



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 204

INTÉRÊT DE LA TENEUR EN HÉMOGLOBINE DES RÉTICULOCYTES DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DES ANÉMIES

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

Madame HOSNI Chaimaa

Née le 19 Août 1998 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : teneur en hémoglobine, réticulocytes, anémie, diagnostic, suivi.

Membres du Jury :

Monsieur LMIMOUNI Badre Eddine Professeur en Parasitologie	Président du jury
Monsieur A. BELMEKKI Professeur en Hématologie	Directeur de thèse
Monsieur EL KABBAJ Driss Professeur en néphrologie	Juge
Monsieur TANZ Rachid Professeur en Oncologie	Juge
Monsieur EL WARTITI Mohammed Adnane Professeur en Informatique Pharmaceutique	Juge
Madame ENNEFFAH Wafaa Professeur en Informatique Pharmaceutique	Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسِيرَى اللَّهِ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ
وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ**
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOU
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des](#)

[Orangers Rabat](#)

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de](#)

[Pharmacovigilance](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)

Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha

Biophysique

Pr. CAOUI Malika

Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de](#)

[la FMPA](#)

Pr. EL AMRANI Sabah

Gynécologie Obstétrique

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)

Pr. ESSAKALI Malika

Immunologie

Pr. ETTAYEBI Fouad

Chirurgie pédiatrique

Pr. IFRINE Lahssan

Chirurgie Générale

Pr. SENOUCI Karima

Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. d'Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique –[Doyen de la FMPR](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilal
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal

Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir

l'UM6SS

Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation [*Directeur ERSSM*](#)
Médecine Aéronautique

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie [*Doyen de la Faculté de Pharmacie de*](#)

Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham

Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie *Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV*
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie pédiatrique

Pr. ZINE Ali*

Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Généologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUEH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la</i>
<i>Coop.</i>	
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



DEDICACES

Je dédie ce travail :

À mes parents,

Piliers de mon existence, qui m'ont affectionné de tout l'amour et l'attention sans limites, depuis mon premier souffle, J'exprime ma reconnaissance des sacrifices qu'ils ont déployés pour m'inculquer la soif démesurée d'apprendre et persévérer dans le chemin long mais passionnant de la science. Ainsi, devrais-je témoigner de leur soutien inconditionnel et leur souhaiter santé, bonheur et longue vie.

À mes frères Saad et Ayman ainsi qu'à ma sœur Hajar,

que leur bienveillance et soutien moral m'ont été d'un précieux apport, j'adresse vifs remerciements et gratitude. Je suis profondément redevable envers eux et je souhaite de tout cœur poursuivre notre chemin de fraternité avec succès et félicité.

À mon neveu Rayan, ma nièce Rim et mon cousin Mohammed,

que je tiens à remercier pour l'animation et la joie qu'ils ont apportées à notre vie familiale et qui ont créé une vraie ambiance de travail et d'apaisement.

À ma regrettée grand-mère bien-aimée, Lalla Fatna,

je souhaite exprimer ma gratitude pour tes précieux conseils qui m'ont permis de devenir une femme forte et fière, tout en menant une vie épanouissante. Ta sagesse, ta force et ton amour m'ont profondément inspiré et je te remercie de tout mon cœur. Entourée de femmes courageuses comme toi durant mon enfance, j'ai hérité de ton admirable caractère. Ton exemple demeure une source d'inspiration intarissable pour moi, et pour cela, je ne cesserai de te rendre hommage.

À la mémoire de mes grands-parents adorés, dont l'absence est douloureuse en ce jour important de ma vie.

À ma chère défunte tante, qui a été une présence aimante tout au long de mon enfance et qui continue de m'inspirer par sa sagesse, sa bonté et sa tendresse, j'exprime le vœu que tu puisses m'accompagner en esprit en ce jour solennel. Ton souvenir est gravé dans mon cœur et je sais que ton amour continuera de m'accompagner tout au long de ma vie.

À toute ma famille, oncles, tantes et cousins qui m'ont comblé de toutes les expressions d'admiration et d'appréciation durant tout mon parcours en tant qu'élève, puis étudiante et enfin stagiaire dans les milieux hospitaliers, j'adresse mes remerciements les plus sincères.

Sans votre confiance vous tous et toutes et votre soutien inlassable je ne pourrais pas réaliser mon rêve d'être là aujourd'hui.

À mes très chers amis Ayoub Cherkaoui El Meknassi, Rania Benkhedda, Zineb El Alaoui, Ikram El Mansouri, et Latifa El Alaoui

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude pour votre présence dans ma vie. Vous êtes bien plus que des amis, vous êtes mes frères et sœurs de cœur, ceux qui m'ont accompagné dans les moments les plus difficiles et partagé les moments les plus joyeux. Votre soutien et votre amitié sont inestimables.



REMERCIEMENTS

*À notre Maître et PRÉSIDENT de thèse, le Professeur LMIMOUNI
Badre Eddine, Professeur de parasitologie :*

*Nous sommes empreints d'une profonde reconnaissance envers votre acceptation de
présider ce prestigieux jury, en dépit de vos multiples engagements. Vos qualités
éminentes en tant qu'éminent érudit, votre humilité remarquable et votre
bienveillance sans faille à l'égard de vos étudiants suscitent l'admiration unanime.*

Nous vous prions d'agréer, avec nos sincères remerciements.

*À notre Maître et Rapporteur de thèse, le Professeur A. BELMEKKI,
Professeur d'hématologie :*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour le temps que vous m'avez accordé et
pour avoir accepté d'assumer le rôle de rapporteur pour mon travail. Votre
participation a été essentielle pour l'élaboration et la mise en œuvre de cette étude.*

*Vos conseils éclairés, votre disponibilité remarquable et votre soutien indéfectible
ont été d'une valeur inestimable et ont grandement contribué aux résultats obtenus
dans ce travail. Je vous prie d'accepter mes remerciements les plus sincères ainsi que
mon respect le plus profond.*

Le Professeur EL KABBAL Driss, Professeur en néphrologie :

*C'est avec une grande considération que j'accueille votre présence au sein du jury de
ma thèse. Votre acceptation de participer à cet article est pour moi un privilège. Je
tiens à exprimer ma sincère gratitude envers vous et à vous témoigner mon profond
respect.*

Le Professeur TANZ Rachid, Professeur en oncologie :

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre présence précieuse et votre engagement en tant que membre du jury de ma thèse. Votre contribution et votre expertise ont enrichi mon travail de manière inestimable.

Le Professeur EL WARTITI Mohammed Adnane, Professeur en Informatique Pharmaceutique :

Je suis honorée et reconnaissante d'avoir bénéficié de votre présence et de votre attention lors de cette étape cruciale de ma recherche. Votre présence a apporté une valeur inestimable à mon travail, et je lui suis profondément reconnaissante pour votre soutien et vos précieux commentaires.

Le Professeur ENNEFFAH Wafaa, Professeur en Informatique Pharmaceutique :

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements pour votre présence bienveillante et votre engagement lors de l'évaluation de mon travail. Votre contribution éclairée et vos précieux commentaires ont enrichi ma recherche et ont grandement contribué à mon apprentissage.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACF: anémie par carence en fer

ADF: anémie par déficit en fer

AF: anémie ferriprive

AI: anémie inflammatoire

AMC: anémie des maladies chroniques

BFU-E: Burst Forming Unit Erythroid

CF: carence en fer

CFF: carence en fer fonctionnelle

CH: contenu en hémoglobine des globules rouges matures

CHr: la concentration en hémoglobine des réticulocytes

CHr-a : CHr attendu

CFU-GEMM: Colony Forming Unit Granulocyte/ Erythrocyte/ Mégacaryocyte/ Macrophage

CRP: protéine C-réactive

CTFF: Capacité Totale de Fixation du Fer

CSH: cellule souche hématopoïétique

CST: coefficient de saturation de la transferrine

DF: déficit en fer

DMT1: Dimetal Transporteur 1

EPO: érythropoïétine

EPOrh: érythropoïétine recombinante humaine

FSC: Facteur Stimulant la Formation des Colonies.

FSC-G: facteur Stimulant la Formation des Colonies de Granocyte

FSC-GM: facteur Stimulant la Formation des Colonies de Granulocytes et de Monocyte

GR: globules rouges Hb: hémoglobine

Hct: hématocrite

IFN: interféron

IL: interleukine

IV: intraveineux

LDH: lactate déshydrogénase

MCHr: la concentration moyenne d'hémoglobine corpusculaire des réticulocytes

MICI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MO: moelle osseuse

MRC: maladie rénale chronique

PED: pays en développement

pg: picogramme

RET-He: réticulocyte hémoglobine équivalente

R-Tf: Récepteur de la Transferrine

sTfR: récepteur soluble de la transferrine

ST: Saturation de la Transferrine

TCMH: concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine

Tf: transferrine

TNF: facteur de nécrose tumorale

TPO: thrombopoïétine

TSAT : Coefficient de Saturation de la Transferrine

VGM: volume globulaire moyen

VPP: valeur prédictive positive

VPN: valeur prédictive négative

%HYPOm: pourcentage de globules rouges hypochromes

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

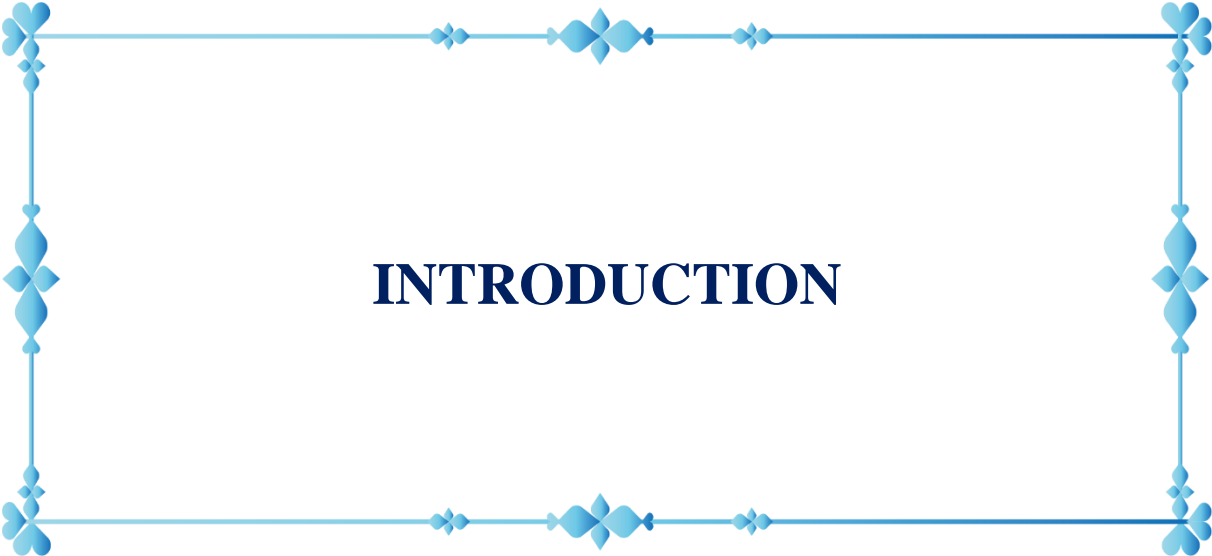
Figure 1 : schéma résumant les étapes de différenciation depuis la cellule souche hématopoïétique jusqu'aux cellules matures bien différenciées.	4
Figure 2 : les sites de l'érythropoïèse.	5
Figure 3 : énucléation en microscopie électronique.	7
Figure 4 : absorption du fer alimentaire.	16
Figure 5 : Schéma simplifié de l'absorption du fer et de son homéostasie.	20
Figure 6 : structure de l'hémoglobine.	22
Figure 7 : Évolution de la synthèse des chaînes d'hémoglobine en fonction de l'âge.	24
Figure 8 : Classification morphologique de l'anémie à l'aide du VGM.	29
Figure 9 : Les étiologies d'une anémie.	30
Figure 10 : Algorithme pour la discrimination de l'anémie par carence en fer de l'anémie de la maladie chronique, incluant la teneur en hémoglobine des réticulocytes en tant que marqueur fiable de la carence en fer fonctionnelle.	57

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Les étapes de maturation des réticulocytes selon Heimeyer et leur quantification selon Seip.	80
Annexe 2 : Un algorithme intégrant le RET-He dans la démarche diagnostique et la conduite à tenir devant une anémie.....	80
Annexe 3 : Algorithme devant une anémie microcytaire.....	81

SOMMAIRE

Introduction	1
I. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	4
1. L'ÉRYTHROPOÏÈSE :	4
2. MÉTABOLISME DU FER:	12
3. L'HÉMOGLOBINE :	21
II. LA TENEUR EN HÉMOGLOBINE DES RÉTICULOCYTES:	25
1. Histoire:.....	25
2. Définition:	26
3. Interprétation des valeurs de la CHr ou du RET-He:.....	27
III. L'intérêt de la teneur en hémoglobine des réticulocytes dans le diagnostic et le suivi des anémies:	28
1. Définition, classification et étiologies des anémies:	28
2. L'intérêt de la teneur en hémoglobine des réticulocytes dans le diagnostic et le suivi des anémies:	31
IV. Les limites du dosage de la teneur en hémoglobine des réticulocytes dans le diagnostic et le suivi des anémies:	68
1. Limites liées à la méthode de mesure:	68
2. Limites liées à la pathologie:	70
3. Limites liées à l'interprétation des résultats:	71
4. Limites liées à la prise en charge des patients	72
Conclusion	73
Résumés	75
ANNEXES	79
RÉFÉRENCES	82



INTRODUCTION

L'anémie est une préoccupation qui traverse toutes les spécialités médicales. Selon l'Organisation mondiale de la santé, elle touche plus de 1,62 milliard de personnes dans le monde, soit 24,8 %. Ce pourcentage varie selon le groupe de population et varie selon la région et les conditions locales (1).

Elle est répandue en particulier dans les pays en développement, plus spécialement les femmes et la population pédiatrique (2). Pour ce qui est du Maroc, l'anémie est considérée comme le problème de santé le plus courant touchant toutes les tranches d'âge de la population(3). En vue de résoudre cette situation, le Maroc a mis en place des stratégies dans le cadre de la prévention des carences en micronutriments en s'engageant dans un programme national de lutte contre les troubles dues à ces carences en afin de réduire le taux des anémies. Ces méthodes reposent sur la promotion de l'allaitement maternel, l'éducation nutritionnelle, le contrôle et l'éradication des infections et des maladies parasitaires et l'enrichissement des produits alimentaires de large consommation telle que la farine de blé tendre enrichie en fer électrolytique (4).

En outre, l'anémie est souvent attribuée à une carence en fer, à la fois en raison de son incidence élevée et en raison de la complexité de l'évaluation du statut en fer. En effet, les indicateurs disponibles connaissent tellement de difficultés qu'il s'avère nécessaire d'utiliser plusieurs dosages pour obtenir des résultats fiables. Cette situation est exacerbée par l'absence de consensus sur la meilleure combinaison d'indicateurs à utiliser. De plus, il est important de noter que les responsables de la santé publique sous-estiment souvent des facteurs autres que la carence en fer dans le développement de l'anémie. Cette confusion commune entre l'anémie et l'anémie ferriprive a impacté le développement de stratégies et de programmes visant à contrôler l'anémie (2).

Bien que cette pathologie soit fréquente, sa prise en charge peut être complexe et nécessite un diagnostic rapide et précis. Par conséquent, de nouveaux marqueurs sont à l'étude pour simplifier le diagnostic et les stratégies de prise en charge des patients anémiques. Parmi eux, la teneur en hémoglobine des réticulocytes attire de plus en plus l'attention en tant que biomarqueur pour le diagnostic et le suivi de l'anémie. En effet, ce paramètre est à la fois accessible et fournit des informations qualitatives supplémentaires par rapport aux paramètres

classiques qui ne génèrent que des informations quantitatives. De plus, la détermination de l'hémoglobine des réticulocytes peut être effectuée sur une machine automatisée, ce qui permet de rationaliser les coûts (environ un cinquième du coût de la mesure de la ferritine sérique) et éviter des prises de sang répétées et coûteuses (5,6).

Les paramètres érythrocytaires ont une durée de vie d'environ 120 jours et leur capacité à refléter rapidement l'état de l'érythropoïèse se trouve limitée. En revanche, la teneur en hémoglobine des réticulocytes (globules rouges immatures) permet une évaluation plus directe du fait de la courte durée de circulation des réticulocytes dans le sang qui est autour de 2 jours. En fait, la teneur en hémoglobine des réticulocytes reflète la capacité de la moelle osseuse à produire de nouveaux globules rouges en temps réel, sa mesure est donc l'outil de choix pour évaluer la réponse de la moelle osseuse au traitement de l'anémie. De plus, contrairement aux paramètres érythrocytaires classiques qui sont affectés par des facteurs inflammatoires, le contenu en hémoglobine des réticulocytes n'étant généralement pas affecté par ceux-ci, permet alors d'améliorer la précision diagnostique.

En lien avec les données présentées en haut, et en préconisant une analyse documentaire approfondie, nous allons essayer d'apporter les éclaircissements valables aux questions fondamentales suivantes:

- Quel est l'intérêt de la teneur en hémoglobine des réticulocytes dans le diagnostic et le suivi des anémies?
- Dans quels types d'anémies va apporter ses bénéfices?
- Quelles sont les limites à affronter devant l'utilisation de cet outil ?

I. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

1. L'ÉRYTHROPOÏÈSE :

1.1. DÉFINITION :

L'érythropoïèse est un processus continu impliquant la cellule souche hématopoïétique (CSH), qui subit une série de prolifération et de différenciation pour donner naissance à l'érythrocyte mature. Elle constitue la branche spécifique de l'arbre hématopoïétique dédiée à la lignée rouge (7).

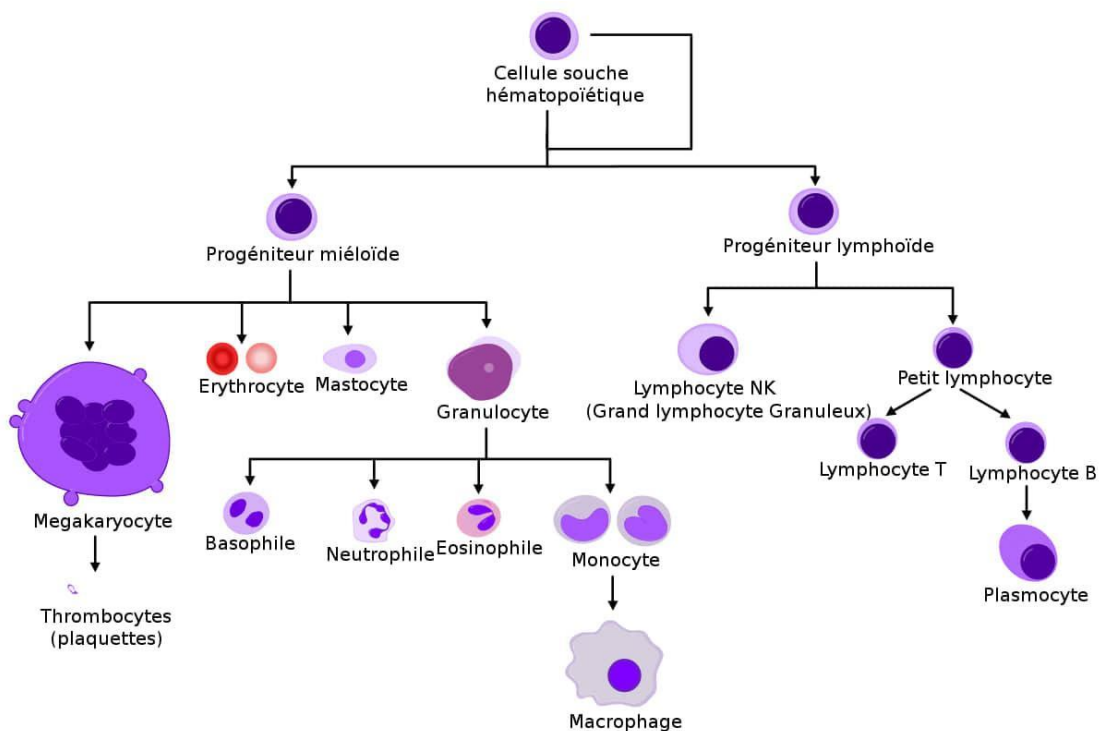


Figure 1 : (8): schéma résumant les étapes de différenciation depuis la cellule souche hématopoïétique jusqu'aux cellules matures bien différenciées.

1.2. ONTOGENÈSE DE L'ÉRYTHROPOÏÈSE :

On arrive à détecter les premières cellules contenant de l'hémoglobine à partir du 21^{ème} jour de l'embryogenèse, précisément au niveau des premiers vaisseaux dans l'aorte-gonades-mésonephros et le sac vitellin. À partir du deuxième mois l'érythropoïèse se localise dans le foie et dans la rate, puis elle devient progressivement médullaire (seul site de production de GR à partir de la naissance)(9).

1.3. LES SITES DE L'ÉRYTHROPOÏÈSE :

Le site de l'hématopoïèse varie tout au long de la vie. Le sac vitellin, ensuite le foie et la rate, enfin la moelle osseuse jouent un rôle important pendant la vie intra-utérine. Après la naissance, l'hématopoïèse normale siège uniquement dans la moelle osseuse. Chez le nourrisson, tous les os contiennent du tissu hématopoïétique. À l'âge adulte, ce processus a lieu uniquement au niveau du rachis et dans les extrémités proximales des os longs (10).

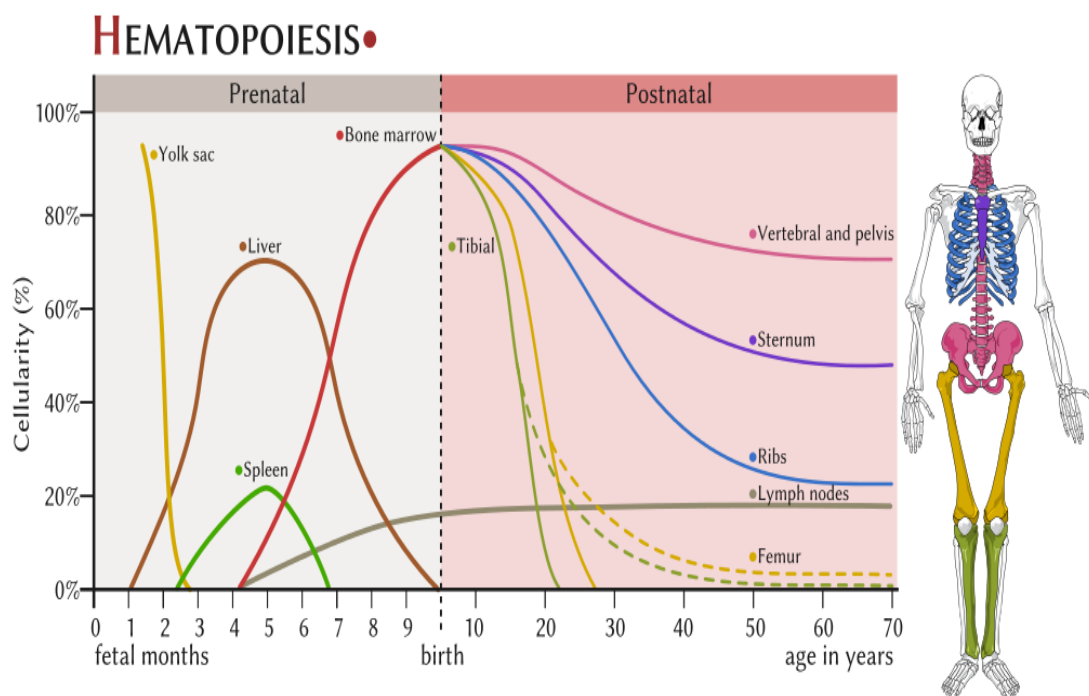


Figure 2 : (11): les sites de l'érythropoïèse.

1.4. LES STADES DE L'ÉRYTHROPOÏÈSE :

Le processus de différenciation passe par 4 compartiments cellulaires :

- Les cellules souches hématopoïétiques ;
- Les progénitures ;
- Les précurseurs ;
- Les réticulocytes et les globules rouge;

1.4.1. Les cellules souches hématopoïétiques :

Les CSH sont rares, moins d'une sur dix mille cellules nucléées de la moelle osseuse. Ces cellules possèdent des propriétés spécifiques, ce sont des cellules multipotentes, quiescentes, avec des capacité d'autorenouvellement et de différenciation(12). Ces caractéristiques vont contribuer dans un processus de réplication, prolifération ensuite différenciation pour donner naissance à des cellules progénitrices de plus en plus spécialisées. Ce progéniteur appelé CFU-GEMM (pour Colony Forming Unit Granulocyte/ Erythrocyte/ Mégacaryocyte/ Macrophage).

1.4.2. les progénitures :

La CSH se différencie en premier lieu en se dirigeant vers la lignée lymphoïde ou myéloïde. à ce stade, la cellule s'appelle progéniteur, progressivement elle perd sa capacité d'autorenouvellement à fur et à mesure de la différenciation(7). Le progéniteur CFU-GEMM va ensuite se différencier en un progéniteur restreint à la voie érythroïde appelé BFU-E (pour Burst Forming Unit Erythroid). Le BFU-E suite à des proliférations et des différenciations successives va donner naissance aux précurseurs érythroblastiques morphologiquement reconnaissables au niveau médullaire (proérythroblastes et érythroblastes)(13).

1.4.3. Les précurseurs :

Les cellules Précurseurs sont morphologiquement reconnaissables engagées vers l'une ou l'autre des lignées hématopoïétiques. Concernant la branche de la lignée érythroïde, à partir du stade pro-érythroblaste jusqu'à l'érythroblaste acidophile, les cellules érythroïdes sont appelées « précurseurs ». L'évolution cellulaire se fait au sein de l'îlot érythroblastique, La où les proérythroblastes vont donner naissance à des érythroblastes basophiles de type I, puis de type II. Ceux-ci vont se différencier en érythroblastes polychromatophiles puis en érythroblastes acidophiles. Ces derniers vont perdre leurs noyaux, et ainsi devenir réticulocytes. Au cours de l'énucléation, la membrane plasmique entoure le noyau et forme des extensions qui le relient à la cellule érythroïde. Une fois indépendant, le pyrénocyte (noyau nu après énucléation) est encore enveloppé de morceau de membrane, et c'est celle-ci qui, en exprimant des phosphatidyl sérines, donne le signal de phagocytose aux cellules histiocytaires, en particulier les macrophages du centre des îlots érythroblastiques (7).

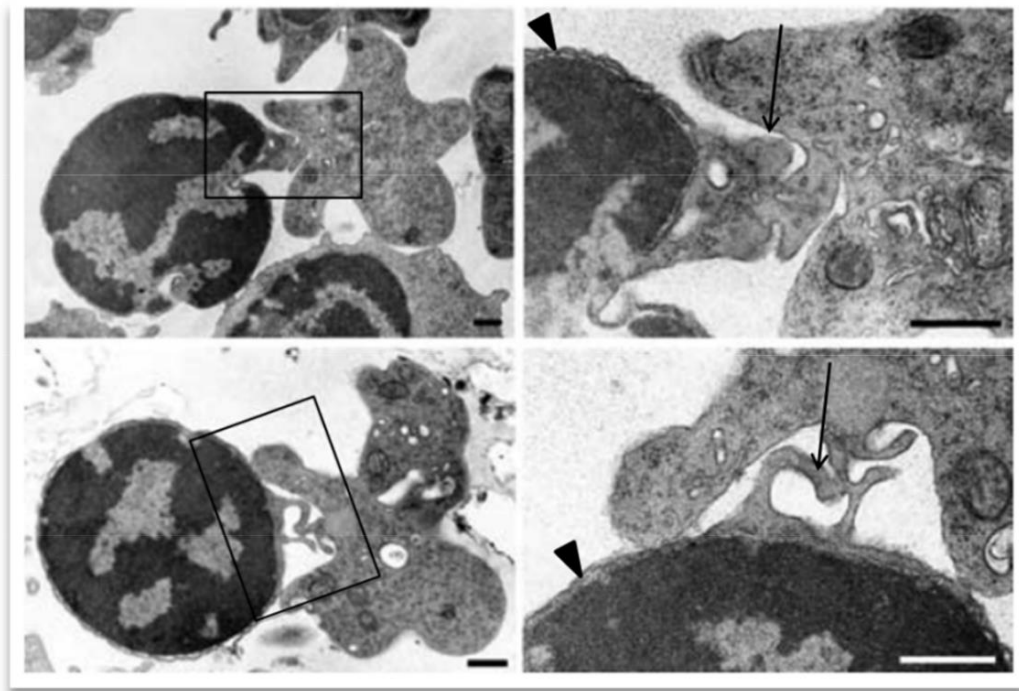


Figure 3 : (7) : énucléation en microscopie électronique.

