is there a link–
helicobacter2003 dec ;|, 8(6): 578–84.
- 63–Aljabi D. , Hamberger C., Susimi de LucaH.Folates et vitamines B 12 Option / B
10 N° 79 – Rubrique de l'Interne
- 64–Zittoun J., Potier de Courcy G.Acide foliqueEditions techniques – Encyclopédie
Méd. Chir (Paris – France), 13 – 001 – G – 10, 1993, 4P
- 65– Zittoun R., Zittoun J. Anémies mégaloblastiques Hématologie de Bernard
Dreyfus, Flammarion Méd. Sciences 1992 ; pp : 523 –535
- 66– Zittoun J.,Zittoun R., Marquet J., Bilski Pasquier G. , Sultan C., Anémies par
carence en vitamine B12 ou en folates : valeur diagnostique du test de
supression par déoxyuridine. Nouvelle presse médicale : 1978, vol 7, n°
19, PP 1617– 1620.
- 67–Michel. M; Anémies hémolytiques auto-immunes. 13–006–D–20_2009
- 68–Rochant H. Anémies hémolytiques auto-immunes. Encycl Méd Chir (Elsevier,
Paris), Hématologie, 13–006–D–20, 1999, 19 p.
- 69–Dacies J The hemolytic anaemias.vol3. The autoimmune haemolytic anaemias
London : chrcill Livingsstone, 1992 : 1–52890– Gehre BC, Friedberg RC.
Autoimmune haemolytic anemia. Am J Hematol 2002 ,69 : 258– 71
- 70–Dacie J. The hemolytic anaemias. Vol 3. The auto-immune haemolytic
anaemias.London : Churchill Livingstone, 1992 : 1–528
- 71–Pirofsky B. Autoimmunization and the autoimmune hemolytic anemias. Baltimre :
Williams and Wilkins, 1969 : 1–537
- 72–Brouet .JC. Anémies hémolytiques auto-immunes (étiologie, diagnostique,
traitement). Revue du praticien, 2002, 50, 567–571.

- 73-Philippe.P ; Diagnostic et prise en charge de l'anémie hémolytique auto-immune. Presse Med. 2007; 36: 1959-69
- 74-Michel.G, Quartier. P, Pondaré .C, Monpoux.F, Leblanc .T,Nelken. B, Lutz .P, Blouin .P, Yacouben .K, Robert .A, Stephan. J.L, et al. Épidémiologie et prise en charge des anémies hémolytiques 514 aiguës et chroniques de l'enfant / Archives de pédiatrie 13 -2006- 511-521.
- 75-Mauro FR, Foa R, Cerretti R, Giannarelli D, Coluzzi S, Mandelli F, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. Blood 2000;95:2786-92.
- 76-Garratty G, Arndt PA. An update on drug-induced immune hemolytic anemia. Immunohematology 2007;23:105-19.
- 77-Erdozain .JG, Ruiz- Irastorza. G, Egurbide .MV, Aguirre. C, and al. Sustained response to rituximab of autoimmune hemolytic anemia associated with antiphospholipid syndrome. Haematologica 2004 ; 89 (9) ; ECR 34.
- 78-Genty I, Michel M, Hermine O, Schaeffer A, et al. characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults ; retrospective analysis of 83 cases. Revue med interne ; 2002 ; NOV.23(11) ; 901-9.
- 79-Patrick .B, Jean-Luc. P, Jean-François .M, Jean-François .V, et al. Physiopathologie du lupus érythémateux systémique. Presse Med. 2007; 36: 825-34.
- 80-Piette J-C, Frances .C. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides/ lupus érythémateux systémique. Ann Dermatol Venerol 2002 ; 129 : 2S 106-2S112.
- 81-Engelfriet. C P, Overbeeke .M A, Von Demborne. AE, and al. Autoimmune hemolytic anemia. Semin haematol 1992 ; 29 : 3- 12
- 82-Evans .RS, Takahashi .K, Duane. RT, et al. Primary thrombocytopenic purpura and acquired haemolytic anemia.Arch Intern Med 1951;87:48-65.