1.4.4. Les réticulocytes et les globules rouges

Les cellules érythrocytaires au stade réticulocyte sont anucléées, mesurent environ 8 μm de diamètre, qui possèdent encore quelques organites cellulaires, en particuliers mitochondries et ribosomes. Ce qui forme un réseau lâche visible après coloration au bleu de Crésyl. Le réticulocyte est le dernier stade avant l'hématie. Il a une taille plus grande que l'hématie mature ($> 100 \text{ m}^3$). Il passe par des processus de maturation qui se déroulent dans la MO puis il traverse la paroi endothéliale d'un capillaire d'un sinus de la moelle osseuse et entre dans la circulation sanguine, ou il y séjourne 2 ou 3 jours jusqu'au stade GR. Au fur et à mesure de leur différenciation, les cellules diminuent de taille, leur chromatine se condense, le noyau devient pycnotique et est expulsé par bourgeonnement de la membrane plasmique pour acquérir les propriétés d'un érythrocyte mature biconcave et sans aucune organelle avec une durée de vie de 120 jours en moyenne avant de rentrer en sénescence et d'être prises en charge par les macrophages (7,14–16).

1.5. Les facteurs de l'érythropoïèse:

L'érythropoïèse est finement régulée par l'effet combiné du microenvironnement médullaire, au sein de structures appelées îlots érythroblastiques, et par des facteurs de croissance. Cette régulation est importante pour maintenir l'équilibre des globules rouges dans le sang et pour prévenir les maladies liées aux niveaux anormaux de globules rouges(17). Cet équilibre du système hématopoïétique repose principalement sur l'hormone EPO, les minéraux tels que le fer, le zinc et le cuivre, ainsi que les hormones thyroïdiennes. Ces facteurs interviennent de manière séquentielle, synergique, additive ou encore alternative, ce qui rend ce processus complexe(18).

1.5.1. L'érythropoïétine (EPO) et les autres cytokines:

Les cytokines jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'érythropoïèse en tant que facteurs de croissance et de différenciation pour les cellules hématopoïétiques. Parmi les cytokines les plus importantes pour l'érythropoïèse, on trouve l'érythropoïétine (EPO) qui est une cytokine pléiotropique qui contient 165 amino-acides et a un poids moléculaire d'environ 30 kDa(19). Chez l'adulte, elle est produite essentiellement par les cellules endothéliales périrubulaires du cortex et de la médullaire externe du rein en réponse à l'hypoxie(18). L'EPO est avant tout un facteur de croissance hématopoïétique dont la synthèse est régulée par la concentration en oxygène. Elle stimule la production de globules rouges dans la moelle osseuse en activant les cellules souches qui produisent les précurseurs des globules rouges en s'adaptant aux différentes situations et changements physiologiques en modulant le stock d'hématies et donc l'hémoglobine sanguine (Hb) responsable du transport de l'oxygène nécessaire à une bonne oxygénation des tissus. Cette régulation est essentielle pour le maintien d'un nombre d'hématies nécessaire(20–22). Lors des situations pathologiques comme la perte de sang secondaire à un saignement ou à une hémolyse, on observe une augmentation de la production de réticulocytes, en quelques jours. Alors que l'augmentation du taux de réticulocytes corrige le nombre d'érythrocytes circulants, le taux de formation de réticulocytes diminue afin d'éviter d'avoir une polyglobulie en rebond. Ce contrôle homéostatique harmonieux du nombre d'érythrocytes par l'oxygénation tissulaire est assuré par l'EPO(19). L'EPO stimule la prolifération et la différenciation des précurseurs érythrocytaires dans la moelle osseuse, en augmentant la

production de globules rouges. D'autres cytokines, telles que l'interleukine-3 (IL-3), l'interleukine-6 (IL-6) et l'interleukine-11 (IL-11), ont également un effet stimulant sur la prolifération des précurseurs érythrocytaires. En revanche, des cytokines telles que l'interféron- γ (IFN- γ) et le tumor necrosis factor- α (TNF- α) ont un effet inhibiteur sur l'érythropoïèse. La régulation de la production et de l'activité de ces cytokines joue donc un rôle important dans la régulation de l'érythropoïèse et l'homéostasie érythrocytaire(23,24).

1.5.2. Le Fer, le zinc et le cuivre:

Le fer, le zinc et le cuivre sont des oligo-éléments essentiels impliqués dans la régulation de l'érythropoïèse. Quant au fer, c'est un élément indispensable à de nombreux processus biologiques comme la respiration cellulaire, la réparation et la synthèse d'ADN et surtout le transport de l'oxygène *via* l'hémoglobine. Les deux tiers du fer présent dans l'organisme est mobilisé grâce à la transferrine (Tf) pour assurer la production et la maturation des précurseurs des érythrocytes dans la moelle osseuse. Donc les progéniteurs érythroïdes immatures sont les principaux consommateurs de fer dans l'organisme. En supplément, La stimulation de l'érythropoïèse induit une augmentation de l'absorption du fer intestinal et la mobilisation du fer stocké(25–27).

Par ailleurs, le zinc est considéré comme étant le deuxième métal trace le plus abondant dans le corps humain après le fer. Ses fonctions sont cruciales pour le bon déroulement de l'érythropoïèse. À la lumière de ses attributions, on retrouve la prolifération et la différenciation cellulaire, la synthèse d'ARN et d'ADN ainsi que les structures cellulaires et la stabilisation de la membrane cellulaire (28–31). De même, durant les premières étapes de l'érythropoïèse, l'érythropoïétine régule la prolifération et la survie des précurseurs d'érythrocytes en employant des facteurs de transcription tels que le zinc. La fabrication et l'activation fonctionnelle des cellules sanguines matures sont régulées par des hormones, des vitamines et des peptides de croissance médiés par le zinc. Également, le zinc antagonise l'absorption des cations divalents (comme le fer et le cuivre) chez les précurseurs des érythrocytes. Le cuivre, quant à lui, est nécessaire pour le transfert du fer des cellules au sang, assurant ainsi l'absorption du fer alimentaire et la distribution systémique du fer(32). La carence en cuivre se signale par une anémie puisque le Cu^{2+} au moment de l'absorption intestinale, est un métal qui entre en

compétition avec le fer. Et pour compenser la carence en cuivre son absorption augmente au dépend d'une réduction de l'absorption de fer(33).

En somme, ces oligo-éléments sont tous nécessaires à différentes étapes de l'érythropoïèse et leur carence peut entraîner des troubles de la production des globules rouges et des pathologies associées.

1.5.3. Les vitamines B12 et acide folique:

L'association de La vitamine B12 avec l'acide folique (vit B9) est connue pour stimuler la croissance des cellules sanguines et nerveuses. La méthylcobalamine (la forme active de la vitamine B12) est une co-enzyme dans le métabolisme de la tétrahydrofolate (la forme active de la vitamine B9) vont induire la synthèse de la thymine. Un défaut de la synthèse de la thymine entraîne donc des modifications dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN . Finalement, ce complexe vitaminique est crucial pour la croissance, la division cellulaire et la prévention des anomalies chromosomiques(34–36). Cela explique la manifestation de la carence en vit B12 et où vit B9 soit par la classique « anémie mégaloblastique » ou des formes moins expressives telles que des thrombopénies isolées, ce qui traduit une altération des processus d'hématopoïèse(37).

1.5.4. Les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes, thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3), sont connues pour être des hormones à vocation multiple. Parmi ses fonctions, on retrouve ses contributions comme facteur de l'érythropoïèse. Ce qui explique les anomalies hématologiques souvent associées à L'hypothyroïdie. Ces anomalies sont principalement dues à une baisse de l'érythropoïétine et du 2,3-diphosphoglycérate érythrocytaire, en rapport avec le ralentissement du métabolisme ou à une malabsorption de la vitamine B12. En outre, les hormones thyroïdiennes favorisent les divisions mitotiques et la prolifération des cellules érythroblastiques. En effet, les hormones thyroïdiennes peuvent potentialiser la production de globules rouges via les récepteurs adrénergiques β (38,39).

En conclusion, les hormones thyroïdiennes sont des régulateurs clés de l'érythropoïèse et leur dysfonctionnement peut entraîner des perturbations de l'équilibre hématologique.

2. MÉTABOLISME DU FER:

Le métabolisme du fer est un processus biologique crucial pour la santé humaine. L'importance fondamentale de cet oligo-élément réside dans ses fonctions qu'il assure. Il est considéré comme l'élément pivot dans la formation de l'hémoglobine dans les globules rouges, qui transporte l'oxygène dans tout le corps. Il est également nécessaire pour la production d'autres protéines importantes telles que la myoglobine, qui transporte l'oxygène dans les muscles, et diverses enzymes impliquées dans la production d'énergie et la synthèse de l'ADN(40,41). L'équilibre délicat entre l'absorption, l'utilisation et l'excrétion du fer est vital. De manière à ce qu'un défaut peut entraîner une carence en fer tandis qu'un excès de fer peut causer une toxicité au fer(41–43). Ce chapitre sur le métabolisme du fer vise à explorer les différentes étapes de ce processus, les facteurs qui influencent l'absorption et l'utilisation du fer, les conséquences de la carence ou de l'excès de fer dans le corps et les moyens de prévenir et de traiter les troubles liés au métabolisme du fer.

2.1. Sources et besoins en fer:

2.1.1. Sources du fer:

La disponibilité du fer dans l'organisme dépend entièrement des apports alimentaires sous deux formes principales héminique et non héminique. La biodisponibilité du fer, pour son absorption digestive, dépend également des nutriments qui l'accompagnent ainsi que de sa forme moléculaire. Par conséquent, en se basant uniquement sur le facteur quantité de fer dans les aliments n'est pas efficace, mais plutôt il est nécessaire que la qualité de fer contenue dans les aliments doit être prise en considération, qu'il soit héminique ou non héminique, ainsi que les facteurs externes qui régulent son absorption, qui déterminent la capacité à répondre aux besoins en fer(44,45).

2.1.2. Apports et besoins en fer:

Les besoins quotidiens en fer chez les hommes et les femmes ménopausées sont minimes, d'environ 1 mg, nécessaires pour compenser les pertes régulières urinaires, cutanées et digestives de 1 mg/jour. Cependant, les besoins en fer sont plus importants chez les femmes en âge de procréer en raison des menstruations (0,4 à 1 mg/jour), chez les femmes enceintes (3 mg/jour au dernier trimestre de la grossesse) ou allaitantes (1 mg/jour) et chez les enfants en période de croissance (2mg/jour)(46–48).

2.1.3. Formes biologiques du fer alimentaire:

Le fer présent dans l'organisme provient exclusivement de l'alimentation où il existe essentiellement sous deux formes, une forme libre (appelée non héminique) et une forme liée à l'hème (fer héminique). Le fer héminique est contenu dans l'hémoglobine et la myoglobine, et se trouve principalement dans les viandes, les poissons, les volailles et les abats. Son absorption intestinale, d'environ 20 à 30 %, est peu influencée par d'autres aliments, le pH ou les sécrétions digestives. Toutefois, sa biodisponibilité peut être réduite par la présence de calcium, que l'on retrouve notamment dans les produits laitiers. Le fer non héminique, quant à lui, se présente sous forme de fer ferrique (Fe^{3+}) au sein de nombreuses protéines alimentaires telles que les enzymes, la transferrine, la ferritine et l'hémosidérine. On le trouve principalement dans les végétaux, le lait et les œufs, mais aussi dans le foie, sous forme de ferritine(45,49,50). L'absorption du fer non héminique est influencée par divers facteurs tels que la présence d'autres nutriments (vitamine C, acide citrique), l'acidité gastrique, ainsi que la consommation simultanée d'autres aliments qui peuvent entraver ou faciliter l'absorption de ce type de fer(43,50,51).

2.2. Homéostasie du fer:

L'organisme humain s'efforce de maintenir un équilibre entre les entrées et les sorties du fer. Tandis que l'alimentation apporte 1 à 2 mg de fer par jour, cette même quantité est perdue sous forme saignements gynécologiques, sueur, desquamation cutanée et excrétion urinaire. Ainsi, pour maintenir l'homéostasie du fer, le corps a besoin de sources supplémentaires, en particulier du recyclage du fer présent dans les macrophages (après la phagocytose des globules rouges vieillissants). Il est bien connu qu'il n'existe pas de mécanisme de régulation de l'excrétion du fer. De ce fait, les mécanismes de régulation du métabolisme du fer agissent essentiellement au niveau des entrées (les apports alimentaires, l'absorption intestinale et le recyclage du fer à partir des zones de stockage dans l'organisme)(52). Ce chapitre sera dédié à la compréhension de l'homéostasie du fer qui comprend des processus complexes de régulation de la quantité de fer dans l'organisme.

2.2.1. Absorption intestinale du fer:

Il est fondamental de rappeler qu'au niveau du duodénum ou l'absorption digestive du fer est maximale. Le capital martial de l'organisme est déterminé principalement à ce niveau. Cette étape implique de nombreuses protéines de transport et de régulation. L'activation et l'inhibition de ces acteurs sont coordonnées par des signaux en fonction des réserves et des besoins en fer(53).

L'absorption varie selon la forme biologique, le fer héminique est nettement mieux absorbé que le fer non héminique. Les 2/3 du fer absorbé est héminique alors qu'il ne constitue qu'1/3 des apports. Après digestion des protéines héminiques, l'hème est libéré, qui se fixe sur un récepteur et est incorporé par les entérocytes sans être influencé par les autres nutriments(54). En revanche, l'absorption du fer non héminique est influencée par des facteurs digestifs et alimentaires et reste donc limitée. Les agents favorisant son absorption sont l'acidité gastrique, l'acide ascorbique, les citrates et les acides organiques. Ces facteurs favorisent dans la solubilisation du fer. Par contre, le calcium, les phosphates, les oxalates, les phytates, les tannins et les fibres alimentaires inhibent son absorption, en formant des chélates insolubles(53).

- **Transport apical du fer:**

- Fer héminique : L'hème est libéré des hémoprotéines (essentiellement l'hémoglobine et la myoglobine) au niveau de l'estomac grâce au pH acide et aux enzymes protéolytiques. Le fer héminique est endocyté avec la molécule d'hème, Le fer est ensuite libéré dans l'entérocyte après clivage de la molécule d'hème par un hème oxygénase(40).
- fer non héminique: le mécanisme le plus important fait intervenir le transporteur de cation divalent DMT1 (dimetal transporter 1) (55). Cette forme de fer se présente généralement sous la forme de Fe(III), qui doit d'abord être réduit en Fe(II), pour ensuite être transporté à travers la membrane de la bordure en brosse par le transporteur d'ions métalliques divalents 1 (DMT1)(56). Ce transfert est couplé à un co-transport de protons favorisé par le pH relativement faible de la partie proximale du duodénum ainsi qu'au micro environnement acide qui stabilise le fer sous forme ferreux(40).

- **Sortie basolatérale du fer:**

Après avoir pénétré dans la cellule, le fer doit être correctement réparti entre trois pools différents représentés par le pool de transit, le pool fonctionnel et le pool de stockage.

- Le pool de transit encore appelé pool de fer de « bas poids moléculaire » ou pool de fer labile: ce dernier constitue une plaque tournante à partir de laquelle le fer est adressé soit vers le pool fonctionnel, soit vers le pool de stockage. Dans le pool labile, le fer peut être exporté à la surface basolatérale de l'entérocyte par une autre protéine appelée ferroportine. Celle-ci est également associée à une protéine appelée héphaestine qui assure l'oxydation du fer ferreux en fer ferrique, lui permettant de se fixer rapidement à la transferrine circulante au contact de la surface basolatérale de l'entérocyte(54,55).
- Le pool fonctionnel Ce pool correspond à la quantité de fer nécessaire et suffisante pour assurer les différentes voies métaboliques indispensables à la survie propre des cellules. Ce pool concerne également les communications intercellulaires. Il s'agit, plus particulièrement, du fer incorporé dans les protéines héminiques dont

l'hémoglobine et les cytochromes mais aussi du fer cofacteur de multiples réactions enzymatiques comme, par exemple, la ribonucléotide réductase(55).

- Le pool de stockage est représenté principalement par le fer incorporé au sein de la ferritine et, pour une moindre partie, par le fer incorporé à l'hémosidérine. Dans ce cas, le fer absorbé sera perdu avec la desquamation de l'entérocyte au sommet de la villosité(40,55).

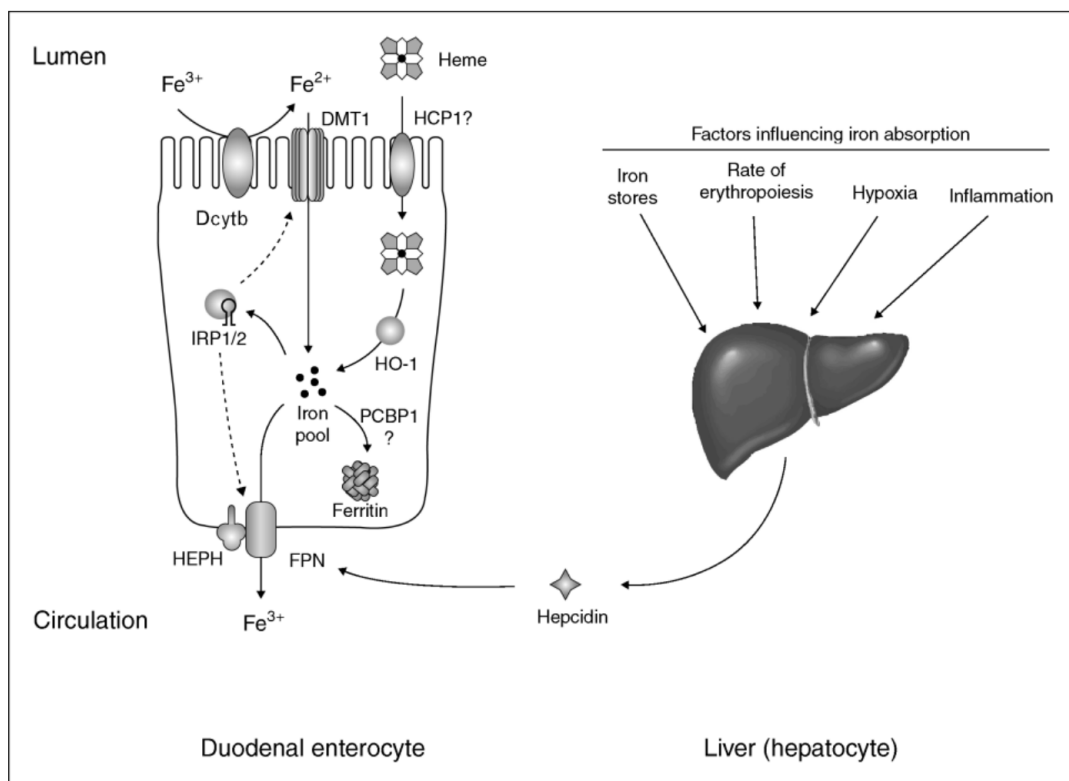


Figure 4 : (56): absorption du fer alimentaire.

2.2.2. Régulation de l'absorption intestinale:

Cet oligo-élément est considéré vital et indispensable en tenant en compte de ses fonctions de synthèse de l'ADN, de transport de l'oxygène et des électrons, et de la respiration. Ces mêmes propriétés qui rendent le fer utile dans chacune de ces réactions le rendent également toxique. Le fer libre a la capacité de générer des radicaux oxydants qui endommagent les composants biologiques essentiels tels que les lipides, les protéines et l'ADN(57). Cet équilibre harmonieux du fer au niveau systémique est maintenu par un contrôle minutieux de son absorption intestinale et de son recyclage par les macrophages après dégradation des globules rouges sénescents(57,58).

Comme mentionné précédemment, cette régulation fait intervenir des facteurs alimentaires qui rendent le fer soluble dans la lumière intestinale et stimulent l'expression des transporteurs dans l'entérocyte. Cette régulation est dite à court terme. De plus, le fer s'autorégule selon sa concentration dans l'alimentation. Un apport trop important en fer dans le régime constitue un blocage pour l'absorption subséquente de fer. Pour ce qui est de l'acide ascorbique, en plus de sa capacité à réduire le fer ferrique en fer ferreux dans la lumière intestinale, il semble également être en mesure de réguler l'expression des transporteurs et de la ferritine(40,59). Enfin un acteur supplémentaire semble intervenir dans ce processus complexe de régulation de l'absorption du fer qui est le sucre, en particulier le fructose. En complément de la régulation locale de l'absorption du fer, plusieurs facteurs systémiques de régulation de l'absorption du fer ont été établis. Le plus important de ce système est assuré par une hormone, l'hepcidine. Cette dernière est reconnue comme l'hormone du fer, qui assure la communication entre les différents organes consommateurs pour maintenir l'homéostasie du métal par un contrôle continu de l'absorption intestinale et du recyclage macrophagique de cet élément(40,60). Cette hormone peptidique de 25 acides aminés, principalement produite par le foie, est au début identifiée par son activité antimicrobienne. Ensuite son rôle de pilotage de l'homéostasie de fer a été révélé. L'action de l'hepcidine a pour but de dégrader la ferroportine en se liant à cette dernière afin d'inhiber l'exportation du fer à la membrane des cellules telles que les entérocytes ou les macrophages. L'augmentation du fer sérique est détectée par les hépatocytes qui sécrètent en retour plus d'hepcidine produisant ainsi une boucle de rétrocontrôle(40,61–64).

2.2.3. Recyclage du fer par les macrophages:

Le système réticulo-endothélial ou système mononucléaire phagocytaire, est un ensemble de cellules au contact direct avec les humeurs circulantes et qui jouent, un rôle primordial dans les phénomènes d'épuration en phagocytant les particules étrangères, comme les bactéries, les virus ou les cellules apoptotiques, et les GR sénescents pour les éliminer de l'organisme(65,66). Au sujet des GR, leur durée de vie est limitée à 120 jours et les érythrocytes sénescents circulants sont phagocytés par les macrophages de la rate, de la moelle osseuse et du foie (cellules de Kupffer). Après phagocytose, et au niveau du cytosol des macrophages, l'hémoglobine est dégradée par l'hème oxygénase 1 libérant comme produits de dégradation du dioxyde de carbone, du fer et de la bilirubine. Le devenir du fer provenant de cette dégradation est partagé par les molécules de ferritine sous forme de réserves, et exporté dans le plasma par la ferroportine où il va se lier à la transferrine pour être transporté aux sites de besoin. La plupart du fer présent dans l'organisme est partagé entre les érythrocytes et les macrophages, qui sont en constante interaction formant le cycle du fer. Ainsi, toute perturbation dans le recyclage du fer héminique peut rapidement affecter la production des globules rouges.

Et on peut observer qu'un recyclage exagéré du fer héminique implique une surcharge en fer des parenchymes dans les hémochromatoses et une captation anormale de fer dans les macrophages contribue aux anémies des états inflammatoires(40,65).

2.2.4. Circulation, utilisation et stockage du fer intracellulaire:

Le fer disponible dans l'organisme, par absorption intestinale ou par recyclage des GR quiescents, est ensuite transporté aux différentes cellules de l'organisme par le biais de la transferrine ou stocké si nécessaire par la ferritine. L'objectif est de comprendre cela dans la suite.

- Transport du fer: la transferrine

La transferrine(Tf) lie deux atomes de Fe(III) avec une haute affinité ($K_d = 10^{-23}$ mol/l). La transferrine est une molécule bilobée, chaque lobe pouvant fixer un atome de fer. Dans les conditions normales, la saturation de la transferrine est de l'ordre de 30 %. Elle est synthétisée essentiellement au niveau du foie par les cellules de Sertoli, les oligodendrocytes, le plexus

choroïde et les cellules neuronales. La Tf existe sous 4 formes circulantes d'abondance décroissante : l'apotransferrine, la Tf monoferrique fixant un atome de fer à l'extrémité N-terminale, la Tf diferrique et la Tf monoferrique fixant un atome de fer à l'extrémité C-terminale(55,67,68). Le fer est délivré ensuite aux cellules suite à l'interaction de la Tf et son récepteur(R-Tf)(69).

- **Captation du fer par la cellule:**

L'entrée du fer dans la cellule à partir du plasma est avant tout médiée par le R-Tf. Ce passage du fer apporté par la Tf dans le milieu intracellulaire se fait par un mécanisme d'endocytose(69–71). Pour comprendre l'acheminement de cette réaction, il faut savoir que le R-Tf est constitué de deux sous-unités identiques associées par des ponts disulfures et exprimées à la membrane cellulaire, alors il peut lier deux molécules de transferrine qu'elle internalise au cours du processus d'endocytose. Une condition est nécessaire pour la libération du fer est l'abaissement du pH à 5,5 dans l'endosome. Ce fer sera réduit par la protéine six transmembrane epithelial antigen of prostate 3, puis exporté vers le cytoplasme par la protéine DMT1 exprimée dans la membrane endosomale pour être utilisé. La prise en charge du fer par la mitochondrie fait intervenir d'autres protéines jouant un rôle dans la captation, la sortie et la prise en charge du fer en excès. Si le fer est présent en excès, il est dirigé vers la ferritine, protéine de stockage intracellulaire du fer (72,73).

- **Stockage du fer: La ferritine**

La ferritine est une métalloprotéine ubiquitaire. Sa fonction principale est de stocker le fer sous une forme non toxique pour éviter les dommages oxydatifs. Sa capacité de stockage peut supporter jusqu'à 4500 atomes de fer. Les ferritines typiques sont composées de 24 sous-unités, qui se replient en un faisceau à 4 hélices, et qui, en s'assemblant, forment une enveloppe protéique presque sphérique à symétrie ponctuelle(74,75). En cas de surcharge cellulaire en fer, les molécules de ferritine captent l'excès en fer par les lysosomes qui assurent leur dégradation partielle en un composé amorphe insoluble nommé hémossidérine. Dans le cas contraire, lorsque la concentration en au niveau du pool labile diminue, l'organisme fait appel aux réserves sous forme de ferritine. Cette dernière relargue son fer, qui passe à l'état ferreux grâce à des agents réducteurs tels que l'acide ascorbique, le glutathion et les flavoprotéines(44,53).

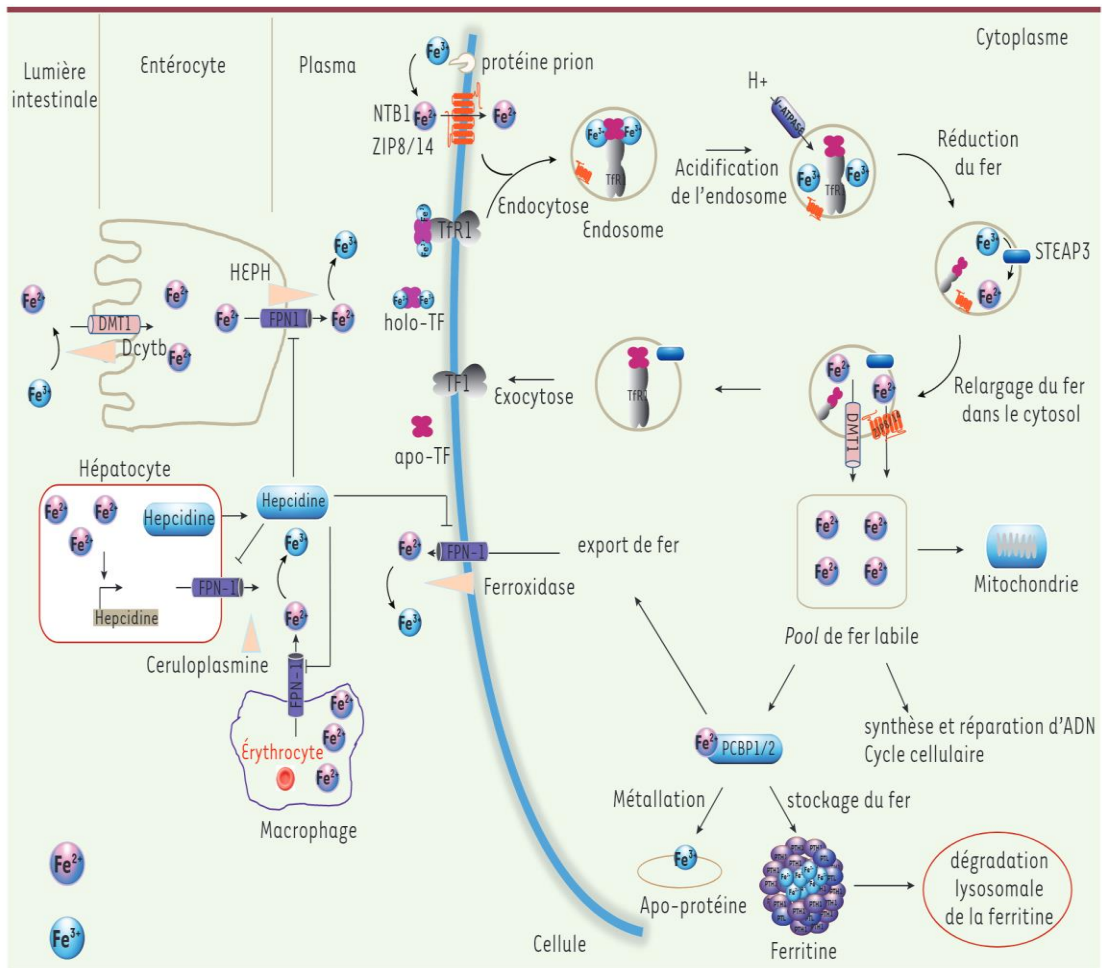


Figure 5 : (58): Schéma simplifié de l'absorption du fer et de son homéostasie.

3. L'HÉMOGLOBINE :

3.1. définition :

L'hémoglobine est la principale protéine des globules rouges assurant le transport de l'oxygène (O₂) du poumon vers les tissus et le retour du gaz carbonique (CO₂) des tissus vers le poumon(76). Elle est dissoute dans le cytosol aqueux des érythrocytes en une solution très concentrée. Un globule rouge humain de 7 μm, contient 280 millions de molécules d'hémoglobine(77).

3.2. Les fonctions de l'hémoglobine:

L'hémoglobine est le pigment respiratoire des GR. Elle assure plusieurs fonctions, principalement le transport de l'oxygène des poumons aux tissus. Chaque molécule d'Hb fixe 4 molécules d'oxygène (O₂) sur le fer et constitue l'oxyhémoglobine. Une fois arrivée au cellules, l'oxyhémoglobine largue l'O₂ pour que la cellule l'utilise dans la production de l'énergie. Par ailleurs, elle joue un rôle secondaire dans le processus de transport de dioxyde de carbone depuis les tissus vers les poumons pour son expulsion. Une nouvelle fonction a été récemment mise en évidence: le transport du NO(78).

3.3. Structure de l'hémoglobine:

C'est une protéine tétramérique constituée de 4 sous-unités de globine semblables deux à deux. Les chaînes globines appartiennent, pour les unes, à la famille alpha et pour les autres à la famille bêta. Chaque globine a une structure globulaire compacte ménageant une poche dans laquelle vient se nicher une molécule d'hème. Il s'agit d'une protoporphyrine maintenant en son centre un atome de fer sous forme réduite Fe(II) qui permet de fixer l'oxygène. Le contact entre les chaînes de globine, au niveau de la cavité centrale, est établi par l'intermédiaire d'une molécule de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) qui stabilise la configuration désoxygénée(79,80).

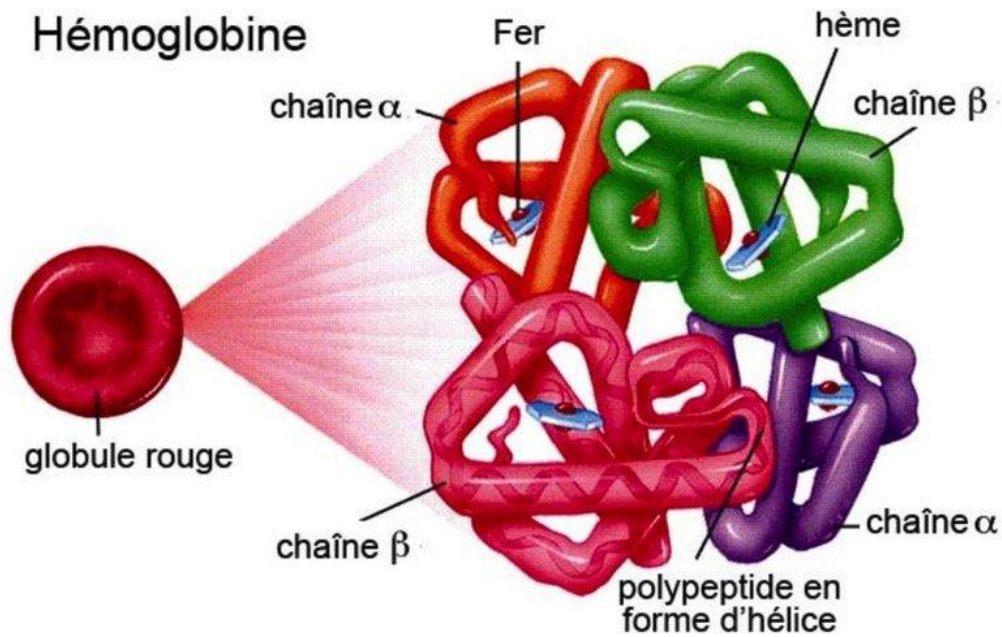


Figure 6 : (81): structure de l'hémoglobine.

3.4. Biosynthèse et dégradation de l'hémoglobine:

La synthèse de la molécule d'hémoglobine nécessite un équipement nucléaire complet qui n'est présent que dans les précurseurs des globules rouges. Comme les globules rouges sont des cellules anucléées qui ne possèdent pas les outils nécessaires à la synthèse des protéines, l'hémoglobine contenue dans ces cellules a été produite lors des différentes étapes de l'érythropoïèse qui ont conduit à la formation des globules rouges matures. La biosynthèse de l'hémoglobine débute à partir du stade de proérythroblaste et se termine au stade de réticulocyte(80).

Les différentes sous-unités de l'hémoglobine sont synthétisées séparément et ensuite combinées pour former la molécule complète. L'hémoglobine adulte est composée de deux sous-unités alpha et de deux sous-unités bêta. Lorsque les sous-unités commencent à être synthétisées, elles sont d'abord synthétisées sous forme de précurseurs non fonctionnels appelés protéines globine. Ces précurseurs sont ensuite modifiés pour devenir des protéines globine fonctionnelles. La synthèse de l'hème est indépendante de celle de la globine. La synthèse de l'hème a lieu à la fois dans le cytosol et dans les mitochondries des érythrocytes. La protoporphyrine est synthétisée

par la condensation de la glycine et de la coenzyme A succinyl, huit molécules de chaque étant nécessaires pour former une molécule tétrapyrrolique linéaire, qui se cyclise finalement en un anneau de protoporphyrine. La protoporphyrine se lie ensuite à un ion Fe^{2+} pour former l'hème. En dernière étape, l'hème vient secondairement s'accrocher aux chaînes néo-synthétisées pour réaliser la sous unité d'Hb(76,82).

La régulation de la synthèse est assurée par le produit final : l'hème libre exerce une rétro inhibition de sa synthèse lorsqu'il se trouve en excès par rapport aux chaînes de globine. Les hémoglobines sont catabolisées dans le système réticulo-histiocytaire après lyse des hématies vieilles (en moyenne après 120 jours) dans la rate, le foie et la moelle osseuse. Les macrophages du foie, en particulier, vont libérer de l'hémoglobine qui va perdre ses molécules d'hème subissant des oxydations transformant les porphyrines en bilirubine dont une partie sera conjuguée (glucurono-conjugaison) pour une élimination biliaire. Le fer libéré pourra rejoindre des formes de stockage dans le foie et la moelle, lui aussi disponible pour de nouvelles synthèses de protéines à fer, et, dans la moelle osseuse, plus directement de nouvelles molécules d'hémoglobine (recyclage du fer)(32,40).

3.5. Les variantes normales d'hémoglobine:

Plusieurs hémoglobines sont héritées les unes des autres tout au long de la vie, et à tout moment, plusieurs hémoglobines sont présentes en même temps. Ces hémoglobines sont caractérisées par la nature des sous-unités qui les composent. Au cours de l'évolution de l'être humain, la distribution de l'hémoglobine change deux fois. La première de ces transitions coïncide avec le passage de la vie embryonnaire à la vie fœtale, et la seconde avec le passage de la vie fœtale à la vie adulte(83).

Ces évolutions suivent un enchaînement illustré par la figure. On observe que la composition de l'hémoglobine change avec l'âge. Au cours de la période embryonnaire, il existe des Hb Gowers qui associent différentes chaînes embryonnaires (ζ , ϵ), fœtales (γ) et adultes (α) selon l'âge de l'embryon. Chez le fœtus, l'hémoglobine fœtale (F), composée de deux chaînes α et de deux chaînes γ , a une plus grande affinité pour l'oxygène que l'Hb A. Chez l'adulte, plusieurs types d'hémoglobine existent en même temps. Au cours des semaines précédant et suivant la naissance, la synthèse de l'hémoglobine F diminue progressivement au profit de l'hémoglobine

A et de l'hémoglobine A2 ($\alpha_2\delta_2$), qui survient en fin de grossesse. Après environ six mois, la composition de l'hémoglobine se rapproche de celle d'un adulte, avec une proportion d'environ 97 % à 99 % d'Hb A, 1 % à 3,5 % d'Hb A2 et des traces d'Hb F(84).

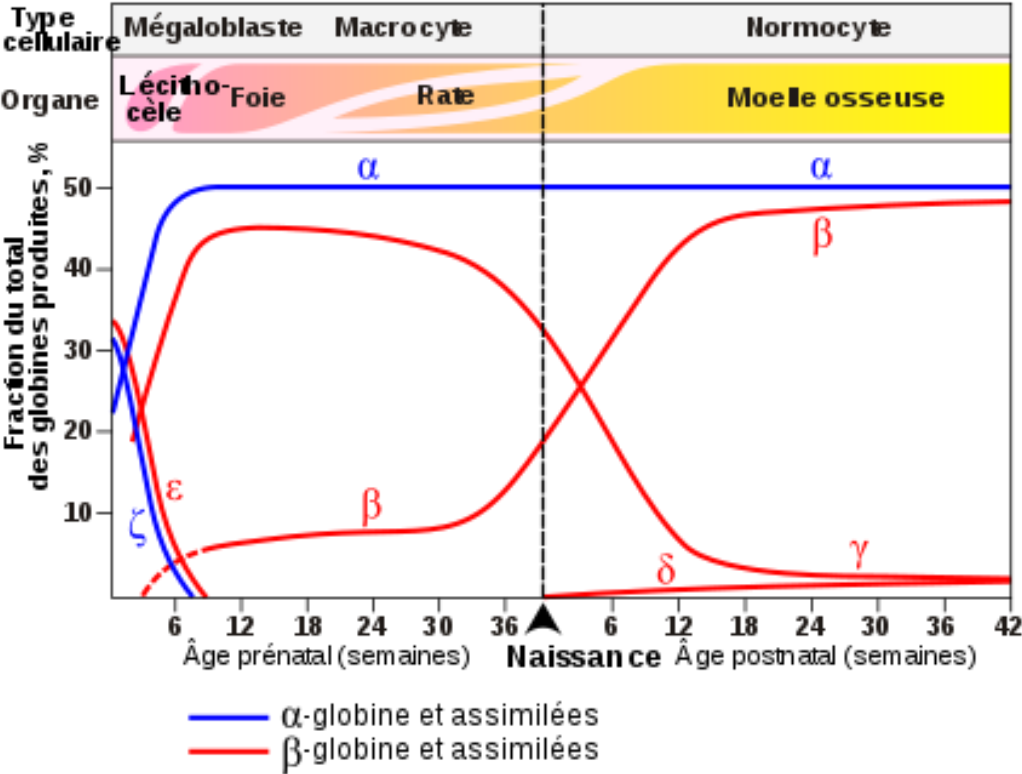


Figure 7 : (85): Évolution de la synthèse des chaînes d’hémoglobine en fonction de l’âge.

II. LA TENEUR EN HÉMOGLOBINE DES RÉTICULOCYTES:

1. Histoire:

- 1865: Première description des réticulocytes par Erb, qui a découvert un réticulum intracellulaire utilisant de l'acide picrique (86).
- 1881: en utilisant la coloration supravital, Ehrlich a démontré un réseau intracellulaire qui a été décrit comme substantia réticulo-filamentosa (86).
- 1891: Smith a identifié les réticulocytes comme globules rouges immatures rouges (86).
- 1932: Heilmeyer a classé les étapes de maturation des réticulocytes(87). (voir annexe 1)
- 1953: Seip quantifie les étapes de maturation avec valeurs de références(86). (voir annexe 1)
- 1960: Comptage de réticulocytes avec des méthodes basées sur la fluorescence (orange d'acridine), développé par Kosenov et Mai (86).
- 1983: Tanke automatise la mesure des réticulocytes en utilisant la méthode de fluorescence et cytométrie en flux(86).
- Depuis 1990, l'application de nouvelles technologies aux analyseurs d'hématologie a permis de mesurer directement la teneur ou la charge en hémoglobine des réticulocytes (CHr) (88).
- La CHr est mesurée lors de l'analyse des réticulocytes par les analyseurs d'hématologie automates produits par Siemens (Advia 120 et 2120). Son utilisation clinique sur les analyseurs Advia a été approuvée aux États-Unis par la FDA (Food and Drug Administration) en 1997(89).
- Depuis mai 2005, un paramètre équivalent, l'hémoglobine réticulocytaire équivalente (RetHe), est disponible sur les analyseurs Sysmex(90).

2. Définition:

La teneur, la concentration ou le contenu en Hémoglobine dans les réticulocytes est le produit de la concentration d'hémoglobine et du volume cellulaire de chaque cellule réticulocytaire. Il est mesuré en picogramme (pg).il est généralement défini comme la teneur en hémoglobine des réticulocytes (CHr), réticulocyte hémoglobine équivalente (RET-He) ou la concentration moyenne d'hémoglobine corpusculaire des réticulocytes (MCHr) . Ces appellations distinguent la technologie et la plateforme utilisées. La CHr est mesurée par les analyseurs d'hématologie automatiques de Siemens, le Ret-He par les analyseurs d'hématologie Sysmex et la MCHr par l'analyseur hématologique Abbott(91–94).

La CHr mesure la quantité d'hémoglobine présente dans chaque réticulocyte, exprimée en pg/cellule. Le paramètre équivalent d'hémoglobine des réticulocytes (RET-He) reflète la teneur en hémoglobine dans les réticulocytes (CHr). Il mesure également la quantité d'hémoglobine présente dans les réticulocytes, mais de manière plus directe. Il y a un très bon niveau d'accord entre la CHr et le Ret-He et les valeurs de référence pour les deux paramètres peuvent être considérées comme similaires. Ce qui permet d'élargir la disponibilité de cet outil pour évaluer la teneur en hémoglobine des réticulocytes. La MCHr mesure la concentration moyenne d'hémoglobine dans les réticulocytes, exprimée en picogrammes (pg). CHr, RET-He et MCHr sont des paramètres étroitement liés qui mesurent tous la teneur en hémoglobine des réticulocytes. Bien que ces paramètres soient fonctionnellement presque identiques, la différence réside dans les analyseurs utilisés pour les mesurer. La CHr (Reticulocyte Hemoglobin Concentration) est couramment utilisé pour évaluer la capacité des réticulocytes à synthétiser l'hémoglobine. RET-He (Reticulocyte Hemoglobin Equivalent) est un autre marqueur qui mesure directement la quantité d'hémoglobine dans les réticulocytes. MCHr (concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine réticulocytaire) est une mesure similaire de la concentration d'hémoglobine réticulocytaire (89,96–98).

3. Interprétation des valeurs de la CHr ou du RET-He:

Il y a plusieurs références utilisées pour les valeurs normales de la CHr et du Ret-He, selon l'âge, le sexe du patient, les conditions physiologiques (femme enceinte) et les laboratoires. Cependant, voici quelques références couramment utilisées :

- Pour la CHr :
 - Adultes : 28-34 pg (99).
 - Enfants : 27-33 pg (6-12 ans), 28-34 pg (12-18 ans)(100).
 - Femmes enceintes : 28.8–34.5 pg (101)
- Pour le Ret-He :
 - Adultes : 27-35 pg (102).
 - Nouveau-nés : 27,4-36,0 pg (cordon ombilical), 28,1-37,7 pg (48-72h), 25,6-33,4 pg(4 mois), 24,9-34,1 pg(12 mois) (103,104).
 - Femmes enceintes : 27,4-34,3 pg(1er trimestre), 27,6-34,6 pg(2ème trimestre), 28,1-35,1 pg(3ème trimestre)(96).

Ces valeurs peuvent varier légèrement en fonction des références utilisées et des populations étudiées. Il est donc important de se référer aux valeurs de référence spécifiques du laboratoire ou de l'étude en question. Cette différence reste minime, du fait que plusieurs études confirment que la CHr et le RET-He sont des paramètres équivalents et directement comparables (97,105–107).

III. L'intérêt de la teneur en hémoglobine des réticulocytes dans le diagnostic et le suivi des anémies:

1. Définition, classification et étiologies des anémies:

1.1. Définition de l'anémie:

L'anémie est un état pathologique caractérisé par une diminution du nombre de globules rouges et donc une capacité réduite à transporter l'oxygène pour répondre aux besoins physiologiques. Bien que l'anémie soit le plus souvent définie par un faible taux d'Hb ou d'hématocrite, elle peut également être diagnostiquée par le nombre de globules rouges, le volume corpusculaire moyen, le nombre de réticulocytes sanguins, le frottis sanguin ou l'électrophorèse de l'Hb. En pratique, la concentration d'Hb est le plus couramment utilisée par les cliniciens pour une éventuelle évaluation hématologique et elle est considérée comme l'indice le plus couramment utilisé pour définir l'anémie(108).

Il faut comprendre que l'hémoglobine varie physiologiquement selon l'âge, le sexe, la grossesse, les facteurs génétiques et environnementaux. On considère qu'un patient est anémique si la valeur de l'hémoglobine est inférieure à ces valeurs de référence :

- 12 g/dL chez la femme,
- 13 g/dL chez l'homme et l'enfant,
- 14 g/dL chez le nouveau-né,
- 11,5 g/dL chez l'enfant de 5 à 12 ans,
- 10,5 g/dL chez la femme enceinte (à partir du second trimestre de grossesse),
- 12,5 g/dL chez l'homme âgé de plus de 70 ans,
- 11,5 g/dL chez la femme âgée de plus de 70ans,

Cette définition n'est valable que si la quantité totale de plasma est normale. Si elle augmente au cours de la grossesse, de l'insuffisance cardiaque, de l'hypersplénisme et de l'hypergammaglobulinémie marquée, une baisse de l'hémoglobine ne reflète qu'une seule dilution : une fausse anémie ou « anémie de dilution sanguine ». Dans ces cas, le nombre de globules rouges, le taux d'hémoglobine et le niveau d'hématocrite ne relèvent pas de la définition de l'anémie (109).

1.2. Classification des anémies:

Les anémies sont différenciées selon la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), le volume globulaire moyen (VGM) et le taux des réticulocytes(110).

- Le volume moyen globulaire (VGM) qui permet, chez l'adulte, de classer les anémies en :
 - Normocytaire : si le VGM est compris entre 80 et 100 fl.
 - Microcytaire : si le VGM < 80 fl.
 - Macrocytaire : si le VGM > 100 fl.
- La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) est comprise normalement entre 32 et 36 g/dl,
 - Quand sa valeur est normale, on parle d'anémie normochrome.
 - L'anémie est hypochrome si la CCMH < 32 g/dl
- Le taux des réticulocytes: Il permet d'affirmer la nature centrale (arégénérative) ou périphérique (régénérative) de l'anémie.
 - Une anémie est dite régénérative si les réticulocytes sont > 120 Giga/L
 - Une anémie est dite arégénérative si les réticulocytes sont < 12 Giga/L





GR normaux	Morphologie des GR anémiques		
80 fL < VGM < 100 fL	Microcytaire VGM < 80 fL	Normocytaire 80 fL < VGM < 100 fL	Macrocytaire VGM > 100 fL
			
	Carence en fer Thalassémie	Hémorragie aiguë Anémie hémolytique Pathologie chronique	Anémie mégaloblastique Anémie non mégaloblastique

Figure 8 : (111): Classification morphologique de l'anémie à l'aide du VGM.

1.3. Les étiologies d'une anémie:

L'anémie peut avoir plusieurs étiologies, la cause sous-jacente de l'anémie. Les principales causes d'anémie sont la carence en fer, qui peut résulter d'un apport alimentaire insuffisant, de saignements chroniques ou de problèmes d'absorption du fer. Une autre cause fréquente est l'anémie associée à une maladie chronique, telle qu'une infection, une maladie inflammatoire ou un cancer, qui affecte la production ou la survie des globules rouges. Les autres causes comprennent une carence en vitamine B12 ou en folate, des problèmes de moelle osseuse, une maladie rénale, des hémoglobinopathies et des saignements aigus. Il est important d'identifier la cause spécifique de l'anémie afin de pouvoir instituer un traitement et une prise en charge appropriés de l'affection sous-jacente. Un diagnostic précis aide à déterminer la cause sous-jacente de l'anémie et à traiter efficacement les patients pour rétablir des taux d'hémoglobine normaux et améliorer la santé globale.

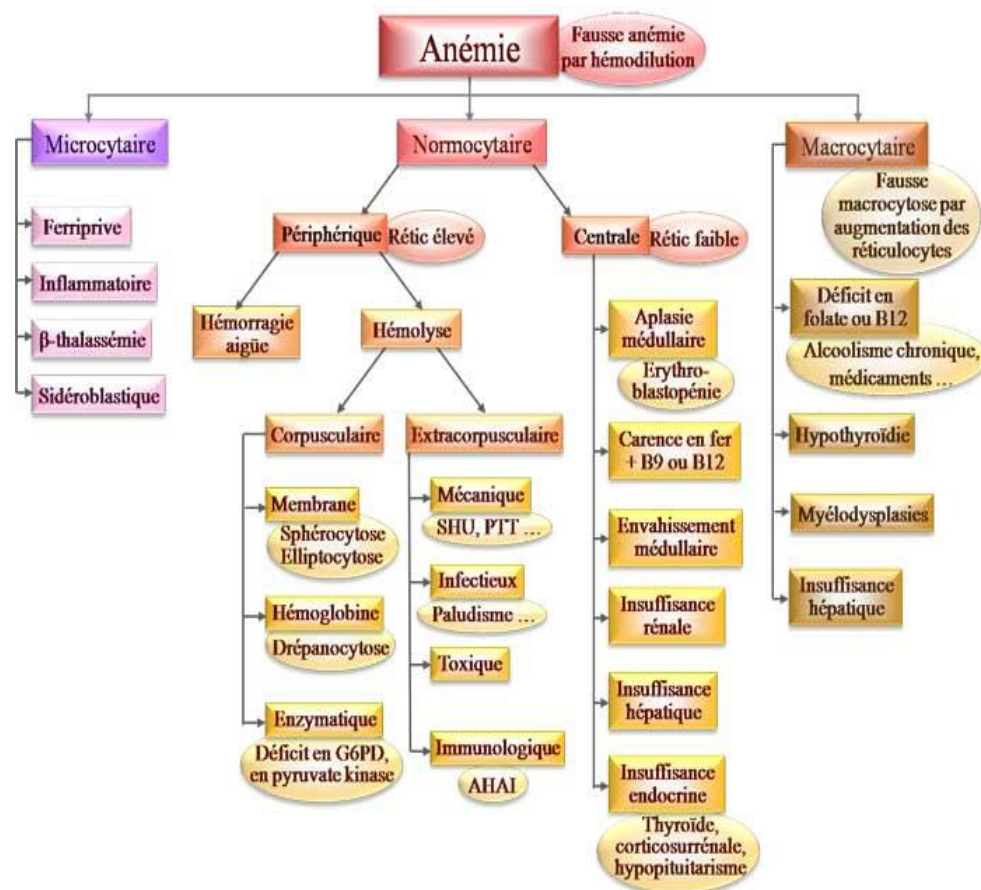


Figure 9 : (112): Les étiologies d'une anémie.

2. l'intérêt de la teneur en hémoglobine des réticulocytes dans le diagnostic et le suivi des anémies:

L'hémoglobine, qui est à l'origine de la coloration rouge du sang, est une protéine ayant pour rôle de fixer, transporter et délivrer l'oxygène indispensable à la vie. Ainsi, un contrôle correct de la synthèse de l'Hb est important pour l'organisme(113). Étant donné que les érythrocytes matures ont une durée de vie d'environ 120 jours, la mesure du pigment des érythrocytes matures ne peut pas être considérée comme un indicateur sensible de la synthèse de l'Hb. Pendant ce temps, les cellules jeunes (les réticulocytes) sont libérées dans le sang périphérique à partir de la moelle osseuse, et ils finissent leur maturation dans les 1-2 jours suivants. Cette courte durée des réticulocytes permet de réfléchir sur l'alternative que la teneur en Hb des réticulocytes peut nous offrir et éventuellement elle sera capable de refléter le dernier état de synthèse de l'Hb(114).

De nombreuses données soulignent les multiples avantages de l'évaluation de la teneur en hémoglobine des réticulocytes. Ces avantages incluent la grande précision et la stabilité du dosage, la courte durée de vie, la sensibilité et la spécificité élevées et la facilité d'acquisition. La CHR et le RET-He sont désormais de bons prédicteurs de l'AF. Ces marqueurs peuvent refléter un bilan ferrique négatif avant que l'Hb et les paramètres des globules rouges matures ne commencent à diminuer (97,115,116).

En raison de ces avantages, la teneur en hémoglobine des réticulocytes est utilisée pour dépister le statut en fer d'un côté. D'un autre côté, elle permet de surveiller l'état des patients qui souffrent d'une carence en fer en apportant une image fidèle de la réponse au traitement. Ces bienfaits sont valables pour les adultes, les enfants, les femmes enceintes, les donneurs de sang, les patients atteints de maladie chronique et le trait thalassémique. Des études approfondies n'ont montré aucune différence significative entre les sexes dans tous les groupes d'âge dans la détermination de l'hémoglobine des réticulocytes(100). Cela signifie que les résultats de ce test n'ont montré aucune différence statistiquement significative entre les sexes, qu'ils soient masculins ou féminins, quel que soit l'âge. Cette découverte est importante car elle suggère que les mesures de la teneur en hémoglobine des réticulocytes peuvent être utilisées de manière fiable pour évaluer la fonction érythropoïétique chez les individus, quel que soit leur sexe. Ces

résultats renforcent la validité et l'applicabilité de ce paramètre dans le diagnostic et le suivi des anomalies liées à l'érythropoïèse, sans biais de genre.