- 83–Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine* 2004;83:254–63.
- 84–Hauswirth AW, Skrabas C, Schützinger C, Gaiger A, Lechner K, Jäger U, et al. Autoimmune hemolytic anemias, Evans' syndromes, and pure red cell aplasia in non-Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2007;48: 1139–49
- 85–Teachey DT, Manno CS, Axsom KM, Andrews T, Choi JK, Greenbaum BH, et al. Unmasking Evans syndrome: T-cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome. (ALPS). *Blood* 2005;105:2443–8.
- 86–Jean-Louis P, Vincent P, Anne-Sophie K, Thierry M, et al. Physiopathologie du syndrome des antiphospholipides. *Presse Med.* 2007; 36: 667–73
- 87–Brouet JC. Anémies hémolytiques auto-immunes (étiologie, diagnostique, traitement). *Revue du praticien*, 2002, 50, 567–571.
- 88–Chambers MS. Sjogren's syndrome. *ORL Head Neck Nurs.* 2004 FALL ; 22(4) ; 22–30 ; QUIZ 32–3
- 89–Mauro F. R, Foa R. Et Al Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukaemia : clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood*, 1 May 2000 ; Volume 95, number 9.
- 90–Diehl LF, Ketchum L. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia : autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia and autoimmune thrombocytopenia. *Semin oncol.* 1998 ; 25 : 80.
- 91–Laffitte A, Ghiringhelli C.–B, Roger-Schmeltz J, Rivière E, Hennequin N, Lippa N, Mercie P, Longy-Boursier M, et al. La leucémie lymphoïde chronique. *Revue de médecine interne* 29S –2008–S337–S411

- 92–Chang Kil Jung, Jong Seung Park, Eun JU Lee Et Al. Autoimmune hemolytic Anemia in a patient with primary Ovarian Non– Hodgkin’s Lymphoma. J KOREAN Med Sci. 2004 Apr ; 19 (2) : 294–296.
- 93–Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. and al. The pathology of autoimmune haemolytic anemia. J Clin Pathol 1992;45:1047–52.
- 94–Agarwal .V, Sachdev .A, Singh. R,. Lehl .S, Basu. S, et al.
Autoimmune hemolytic anemia associated with benign ovarian cyst : a case report and review of literature. Indian J Med Sci 2003 ; 57 : 504–6
- 95–Guillaume. N, Alimardani .G, Chatelain .D, Henry. X, Claisse .J.–F. and al. Disappearance of auto–antibody–induced haemolysis after resection of a gastric stromal tumor. Case report and review of the literature. Revue de médecine interne 24 –2003– 131–135.
- 96–Chambers .LA, Rauck .AM. Acute transient hemolytic anemia with a positive Donath– landsteiner test following parvovirus B 19 Infection. J Pediatr hematol oncol 1996 ; 18 : 178–181
- 97–El Mesbahi .O, Beaudoin A, Louvet .C, De Gramont .A. Mononucléose infectieuse et anémie hémolytique autoimmune à agglutinines froides d’isotype IgG. Revue de médecine interne 25 (2004) 764–772.
- 98–DE Angelis V, Vaccher E, DE Appolonia L, Braida A, Tassan Viol C, Tirelli U, et al. Positive direct antiglobulin test in HIV patients. Int Conf AIDS. 1993 Jun 6–11 ; 9 (1) ; 452.
- 99–Dennis J. Cleri, Robert L. Moser, Wang Yue and al pulmonary aspergillosis and central nervous system hemorrhage as complications of autoimmune hemolytic anemia treated with corticosteroids. Microbiologie 2002.
- 100–Wautier JI, Rouger P. Drug– induced hemolytic anemia. Transfus Clin biol. 2001 Aug ; 8(4) : 377–80.