2.1. l'anémie ferriprive et la carence en fer:

Un des constituants clé des cellules de l'organisme humain est la molécule de fer. Cette molécule est fondamentale à un degré supérieur pour la constitution de l'Hb. Environ 70% du fer corporel se trouve dans le système réticulo-endothélial. À cet effet, la synthèse de l'hémoglobine dépend de l'apport en fer. Dans le cadre de l'évaluation du métabolisme aigu du fer, la CHr est proposée comme une méthode pratique et efficace(114). D'autant plus que la carence en fer est un problème alimentaire très répandu dans le monde, notamment dans les pays en développement (PED), où les apports en fer sont insuffisants pour répondre à la demande. Les femmes enceintes, les jeunes enfants et les adolescentes sont particulièrement vulnérables en raison de leurs besoins élevés en fer. Dans les PED, la principale cause de cette pénurie est la consommation d'aliments pauvres en fer. Les conséquences de cette carence sont multiples, affectant non seulement la santé des individus, mais aussi le développement des sociétés et des pays dans lesquels ils vivent (117).

Autant que praticien, afin de révéler une érythropoïèse déficiente en fer, généralement on se base sur des indicateurs biochimiques tels que la concentration d'Hb, le VGM, la ferritine et la ST. Ces dernières années, selon plusieurs recommandations, la teneur en Hb des réticulocytes est apparue comme un paramètre utile pour identifier une érythropoïèse déficiente en fer et informer sur la nécessité, ou non, d'un traitement de substitution(116,118–124). La quantité de réticulocytes présents dans le sang périphérique est souvent indicative de la capacité de production de cellules sanguines dans la MO. L'utilisation de ce nouveau paramètre est désormais considérée comme une méthode fiable pour prédire une carence en fer. En surveillant le taux de CHr ou du RET-He, il est possible d'identifier un déficit en fer avant que les résultats des tests d'hémoglobine et des paramètres des globules rouges matures ne commencent à diminuer avec un suivi minutieux de la pathologie et une évaluation précise du traitement(115). Ce potentiel est valable chez les différentes populations (adultes, enfants, femmes enceintes et les donneurs de sang fréquents).

2.1.1. Carence en fer et anémie ferriprive chez les adultes :

- Diagnostic précoce de la carence en fer :

Le statut en fer peut être considéré comme un spectre continu, allant d'une valeur appartenant à un intervalle constitué de concentrations considérées normales avec des quantités variables de fer stocké jusqu'à arriver à l'anémie ferriprive. La transition entre l'état normal d'enrichissement en fer et le développement du déficit en fer est un processus graduel, caractérisé par une inadéquation entre les besoins en fer pour l'érythropoïèse et la disponibilité du fer dans les réserves de l'organisme(115,125).

Le déficit en fer survient lorsque les réserves de fer de l'organisme s'épuisent ou que l'apport en fer ne suffit pas à couvrir les besoins physiologiques accrus. Ce déséquilibre entre les besoins et les apports est fréquent chez la femme préménopausée, une cause gynécologique doit bien sûr être recherchée en priorité en restant vigilant sur les autres causes d'anémie par carence martiale puisque dans 34 % des cas, celle-ci n'est pas liée à une cause gynécologique. De même en pédiatrie, compte tenu des besoins importants en fer liés à la croissance, la carence martiale est plus fréquente et doit faire suspecter des apports insuffisants ou une malabsorption du fer. Il en est de même au cours de la grossesse où les besoins en fer sont augmentés et la carence martiale aggravée par les pertes sanguines lors de l'accouchement. Chez les personnes âgées, des conditions pathologiques telles que des saignements gastro-intestinaux ou une malabsorption sont des causes courantes(126–128).

Actuellement, on a prouvé que le déficit en fer (DF) avant d'arriver au point définissant une anémie est coupable d'une diminution des capacités intellectuelles, physiques à l'effort, immunitaires, thermorégulatrice, et perturbe les métabolismes thyroïdien et catécholaminergique. D'où l'importance du diagnostic des premiers stades du DF(129). Pour simplifier le processus du DF, on l'a structuré en trois étapes correspondantes à trois états de gravité croissante. Durant la première phase, une déficience en fer s'installe sans que l'érythropoïèse soit influencée puisque le fer est mobilisé à partir des réserves qui sera manifesté par une réduction des concentrations de ferritine sérique seule. Lorsque les réserves s'épuisent, on parle donc de la deuxième phase qui se caractérise par une diminution du fer sérique. à ce niveau l'érythropoïèse s'affecte sans retentissement sur le taux d'hémoglobine. Puis, survient

la troisième phase avec l'apparition d'une anémie ferriprive lorsque la production d'hémoglobine est compromise et tombe au-dessous des valeurs seuils qui ont été déterminées pour chaque groupe d'âge et de sexe. Par conséquent, les GR ne peuvent pas produire suffisamment d'Hb, ils deviennent d'abord hypochromes et si l'état de carence en fer se poursuit, une microcytose se développe également. Enfin, ce processus aboutit à une anémie ferriprive manifeste et grave, avec un taux d'Hb faible et des globules rouges hypochromes et microcytaires(115,130,131).

L'identification immédiate des premiers stades de la carence en fer est difficile, et le déficit en fer en l'absence d'anémie peut ne pas être traduit par les tests biochimiques et hématologiques établis, de même il n'existe pas de consensus international complet sur les marqueurs de maladie à utiliser pour évaluer le statut ferrique humain. Ce manque de sensibilité est expliqué par les méthodes d'évaluation en laboratoire du statut en fer qui visent la détection d'une érythropoïèse déficiente en fer et/ou de réserves en fer corporelles anormalement basses. Sauf que le déficit en fer survient bien avant cela(132,133). Pour résoudre cette énigme, Il est important d'établir à partir de quel degré de DF on peut le détecter ; une ferritine sérique d'environ 30 µg/L est considérée comme le point à partir duquel une érythropoïèse déficiente en fer commence à se développer, tandis qu'une valeur de 15 µg/L implique l'absence de réserves de fer. Cela signifie que l'altération de l'érythropoïèse, et donc du compartiment ferrique fonctionnel, commence bien avant l'épuisement des réserves de fer(115,134).

En mesurant directement la teneur en hémoglobine (pg) des précurseurs des globules rouges (réticulocytes), nous disposons d'une option efficace pour identifier les stades précoces de la carence en fer grâce à sa sensibilité élevée d'apercevoir la disponibilité actuelle du fer pour l'érythropoïèse, en raison de la courte durée de vie des réticulocytes dans la circulation(97,135).

Conformément aux directives établies par le conseil d'examen institutionnel de l'hôpital Galdakao-Usansolo en Espagne, une étude transversale a fixé comme objectif de prouver l'utilité potentielle de la teneur moyenne en hémoglobine réticulocytaire (CHr) dans la détection du déficit en fer chez les adultes non anémiques. En somme, les constats établis par l'étude sont les suivants, les réticulocytes et les paramètres dérivés dont la CHr reflètent l'état actuel de l'érythropoïèse, en raison de leur courte durée de vie, avant que l'Hb et les indices

érythrocytaires ne chutent. La CHr avait la meilleure valeur diagnostique par rapport aux indices érythrocytaires. La CHr est un test fiable pour l'investigation de la carence en fer et pourrait améliorer la détection des adultes déficients en fer(115).

Ces constatations sont appuyées par une seconde étude qui a analysé le RET-He pour évaluer son efficacité dans le diagnostic du déficit en fer non anémique et l'anémie par déficit en fer (ADF). Les résultats ont conclu que les niveaux du Ret-He étaient corrélés à la ferritine chez les patients avec un déficit en fer et ceux avec une ADF sévère. Les valeurs seuils de <28,25 pg pour le DF et <21,55 pg pour l'ADF ont montré une spécificité et une sensibilité plus élevées (DF, sensibilité : 92,73%, spécificité : 97,87%) et (ADF, sensibilité : 90,63%, spécificité : 92,31%). Sur la base de ces résultats, nous avons adopté l'idée que le Ret-He est un marqueur potentiel pour la détection et le diagnostic des différents stades du DF avec une validité élevée (136).

L'importance de déceler les premiers stades du DF réside dans le fait que les personnes atteintes de la carence en fer non anémique sont plus susceptibles de développer une anémie ferriprive dans les semaines ou les mois suivant le diagnostic du déficit en fer, si elles ne sont pas prises en charge par des changements de régime et/ou une supplémentation en fer (137). Ce marqueur est donc considéré comme révolutionnaire non seulement dans la détection de l'anémie par carence en fer, mais aussi dans sa prévention en nous offrant le bénéfice du diagnostic des premiers stades de la carence en fer qui reste un enjeu majeur de santé publique. En effet, cette pathologie peut avoir des conséquences graves sur la santé des individus concernés, notamment sur leur qualité de vie et leur capacité à mener une vie active. C'est pourquoi la mise en place de stratégies de prévention efficaces est essentielle pour réduire le nombre de cas d'anémie par carence martiale. Dans notre cas, cette approche préventive est assurée par la teneur en hémoglobine des réticulocytes qui permettrait de réduire les coûts de santé associés à cette pathologie, tout en améliorant la qualité de vie des patients. En somme, la prévention de l'anémie par carence martiale représente un bénéfice pour l'individu et la politique de santé, en contribuant à réduire la charge de morbidité et à améliorer la santé de la population dans son ensemble.

- **Suivi et réponse au traitement:**

Partant des accomplissements de ce nouveau paramètre dans la détection des premiers niveaux de la carence en fer, il sera donc logique de projeter ses bénéfices sur le suivi et la réponse au traitement. Ainsi, il est plausible que cet outil soit habile dans le suivi du déficit en fer. Conformément à cela, les recherches ont été axées sur la vérification de cette théorie. Dans ce champ d'application, les résultats d'une étude affirment que les données de l'hémogramme et du RET-He peuvent identifier les patients atteints d'anémie ferriprive et également déterminer le besoin et la réactivité au fer intraveineux. De ces faits on arrive à réduire le temps de prise de décision thérapeutique(136,138). Une étude corrobore détaille ce sujet en démontrant que chez la plupart des participants dont on a administré une supplémentation en fer, il y a eu une augmentation significative du Ret-He de 7,5%, comparée à une hausse de 1,3% pour l'Hb totale. Ceci suggère que le Ret-He est très sensible à l'incorporation de fer, et qu'une période courte de 7 jours est suffisante pour observer son effet(136). De façon analogue, un essai clinique confirme que Chez tous les patients dont on a administré une thérapie en fer oral, on observe une augmentation significative du nombre absolu de réticulocytes et du contenu en hémoglobine des réticulocytes associée. Tandis que ces deux indices ont réagi à la réponse thérapeutique dans la semaine qui suit, les autres marqueurs traditionnels prennent bien plus de temps pour refléter la réponse thérapeutique, l'exemple de l'hémoglobine dont on a aperçu uniquement un changement de 1 g après 1 mois. Cette augmentation constante du nombre absolu de réticulocytes et de la CHr suggère que ces mesures de réponse au traitement peuvent être fiables dès le début du traitement. La CHr peut également être utile pour identifier les patients qui ne répondent pas au fer oral(135). À la lumière de ces résultats, nous pouvons affirmer que la teneur en hémoglobine des réticulocytes a prouvé ses performances pas uniquement dans le diagnostic précoce de la carence martiale, mais aussi bien dans le suivi des patients sous traitement substitutif en nous apportant des résultats sur l'effet du traitement administré dans la semaine qui suit par rapport à un à trois mois pour les autres marqueurs. Elle nous renseigne également sur les patients répondeurs et ceux résistants au traitement.

Il est pertinent de noter que la fortification de l'apport en fer chez les patients atteints d'anémie ferriprive induit une augmentation des valeurs de la CHr. Il est donc supposé que les valeurs de la CHr dépendent des niveaux de fer dans un état de carence en fer. Toutefois, à un stade ou

les réserves en fer sont comblées et le patient n'est plus anémique donc les niveaux de fer sont au-dessus d'un seuil optimal pour une érythropoïèse efficace, les valeurs de la CHr stagnent malgré la supplémentation en fer. Autrement dit, une fois les quantités de fer disponibles à l'érythropoïèse sont respectables, il y aura plus de variation de CHr même sous supplémentation en fer. Pour ces raisons, il s'avère que la CHr peut définir l'état de suffisance en fer ou on peut arrêter le traitement(139).

En définitive, Le délai nécessaire pour évaluer l'efficacité du traitement, qui peut s'étendre sur plusieurs semaines voire plusieurs mois selon les anciennes recommandations, ce qui peut s'avérer exagéré et fastidieux pour le praticien, en particulier dans les zones où la carence en fer et l'anémie sont endémiques. À l'inverse, la CHr permet d'offrir une représentation précise de la réponse thérapeutique dans les plus bref délais. Essentiellement en matière de supplémentation en fer, il faut surveiller la riposte puisqu'on est exposé au risque de surdosage en fer. De manière conséquente, la CHr nous met à notre disposition une nouvelle option plus rapide et plus efficace et sans risque pour le suivi des patients.

2.1.2. Carence en fer et Anémie ferriprive chez la femme enceinte:

- Diagnostic de l'anémie ferriprive chez la femme enceinte:

Au cours du développement de l'unité fœtoplacentaire et de l'augmentation de la masse érythrocytaire, les besoins en fer augmentent progressivement. Plus précisément, au premier trimestre, ces besoins sont d'environ 1 mg par jour, mais ils atteignent 8 mg par jour au troisième trimestre. En règle générale, l'alimentation seule n'arrive pas à saturer ces besoins élevés. Les retombées de ce déficit peuvent être graves pour la mère comme pour l'enfant. Cette déficience engendre une souffrance fœtale chronique, une prématurité et un petit poids fœtal qui pourrait perturber le bon développement cérébral du fœtus. En ce qui concerne la femme, La grossesse et le post-partum nécessitent une dépense énergétique importante, rendue difficile en cas d'anémie(129,140–142).

La routine clinique pour évaluer l'anémie chez les femmes enceintes comprend la mesure de l'Hb, du VGM, de la TCMH, du nombre de réticulocytes et d'autres biomarqueurs pour déterminer le statut en fer, tels que la ferritine sérique, le récepteur soluble de la transferrine

(sTfR), la protoporphyrine de zinc, le fer sérique et l'hepcidine, et le total capacité de fixation de la ferritine fer ou saturation de la transferrine (ST). Durant le suivi de la grossesse, la ferritine sérique est le paramètre le plus réclamé par les praticiens. Cependant, il est important de noter que les valeurs de ferritine sérique peuvent être altérées par des changements non physiologiques tels que des processus inflammatoires et infectieux. Ces derniers peuvent avoir un impact négatif sur les résultats de la ferritine sérique(96).

Et d'ailleurs, afin d'offrir une meilleure circulation placentaire et un bon développement foetal, la femme enceinte se confronte aux mécanismes d'hémodilution qui se traduisent par une anémie à l'hémogramme. En revanche, la décision de supplémentation est généralement basée uniquement sur les valeurs d'hémoglobine, alors que celle-ci ne reflète pas réellement la carence en fer à cause de l'hémodilution. Ainsi, la pertinence pratique possible du diagnostic de l'anémie pendant la gestation est négligeable dans les cas d'association avec une déficience en fer ou d'autres facteurs de l'anémie. De plus, l'apparition de l'anémie ferriprive passe par plusieurs étapes où le fer s'épuise et les marqueurs ne le reflètent pas. Pendant cette durée perdue, la détresse fœtale s'installe déjà. Par conséquent, des indicateurs comme la teneur en hémoglobine des réticulocytes sont considérés plus précoces pour détecter la carence en fer et sont plus pratiques en milieu clinique(101).

La teneur en hémoglobine des réticulocytes qui a prouvé son utilité dans le diagnostic précoce de la carence en fer et de l'anémie ferriprive, est suggérée en guise d'alternative dans le diagnostic de la carence en fer chez les femme enceinte. On ne peut affirmer cette théorie sans preuve concrète.

Dans cette optique, les auteurs d'une étude approuvée par le comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital Porto Alegre ont mené des investigations sur les femmes enceintes pour évaluer la performance diagnostique de l'équivalent en hémoglobine réticulocytaire (RET-He) dans la détection précoce de l'anémie ferriprive dans un groupe de femmes enceintes et déduire une gamme de référence pour ce paramètre dans un groupe d'individus témoins(96). Les résultats de l'enquête ont prouvé que le RET-He est validé comme étant un excellent outil pour le diagnostic de la carence en fer chez la femme enceinte. Non seulement il est performant en matière de diagnostic de la carence en fer, mais aussi lors de cette étude il s'est avéré être le

meilleur marqueur pour détecter l'anémie chez les femmes enceintes, comparé aux autres paramètres déterminés (Hb, VGM et TCMH)(96).

Une autre recherche a étayé ces conclusions en étudiant une population composée de femmes enceintes. Ces investigations ont collecté les données de l'Hb, le VGM, le pourcentage de globules rouges hypochromes (%HYPOm) et de réticulocytes et l'hémoglobine cellulaire dans les réticulocytes (CHr). En outre, la saturation de la transferrine (ST), la ferritine et le récepteur de la transferrine (sTfR) ont été analysés. Les résultats fournis par les indices cellulaires seuls (%HYPOm ou CHr) étaient en bon accord avec les résultats basés sur l'utilisation d'une combinaison de trois tests couramment utilisés (Hb, MCV, ferritine). Cette étude suggère que la manière la plus pratique de diagnostiquer une carence en fer chez les femmes enceintes à terme est d'utiliser les indices cellulaires tels que CHr et %HYPOm fournis par l'analyseur hématologique automatisé(101).

Pour résumer, l'hémoglobine réticulocytaire est un outil simple, peu coûteux et très efficace dans le diagnostic de la carence en fer même face aux variations des conditions physiologiques chez les femmes lors de la grossesse.

- Suivi et réponse au traitement de l'anémie ferriprive chez la femme enceinte :

L'anémie par carence martiale est accusée d'induire retard de croissance utérin, et prématurité, en particulier lorsqu'elle est présente tôt dans la grossesse. Pour parer à cette insuffisance, il est démontré que la réussite du traitement de l'anémie par une thérapie orale au fer était associée à une réduction des chances d'accouchement prématuré et de pré-éclampsie (143,144).

Il est donc nécessaire de surveiller avec précision la réponse à la supplémentation en fer pendant la grossesse. Dans cette perspective, une étude a eu comme objectif d'établir les effets à court terme de la supplémentation en fer sur le contenu en hémoglobine des réticulocytes (Ret-He) et des globules rouges (GR) en cas de suspicion d'érythropoïèse déficiente en fer au troisième trimestre de la grossesse. Les chiffres prouvent que L'évaluation de RET-He et du rapport RET-He/GR a fourni une mesure plus sensible des changements de valeurs résultant de la supplémentation en fer par rapport aux mesures traditionnelles d'Hb(145).

À cela s'ajoute les gains de l'utilisation d'une combinaison de la CHr avec les valeurs de l'Hb et le VGM, on note une sensibilité et une spécificité plus élevées pour identifier les femmes anémiques post-partum réellement déficientes en fer, réduisant ainsi les suppléments inutiles de fer chez les femmes ayant des réserves de fer suffisantes(146).

En se basant sur ces éléments, on peut en déduire que le RET-He et la CHr constituent des moyens performants dans le suivi des patients. Ils offrent des informations sur le besoin ou non d'un traitement supplémentaire et sur l'efficacité thérapeutique.

2.1.3. Anémie ferriprive chez les donneurs fréquents de sang total:

- Diagnostic de l'anémie par carence en fer chez les donneurs fréquents de sang total:

Les professionnels de santé se retrouvent confrontés à la problématique de l'épuisement des réserves en fer chez les donneurs fréquents de sang. Cette difficulté reste en vigueur malgré la réglementation de la fréquence des dons. Bien qu'il ait été démontré par des études récentes les avantages d'une substitution en fer ciblée, aucune directive n'est encore disponible à ce sujet. De plus, il est établi que les paramètres relatifs au fer varient considérablement d'une personne à l'autre et que la supplémentation en fer n'est pas toujours bien tolérée. En particulier, il n'existe pas encore de paramètre de laboratoire optimal pour déterminer le moment opportun pour interrompre le traitement(147). En parallèle, il ne fait aucun doute que dans un groupe de personnes apparemment en bonne santé, comme les donneurs de sang, il est primordial de détecter l'anémie ferriprive afin de prédire et d'éviter une " anémie manifeste " imminente(137).

Dans ces circonstances, la détermination de la valeur d'Hb est le facteur standard du dépistage avant le don de sang. L'application des directives relatives au don de sang pour mesurer les taux d'Hb ou d'hématocrite (Hct) ne permettent pas toujours de détecter précocement une carence en fer. Par ailleurs, l'utilisation de la ferritine et du sTfR en tant qu'indicateur des réserves en fer de l'organisme n'est pas souvent réalisée à cause de contraintes économiques et logistiques. Par conséquent, l'utilisation de la CHr peut être perçue comme une mesure alternative de routine pour aider de manière fiable à prévenir la déplétion en fer des donneurs de sang fréquents, car elle permettrait ainsi d'améliorer la qualité du sang(147,148).

Idéalement, la mesure régulière du taux réticulocytaire permettrait de prévenir l'apparition de l'ACF chez les donneurs de sang et empêcher son développement éventuel. Il est aisé de constater que l'intégration de la mesure de la CHr peut contribuer dans les décisions de don et éviter donc le don chez un patient à risque de développer une anémie. De cela s'ajoute un avantage aussi bien dans les stratégies de réglementation de la fréquence des dons de sang que dans la prévention de l'anémie par la substitution en cas de besoin. On en est certain, que le bonus que ce nouveau paramètre nous offre est sa précision dans la détection de la carence en fer à un stade précoce, à savoir pendant l'hématopoïèse. Dans le cas d'un défaut d'hématopoïèse, de faibles valeurs de la CHr indiquent un manque d'apport en fer(147). Cela reste à démontrer par des appuis expérimentaux et statistiques.

Pour amorcer cette procédure, une étude a été effectuée afin de déterminer de manière fiable et précoce le diagnostic d'anémies ferriprives chez les donneurs réguliers de sang total en utilisant les résultats des mesures de la CHr. Cette stratégie devrait faciliter les recommandations. L'essai a été approuvé par le comité d'éthique de l'Université de médecine de Graz. Cette étude a été conçue pour évaluer l'effet des dons fréquents de sang total sur le statut en fer et l'hématopoïèse. Suite à ses analyses, on a révélé qu'avec une valeur seuil de 28,0 pg de la CHr, on arrive à identifier une hématopoïèse déficiente en fer chez les donneurs de sang total avec une spécificité du test de 98,2 % chez les hommes et de 97,8% chez les femmes. De ce fait, on peut constater que la mesure de la CHr nous fournit un outil valable de dépistage fonctionnel et opérant pour les donneurs de sang. De même, ils ont observé que les donneurs peuvent présenter des valeurs normales d'hémoglobine et d'hématocrite en l'absence d'autres signes de déplétion en fer. De façon conséquente, la mesure supplémentaire de la CHr semble être un outil fiable pour la détection précoce des troubles du métabolisme de l'hémoglobine, qui sont principalement associés à la carence en fer. Si la CHr est systématiquement mesurée, cela pourrait entraîner l'exclusion des donneurs qui ont une carence en fer, et dans ce cas, une supplémentation en fer devrait être recommandée(147).

Ces observations ont été également confirmées par une autre étude pilote qui avait pour but d'évaluer la valeur de la CHr et les paramètres érythrocytaires connexes, dans un groupe de donneurs suédois en relation avec leur historique de don et leur supplémentation en fer. Des examens couramment utilisés pour mesurer le niveau de fer dans le corps ont été employés comme point de référence pour évaluer les performances diagnostiques de la CHr. Le bilan de ces investigations a pu suggérer l'association de l'analyse des globules rouges microcytaires en combinaison avec la CHr comme une solution la plus sensible dans le diagnostic de la carence en fer et peut être utile pour trouver les donneurs dont la déplétion en fer a déjà conduit à une érythropoïèse limitée en fer(149).

Sous le même angle, une étude en Inde renforce les résultats des précédentes en prouvant l'efficacité du RET-He comme marqueur de diagnostic précoce de la carence en fer chez les donneurs de sang. Dans cette étude, on a évalué l'utilité de l'équivalent en hémoglobine réticulocytaire (Ret-He) pour prédire le déficit en fer chez les donneurs de sang, en comparaison avec le récepteur soluble de la transferrine. Le bilan montre des taux de sensibilité et de spécificité étaient élevés de l'ordre de 92,7% et 97,16%(137). De manière équivalente, une étude insiste sur l'importance de la CHr comme outil de dépistage significativement meilleur pour l'identification de la carence en fer chez les donneurs de sang que l'Hb(148). Ces résultats épousent ceux des autres études ce qui certifie que le Ret-He est précieux comme méthode de dépistage de routine pour détecter la carence en fer latente chez les donneurs de sang.

- Suivi et réponse au traitement de l'anémie par carence en fer chez les donneurs de sang de total:

Pour contrer ce dilemme, une étude a proposé Le Ret-He comme test de dépistage de routine dans le suivi des donneurs de sang fréquents dans l'intention de détecter la carence en fer chez ces patients à risque. Cela pourrait offrir l'opportunité de mettre en place des interventions appropriées et opportunes telles que des changements alimentaires ou une supplémentation médicamenteuse(137). En fin de compte, notre marqueur avance des profits appréciables dans l'accompagnement des donneurs de sang qui sont une population apportant des bénéfices inestimables à la santé publique.

2.1.4. Carence en fer et anémie ferriprive en pédiatrie:

- Diagnostic de l'anémie ferriprive et de la carence en fer en pédiatrie:

La population pédiatrique est la plus à risque de développer une carence en fer. Cette déficience revêt de surcroît une gravité particulière à cet âge où les organes nobles tels que le cerveau sont en pleine croissance, elle est donc à l'origine des conséquences neuropsychiques (150). Ainsi, l'Académie américaine de pédiatrie recommande un dépistage universel de l'anémie par la dosage de la concentration d'hémoglobine à l'âge de 1 an compte tenu des besoins importants en fer liés à la croissance, des apports insuffisants ou une malabsorption du fer(151).

Pour mieux comprendre l'exposition au risque de cette population, plusieurs arguments sont à notre disposition comme le poids et la taille physiologiques des enfants changent considérablement durant la croissance et que la teneur en fer nécessaire à ce processus fluctue fortement de la petite enfance prématurée à l'adolescence. Pour cette raison, si l'apport en fer correspondant est insuffisant, les enfants peuvent facilement souffrir d'un état de carence en fer (6).

Il est donc exigé d'identifier précocement la carence en fer chez l'enfant pour prévenir les conséquences néfastes et parfois irréversibles à long terme de cette maladie. Cependant, personne ne conteste que les indices qu'on dispose pour le diagnostic de la carence en fer et de l'anémie ferriprive chez l'enfant ne sont pas clairement définis(152). Il n'existe toujours aucune mesure unique permettant de caractériser le statut en fer d'un enfant. Le manque de spécificité et de sensibilité indique les limites de l'utilisation de la concentration d'Hb comme mesure du statut en fer, car plusieurs facteurs limitent l'érythropoïèse ou provoquent une hémolyse chronique, comme une maladie génétique et une infection chronique, et se manifestent par une diminution des taux d'hémoglobine. Une carence en vitamine B12 ou en folates, bien que peu fréquente dans la population pédiatrique, peut également entraîner une faible concentration d'Hb (151).

Pour une meilleure compréhension des mécanismes entraînant le DF, on aura recours à une exploration détaillée des phases initiales de la carence en fer, avant le développement de l'anémie. À ce stade, les fluctuations de l'apport en fer à la moelle osseuse entraîneront une

diminution de la production d'hémoglobine qui va initialement se manifester au niveau des cellules nouvellement produites (les réticulocytes), ce qui se traduit par des réticulocytes contenant moins d'hémoglobine et une réduction globale de la teneur en hémoglobine des réticulocytes (CHr) (135,153,154).

Les études précédemment citées dans les chapitres antérieurs ont fait leurs preuves chez la population adulte. En ce qui concerne la population pédiatrique, plusieurs études ont traité l'efficacité de l'hémoglobine réticulocytaire dans le diagnostic précoce de la carence en fer et l'anémie ferriprive.

Du fait que chaque tranche d'âge à des conditions et des références distinguées. On se confronte à la problématique qu'on ne peut pas généraliser le raisonnement et les interprétations cliniques. Ainsi, Nous suggérons d'analyser plusieurs catégories d'âge au lieu de les rassembler dans une seule population pédiatrique.

En ce qui concerne la période initiale comprenant les nourrissons, le prélèvement sanguin est considéré comme un acte qui peut engendrer des conséquences néfastes pour le nourrisson à cause des risques infectieux et la douleur qu'il peut occasionner. L'exposition à la douleur tôt dans la vie a été associée à diverses conséquences à long terme. Par conséquent, l'Académie américaine de pédiatrie préconise que la prévention de la douleur procédurale chez les nouveau-nés devrait être l'objectif de tous les pédiatres et professionnels de la santé(155,156). Étant donné que la CHr ou le RET-He font partie des composants de la formule sanguine complète dans certains analyseurs hématologiques et qu'il nécessite moins de volume sanguin que les indices de fer, en plus de la facilité d'acquisition à l'aide d'un échantillon capillaire on peut déduire que ce dosage peut être avantageux principalement chez les nourrissons. Surtout que la CHr est confirmée comme étant une stratégie abordable économiquement parlant pour prévenir l'anémie chez les nourrissons présentant une possible carence en fer (157). Ces données indiquent qu'en adaptant une stratégie de dépistage qui inclut la teneur en hémoglobine des Réticulocytes serait bénéfique pour la prédiction précoce de la CF infantile et de l'ACF dans la pratique clinique. Particulièrement chez les nourrissons qui sont considérés comme présentant un risque plus élevé d'une CF précoce en raison de facteurs de risque périnataux, tels qu'une naissance prématurée, une CF maternelle, une obésité maternelle ou un retard de croissance

intra-utérin(92).

La détection et le traitement des premiers degrés de la carence en fer non anémiques, peuvent être cruciaux pour la prévention des troubles neurocognitifs surtout que les études précliniques ont montré que la CF précoce altère de manière persistante la fonction neuronale dans le système nerveux central (SNC). Cependant, l'absence d'un outil de dépistage simple et fiable pour détecter cette condition a en partie rendu la carence en fer difficile à éradiquer(153,158).

Une étude menée sur les nourrissons évaluer la CHr ayant pour but de détecter une carence en fer sans anémie chez des nourrissons de 9 à 12 mois en bonne santé et de comparer la CHr à l'Hb pour le dépistage de la carence en fer dans cette population. Un second objectif était d'explorer l'association entre la CHr et le développement ultérieur de l'anémie. À l'issue de ce travail, on a observé Le seuil optimal du CHr pour détecter une carence en fer était de 27,5 pg (sensibilité, 83 % et spécificité, 72 %) tandis qu'un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dL a donné lieu à une sensibilité de 26 % et une spécificité de 95 %. De tout ce qui précède, la teneur en hémoglobine réticulocytaire était globalement plus précise que l'hémoglobine pour détecter une carence en fer. d'autre part, Un taux de CHr inférieur à 27,5 pg sans anémie lors du dépistage initial était associé à une anémie ultérieure lors d'un nouveau dépistage au cours de la deuxième année, ce qui confirme que ce marqueur a aussi une valeur prédictive de survenue de la carence en fer(153).

Les résultats de cette dernière étude sur les nourrissons vont dans le même sens qu'une étude sur les enfants de bas âge (entre 12 et 36 mois) qui a eu pour Objectif d'Étudier la teneur en hémoglobine des réticulocytes (CHr) comme test de dépistage primaire de la carence en fer chez les enfants de bas âge en bonne santé. Cette étude prospective transversale a été réalisée sur des jeunes enfants en bonne santé âgés de 12 à 36 mois se présentant à des visites de santé. Les facteurs de risque démographiques et alimentaires associés à la carence en fer ont été étudiés afin de déterminer s'ils étaient associés à un faible taux de CHr. Le fruit de cette analyse est que ce nouveau marqueur de dosage de la teneur en hémoglobine des réticulocytes peut être utilisé seul comme marqueur primaire de dépistage, la CHr a identifié une forte prévalence de la CF dans notre population de tout-petits(95).

Il est de notoriété commune que l'allaitement maternel exclusif permet une croissance normale

du nourrisson jusqu'à l'âge de 6 mois. Au-delà, la diversification alimentaire est fondamentale pour parvenir aux besoins physiologiques du nourrisson. Cette phase transitoire participe essentiellement à la constitution du stock en fer et doit commencer entre quatre et six mois. Ce changement expose le nourrisson au risque de développer la carence en fer(159). En parallèle, un autre passage délicat dont l'enfant fait face est l'adolescence. Cette période est particulièrement délicate vu que l'adolescent est influencé par des tendances commerciale et suit des régimes alimentaires déséquilibrés et carencés en fer et en vitamine C, comme ceux proposés par les chaînes de restauration rapide, les régimes végétariens, les restrictions alimentaires fréquentes ou encore les troubles d'anorexie mentale(130). D'un autre côté, cette phase coïncide avec un pic de croissance donc une élévation rapide et soudaine des besoins. De plus chez les adolescentes, on aura un facteur supplémentaire qui est les menstruations augmentent la susceptibilité de souffrir d'anémie ferriprive(160).

Pour cela on va essayer d'apprendre plus sur cette tranche d'âge à partir de laquelle on remarque des taux élevés de carence en fer. Une étude rétrospective s'est consacrée à analyser cette catégorie. Elle a été approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital universitaire de Francfort, Université Goethe, Allemagne, que le Ret-He est validé du comme marqueur de dépistage de l'anémie ferriprive et de la carence en fer non anémique chez les enfants entre 6 mois et 18 ans. L'analyse a révélé que le Ret-He est significativement corrélé avec la ferritine, la saturation de la transferrine et le récepteur soluble de la transferrine (sTfR). La valeur seuil du Ret-He pour le diagnostic du déficit en fer était de 33,5 pg (sensibilité 90,7 % ; spécificité 35,8 %) et de 31,6 pg (sensibilité 90,6 % ; spécificité 50,4 %) pour le diagnostic de l'anémie ferriprive. La présente étude démontre que Ret-He est un marqueur de dépistage de l'anémie ferriprive et du déficit en fer non anémique chez les enfants. De plus, le Ret-He peut être utilisé comme paramètre unique de dépistage de la carence en fer et l'anémie ferriprive chez les enfants sans tenir compte des autres paramètres du fer(5). Dans le même sens et concernant la même tranche d'âge une étude confirme ces déductions et affirme le rôle de la CHr dans la discrimination la CM sans anémie chez les enfants et les adolescents(118).

Ces constatations sont comparables à celles d'une étude qui s'est spécifiée sur les adolescents pour évaluer si l'utilisation de la CHr en plus de l'hémogramme de dépistage améliore la

capacité à diagnostiquer la carence en fer et l'anémie ferriprive chez les adolescents. Les résultats précisent que l'utilisation de la CHr dans le dépistage de l'anémie ferriprive peut augmenter la précision du diagnostic sans qu'il soit nécessaire d'effectuer d'autres études coûteuses sur le fer(160). Ces affirmations sont appuyées par une étude qui a conclu que la CHr est un outil de dépistage précieux pour l'identification de la carence en fer avec ou sans anémie chez l'enfant(161).

Finalement, on peut déduire que la CHr procure un savoir irremplaçable sur l'état du fer chez les différentes catégories d'âge chez la population pédiatrique. Elle arrive à déceler les premiers stades de la carence en fer ce qui nous offre une alternative efficace facile et fiable pour diagnostiquer et dépister cette pathologie.

- **Suivi et réponse au traitement:**

En connaissance des conséquences néfastes et irréversibles sur la croissance, le développement cognitif et immunitaire de la carence en fer chez l'enfant que, Le traitement revêt une importance particulière car l'anémie ferriprive. Le traitement consiste en une supplémentation en fer, par voie orale ou parentérale, selon la gravité de la carence et la tolérance du patient. L'enjeu du praticien est de traiter rapidement et efficacement.

Dans cette intention, le suivi de la réponse thérapeutique est primordial pour juger de l'efficacité du traitement et de moduler rapidement la stratégie en cas d'échec ou d'insuffisance de la supplémentation ou au contraire une surcharge en fer qui peut être toxique. Ces conséquences peuvent être médicales (morbi-mortalité), médico-légales ou économiques(162).

Comme solution, la CHr peut être utilisée comme indicateur précoce de réponse au traitement selon plusieurs études(160). L'une d'elles s'est particulièrement investie dans ce sujet. les résultats prouvent que la CHr est un prédicteur précoce et précis de la réponse à la thérapie par voie orale et que les pédiatres pourraient tirer parti de la teneur en hémoglobine des réticulocytes à la fois au moment du diagnostic et lors du suivi de l'anémie ferriprive pour évaluer la réponse érythropoïétique précoce à la supplémentation en fer (163). En parallèle, une étude prouve que la CHr en association avec le taux des réticulocytes pourraient détecter rapidement les répondeurs et les non répondeurs à la thérapie au fer par voie orale. Cela va permettre en cas de non réponse au traitement oral, de passer à la supplémentation en fer

parentéral ou à la transfusion dans le plus bref délai(164). En complément, une étude qui a analysé des nouveaux nés prématurés dont on a administré de l'érythropoïétine humaine recombinante dans le cadre de la prévention de l'anémie des prématurés, et on a utilisé la CHr pour apprécier son efficacité. Les constatations estiment que la surveillance de la CHr en association avec le taux des réticulocytes et des globules rouges permet d'éviter les prélèvements sanguins pendant l'évaluation périodique des paramètres sériques du bilan martial et donc de limiter le recours aux méthodes de transfusion(165). Il est donc logique d'intégrer la CHr dans les outils de diagnostic et de suivi dans la pratique médicale pour bénéficier d'un rendu meilleur.

2.2. L'anémie des maladies chroniques:

La détection et la classification diagnostique de la limitation de l'érythropoïèse due au défaut de fer peut représenter un défi pour le praticien. Historiquement, le diagnostic de l'anémie ferriprive était considéré comme facile, en se basant sur les marqueurs biochimiques classiques tels que le fer sérique, la saturation en fer et la ferritine du laboratoire de chimie. Dans le cas de l'anémie des maladies chroniques, le diagnostic est un processus d'exclusion qui élimine une carence absolue en fer et d'autres causes possibles connues d'anémie. Cependant, les avancées de la recherche scientifique ont permis une compréhension plus approfondie des mécanismes physiologiques et physiopathologiques de l'anémie, et plusieurs nouveaux indicateurs ont aidé à résoudre plusieurs énigmes liées au diagnostic de l'anémie en présence d'autres conditions pouvant affecter les marqueurs de diagnostic habituels (166).

La distinction entre une anémie inflammatoire (AI) et une anémie mixte inflammatoire et carencielle en fer est très délicate. En conditions inflammatoires, il peut être contrariant d'évaluer la carence en fer en utilisant les techniques classiques telles que la mesure de la ferritine, sauf si les valeurs sont extrêmes soit très élevées ou très faibles (une carence en fer est suggérée si la ferritine est inférieure à 100 ng/mL, et l'absence de carence en fer si la ferritine est supérieure à 800 ng/mL). Les autres indicateurs tels que l'hepcidine et la protoporphyrine zinc sont peu disponibles et restreints, tandis que la mesure du récepteur soluble de la transferrine est coûteuse(102).

Bien que l'AI soit souvent rencontrée chez les patients atteints de troubles inflammatoires

chroniques tels que le cancer, les maladies rénales chroniques, les maladies inflammatoires de l'intestin et les infections, elle peut avoir des répercussions négatives sur l'issue de la maladie et la qualité de vie des patients. La physiopathologie de l'AI est complexe et multifactorielle, et elle est marquée par une diminution du fer sérique inflammatoire même en présence de réserves de fer suffisantes(167).

La présence d'une inflammation chronique stimule la production excessive de cytokines inflammatoires par les cellules T et les macrophages, ce qui génère une anémie chez les patients atteints de maladies chroniques. La physiopathologie de cette anémie multifactorielle engage une ample diversité de cytokines, qui interviennent depuis l'inhibition de la production d'EPO et des progéniteurs érythroïdes jusqu'à la perturbation de la libération de fer. L'IL-6 enclenche la production d'hepcidine, ce qui engendre une diminution d'apport de fer dans le sang. De plus, l'IL-1, l'IFN- γ et le TNF- α empêchent la production d'érythropoïétine rénale, ce qui entrave la production d'érythrocytes dans la moelle osseuse(6).

Tout de même, on a constaté que chez 20% des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques, l'érythropoïèse est limitée par un déficit en fer fonctionnel, qui correspond à un déséquilibre entre les besoins en fer de la moelle érythroïde et la quantité réelle de fer disponible. Ce déficit conduit à un défaut l'érythropoïèse par la baisse de la production d'hémoglobine dans les globules rouges, causant ainsi une anémie microcytaire hypochrome(168).

Dans le but du diagnostic d'une réelle carence en fer associée à l'inflammation, plusieurs paramètres ont été proposés. Actuellement avec les avancés technologiques, La dernière génération d'analyseurs hématologiques génère des paramètres et des indices qui s'ajoutent à ceux de l'hémogramme standard. En particulier, la numération automatisée des réticulocytes et les indices spécifiques aux réticulocytes (teneur en hémoglobine) permettent d'évaluer le statut en fer de cette population érythrocytaire transitoire et d'obtenir ainsi une estimation de l'érythropoïèse(88,123). La CHr est approuvée à la fois aux États-Unis et en Europe en tant que marqueur de la carence en fer fonctionnelle, avec un seuil diagnostique de 29 pg (169). Un algorithme intégrant la teneur en hémoglobine des réticulocytes permet de différencier l'anémie

causée par les maladies inflammatoires de la carence en fer et d'autres types d'anémies, avec une conduite à suivre clairement établie (voir annexe 2).

Théoriquement, la concentration de la CHr n'est pas affectée par l'inflammation, la malignité ou l'anémie de maladie chronique et seraient donc préférables en tant que biomarqueurs de l'état en fer(151). Reste à voir si ce nouveau marqueur sera apte à faire ses preuves en présence des conditions des maladies inflammatoires chroniques.

2.2.1. Anémie des maladies rénales chroniques:

- Diagnostic de l'anémie des maladies rénales chroniques:

L'anémie est une complication classique de la maladie rénale chronique (MRC). Sa prévalence augmente avec la sévérité de la maladie. Elle s'associe à une augmentation du risque de décès et une altération de la qualité de vie des patients. Les principales causes de l'anémie de la MRC sont la diminution de la production d'EPO par les reins et la carence en fer(170).

Le fer est principalement apporté par l'alimentation, mais chez les patients atteints de maladies rénales chroniques, en particulier d'insuffisance rénale, la dénutrition chronique, maintenant appelée "déplétion protéino-énergétique associée", est fréquente. Elle résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires, notamment musculaires, qui ont des conséquences fonctionnelles délétères. Le manque de nutriments est principalement dû à une faible consommation de calories et de protéines, qui est souvent amplifiée par une augmentation de la dégradation des muscles. D'autres facteurs tels qu'une alimentation inadéquate, la polymédication, les complications cardiovasculaires, les complications infectieuses et inflammatoires, ainsi que des facteurs socio-psychologiques peuvent également contribuer à la perte d'appétit chez les patients(171,172). Pour évaluer avec précision l'étiologie responsable de cette anémie et sans que les facteurs d'inflammation affectent sur les résultats biologiques des marqueurs diagnostiques, la CHr prouve son efficacité selon plusieurs études.

L'utilité de la CHr a été signalée pour identifier la carence en fer fonctionnelle initiale, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC). Étant donné que lors des syndromes inflammatoires, on observe une carence martiale dite fonctionnelle qui est

défini par des réserves en fer normales (ferritinémie normale ou augmentée), mais la disponibilité du fer est affectée (fer sérique et coefficient de saturation de la transferrine diminués). Cela se traduit à l'hémogramme par une anémie normocytaire ou microcytaire arégénérative(173).

Selon une étude qui a eu comme finalité de déterminer la sensibilité de la CHr dans le diagnostic de la carence fonctionnelle en fer chez les patients atteints de la MRC. Les résultats ont démontré que la CHr, comparée aux marqueurs hématologiques et biochimiques conventionnels couramment utilisés pour diagnostiquer une carence en fer, présentait une corrélation bonne et acceptable(10). Ces constats sont renforcés par une étude récente dont les résultats confirment le lien entre la CHr et la ST. Il a été démontré qu'elle pouvait être utilisée comme indicateur auxiliaire pour évaluer l'anémie ferriprive(174). Ces renseignements valident l'approche diagnostique que ce marqueur peut nous offrir. Cette voie nous accorde un avantage majeur.

Tandis que ces dernières études déclarent que la CHr a presque la même signification diagnostique, d'autres études confirment que ce marqueur accorde plus de sensibilité et spécificité dans le diagnostic de l'anémie chez les patients ayant comme condition physique une IRC. Une étude confirme la véracité de cette affirmation, il s'agit bien d'une étude prospective et observationnelle, sur des patients diagnostiqués comme souffrant d'IRC et d'anémie qui s'est investie à vérifier cette théorie en utilisant RET-He. Les données issues de cette recherche ont révélé que la sensibilité et la spécificité du Ret-He pour le diagnostic de l'anémie due à une diminution du fer disponible (anémie par carence en fer ou carence en fer fonctionnelle) étaient les plus élevées, à savoir 80 % et 50 % respectivement, pour une valeur seuil de 27,2 pg(175). La conclusion tirée de cette étude est que Le Ret-He est le marqueur le plus sensible pour diagnostiquer la carence en fer et la carence en fer fonctionnelle chez les patients atteints d'IRC sans être influencé par l'inflammation. En supplément, une étude confirme ces constats et admet que la CHr peut être attribuée comme un test de dépistage rapide, efficace et peu coûteux du statut en fer chez les patients en dialyse(176).

Bien que les résultats aient été satisfaisants, il reste à déterminer l'état des réserves en fer, du fer circulant et des taux d'érythropoïétine. Il est crucial de considérer ces données afin de poser

un diagnostic et traiter la cause l'anémie chez les patients atteints d'IRC. Les niveaux de ferritine peuvent être faussement élevés chez les patients atteints d'IRC en raison de la réaction inflammatoire associée à cette condition. De même, la transferrine peut être faussement diminuée, la CTFF et le ST peuvent être faussement normaux en raison d'une maladie chronique. On ne peut donc pas s'y fier. Les analyses fiables dans ces conditions, tels que l'EPO sérique, les taux d'hepcidine et la coloration de Perl de la moelle osseuse, sont coûteux et inaccessibles en routine(175). On cherche à savoir si biomarqueur CHr ou RET-he sont en mesure de se substituer aux autres marqueurs.

Dans ce cadre, les résultats d'un travail qui a combiné 2 marqueurs dont la CHr comparés avec ceux de l'analyse de la MO qui est considérée comme gold standard, ont été remarquables. Ils démontrent que les patients avec CM et AMC ont été efficacement différenciés en utilisant le %HYPOm et la CHr. Les niveaux élevés de %HYPOm et des faibles taux de CHr ne sont pas exclusivement liés à une carence en fer totale, mais également à une disponibilité réduite en fer pour la formation de globules rouges(177).

En complément, le Ret-He a démontré sa supériorité par rapport à la ferritine et au TSAT dans l'évaluation du statut en fer aussi chez une population d'enfants anémiques en dialyse chronique. Ces constatations sont concrétisées par les résultats de l'étude qui démontrent que le RET-He a la meilleure sensibilité et spécificité pour le diagnostic d'anémie par carence martiale absolue et d'anémie par carence martiale fonctionnelle. À cela s'ajoute un avantage précieux qui est la fourchette de référence qui est la même rapportée dans les études sur les adultes(178).

Donc on peut déduire d'après ces études que le dosage de la teneur en hémoglobine des réticulocytes peut être un très bon prédicteur de la carence en fer fonctionnelle et arrive à dépister plus rapidement la CF lors d'une analyse sanguine de routine avec un faible coût supplémentaire. Également, cette mesure n'est pas influencée par le processus inflammatoire qui existe au cours de l'IRC. Elle nous aide à différencier une carence en fer d'une anémie des maladies chroniques qui représente une problématique dans la prise en charge des patients souffrant d'une maladie rénale chronique.

- **le suivi et la réponse thérapeutique de l'anémie des maladies rénales chroniques:**

Suite à la mise à disposition des agents stimulant l'érythropoïèse au marché, la prise en charge de l'anémie de l'IRC s'est renforcée. Selon les recommandations européennes de bonnes pratiques cliniques, ces agents doivent être combinés avec une supplémentation en fer et des mesures diététiques dès que le taux d'Hb est inférieur à la valeur cible de 11 g/dL. L'utilisation des agents stimulant l'érythropoïèse (fréquence des injections, voies d'administration, doses et ajustements) a évolué avec les recommandations afin de maintenir les taux d'hémoglobine dans les cibles préconisées. Néanmoins, la carence martiale reste peu traitée : seuls 12 % des patients bénéficient d'une prescription de fer par voie orale ou intraveineuse. Le dépistage et la prise en charge précoce sont indispensables et devraient être systématiques(172,179–182).

Compte tenu des avancées de la teneur en hémoglobine des réticulocytes dans le diagnostic de cette anémie, Il est envisagé que cette méthode sera efficace pour assurer un suivi approprié en nous renseignant sur la réponse au traitement. Son potentiel sera démontré par plusieurs études qui adhèrent à cette hypothèse.

Plusieurs études confirment que le dosage de la teneur en hémoglobine des réticulocytes est un outil qualifié pour le diagnostic de la carence en fer, à cela s'ajoute un privilège en matière de prédiction précoce de la réponse à la supplémentation en fer intraveineuse dans le suivi des patients sous érythropoïétine recombinante humaine(EPO rh) et sous traitement par fer IV chez les patients en hémodialyse (183,184). Une étude a eu comme vision d'évaluer la capacité de la CHr d'examiner l'état en fer chez les patients en hémodialyse. L'expérience a prouvé qu'avec une CHr <26pg au départ a prédit la carence en fer avec une sensibilité de 100%, une spécificité

de 80%. Le taux de ferritine sérique, la saturation en transferrine et le pourcentage de globules rouges hypochromes étaient tous moins précis. Le temps de correction de la carence en fer au niveau des réticulocytes a été estimé dans les 48 heures. Nous concluons qu'une CHr < 26 pg est une mesure précise de l'état en fer chez les patients en hémodialyse. De plus, une valeur de CHr < CH indique le début aigu de la carence en fer, et qu'une seule dose d'infusion de fer intraveineux entraîne une correction de la carence en fer au niveau des réticulocytes dans les 48 heures(185). En plus une valeur seuil du Ret-He de 30,6 pg est un meilleur prédicteur de la réponse à un traitement intraveineux de fer par rapport aux valeurs de ferritine sérique ou de saturation en transferrine de base chez les patients atteints de MRC en hémodialyse(186).

Chez les patients hémodialysés, une des préoccupations les plus délicates est de distinguer une carence en fer et un sous dosage de l'EPOrh comme causes concurrentes d'anémie. Une étude vient pour résoudre cette énigme en concluant que les corrélations de Ret-He avec Hb, EPOrh et TSAT soutiennent notre hypothèse. En plus de la détection précoce à la réponse au traitement, cette étude confirme l'utilité du RET-He dans la différenciation d'une carence en fer et un traitement insuffisant par l'EPO rh(178). C'est un atout précieux dans le suivi de la prise en charge des patients qui va améliorer la qualité de vie de nos patients.

Ajouté à cela, en comparant la CHr avec les indices actuellement utilisés pour évaluer la suffisance en fer chez les patients hémodialysés (HD) traités par EPOr, une étude a démontré que chez les patients hémodialysés stables traités avec EPO rh, la CHr est corrélée de manière constante avec les mesures traditionnelles de suffisance en fer, et qu'une augmentation de CHr prédit une réponse érythropoïétique. Une CHr inférieur à 28 pg prédit une réponse des réticulocytes à l'administration de fer dextran de manière plus précise que les mesures traditionnelles de suffisance en fer. Ainsi, la CHr peut être un marqueur plus sensible de la carence en fer fonctionnelle chez les patients hémodialysés traités avec EPOrh, en particulier chez ceux présentant des paramètres de fer conventionnels normaux. L'absence d'une augmentation ou d'une diminution des taux d'hémoglobine des réticulocytes indique un non-répondeur à l'EPO rh ou une CF fonctionnelle. La CHr est simple à réaliser et moins coûteuse que les mesures de fer conventionnelles. De plus, l'utilisation des indices de réticulocytes peut aider à identifier les patients présentant une véritable résistance à l'érythropoïétine(168,187).

On peut conclure que la teneur en hémoglobine des réticulocytes est un test doué dans le suivi d'une manière plus sensible et spécifique de la réponse thérapeutique par le fer et EPOrh chez les patients atteints de maladies rénales chroniques. En sus de la permanence de la CHr ou le RET-He dans le diagnostic des carences fonctionnelles, ce paramètre est un expert dans la prédiction de la réponse à l'administration de fer intraveineux. En adaptant cette stratégie, et avec une utilisation plus étayée de fer IV et de l'EPOrh, nous nous efforçons d'augmenter notre performance auprès des patients. Pour une prise en charge meilleure en réduisant les complications et en améliorant leur qualité de vie.

2.2.2. Anémie dans les maladies inflammatoires chroniques (MICI) de l'intestin :

- Diagnostic de l'anémie dans les MICI et distinction avec la carence en fer:

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales(MICI)qui se caractérisent par une inflammation de la muqueuse de l'intestin, pouvant affecter différentes parties du tractus intestinal. Elles regroupent la maladie de Crohn, la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH), les colites indéterminées et les colites microscopiques. Ce sont des entéropathies inflammatoires évoluant par poussées, l'étiologie reste toujours inconnue et qui comporte des facteurs génétiques et environnementaux. Leur fréquence augmente partout dans le monde; le risque dans la population générale est estimé à 1/500 (188,189).

L'anémie est l'une des complications les plus fréquentes des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Environ 2/3 des patients MICI ont une anémie au moment du diagnostic de leur maladie. Chez 1/3 de ces patients, cette anémie est persistante ou récurrente, et ce quel que soit leur statut inflammatoire(190). Cette affection occasionne des incidences qui affectent aussi bien le pronostic fonctionnel que vital. Parmi ces conséquences qui ont été confirmées dans de nombreuses pathologies chroniques, on retrouve la mortalité, les hospitalisations, l'insuffisance cardiaque et le déclin cognitif. La correction de cette anémie permet l'amélioration de la survie, de la qualité de vie et des capacités cognitives. La prise en charge de cette pathologie connexe fréquente est donc un enjeu évident de la prise en charge globale des patients(191).