- 101–Rosse W, Bussel J, Ortel T. Challenges in managing autoimmune disease. Education program of Am Soc Hematol. Blood 1997;90:92–19.
- 102–King KE, Ness PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol 2005;42:131–6.
- 103–Jefferies LC. Transfusion therapy in autoimmune hemolytic anemia. Hematol Oncol Clin North Am 1994;8:1087–104.
- 104–Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. Blood Rev 2008;22:17–31.
- 105–Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rosito P, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. Blood 2003;101:3857–61.
- 106–Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viallard JF, Bonnotte B, Fain O, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. Am J Hematol 2009;84:153–7.
- 107–Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. Br J Haematol 2008;141:149–69.
- 108–Coombs RR. Historical note: past, present and future of the antiglobulin test. Vox Sang 1998;74:67–73.
- 109–Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. Blood 2002;100:704–6.
- 110–Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth–Hansen H, Langholm R, Knutsen H, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. Blood 2004;103:2925–8.

- 111-Schollkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, Mourits-Andersen HT, Nielsen JL, Christensen BE, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma* 2006;47:253-60.
- 112-Shimizu H, Matsushita Y, Aoki K et al. Prevalence of the myelodysplastic syndromes in Japan. *Int J Hematol.* 1995;61(1):17-22.
- 113-Phillips MJ, Cull GM, Ewings M. Establishing the incidence of myelodysplasia syndrome. *Br J Haematol.* 1994;88(4):896-7.
- 114-Giralt M, Franco-Garcia E, Giraldo P et al. Incidence rates of MDS in a Northern-Spanish area. *Leuk Res* 1999;23:S61,158
- 115-Germing U, Strupp C, Kundgen A et al. No increase in age specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004; 89(8):905-10.
- 116-Radlund A, Thiede T, Hansen S et al. Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur J Haematol* 1995;54:153-6.
- 117-Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007;109(8):1536-42.
- 118-Rollison DE, Howlader N, Smith MT et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001- 2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112(1):45-52.
- 119-Xavier Troussard, Michèle Malet, Virginie Duchenet, Dominique Mouchel, Stéphane Cheze, Albert Collignon. Epidémiologie des syndromes myélodysplasiques (SMD) et des syndromes myélodysplasiques/syndromes myeloprolifératifs (SMD/SMP), Expérience du Registre régional des hémopathies malignes de Basse- Normandie. *Revue francophone des laboratoires* – juin 2009 – N°413 25-29.

- 120–NDIAYE Fatou Samba Diego, TOURE–FALL Awa. Oumar, FALL Seynabou, KA Mamadou Mmourtalla, MOREIRA–DIOP Thérèse : Aspects cytologiques des syndromes myélodysplasiques au SENEGAL. Etude rétrospective de 13 patients ; Science Lib Editions Mersenne : Volume 2, N ° 090902 (2009)
- 121–Mukiibi JM, Paul B. Myelodysplastic syndromes (MDS) in Central Africans. Trop Geogr Med. 1994; 46(1):17–9.
- 122–LUCA M, MATTEO GDP, CRISTIANA P, ROSANGELA I et AL. Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: A Basis for Clinical Decision Making J Clin Oncol 2005; 23: 7594–603.
- 123–Navarro , M.A. Ruiz , A. Cabello , R. Collado , R. Ferrer , J. Hueso , J. Martinez , A. Miguel , M.T. Orero , P. Pérez , A. Nolasco , F. Carbonell : Classification and scoring systems in myelodysplastic syndromes: A retrospective analysis of 311 patients; Leukemia Research 30 (2006) 971–977
- 124–Yasuyoshi Morita • Akihisa Kanamaru • Yasushi Miyazaki • Daisuke Imanishi • Fumiharu Yagasaki • Mitsune Tanimoto • Kazutaka Kuriyama • Toru Kobayashi • Shion Imoto • Kazunori Ohnishi • Tomoki Naoe • Ryuzo Ohno. Comparative analysis of remission induction therapy for high-risk MDS and AML progressed from MDS in the MDS200 study of Japan Adult Leukemia Study Group. The Japanese Society of Hematology 2010.
- 125–G. Dewulf I. Guin E. Pautas P. Gaussem P. Chaïbi J.–P. Andreux V. Siguret : Syndromes myélodysplasiques diagnostiqués dans un hôpital gériatrique : profil cytologique de 100 patients; Ann Biol Clin 2004, 62 : 197–202