Pour les patients atteints de MICI, les mécanismes de l'anémie sont multiples et regroupent la carence en fer, inflammation, mixte, carence en vitamines B12 et/ou folates et la toxicité médicamenteuse. On peut expliquer la mauvaise absorption de la vitamine B12 et de l'acide folique par les restrictions alimentaires, une altération de l'absorption iléale, une prolifération bactérienne et une réduction du temps de transit intestinal. Enfin, l'anémie peut résulter de la toxicité des médicaments contre les MICI, notamment la suppression de la moelle osseuse par les thiopurines, la réduction de l'absorption des folates par la sulfasalazine, la prévention de la synthèse des folates induisant l'aplasie ou l'hémolyse par le méthotrexate. Ces causes restent dominées par l'inflammation et la carence martiale absolue (190–192).

Cette anémie accompagnant les patients MICI est généralement secondaire à une carence en fer absolue ou fonctionnelle. La carence en fer fonctionnelle est définie comme un état où le taux de fer présent dans le corps est insuffisant pour répondre aux besoins physiologiques normaux. Donc il n'y a pas suffisamment de fer disponible pour l'incorporation dans les précurseurs érythroïdes malgré des réserves corporelles de fer normales ou augmentées. Chez les patients présentant une carence en fer absolue, le fer est stocké dans la moelle osseuse alors que d'autres parties du système monocyte-macrophage dans le foie et la rate sont épuisées, rendant le fer indisponible pour des taux normaux ou augmentés d'érythropoïèse. Cela peut se produire en raison d'une faible consommation de fer dans l'alimentation, d'une réduction de l'absorption du fer et/ou d'une perte de sang accrue(193).

Il demeure difficile de poser un diagnostic précis quant au type spécifique d'anémie et de déterminer le degré de carence en fer et d'inflammation chez chaque patient. Il est impératif de résoudre cette problématique afin de décider de la meilleure prise en charge de la maladie en fonction des besoins réels en fer de chaque individu.

Dans le contexte inflammatoire, la ferritine est présente à des concentrations plus élevées en tant que réactif de phase aiguë. Par conséquent, les résultats ne peuvent pas être considérés comme fiables. Les lignes directrices pour les MICI considèrent que des taux de ferritine allant jusqu'à 100 g/L sont compatibles avec une carence en fer en présence d'une inflammation. En conséquence, une anémie ferriprive (AF) est probable si la ferritine est <30 g/L et une AMC peut être diagnostiquée lorsque la ferritine est >100 g/L, tandis que les niveaux de ferritine entre

ces valeurs sont probablement dus à une combinaison des deux types d'anémie(88,193).

Dans ce sens l'étude suivante s'applique à prouver l'utilité potentielle de la teneur moyenne en hémoglobine réticulocytaire dans l'évaluation de l'état de l'érythropoïèse dans les MICI. En utilisant une MCHr <30,3 pg comme critère, on a pu diagnostiquer une érythropoïèse limitée par le fer chez 70,6 % des patients ; en revanche, lorsque la ferritine <30 g/L était le critère, nous n'avons pas pu établir une érythropoïèse limitée par le fer que chez 47,8 % des patients. Suivant ces constatations, cette meme etude a proposé un algorithme visant la discrimination de l'anémie par carence en fer de l'anémie de la maladie chronique, incluant la teneur en hémoglobine des réticulocytes en tant que marqueur fiable de la carence en fer fonctionnelle(88).

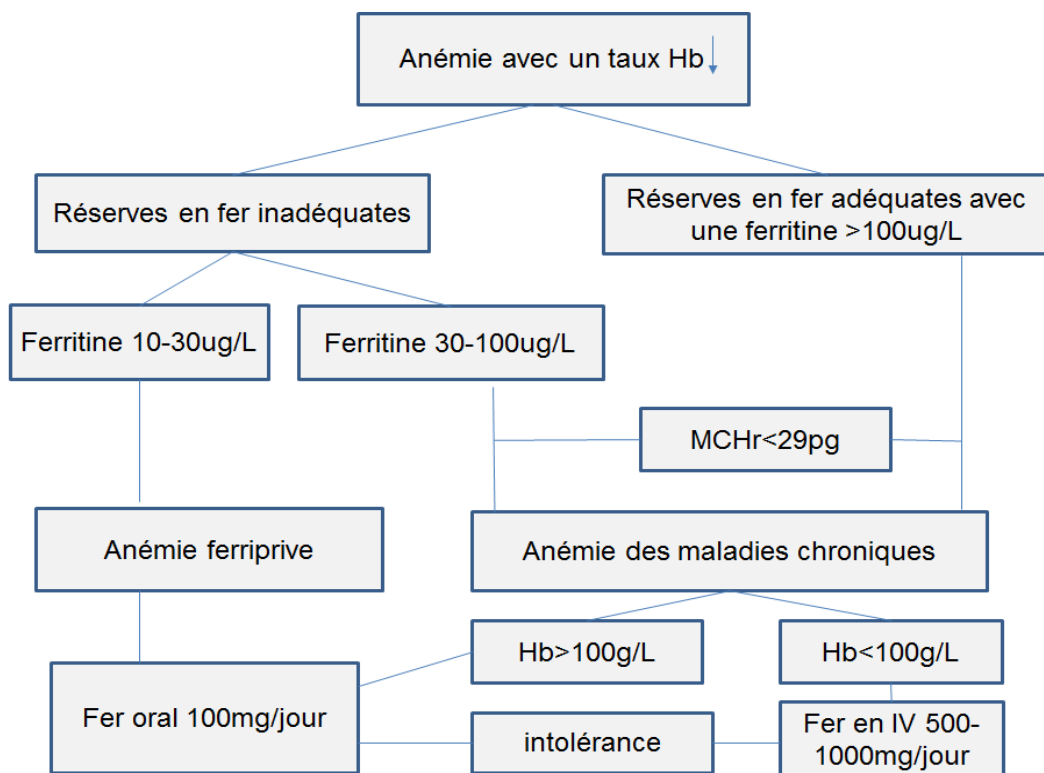


Figure 10 : (88): Algorithme pour la discrimination de l'anémie par carence en fer de l'anémie de la maladie chronique, incluant la teneur en hémoglobine des réticulocytes en tant que marqueur fiable de la carence en fer fonctionnelle.

Cet algorithme utilisant la CHr permet d'une part de faire le diagnostic positif et le diagnostic différentiel, d'autre part il permet de guider notre prise en charge thérapeutique avec une identification rapide et précise des patients susceptibles de bénéficier d'une thérapie au fer. Il

est donc possible de conclure que les résultats obtenus permettent un diagnostic satisfaisant de la carence en fer, de l'anémie des maladies chroniques et la conduite à tenir devant chaque situation . La CHr demeure une référence de réussite en ce qui concerne la carence en fer malgré les conditions qui interagissent et rendent la tâche difficile pour le praticien. Cela se manifeste encore une fois dans une étude qui avait comme but d'évaluer le rôle de la CHr dans le diagnostic de l'anémie chez les patients atteints de rectocolite hémorragique. l'aboutissement de ce travail consolide celui de la dernière étude et certifie que la CHr a une excellente performance dans la prédiction de l'anémie ferriprive et a été le test le plus performant dans la prédiction de l'anémie ferriprive(194). En plus de son excellence dans le diagnostic précis de l'anémie, il est certifié par une étude que le Ret-He est le meilleur en terme de l'évaluation rapide et au court terme de l'apport en fer pour l'érythropoïèse chez les MICI(195).

Ces preuves nous ramènent vers une conséquence logique qui est la réelle contribution de ce nouveau marqueur dans le diagnostic de la carence en fer non influencée par l'inflammation la ou les autres marqueurs manquent de sensibilité et de spécificité.

- Suivi et réponse au traitement de l'anémie des MICI:

L'AI au cours des MICI est une complication fréquente. Elle peut aggraver le pronostic de la maladie. Le contrôle de l'inflammation reste le pivot du traitement mais souvent insuffisant. Dans ce cas, un traitement par érythropoïétine peut être utilisé associé ou non au fer intraveineux(190,196). Le suivi régulier de la CHr contribue également dans le suivi et la surveillance de la réponse au traitement de l'anémie chez les patients atteints de MICI, en permettant une évaluation plus précise de la disponibilité en fer et de la production de globules rouges(197,198). Ces perspectives sont vérifiées par une étude qui propose la CHr comme un des nouveaux indices du métabolisme du fer qui peuvent aider à améliorer l'évaluation de l'état en fer chez les patients atteints de MICI(199).

En conclusion, il ne fait aucun doute que le suivi et la surveillance du traitement de l'anémie chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) sont essentiels pour améliorer leur qualité de vie et réduire les complications. Ainsi la teneur en hémoglobine des réticulocytes vient pour résoudre ces difficultés en offrant un écho plus précis et en temps opportun de l'efficacité du traitement de l'anémie chez les patients atteints de MICI, ce qui peut

améliorer la qualité de vie et réduire les complications de cette pathologie complexe.

2.2.3. Anémie des maladies inflammatoires rhumatologiques:

On attribue le caractère pathologie inflammatoire, lorsqu'on fait référence à un groupe de maladies dont l'inflammation est identifiable cliniquement ou par les examens biologiques. En rhumatologie, on retrouve les maladies qui peuvent entraîner une inflammation de la membrane synoviale, des muscles, des enthèses et des vaisseaux. Étant donné que l'inflammation est considérée comme indicateur qui reflète l'activité de la maladie et pronostic du patient, lors du suivi de ces affections, les cliniciens se réfèrent aux outils biologiques pour déceler l'inflammation, évaluer les fluctuations, explorer avec rigueur les atteintes viscérales et des marqueurs spécifiques de l'étiologie et/ou de l'évolution(200).

L'anémie rhumatoïde est un exemple typique de l'anémie des maladies chroniques. Elle s'oppose aux autres anémies, dont les anémies ferriprives ou iatrogènes. Le profil hématologique qu'on peut observer est : anémie normochrome, normocytaire, ou moins souvent microcytaire, arégénérative avec thrombocytose, transferrinémie normale ou diminuée, coefficient de saturation de la transferrine abaissé, ferritinémie normale ou élevée, taux du récepteur soluble de la transferrine (sTfR) non augmenté (contrairement à l'anémie par carence martiale), rapport sTfR/logarithme de la ferritine < 1 (201). On peut donc conclure qu'il est difficile de poser un diagnostic précis étant donné que les paramètres mentionnés précédemment peuvent varier. Ainsi, une combinaison de preuves et d'arguments est nécessaire pour parvenir à un diagnostic, ce qui rend la démarche longue, coûteuse et complexe sans autant différencier entre son origine inflammatoire ou carencielle ou mixte.

Le challenge confronté dans cette situation est qu'en considérant que l'origine de cette anémie est ferriprive, la supplémentation en fer sera la prochaine étape. Si jamais on s'est trompé de diagnostic cette supplémentation devient nuisible. Ainsi, nous sommes confrontés à une situation très critique où il est nécessaire de peser les bénéfices et les risques. Pour une décision diagnostique plus minutieuse et une décision thérapeutique convenable, des études ont pris d'autres alternatives diagnostiques en visant les cellules jeunes réticulocytaires qui nous offrent un reflet de l'état réel sans être modifiées par les conditions pathologiques et inflammatoires.

Dans cette direction, l'étude suivante a essayé d'examiner la valeur du taux d'hémoglobine réticulocytaire (CHr) pour la détection d'une érythropoïèse déficiente en fer chez les patients ayant une maladie inflammatoire rhumatologique. Avec un seuil de 30,0 pg, une sensibilité de 85,7 % et une spécificité de 82,1 % ont été démontré pour diagnostiquer une carence en fer. Cette étude a certifié que La CHr est un paramètre solide dans la détection des carences en fer, absolues ou fonctionnelles, ce qui permet d'améliorer la prise en charge des patients anémiques en identifiant ceux qui bénéficieront d'une thérapie(202). Avec ces valeurs statistiques qui approuvent l'utilisation de ce nouveau marqueur dans la pratique médicale, et selon les résultats de plusieurs autres études(203,204), le médecin praticien se trouvera avec une vision plus lucide de l'origine de l'anémie de ses patients. Donc une meilleure prise en charge et une augmentation de la qualité de vie des patients.

Devant cette pathologie inflammatoire, on peut majoritairement constater la présence de l'anémie normochrome normocytaire. Si on adapte le raisonnement fondé sur la sensibilité la plus élevée de la CHr dans la détection de la carence en fer, on peut donc déduire l'hypothèse qu'une valeur normale de ce marqueur peut éliminer le diagnostic d'une carence en fer en cas d'anémie normochrome normocytaire. Suivant cette logique, une étude s'est acharnée à démontrer la véracité de l'élimination d'une anémie ferriprive en présence un taux d'hémoglobine réticulocytaire normal chez les patients présentant une anémie normochrome normocytaire. Cette enquête a conclu que la valeur prédictive négative globale est de 95,1 %. Ce résultat est jugé extrêmement satisfaisant. Ainsi, la mesure du taux d'hémoglobine réticulocytaire peut servir de marqueur utile pour exclure une carence en fer comme cause de l'anémie normochrome normocytaire(205). Ainsi cela signifie que la teneur en hémoglobine des réticulocytes permet d'établir un diagnostic positif de la carence en fer, et en cas de taux normal, elle exclut le diagnostic de carence en fer. En définitive, il est clair que ce marqueur révolutionnaire est véridique, avantageux et accessible en matière de diagnostic de l'anémie des maladies inflammatoires rhumatologiques.

2.2.4. Anémie des maladies néoplasiques :

- Diagnostic de l'anémie des maladies néoplasiques:

L'anémie est une complication fréquente du cancer, avec une incidence de 30 à 50 % dès le diagnostic initial. Plus de la moitié des patients souffrent d'anémie tout au long de leur maladie, indépendamment du traitement cytotoxique qui leur est prescrit. Les cellules cancéreuses et les cellules immunitaires qui s'installent dans le tissu tumoral produisent des cytokines pro-inflammatoires. Ces molécules ont des effets nuisibles sur la production de globules rouges, ce qui conduit à l'anémie chez les patients atteints de cancer. Cette situation est similaire à celle observée dans d'autres maladies chroniques. L'action des cytokines, qui régulent les réponses immunitaires et inflammatoires, est perturbée, ce qui affecte la production d'érythropoïétine. Cette situation conduit à une anémie inflammatoire en conséquence(206).

Par ailleurs, l'anémie peut également être causée par une carence en fer due à une hémorragie chronique, un manque de vitamines, une destruction accrue des globules rouges, une altération de la moelle osseuse suite à une toxicité directe des traitements cytotoxiques, ou encore une invasion tumorale de la moelle osseuse(207).

Comme il a été observé précédemment, l'anémie associée au cancer a une étiologie multifactorielle, qui peut inclure une suppression de la moelle osseuse due à la chimiothérapie, une insuffisance médullaire, une inflammation chronique ou une carence en fer. Pour se décider entre ces alternatives, une étude a essayé d'évaluer la valeur seuil de RET-He qui pourrait permettre une détection rapide de la carence en fer. Les résultats de l'analyse statistique ont montré que le RET-He peut être un marqueur utile pour exclure l'anémie ferriprive chez les patients atteints de cancer, avec une valeur seuil de 32 pg/cellule. Il est donc recommandé d'intégrer RET-He dans l'algorithme de diagnostic pour évaluer rapidement l'AF en tant que marqueur de substitution, avec une valeur seuil inférieure à 30,4 pg ayant une VPP de 76%. Cela permettra d'éviter les tests de biochimie du fer pour les patients atteints d'anémie ce qui sera plus économique pour le patient, surtout dans les contextes de soins de santé avec des ressources limitées(208). Ces résultats encourageants ont été consolidés par des essais cliniques supplémentaires qui prouvent qu'en utilisant un seuil de 32 pg, le RET-He a exclu la carence en fer avec une valeur prédictive négative (VPN) qui peut aller à 100 %. Ces résultats appuient

l'utilisation de RET-He dans l'évaluation de la carence en fer dans un contexte de soins oncologiques(209).

Tandis que ces données affirment que le RET-He permet uniquement d'écartier une carence en fer, une seconde étude a pu déterminer l'importance de la teneur en hémoglobine des réticulocytes dans le dépistage et le suivi de l'anémie chez une population pédiatrique touchée par la pathologie néoplasique. Les résultats ont rejeté les doutes et ils assurent que le RET-he peut être utilisé comme un indicateur fiable pour diagnostiquer l'anémie ferriprive chez les enfants atteints de cancer pendant le traitement de chimiothérapie (210). De façon correspondante, une des études les plus récentes conclut que le RET-He est un meilleur indicateur de l'anémie ferriprive que les autres méthodes conventionnelles en présence d'une pathologie néoplasique associée. Cette étude a également révélé une corrélation directe entre le RET-He et les réserves de fer de la moelle osseuse. Comme elle conseille qu'à l'avenir, il est préférable d'utiliser le RET-He comme prédicteur de l'anémie ferriprive, qui est sensible et spécifique à des seuils particuliers dans l'évaluation de routine de l'anémie ferriprive chez les patients atteints de cancer(211). En intégrant cette évaluation dans les algorithmes de diagnostic et les plans de soins, les professionnels de la santé peuvent améliorer les soins aux patients, optimiser le traitement de l'anémie et améliorer la qualité de vie. Ainsi, le contenu en hémoglobine des réticulocytes représente un outil précieux dans la lutte contre la carence en fer, offrant des perspectives prometteuses pour une prise en charge plus efficace de ce problème clinique.

- Suivi et réponse au traitement de l'anémie des maladies néoplasiques:

En extrapolant les résultats précédents, on peut avancer que le Ret He pourrait être utilisé comme outil facile et abordable pour l'évaluation et le suivi de l'anémie ferriprive chez patients souffrant d'une pathologie néoplasique. Cette déduction est proposée par une étude sur les enfants atteints de cancer pendant le traitement de chimiothérapie. Elle confirme que l'administration d'un traitement oral de fer chez les patients présentant un faible Ret-He peut être utile pour corriger l'anémie associée(210). En adaptant cette solution, on peut éviter la nécessité d'études de biochimie du fer chez les patients atteints d'anémie des maladies néoplasiques, accélérer le processus de correction de l'anémie par une thérapie au fer par voie

intraveineuse et réduire davantage la nécessité de prélèvements sanguins supplémentaires pouvant être délétères, tout en offrant une rentabilité au patient, surtout dans les contextes de soins de santé limités en coûts(208).

2.2.5. Anémie ferriprive au cours des infections:

Lorsque le corps humain est infecté par un microorganisme étranger, plusieurs mécanismes immunitaires sont déclenchés pour répondre à cette agression et pour éliminer l'envahisseur. Les cellules immunitaires produisent des cytokines et des chimiokines qui déclenchent l'inflammation afin d'améliorer la perméabilité vasculaire pour permettre aux cellules immunitaires d'infiltrer les tissus infectés. On peut constater que L'inflammation est un ensemble de mécanismes de protection par lesquels l'organisme se défend des agressions lors des infections et répare les tissus lésés(212). Il semble évident que l'infection fait partie des maladies inflammatoires. Il faut noter que parmi les facteurs de risque de l'anémie modérée à sévère dans les pays en voie de développement, on retrouve les infections(213). Cela s'explique par la production accrue de cytokines pro-inflammatoires peut entraîner une diminution de l'apport en fer dans le sang et donc une anémie ferriprive, ainsi qu'une augmentation de la production de réticulocytes immatures, ce qui peut contribuer à l'élévation de la ST. Cette ST qui réagit de manière excessive à l'inflammation, donc elle ne révèle pas correctement l'état du fer disponible pour l'érythropoïèse dans les maladies inflammatoires aiguës. Dans ce sens, une étude confirme que l'utilisation de la CHr est censée éviter ces inconvénients, fournissant un marqueur direct fiable de l'état du fer en phase d'infection aiguë(214). En incorporant la teneur en hémoglobine des réticulocytes dans les protocoles de diagnostic, les professionnels de la santé peuvent mieux évaluer l'état hématologique d'un patient et fournir un traitement approprié pour l'infection sous-jacente et l'anémie concomitante. Cela améliore les résultats cliniques et la qualité de vie des patients en assurant des soins appropriés et ciblés. Par conséquent, l'évaluation de la teneur en hémoglobine des réticulocytes est un outil important dans le diagnostic de l'anémie en présence d'infection, permettant une approche plus complète et individualisée des soins aux patients.

2.3. Anémie hémolytique:

L'hémolyse est définie par la diminution de la durée de vie des GR. Elle peut être intravasculaire ou intra-tissulaire (extravasculaire)(215). La destruction des GR est accélérée, ce qui entraîne une production accrue de réticulocytes pour répondre à la demande d'oxygène dans le corps. Le dosage de la lactico-déshydrogénase (LDH) est identifié comme marqueur quantitatif d'hémolyse au cours du suivi des anémies hémolytiques auto-immunes(216). Et puisque la teneur en hémoglobine des réticulocytes reflète la quantité d'hémoglobine produite par ces cellules immatures. Dans l'anémie hémolytique, il est cohérent que le taux des réticulocytes augmente pour compenser la perte(217). Par conséquent, la mesure de la teneur en hémoglobine des réticulocytes peut aider à confirmer le diagnostic d'anémie hémolytique et à évaluer la gravité de la maladie. Suivant cette perspective, un travail a mis en œuvre ses efforts pour évaluer avec précision l'état hématologique des patients atteints de drépanocytose. Le rendu affirme que l'utilisation du logarithme (Hb/RET-He), en comparaison avec la LDH, a été identifié comme le paramètre hématologique le plus discriminant pour évaluer l'hémolyse(218). Les résultats de ces analyses ouvrent de nouvelles perspectives de recherche car ce domaine n'a pas été exploré dans de nombreuses études.

2.4. Différenciation et sévérité du trait de la bêta-thalassémie :

Les anomalies dans la structure ou la production de l'hémoglobine causent les hémoglobinopathies, qui sont des affections génétiques. Dans leur forme la plus importante, ces pathologies peuvent être sévères et nécessitent un traitement intensif, ce qui affecte significativement la vie émotionnelle et communautaire des malades ainsi que de leur entourage(219). Les thalassémies représentent des anomalies héréditaires des hémoglobines quantitatives, causées par une perturbation de la synthèse des chaînes bêta ou alpha de la globine(220). La variante de la bêta-thalassémie connue sous le nom de trait thalassémique ou bêta-thalassémie mineure se manifeste chez les individus porteurs sains ou hétérozygotes. Bien qu'elle ne présente aucune ou peu de manifestations cliniques, elle est corrélée à des indicateurs biologiques extrêmement constants tels que la microcytose, la pseudopolyglobulie, l'hypochromie et une augmentation de la fraction A2 de l'hémoglobine(221).

Les causes les plus courantes d'anémie sont l'anémie par carence en fer (ACF) et le trait de thalassémie (TT)(222). En ce qui concerne les signes de l'anémie par carence en fer (IDA) et de la maladie β -thalassémique (β -TT) sont semblables, ce qui rend leur distinction fastidieuse et coûteuse. Plusieurs indices permettent de faire la distinction entre IDA et β -thalassémie. L'hémogramme est un test rapide, bon marché et accessible pour diagnostiquer l'anémie et est utilisé comme test primaire. Cependant, comme l'hémogramme ne peut pas totalement différencier entre l'ACF et β -thalassémie, des tests plus avancés sont requis. Ces tests ne sont pas disponibles dans les petits centres et nécessitent des équipements plus coûteux. De plus, il est essentiel de distinguer médicalement entre l'anémie et la β -thalassémie pour deux raisons. Tout d'abord, si un patient atteint de β -thalassémie est diagnostiqué avec ACF, le traitement recommandé par le médecin peut inclure une supplémentation inutile en fer. Ensuite, lorsque le patient atteint de β -thalassémie est diagnostiqué avec ACF, les enfants peuvent hériter de la β -thalassémie dans les mariages(223).

Pour trancher entre ces deux pathologies une étude a eu comme but d'évaluer l'efficacité de Ret-He pour distinguer les deux pathologies en question et de diagnostiquer une carence en fer chez les personnes atteintes de thalassémie dans une région où cette maladie est fréquente. Les résultats de cette étude ont démontré que la limite inférieure de $\leq 27,0$ pg était un indicateur de carence en fer. Étant donné que la thalassémie se manifeste également par une faible valeur de Ret-He, il est approprié de suspecter la présence de thalassémie chez un enfant présentant une faible valeur de Ret-He qui ne répond pas à un traitement au fer, en particulier en cas de numération normale de globules rouges. Par conséquent, il est recommandé de mener des examens complémentaires pour confirmer le diagnostic de thalassémie(224). Cela est confirmé par une étude similaire qui prouve que la CHr est utile pour différencier la carence en fer du trait thalassémique (225). Plusieurs algorithmes (voir annexe 2 et 3) utilisent l'évaluation de la teneur en hémoglobine des réticulocytes pour guider la prise en charge de l'anémie microcytaire et pour différencier l'anémie ferriprive des caractéristiques de la thalassémie, ainsi que pour traiter divers scénarios cliniques. Ces algorithmes proposent des pistes d'action basées sur les valeurs de teneur en hémoglobine des réticulocytes, permettant une approche ciblée de chaque situation. Cette approche spécifique permet de guider avec précision le diagnostic et la prise en charge des différents types d'anémies, améliorant ainsi la prise en charge globale des patients

atteints de ces maladies.

Dans le cadre de cette problématique, une étude s'est dévouée à Établir un nouvel indicateur dérivé de la teneur en hémoglobine réticulocytaire (Ret-He) et des indices de GR pour le dépistage de l'anémie ferriprive (AF) dans une région où la thalassémie est prévalente. Les observations ont mis en évidence après avoir établi et analysé diverses formules mathématiques, La formule dérivée de Ret-He était le meilleur prédicteur pour identifier la CF chez les participants. Des tests supplémentaires de cet indicateur chez des personnes ayant des résultats de dépistage de la thalassémie positifs ont révélé une performance plus élevée. Ainsi, les résultats indiquent que la formule dérivée de Ret-He pourrait être applicable pour le dépistage de la CF dans les régions où la thalassémie est prévalente(226).

En plus de la carence en fer, l'anémie sidérolastique congénitale(ASC) est aussi un diagnostic qu'on confond avec le trait de la thalassémie. Cependant, ces tests, y compris l'électrophorèse de l'hémoglobine (Hb), les mutations géniques et la coloration bleu de Prusse après l'aspiration de la moelle osseuse, sont relativement coûteux, longs et invasifs. Pour trouver des paramètres permettant de faciliter le diagnostic différentiel, une étude a analysé de manière rétrospective les indices sanguins courants des patients ayant le trait de thalassémie. Les résultats montrent que Le taux de l'équivalent d'hémoglobine réticulocytaire (Ret-He) élevé et la largeur de distribution des globules rouges (LDGR) faible étaient particulièrement marquants dans le trait de thalassémie. Dans l'ensemble, Ret-He et LDGR sont deux indices pratiques capables de différencier la thalassémie des deux autres anémies microcytaires, CSA et anémie ferriprive(227).

En se fondant sur ces données, il est évident que la CHr ou le RET-He sont considérés comme des indices fiables dans le diagnostic différentiel des microcytoses. À noter également qu'une étude a concentré ses investigations sur un potentiel éventuellement amélioré en comparant les valeurs de référence dynamiques de CHr et de la CHr attendu(CHr-a), qui sont proportionnelles aux variations de VGMr qui surviennent dans les micro- ou macrocytoses, avec les valeurs mesurées de CHr. Les analyses démontrent que la différence entre CHr mesuré et CHr-a (Δ CHr) est utile pour différencier les syndromes anémiques et, en particulier, la β -thalassémie par rapport à la sidéropénie présumée. Δ CHr peut également indiquer quand interrompre la

supplémentation en fer. Δ CHr permet d'obtenir un aperçu de l'érythropoïèse des sujets thalassémiques et sidéropéniques, mettant en évidence la production réduite d'hémoglobine et l'activité érythroïde inefficace dans ces conditions(228). On peut comprendre que la CHr nous offre plusieurs applications cliniques utiles dans le diagnostic positif et différentiel des anémies microcytaires. Comme elle peut apporter une aide capitale dans le suivi des traitements attribués.

Quant aux génotypes du trait de la thalassémie, il est clairement établi qu'il existe une différence d'un patient à un autre. Reste à savoir si cette différence est corrélée avec la sévérité de l'anémie chez ces patients. Selon cette logique, une étude a utilisé la mesure de la CHr et la sTfR pour prouver ces énoncés. Les résultats montrent pour la première fois que les paramètres la sTfR et la CHr sont utiles pour évaluer la gravité relative des différents génotypes dans la bêta-thalassémie hétérozygote(120).

Le Maroc est une région particulièrement touchée par les troubles de l'hémoglobine, en raison de sa localisation géographique et de la diversité ethnique de sa population(229). Le dépistage de ces maladies revêt une importance cruciale pour assurer un traitement adéquat et prévenir les maladies héréditaires, dont la consanguinité est une cause fréquente. À cet égard, l'utilisation de l'hémoglobine réticulocytaire s'avère être un outil diagnostique efficace pour identifier les différents types d'anémies.

IV. Les limites du dosage de la teneur en hémoglobine des réticulocytes dans le diagnostic et le suivi des anémies:

D'après les données du chapitre précédent, il n'y a pas le moindre doute que la teneur en hémoglobine des réticulocytes est un indicateur important de la production de globules rouges et peut être utilisée pour diagnostiquer et suivre les anémies.

Cependant, on a pu repérer quelques frontières où ce dosage n'est pas convenable et confronte des difficultés. Ces limites sont expliquées par la variabilité de la production de globules rouges et de la maturation des réticulocytes, ainsi que la présence de pathologies qui peuvent altérer la production et la survie des globules rouges. De plus, les méthodes de mesure de la teneur en hémoglobine des réticulocytes peuvent varier d'un laboratoire à l'autre, ce qui peut entraîner des résultats différents.

1. Limites liées à la méthode de mesure:

Grâce aux progrès technologiques, on est passé de la numération manuelle des réticulocytes à un comptage automatisé avec une meilleure précision et reproductibilité que le comptage manuel. Par le biais de la technique de la cytométrie de flux, de nouveaux paramètres plus spécifiques tels que la teneur en hémoglobine des réticulocytes ont été découverts. La méthode de dosage de ce dernier repose sur la coloration des cellules sanguines avec un colorant spécifique, comme le bleu de crésyl brillant ou le colorant fluorescent thiazole orange. Ces colorants se lient à l'ARN des réticulocytes et à l'hémoglobine. Après une sphérisation isovolumétrique des cellules. Un cytogramme des cellules de la lignée rouge est obtenu en mesurant la lumière diffusée par un faisceau de lumière laser monochromatique sur ces échantillons prétraités par cytométrie de flux permettant ainsi de mesurer la teneur en hémoglobine des réticulocytes. Cette méthode peut être effectuée à l'aide d'un microscope et d'un analyseur de cellules automatisé. Une fois colorés, les réticulocytes sont organisés en fonction de leur teneur en hémoglobine et classés en plusieurs groupes, tels que les réticulocytes riches en hémoglobine (réticulocytes matures) et les réticulocytes pauvres en hémoglobine (réticulocytes immatures). La proportion de ces différents types de réticulocytes peut fournir des informations sur la production de globules rouges et sur la gravité de l'anémie. Suites à ces

données, on parvient à mieux déchiffrer l'activité érythropoïétique au sein de la moelle osseuse. De là, on peut tirer plusieurs informations pouvant servir les praticiens dans leurs conduites diagnostiques et thérapeutiques(6,89,137,230–232).

Par ailleurs, des conditions strictes sont exigées pour que les dosages restent fiables. Puisqu'on a constaté que le Ret-He peut être influencé par la température de stockage. Les variations qui ont été rapportées, sont essentiellement dues à la diminution de la résistance membranaire et à l'augmentation de la perméabilité des cellules aux petites molécules soluté lors du stockage in vitro, ce qui induit un gonflement des érythrocytes de manière dépendante du temps et de la température. D'où l'intérêt de respecter des règles précises(230,233). En dépit de ces difficultés, une étude certifie que malgré ces variations minimales qu'on peut observer au fil du temps pour le stockage à température ambiante ou à 4 °C, les valeurs de la fourchette normale des paramètres de la teneur en hémoglobine des réticulocytes et des globules rouges se superposent entre le RET-He et la CHr(97). Néanmoins, Nous sommes désormais confrontés à une nouvelle épreuve, Les compagnies qui ont élaboré ce paramètre adhèrent à des méthodes de dosage non identiques. Ce qui engendre des résultats influencés par différents facteurs, tels que les colorants utilisés et les conditions de coloration. Les répercussions peuvent être extrêmes et empêcher les cliniciens d'avoir une vision standardisée et identique avec un manque d'interchangeabilité entre les valeurs. La problématique se pose toujours sur l'absence d'intervalle de référence exacte pour les dosages apportés par les études de cytométrie en flux des réticulocytes(94,234). De plus, on se retrouve face à un obstacle commercial qui est la disponibilité des marqueurs qui reste restreinte à leurs propre marque d'analyseurs hématologiques par exemple la CHr est uniquement dosée par les automates siemens et le Ret-He par ceux de sysmex. ce qui limite considérablement l'accès à ce dosage et à ses gains (235).

Toutes ces difficultés peuvent être surmontées en respectant les conditions spécifiques de dosage, en précisant des marges de références uniformes et ouvrant l'accès au dosage de la teneur en hémoglobine des réticulocytes par les autres analyseurs hématologiques.

2. Limites liées à la pathologie:

Il est avéré que la teneur en hémoglobine des réticulocytes peut être influencée par diverses situations pathologiques. Tandis que les études préalablement citées confirment que la CHr reste intacte devant le processus inflammatoire et reflète l'état de fer sans être influencée par l'inflammation. Une étude déclare le contraire, suivant ses résultats, en expliquant que tous les biomarqueurs du fer, y compris la CHr, étaient affectés par l'inflammation et doivent être ajustés(236). Mais cela reste à confirmer surtout que les études qui prouvent l'efficacité de la CHr dans les conditions inflammatoires sont plus nombreuses et plus convaincantes.

Ajoutons à cela, on a remarqué que la CHr est souvent faussement faible chez les patients atteints de thalassémie et des hémoglobinopathies avec anémie microcytaire, même s'ils ont des réserves de fer adéquates. Cela s'explique par la diminution du volume cellulaire moyen en présence de ces pathologies qui est utilisé pour le calcul de la CHr. Suivant la même logique, en cas d'anémie mégalo-blastique concomitante, le volume cellulaire augmente donc la CHr va être faussement élevée. Par conséquent, il faut prendre en considération le contexte physiopathologique qui peuvent impacter les résultats de la CHr ou le RET-He comme par exemple les transfusions sanguines récentes, la thérapie au fer, la chimiothérapie, la carence en vitamine B12 ou en folate, la thalassémie et des résultats des analyses d'hémoglobine et les autres marqueurs biologiques du patient. Ce désavantage limite la spécificité de la CHr en présence et empêche le diagnostic de la carence en fer fonctionnelle dans ces circonstances (89,120,124,153,225,235,237). Une étude parle de cette contrainte et précise son ampleur dans les pays où la thalassémie est prévalente. Donc ce paramètre peut ne pas être adapté pour évaluer l'état du fer en présence d'alpha et de bêta-thalassémie(238,239). Comme il est rapporté que la CHr n'est pas suffisamment sensible et spécifique pour différencier la thalassémie mineure de l'anémie ferriprive (240). En supplément, une étude a cherché à enquêter sur l'habileté du RET-He de faire un diagnostic des caractéristiques de l'anémie souvent normocytaire chez les patients atteints d'anémie hémolytique auto-immune. Les observations affirment que la taille des réticulocytes devient grande probablement en raison d'une carence relative en folate associée. Ce qui empêche l'interprétation de la RET-He(241). On peut conclure que l'interprétation des analyses de la teneur en hémoglobine des réticulocytes doit être accompagnée avec une étude des autres conditions pathologiques qui peuvent altérer notre jugement.

3. Limites liées à l'interprétation des résultats:

La teneur en hémoglobine des réticulocytes est un outil dont les bénéfices ont été démontrés. Ce paramètre reflète la capacité de l'organisme à utiliser le fer en présence de diverses conditions pathologiques associées et évalue l'efficacité thérapeutique dans le suivi de l'évolution des maladies. Ce savoir est procuré grâce à un dosage simple, pratique, sans surcoût et disponible sur de nombreux analyseurs hématologiques. Reste qu'en observant les analyses et les résultats des études traitant la CHr ou le RET-He, on arrive à repérer un détail très pertinent qui est la diversification des valeurs seuils utilisées pour le diagnostic et le suivi des anémies. De plus, on ne dispose pas de schéma clair ou de recommandations précises que le praticien peut suivre à la lettre. Cela pour la simple raison que les valeurs varient d'une étude à l'autre et elles ne sont pas standardisées. Chaque étude présume une valeur de référence propre à sa population étudiée(242).

De manière supplémentaire, une des principales limites de l'utilisation de ces indices est la difficulté à comparer les résultats numériques obtenus à partir des analyseurs de différents fabricants (243). Cette difficulté est évoquée par une étude qui a relevé l'hétérogénéité des valeurs en rapport avec les différents analyseurs. Comme elle insiste sur la nécessité d'établir des consensus décisionnels spécifiques pour chaque type d'analyseur d'hématologie (244). Cette contrainte peut entraîner une confusion dans l'interprétation des résultats et limiter son utilité clinique. De là découle l'intérêt d'établir des références selon les caractéristiques de la population. La situation est similaire pour les femmes enceintes. Une étude qui a entamé le sujet a observé que la valeur seuil du RET-He définissant une carence en fer change durant chaque trimestre. Suivant ces constatations, il faut absolument interpréter selon le terme de la grossesse(245).

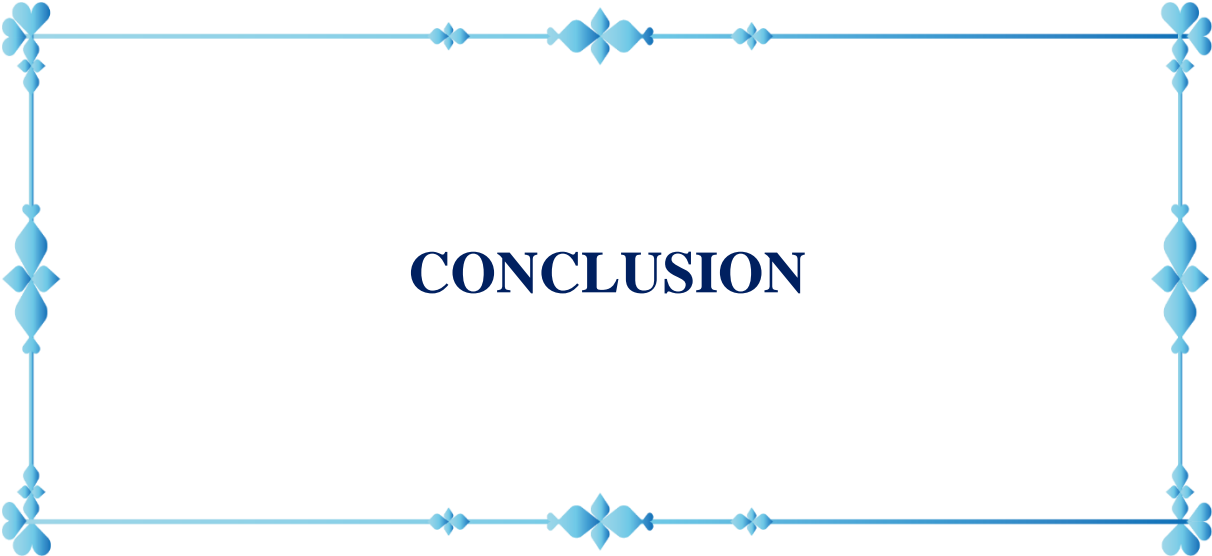
Dans le même sens, il existe des directives pédiatriques spécifiques à l'âge pour le test CHr, mais pas pour le RET-He. Le fabricant a confirmé l'absence de normes pédiatriques pour cette mesure lors d'une communication personnelle (246). C'est également le cas en gériatrie, une étude atteste que l'analyse de la teneur en hémoglobine des réticulocytes n'est pas supérieure à l'analyse de la teneur en hémoglobine des érythrocytes matures, de la ferritine, de la sTfR ou de l'indice TfR-F en termes de sensibilité et de spécificité lors du dépistage de la carence en fer

dans une population de patients anémiques âgés (247).

On peut définir la zone grise d'un indicateur biologique par les valeurs où on se retrouve devant une incertitude dans l'interprétation du résultat du test et nécessite souvent des tests supplémentaires pour déterminer si le patient est effectivement positif ou négatif pour une maladie ou un état de santé donné. Pour ce qui concerne notre paramètre, la zone grise de la CHr est située entre les valeurs de 22,0 et 28,2 pg(248). Dès lors qu'on se confronte à ces valeurs on est obligé d'associer d'autres paramètres pour un jugement correct. On revient donc à l'idée qu'on doit absolument définir des algorithmes décisionnels et des consensus en fonction de la population étudiée pour profiter de l'utilité de ce marqueur sans pour autant s'embarquer dans une mauvaise direction. Cette divergence de référence est compréhensive vu les changements physiologiques et physiopathologiques que le corps humain peut traverser. On peut déduire que toute condition doit être interprétée dans un contexte et par ses propres références.

4. Limites liées à la prise en charge des patients

La CHr ou le RET-He ont montré leur maîtrise en matière de la prise en charge des patients anémiques et le suivi de la réponse thérapeutique. Sauf que généralement le point final de la surveillance et du suivi du traitement repose sur la vérification des réserves en fer et donc l'évaluation de la ferritine reste incontournable(238). En outre, le manque d'études prospectives à long terme et comprenant une population adéquate, sur l'intérêt de la CHr ou du RET-He dans le suivi et la réponse thérapeutique chez les hémodialysés, constitue un point faible. En particulier, dans les décisions thérapeutiques de supplémentation IV de fer ou le traitement par EPOrh (249). De plus, une étude souligne n'avoir trouvé aucun soutien statistiquement significatif en faveur de la CHr en tant que prédicteur supérieur de la réponse à l'infusion de fer par rapport aux biomarqueurs traditionnels(250). Il faut également noter qu'une étude insiste sur la conclusion que la CHr reflète plus sensiblement l'état en fer, mais la ST est un meilleur marqueur clinique pour la thérapie de supplémentation en fer(251). En résumé, bien que la CHr et le RET-He peuvent nous aider dans la prise en charge des patients anémiques, le recours aux autres marqueurs complémentaires est nécessaire pour une décision optimale.



CONCLUSION

En guise de conclusion, la teneur en hémoglobine des réticulocytes est un paramètre de plus en plus exploité dans le diagnostic et le suivi des anémies. En raison des prouesses des techniques d'analyse de la CHr et du RET-He, nous disposons désormais d'outils plus efficaces avec une meilleure précision et une excellente fiabilité. Malgré les barrières qui entravent sa progression à l'instar du manque des directives uniformes à suivre, des difficultés d'accès aux dosages qui sont limités en raison du monopole du fabricant qui restreint l'accès à la production, des contextes pathologiques qui peuvent conditionner les résultats. Malgré toutes ces barrières, la teneur en hémoglobine des réticulocytes nous garantit des avantages appréciables dans le diagnostic et la prise en charge des patients anémiques. Ces gains ont un intérêt dans l'identification des premiers stades de la carence en fer, la différenciation des anémies, l'évaluation de la réponse à un traitement, la surveillance de l'évolution de la maladie. Les bénéfices attendus justifient les risques encourus. En dernier lieu, la teneur en hémoglobine des réticulocytes est un paramètre simple, précieux, peu coûteux et fiable dans le diagnostic et le suivi des anémies. Il est vivement recommandé de l'incorporer dans notre pratique courante en suivant des instructions précises pour utiliser ses bénéfices à bon escient.



RESUMES

RÉSUMÉ

Titre: Intérêt de la teneur en hémoglobine des réticulocytes dans le diagnostic et le suivi des anémies.

Auteur: HOSNI CHAIMAA

Mots clés: teneur en hémoglobine, réticulocytes, anémie, diagnostic, suivi.

La mesure de la teneur en hémoglobine des réticulocytes est un nouveau marqueur approuvé pour le diagnostic et le suivi de différentes formes d'anémie, y compris l'anémie ferriprive, l'anémie des maladies chroniques, le trait bêta-thalassémique et l'anémie hémolytique. Elle permet une évaluation directe de la capacité des réticulocytes (globules rouges immatures) à synthétiser l'hémoglobine. En mesurant la quantité d'hémoglobine présente dans les réticulocytes, des informations précieuses sur la production de globules rouges et la fonction de la moelle osseuse peuvent être obtenues.

Cette mesure est plus efficace, plus rapide et plus sensible que la mesure de la concentration d'hémoglobine dans les globules rouges matures. En effet, un grand nombre d'études confirment que le taux d'hémoglobine réticulocytaire est le principal indicateur permettant d'évaluer la sévérité de l'anémie, de suivre l'effet du traitement et de prédire la réponse au traitement.

Bien qu'elle présente certaines limites, cette méthode reste un outil important pour la détection précoce de l'anémie et le suivi de l'efficacité du traitement. Elle présente l'avantage considérable de rechercher également différentes causes d'anémie, en mettant l'accent sur l'anémie ferriprive, la plus fréquente.

En somme, il est important d'intégrer cette mesure dans la pratique quotidienne des médecins afin de mieux diagnostiquer et suivre les patients anémiques.

ABSTRACT

Title: Interest of reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis and monitoring of anemia.

Author: HOSNI CHAIMAA

Keywords: new markers, hemoglobin content, reticulocytes, anemia, diagnosis.

The measurement of reticulocyte hemoglobin content is a new approved marker for the diagnosis and monitoring of various forms of anemia, including iron deficiency anemia, anemia of chronic diseases, beta-thalassemia trait, and hemolytic anemia. It allows for a direct assessment of the capacity of reticulocytes (immature red blood cells) to synthesize hemoglobin. By measuring the amount of hemoglobin present in reticulocytes, valuable information about red blood cell production and bone marrow function can be obtained.

This measurement is more efficient, faster, and more sensitive than the measurement of hemoglobin concentration in mature red blood cells. Indeed, a large number of studies confirm that reticulocyte hemoglobin content is the main indicator for evaluating the severity of anemia, monitoring the effect of treatment, and predicting treatment response.

Although it has some limitations, this method remains an important tool for early detection of anemia and monitoring treatment effectiveness. It has the considerable advantage of also searching for different causes of anemia, with emphasis on iron deficiency anemia, the most common.

In summary, it is important to integrate this measurement into the daily practice of physicians in order to better diagnose and monitor anemic patients.

ملخص:

العنوان: أهمية تركيز الهيموجلوبين في خلايا الدم الحمراء الشبكية في تشخيص ومتابعة فقر الدم.

المؤلف: حسني شيماء

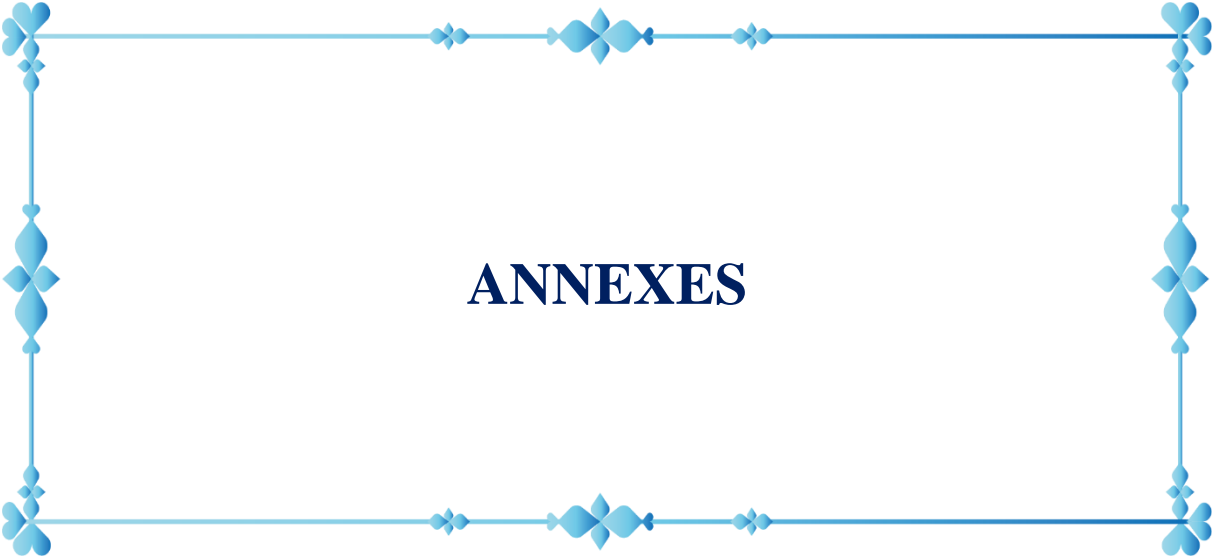
الكلمات الرئيسية: تركيز الهيموجلوبين، خلايا الدم الحمراء الشبكية، فقر الدم، تشخيص، متابعة.

قياس محتوى هيموجلوبين الشبكات هو علامة جديدة معتمدة لتشخيص ومتابعة أشكال مختلفة من فقر الدم، بما في ذلك فقر الدم الناجم عن نقص الحديد، وفقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة، وصفة الثلاسيميا بيتا، وفقر الدم الناجم عن الهوليز. يسمح هذا القياس بتقييم مباشر لقدرة الشبكات (كريات الدم الحمراء الناضجة) على تخليق الهيموجلوبين. من خلال قياس كمية الهيموجلوبين الموجودة في الشبكات، يمكن الحصول على معلومات قيمة حول إنتاج كريات الدم الحمراء ووظيفة نخاع العظم.

ويعد هذا القياس أكثر فعالية وسرعة وحساسية من قياس تركيز الهيموجلوبين في الكريات الحمر الناضجة. فبالفعل، يؤكد عدد كبير من الدراسات أن معدل هيموجلوبين الكريات الحمراء المستعرضة هو المؤشر الرئيسي الذي يسمح بتقييم خطورة فقر الدم ومراقبة تأثير العلاج وتوقع الاستجابة للعلاج.

على الرغم من أنها تعاني من بعض القيود، إلا أن هذه الطريقة تبقى أداة هامة للكشف المبكر عن فقر الدم ومراقبة فعالية العلاج. وتتيح هذه الطريقة ميزة بحث أسباب مختلفة لفقر الدم، مع التركيز على فقر الدم الناجم عن نقص الحديد، الذي يعتبر الأكثر شيوعاً.

بشكل عام، فإنه من المهم دمج هذا القياس في الممارسة اليومية للأطباء لتشخيص ومتابعة المرضى الذين يعانون من فقر الدم بشكل أفضل

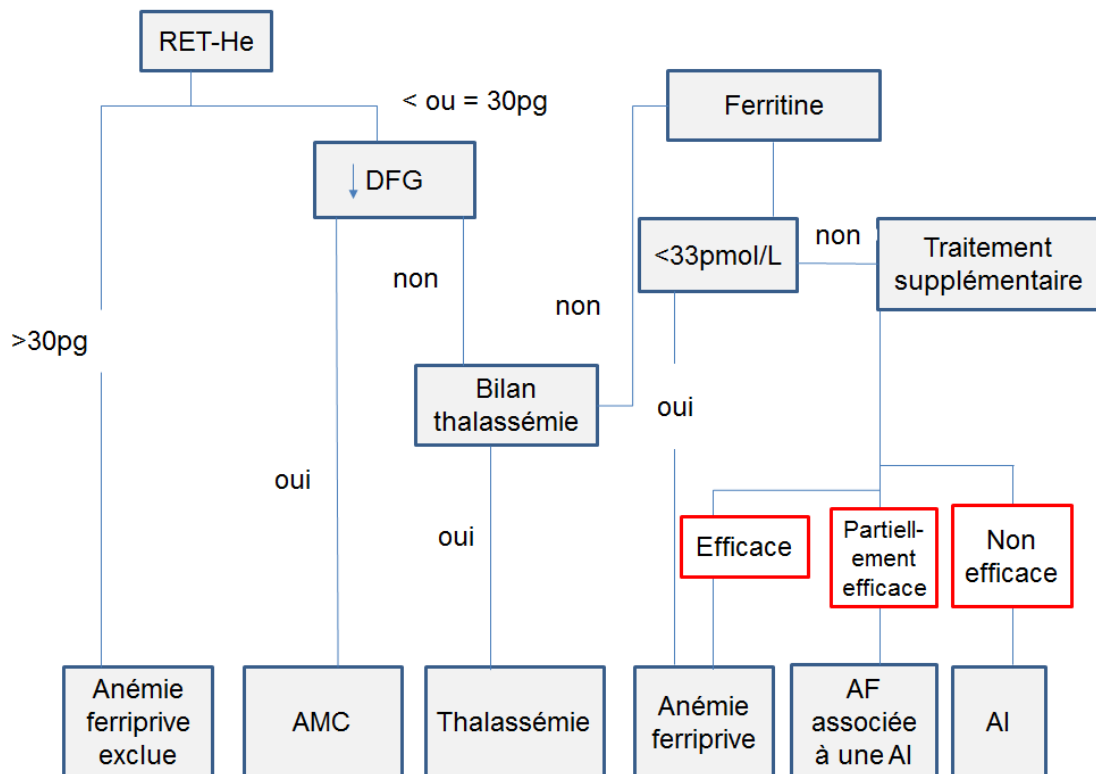


ANNEXES

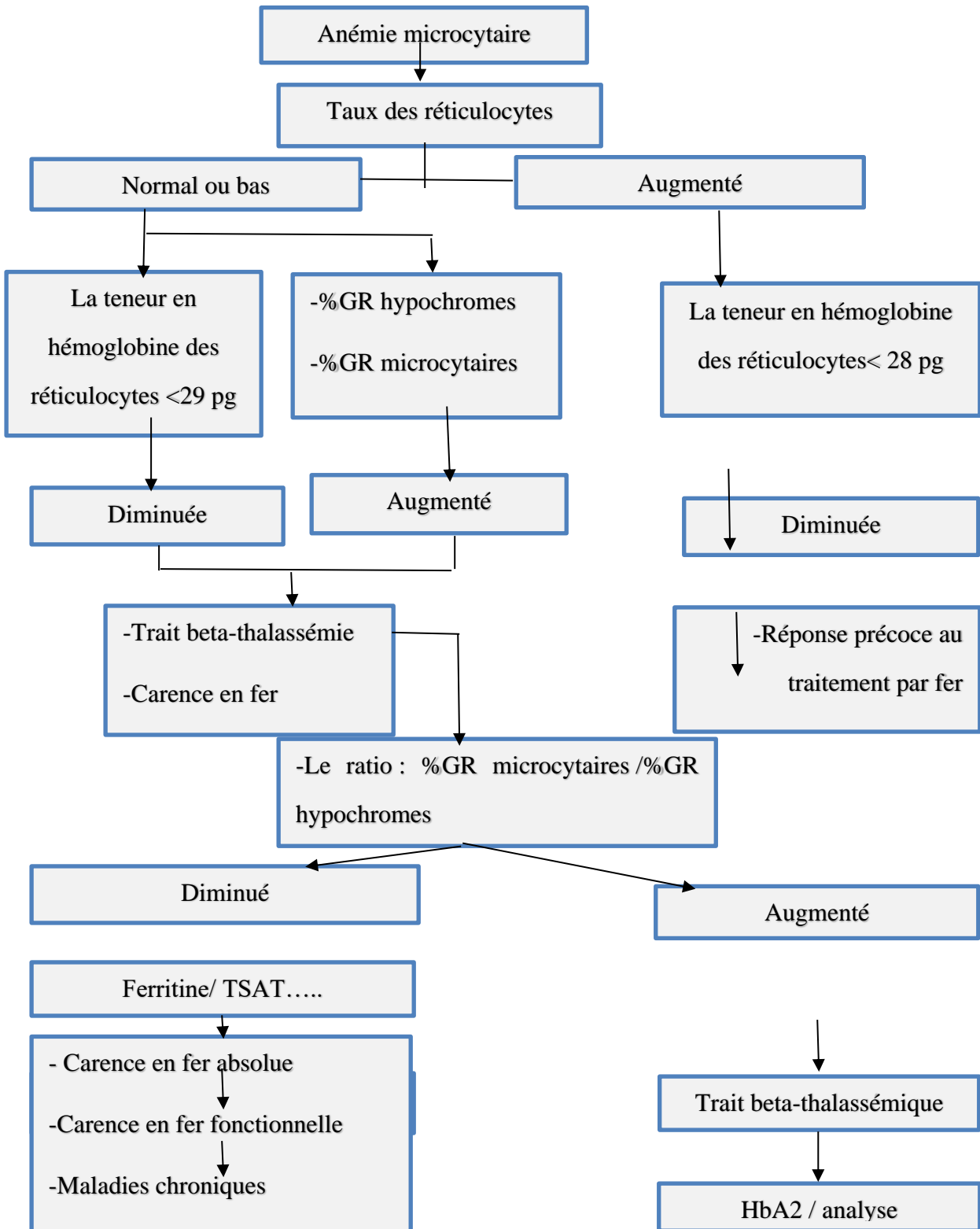
Annexe 1 : (252): Les étapes de maturation des réticulocytes selon Heimeyer et leur quantification selon Seip.