- 126–Massimo Breccia, Marco Mancini, Mauro Nanni, Gianna Maria D’Elia, Ida Carmosino, Roberto Latagliata, Chiara Sarlo, Franco Mandelli, Giuliana Alimena: Clinical features of prognostic significance in myelodysplastic patients with normal karyotype at high risk of transformation; *Leukemia Research* 29 (2005) 33–39.
- 127–Benamor I, Mnif H, Kassas O, Bouaziz H, Rekik H, Mseddi S, Elloumi M, Gargouri J. immunisation antierythrocytaire dans les syndromes myélodysplasiques : étude a propos de 53 patients; 2006
- 128–F. Bouali, A. Berrah, D. Si Ahmed–Bouali, F. Harrieche, M. Benhalima, R.M. Hamladji, M. Arrada : Manifestations immunes associées aux syndromes myélodysplasiques. Étude prospective de 40 patients; *La revue de médecine interne* 26 (2005) 777–783
- 129–Irene Lorand–Metze, Elisangela Ribeiro, Carmen S.P. Lima, Lilia Suárez Batista, Konradin Metze: Detection of hematopoietic maturation abnormalities by flow cytometry in myelodysplastic syndromes and its utility for the differential diagnosis with non-clonal disorders; *Leukemia Research* 31 (2007) 147–155
- 130–Andrea Kuendgen, Corinna Strupp, Manuel Aivado, Barbara Hildebrandt, Rainer Haas, Norbert Gattermann, and Ulrich Germing, Myelodysplastic Syndromes in Patients Younger Than Age 50. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*. VOLUME 24 _ NUMBER 34 _ DECEMBER 1 2006

- 131–Paolo Bernasconi, Catherine Klersy, Marina Boni, Paola M. Cavigliano, Silvia Calatroni, Ilaria Giardini, Barbara Rocca, Rita Zappatore, Marilena Caresana, Irene Dambruoso, Mario Lazzarino and Carlo Bernasconi. World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes *British Journal of Haematology* 2007, 137, 193–205.
- 132–Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007;109(8):1536–42
- 133–Gattermann N, Aul C, Schneider W. Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA). *Br J Haematol* 1990 ; 74 : 45–52
- 134–Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1649–1660
- 135–Ost A, Reizenstein P. Minimal diagnostic criteria for the myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 1992 ; 16 : 9–11
- 136–Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick H et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the french–american–british cooperative leukaemia group. *Br J Haematol* 1994 ; 87 : 746–754
- 137–George SW, Newman ED. Seronegative inflammatory arthritis in the myelodysplastic syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 1992 ; 21 : 345–354
- 138–Colomb D, Viala JJ, Fiere D, Drevon JP, Gho A. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis and refractory anemia with excess of blasts. *Ann Dermatol Vénéréol* 1986 ; 113 : 451–153

- 139–Doutre M, Beylot C, Beylot J, Courouge–Dorcier D, Reiffers J, Broustet A et al. Anémie réfractaire avec excès de blastes et vascularite cutanée. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987 ; 114 :97–100
- 140–Dreyfus B, Vernant JP, Wechsler J, Imbert M, De Prost Y, Reyes F et al. Anémie réfractaire avec excès de myéloblastes et vascularite cutanée. *Nouv Rev Fr Hématol* 1981 ; 23 :115–121
- 141–Green AR, Shuttleworth D, Bowen DT, Bentley DP. Cutaneous vasculitis in patients with myelodysplasia. *Br J Haematol* 1990 ; 74 : 364–365
- 142–Bosch X, Bernadich O, Vera M. The association between Crohn disease and the myelodysplastic syndromes. Report of 3 cases and review of the literature. *Medicine* 1998 ; 77 :371–37
- 143–Castro M, Conn DL, Su WP, Garton JP. Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol* 1991 ; 18 : 721–727 164
- 144–Diebold L, Rauh G, Jager K, Lohrs U. Bone marrow pathology in relapsing polychondritis : high frequency of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1995 ; 89 : 820–830
- 145–Lasseur C, Combe C, Rispal P, Pellegrin JL, Aparicio M, Leng B. Purpura rhumatoïde chez l'adulte. Étude rétrospective sur 38 patients. *Rev Méd Interne* 1993 ; 14 : 1019
- 146–Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposals for the classification of the Myelodys
- 147–Syndromes myélodysplasiques guide de la HAS. 2008