Stades de Maturation selon Heimeyer	Description Morphologique	Quantification selon Seip (% Normal)
Stade 0	Noyau	
Stade I	Réticulum constitué de caillots denses	< 0,1
Stade II	Réticulum lâchement arrangé	7
Stade III	Réticulum diffusé différemment	32
Stade IV	Quelques granules dispersées	61,0

Annexe 2 : (238): un algorithme intégrant le RET-He dans la démarche diagnostique et la conduite à tenir devant une anémie.



Annexe 3 : (239): Algorithme devant une anémie microcytaire.





RÉFÉRENCES

1. Anémie [Internet]. [cité 7 avr 2023]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/health-topics/anaemia#tab=tab_1
2. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 : WHO global database on anaemia. / Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell. 2008;40.
3. Hioui ME, Ahami AOT, Aboussaleh Y, Lemrini JD, Loutfi H. Anémie en milieu hospitalier Marocain: Typologie et influences des facteurs sociodémographiques sur son incidence.
4. emhj. Impact de l'enrichissement de la farine en fer élémentaire sur la prévalence de l'anémie chez les enfants en âge préscolaire au Maroc [Internet]. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.emro.who.int/emhj-volume-16-2010/volume-16-issue-11/article-08.html>
5. Neef V, Schmitt E, Bader P, Zierfuß F, Hintereder G, Steinbicker AU, et al. The Reticulocyte Hemoglobin Equivalent as a Screening Marker for Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Children. *J Clin Med*. janv 2021;10(16):3506.
6. Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. Reticulocyte hemoglobin content. *Clin Chim Acta*. mai 2020;504:138-45.
7. Id H. Erythropoïèse normale et pathologique, internalisation de c-Kit et morphologie du nucléole. :194.
8. Hématopoïèse. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=H%C3%A9matopo%C3%AF%C3%A8se&oldid=195044640>
9. Erythropoïèse | HEMATOCELL [Internet]. [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hematocell.fr/globules-rouges-et-leur-pathologie/erythropoiese>
10. Alageeli AA, Alqahtany FS, Algahtani FH. The Role of Reticulocyte Hemoglobin Content for the Diagnosis of Functional Iron Deficiency in Hemodialyzed patients. *Saudi J Biol Sci*. janv 2021;28(1):50-4.
11. EPO et dopage [Internet]. Planet-Vie. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-cardiovasculaire/epo-et-dopage>
12. Koury MJ, Ponka P. NEW INSIGHTS INTO ERYTHROPOIESIS: The Roles of Folate, Vitamin B₁₂, and Iron. *Annu Rev Nutr*. 14 juill 2004;24(1):105-31.
13. Ribeil JA, Zermati Y, Vandekerckhove J, Dussiot M, Kersual J, Hermine O. L'érythropoïèse : un paradigme pour l'étude du rôle des caspases dans la mort et la

- différenciation cellulaire. *J Société Biol.* 2005;199(3):219-31.
14. Elyoussoufi Y. Les paramètres réticulocytaires : significations et applications [Internet] [Thesis]. 2016 [cité 27 déc 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/15071>
 15. Céline L. La stabilité des réticulocytes. 2008;35.
 16. Chambellan A, Coulon S, Cavailles A, Hermine O, Similowski T. BPCO et érythropoïèse : interactions et conséquences. *Rev Mal Respir.* févr 2012;29(2):213-31.
 17. Hermine O, Arlet JB, Ribeil JA, Guillermin F, Vandekerckhove J, Courtois G. HSP70 un régulateur de l'érythropoïèse qui détermine le destin des érythroblastes entre mort et différenciation. *Transfus Clin Biol.* 1 mai 2013;20(2):144-7.
 18. Boillot A. Facteurs de croissance hématopoïétiques au cours des thérapies anti-cancéreuses: Effets indésirables et précautions lors de leur dispensation à l'officine. :129.
 19. Ribeil JA. Hsp70 est un nouveau régulateur majeur de l'érythropoïèse empêchant le clivage du facteur de transcription GATA-1 par la caspase-3 au cours de la différenciation. [Internet] [phdthesis]. Université Paris-Diderot - Paris VII; 2010 [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00451047>
 20. Klein E, Georges A, Brossaud J, de Bosredon K, Bordenave L, Corcuff JB. Erythropoïétine: Quand la prescrire? Pourquoi et comment la doser? *Ann Biol Clin (Paris).* sept 2009;67(5):505-15.
 21. Coulon S. Rôle des Immunoglobulines A1 dans la régulation positive de l'érythropoïèse [Internet] [phdthesis]. Université Paris Sud - Paris XI; 2009 [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00442596>
 22. Fouquet G. Régulation de l'érythropoïèse : rôle des récepteurs à la transferrine et d'un phytoestrogène. [https://www.researchgate.net/profile/Guillemette-Fouquet/publication/340477944_Regulation_de_l%27erythropoiese_role_des_recepteurs_a_la_transferrine_et_d%27un_phytoestrogene/links/6282104b37329433d9b584a5/Regulation-de-lerythropoiese-role-des-recepteurs-a-la-transferrine-et-dun-phytoestrogene.pdf]; 2019.
 23. Croizat H, Nagel RL. Circulating cytokines response and the level of erythropoiesis in sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 1999;60(2):105-15.
 24. Erickson N, Quesenberry PJ. Regulation of erythropoiesis: The Role of Growth Factors. *Med Clin North Am.* 1 mai 1992;76(3):745-55.
 25. Dine G, Fumagalli G, Lierde F, Genty V. Érythropoïèse et métabolisme du fer: interactions et applications biomédicales. *Bio Trib Mag.* 2010;1(34):22-32.

26. Beaumont C, Karim Z. Actualité du métabolisme du fer. *Rev Médecine Interne*. janv 2013;34(1):17-25.
27. Kautz L. L'érythroferrone, un régulateur érythroïde du métabolisme du fer. *médecine/sciences*. 1 oct 2014;30(10):834-6.
28. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*. juin 2017;9(6):624.
29. Rink L, Gabriel P. Zinc and the immune system. *Proc Nutr Soc*. nov 2000;59(4):541-52.
30. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev*. janv 1993;73(1):79-118.
31. Maret W, Li Y. Coordination dynamics of zinc in proteins. *Chem Rev*. oct 2009;109(10):4682-707.
32. Takahashi A. Role of Zinc and Copper in Erythropoiesis in Patients on Hemodialysis. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. nov 2022;32(6):650-7.
33. Baudin B. Déficiets nutritionnels en oligoéléments. *Rev Francoph Lab*. 1 juin 2021;2021(533):25-32.
34. Santoyo-Sánchez A, Aponte-Castillo JA, Parra-Peña RI, Ramos-Peñafiel CO. Dietary recommendations in patients with deficiency anaemia. *Rev Médica Hosp Gen México*. 1 juill 2015;78(3):144-50.
35. Depuis Z, Gatineau-Sailliant S, Ketelslegers O, Minon JM, Seghaye MC, Vasbien M, et al. Pancytopenia Due to Vitamin B12 and Folic Acid Deficiency—A Case Report. *Pediatr Rep*. mars 2022;14(1):106-14.
36. Sobczyńska-Malefora A, Harrington DJ. Laboratory assessment of folate (vitamin B9) status. *J Clin Pathol*. 1 nov 2018;71(11):949-56.
37. Guyader ML, Garçon L. Les vitamines B9 et B12 : rôle métabolique, étiologies et conséquences des carences, méthodes d'exploration et recommandations nutritionnelles. *Rev Francoph Lab*. 1 juill 2019;2019(514):55-64.
38. Gorgi K, Khamal Doghri S, Ahmed A, Toulali F, Rifai K, Iraqi H, et al. Pancytopenie résolue après traitement de l'hyperthyroïdie: à propos d'un cas. *Ann Endocrinol*. 1 oct 2021;82(5):399.
39. Haddam AEM, Meskine D. Les anomalies hématologiques dans l'hypothyroïdie. *Ann Endocrinol*. 1 sept 2017;78(4):349.
40. Vaulont S. Métabolisme du fer. *Arch Pédiatrie*. mai 2017;24(5):5S32-9.
41. Omar S, Feki M, Kaabachi N. Iron metabolism, overview and recent insights. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 nov 2006;64(6):523-34.

42. Picaud JC, Putet G, Salle BL, Claris O. Supplémentation en fer chez les enfants prématurés traités par érythropoïétine. Arch Pédiatrie. 1 juin 1999;6(6):657-64.
43. Loréal O, Ropert M, Doyard M, Island ML, Fatih N, Detivaud L, et al. Métabolisme du fer en 2012. Rev Francoph Lab. 1 mai 2012;2012(442):31-7.
44. Beaumont C, Girot R. Métabolisme du fer : physiologie et pathologie. EMC - Hématologie. janv 2010;5(2):1-16.
45. Tounian P, Chouraqui JP. Fer et nutrition. Arch Pédiatrie. 1 mai 2017;24(5, Supplement):5S23-31.
46. John Libbey Eurotext - Annales de Biologie Clinique - Le métabolisme du fer : revue générale et récents développements [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/le_metabolisme_du_fer_revue_generale_et_recents_developpements_271995/article.phtml
47. Andrews NC. Iron metabolism: iron deficiency and iron overload. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2000;1:75-98.
48. Le Métabolisme Du Fer: Mini-Revue | PDF | Biochimie | Chimie [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/503045067/160#>
49. Collings R, Harvey LJ, Hooper L, Hurst R, Brown TJ, Ansett J, et al. The absorption of iron from whole diets: a systematic review^{1,2,3,4}. Am J Clin Nutr. 1 juill 2013;98(1):65-81.
50. Baudin B. Homéostasie du fer et aspects nutritionnels. Rev Francoph Lab. 1 mai 2012;2012(442):55-9.
51. Bureau L. Thé, les interactions nutritionnelles avec le fer. Phytothérapie. 1 avr 2013;11(2):100-5.
52. Cacoub P. La carence martiale : nouvelles approches physiopathologiques et implications thérapeutiques. Rev Médecine Interne. 1 juin 2018;39(6):381-5.
53. Le métabolisme du fer : revue générale et récents développements.
54. Lafond JL, Arnaud J. Métabolisme du fer. Rev Prat 2000 ; 50 : 945-9.
55. Cadet E, Gadenne M, Capron D, Rochette J. Données récentes sur le métabolisme du fer : un état de transition. Rev Médecine Interne. avr 2005;26(4):315-24.
56. Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD. Iron absorption and metabolism: Curr Opin Gastroenterol. mars 2009;25(2):129-35.
57. Roy CN, Enns CA. Iron homeostasis: new tales from the crypt. Blood. 15 déc

- 2000;96(13):4020-7.
58. Hamaï A, Mehrpour M. Homéostasie du fer et autophagie. médecine/sciences. mars 2017;33(3):260-7.
 59. Scheers NM, Sandberg AS. Ascorbic acid uptake affects ferritin, Dcytb and Nramp2 expression in Caco-2 cells. Eur J Nutr. oct 2008;47(7):401-8.
 60. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res. sept 2012;1823(9):1434-43.
 61. Delaby C, Deybach JC, Beaumont C. L'hepcidine et le métabolisme du fer. Rev Médecine Interne. 1 juill 2007;28(7):510-2.
 62. Delaby C, Pilard N, Gonçalves AS, Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin. Blood. 1 déc 2005;106(12):3979-84.
 63. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization. Science. 17 déc 2004;306(5704):2090-3.
 64. Nicolas G. L'hepcidine, le chef d'orchestre de l'homéostasie du fer. Diabète Obésité. 2009;4(29):94.
 65. Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Erythrophagocytose et recyclage du fer hémérique dans les conditions normales et pathologiques ; régulation par l'hepcidine. Transfus Clin Biol. juin 2005;12(2):123-30.
 66. Halpern BN, Biozzi G, Stiffel C. Le système reticulo-endothélial et l'invasion tumorale. In: Denoix P, éditeur. Mechanisms of Invasion in Cancer. Berlin, Heidelberg: Springer; 1967. p. 149-62. (UICC Monograph Series).
 67. Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. Semin Hematol. janv 1998;35(1):35-54.
 68. Ponka P. Cellular iron metabolism. Kidney Int Suppl. mars 1999;69:S2-11.
 69. Doyen C, Revenant M. Le récepteur de la transferrine : intérêt dans l'exploration du statut martial. Immuno-Anal Biol Spéc. 1 mars 2001;16(2):71-7.
 70. Baynes RD, Skikne BS, Cook JD. Circulating transferrin receptors and assessment of iron status. J Nutr Biochem. 1 juill 1994;5(7):322-30.
 71. Huebers HA, Finch CA. The physiology of transferrin and transferrin receptors. Physiol Rev. avr 1987;67(2):520-82.
 72. Loréal O, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM, Gandon Y, Deugnier Y, Brissot P, et al.

- Métabolisme du fer et outils diagnostiques pour le clinicien. Rev Médecine Interne. juin 2012;33:S3-9.
73. Loréal O, Bardou-Jacquet É, Island ML, Fatih N, Doyard M, Detivaud L, et al. Métabolisme du fer. Cah Nutr Diététique. juin 2012;47(3):117-24.
 74. RENAUDIE F. Etude de la famille multigenique codant pour les sous-unites de type 1 ferritine de souris [Internet] [These de doctorat]. Paris 7; 1994 [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/1994PA077293>
 75. Gomme PT, McCann KB, Bertolini J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. Drug Discov Today. févr 2005;10(4):267-73.
 76. Baudin B. Les hémoglobines normales et pathologiques. Rev Francoph Lab. avr 2016;2016(481):27-34.
 77. Des chercheurs rédigent des articles faisant le point sur la drépanocytose [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/gpe/dossiers/drepanocytose/html/hbstr.htm>
 78. Giardina B, Messana I, Scatena R, Castagnola M. The Multiple Functions of Hemoglobin. Crit Rev Biochem Mol Biol. 1 janv 1995;30(3):165-96.
 79. Bj B. INTERPRÉTATIONS DES RÉSULTATS.
 80. Faraj DA. UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT.
 81. Aumars P. Français : La structure moléculaire de l'hémoglobine humaine. [Internet]. 2018 [cité 14 mai 2023]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Structure_h%C3%A9moglobine-fr.png?uselang=fr
 82. Thomas C, Lumb AB. Physiology of haemoglobin. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain. 1 oct 2012;12(5):251-6.
 83. Wajcman H. Hémoglobines : structure et fonction. EMC - Hématologie. 1 sept 2005;2(3):145-57.
 84. Guindo DA, Kayentao DK. JURY : Président : Pr Amagana DOLO. 2018;
 85. Hémoglobine. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 13 mai 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=H%C3%A9moglobine&oldid=200407475>
 86. Koepke JF, Koepke JA. Reticulocytes. Clin Lab Haematol. sept 1986;8(3):169-79.
 87. Lowenstein LM. The Mammalian Reticulocyte. In: Bourne GH, Danielli JF, éditeurs. International Review of Cytology [Internet]. Academic Press; 1959 [cité 13 mai 2023]. p.

- 135-74. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074769608627308>
88. Urrechaga E, Hoffmann JJML, Bernal A, Arévalo JA, Cabriada JL. Reticulocyte hemoglobin content (MCHr) in the assessment of iron deficient erythropoiesis in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* nov 2018;50(11):1178-82.
 89. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol.* avr 2008;83(4):307-10.
 90. Baart AM, Balvers MGJ, Hopman MTE, Eijsvogels TMH, Klein Gunnewiek JMT, van Kampen CA. Reticulocyte hemoglobin content in a large sample of the general Dutch population and its relation to conventional iron status parameters. *Clin Chim Acta.* 1 août 2018;483:20-4.
 91. Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. Clinical Utility of Reticulocyte Parameters. *Clin Lab Med.* 1 mars 2015;35(1):133-63.
 92. Rao RB, Lubach GR, Ennis-Czerniak KM, Lock EF, Kling PJ, Georgieff MK, et al. Reticulocyte Hemoglobin Equivalent has Comparable Predictive Accuracy as Conventional Serum Iron Indices for Predicting Iron Deficiency and Anemia in a Nonhuman Primate model of Infantile Iron Deficiency. *J Nutr* [Internet]. 20 déc 2022 [cité 23 janv 2023]; Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622131123>
 93. d'Onofrio G, Chirillo R, Zini G, Caenaro G, Tommasi M, Micciulli G. Simultaneous Measurement of Reticulocyte and Red Blood Cell Indices in Healthy Subjects and Patients With Microcytic and Macrocytic Anemia. *Blood.* 1 févr 1995;85(3):818-23.
 94. Mukhtar Z, Wevers BA, Slim CL, Demmers MWHJ, Adriaansen HJ, Kooren JA, et al. Abbott Alinity hq reticulocyte hemoglobin cutoff for diagnosing functional iron deficiency in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta.* 1 juin 2019;493:S430.
 95. Kuehn D, Roberts SS, Olsen CH, Harvey DN, Charnock KM, Brewer BD, et al. Reticulocyte Hemoglobin Content Testing for Iron Deficiency in Healthy Toddlers. *Mil Med.* 1 janv 2012;177(1):91-5.
 96. Bó SD, Fragoso ALR, Farias MG, Hubner DPG, de Castro SM. Evaluation of RET-He values as an early indicator of iron deficiency anemia in pregnant women. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2 juill 2021;S2531-1379(21)00089-4.
 97. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol.* oct 2006;28(5):303-8.
 98. Joosten E, Lioen P, Brusselmans C, Indevuyst C, Boeckx N. Is analysis of the reticulocyte haemoglobin equivalent a useful test for the diagnosis of iron deficiency anaemia in

- geriatric patients? *Eur J Intern Med.* 1 janv 2013;24(1):63-6.
99. Buttarello M, Temporin V, Ceravolo R, Farina G, Bulian P. The New Reticulocyte Parameter (RET-Y) of the Sysmex XE 2100: Its Use in the Diagnosis and Monitoring of Posttreatment Sideropenic Anemia. *Am J Clin Pathol.* avr 2004;121(4):489-95.
 100. Teixeira C, Barbot J, Freitas MI. Reference values for reticulocyte parameters and hypochromic RBC in healthy children. *Int J Lab Hematol.* 2015;37(5):626-30.
 101. Ervasti M, Kotisaari S, Heinonen S, Punnonen K. Use of advanced red blood cell and reticulocyte indices improves the accuracy in diagnosing iron deficiency in pregnant women at term. *Eur J Haematol.* déc 2007;79(6):539-45.
 102. Benainous R, Bret J, Lusina D, Larroche C, Le Jeune S, Boubaya M, et al. Intérêt du dosage de la teneur en hémoglobine des réticulocytes (Ret-hb) au cours des anémies. *Rev Médecine Interne.* déc 2019;40:A43-4.
 103. Löfving A, Domellöf M, Hellström-Westas L, Andersson O. Reference intervals for reticulocyte hemoglobin content in healthy infants. *Pediatr Res.* nov 2018;84(5):657-61.
 104. Lorenz L, Peter A, Arand J, Springer F, Poets CF, Franz AR. Reference Ranges of Reticulocyte Haemoglobin Content in Preterm and Term Infants: A Retrospective Analysis. *Neonatology.* 2017;111(3):189-94.
 105. Berda-Haddad Y, Faure C, Boubaya M, Arpin M, Cointe S, Frankel D, et al. Increased mean corpuscular haemoglobin concentration: artefact or pathological condition? *Int J Lab Hematol.* févr 2017;39(1):32-41.
 106. Chung Y, Lee K, Han M, Kim JS, Park J. Comparison of Erythrocyte and Reticulocyte Indices for Evaluation of Iron Deficiency by Two Automated Hematologic Analyzers. *Clin Lab.* 1 mars 2022;68(3).
 107. Miwa N, Akiba T, Kimata N, Hamaguchi Y, Arakawa Y, Tamura T, et al. Usefulness of measuring reticulocyte hemoglobin equivalent in the management of haemodialysis patients with iron deficiency. *Int J Lab Hematol.* 2010;32(2):248-55.
 108. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* août 2019;1450(1):15-31.
 109. Caquet R. Hémoglobine (diagnostic des anémies). In: 250 examens de laboratoire [Internet]. Elsevier; 2010 [cité 22 déc 2022]. p. 181-4. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294710339501047>
 110. Aiche D. L'utilité des analyses médicales pour le diagnostic des anémies. Mémoire en fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme d'état de laborantin [cité 18 janv 2023]; Disponible sur: <https://wikimemoires.net/2012/03/les-anemies-definition-fausse-anemie/>

- 111.SFR_Anaemia_management_Whitepaper_FR_view_8406667.pdf [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: https://www.sysmex.fr/fileadmin/media/f107/White_Paper/SFR_Anaemia_management_Whitepaper_FR_view_8406667.pdf
- 112.Etiologies d'une anémie [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: https://www.memobio.fr/html/hema/he_an_et.html
- 113.Caquet R. Hémoglobine (Hb). In: Caquet R, éditeur. 250 examens de laboratoire (Onzième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2010 [cité 14 mai 2023]. p. 180. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294710339501035>
- 114.Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. Reticulocyte hemoglobin content. Clin Chim Acta [Internet]. mai 2020 [cité 24 janv 2023];504:138-45. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898120300528>
- 115.Urrechaga Igartua E, Hoffmann JJML, Izquierdo-Álvarez S, Escanero JF. Reticulocyte hemoglobin content (MCHr) in the detection of iron deficiency. J Trace Elem Med Biol. sept 2017;43:29-32.
- 116.Zhang HD, Cai J, Wu M, Ren J, Du YL, Long ZB, et al. Verification of the Cut-off Value of the Reticulocyte Hemoglobin Content to Diagnose Iron Deficiency. Biomed Environ Sci. 1 juill 2020;33(7):543-6.
- 117.Berger J, Dillon JC. Stratégies de contrôle de la carence en fer dans les pays en développement. Cah Détudes Rech Francoph Santé. 9 avr 2002;12(1):22-30.
- 118.Vázquez-López MA, López-Ruzafa E, Ibáñez-Alcalde M, Martín-González M, Bonillo-Perales A, Lendínez-Molinos F. The usefulness of reticulocyte haemoglobin content, serum transferrin receptor and the sTfR-ferritin index to identify iron deficiency in healthy children aged 1–16 years. Eur J Pediatr. 1 janv 2019;178(1):41-9.
- 119.Herklotz R, Huber A. Diagnostic de laboratoire des troubles du métabolisme du fer. Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum [Internet]. 28 juill 2010 [cité 10 janv 2023];10(30). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2010.07237>
- 120.Skarmoutsou C, Papassotiriou I, Traeger-Synodinos J, Stamou H, Ladis V, Metaxotou-Mavrommati A, et al. Erythroid bone marrow activity and red cell hemoglobinization in iron sufficient beta-thalassemia heterozygotes as reflected by soluble transferrin receptor and reticulocyte hemoglobin in content. Correlation with genotypes and Hb A(2) levels. Haematologica. 1 janv 2003;88(6):631-6.
- 121.Auerbach M, Brugnara C, Staffa S. Measuring Reticulocyte Hemoglobin Content As a Marker for Iron Deficiency and Response to Therapy Represents a Paradigm Shift in Care. Blood. 5 nov 2020;136:42-3.

122. Karagülle M, Gündüz E, Şahin Mutlu F, Akay MO. Clinical Significance of Reticulocyte Hemoglobin Content in the Diagnosis of Iron Deficiency Anemia. 30(2):153-6.
123. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol.* juin 2013;161(5):639-48.
124. Mast AE, Blinder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen DJ. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood.* 15 févr 2002;99(4):1489-91.
125. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood.* 1 mai 2003;101(9):3359-63.
126. Alric L, Bonnet D. L'anémie par carence en fer. *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2009;30:S315-8.
127. Vannella L, Aloe Spiriti MA, Cozza G, Tardella L, Monarca B, Cuteri A, et al. Benefit of concomitant gastrointestinal and gynaecological evaluation in premenopausal women with iron deficiency anaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 août 2008;28(4):422-30.
128. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 23 déc 1999;341(26):1986-95.
129. Dadoun S. Carence en fer. *Prat En Anesth Réanimation.* avr 2012;16(2):94-101.
130. Toutain F, Le Gall E, Gandemer V. La carence en fer chez l'enfant et l'adolescent : un problème toujours d'actualité. *Arch Pédiatrie.* 1 oct 2012;19(10):1127-31.
131. Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Lundberg PA, Hultén 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(4):787-98.
132. Enko D, Wagner H, Kriegshäuser G, Kimbacher C, Stolba R, Halwachs-Baumann G. Assessment of human iron status: A cross-sectional study comparing the clinical utility of different laboratory biomarkers and definitions of iron deficiency in daily practice. *Clin Biochem.* 1 sept 2015;48(13):891-6.
133. Archer NM, Brugnara C. Diagnosis of iron-deficient states. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 3 sept 2015;52(5):256-72.
134. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem.* 1 janv 1998;44(1):45-51.
135. RETICULOCYTE HEMOGLOBIN CONTENT (CHr): EARLY INDICATOR OF IRON DEFICIENCY AND RESPONSE TO THERAPY - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 janv 2023]. Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120692345>

136. Almashjary MN, Barefah AS, Bahashwan S, Ashankyty I, ElFayoumi R, Alzahrani M, et al. Reticulocyte Hemoglobin-Equivalent Potentially Detects, Diagnoses and Discriminates between Stages of Iron Deficiency with High Sensitivity and Specificity. *J Clin Med*. janv 2022;11(19):5675.
137. Tiwari AK, Bhardwaj G, Arora D, Aggarwal G, Pabbi S, Dara RC, et al. Applying newer parameter Ret-He (reticulocyte haemoglobin equivalent) to assess latent iron deficiency (LID) in blood donors-study at a tertiary care hospital in India. *Vox Sang*. oct 2018;113(7):639-46.
138. Using Reticulocyte Hemoglobin Equivalent as a Marker for Iron Deficiency and Responsiveness to Iron Therapy - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619620313768>
139. Ogawa C, Tsuchiya K, Tomosugi N, Shimada K, Kanda F, Maeda K. The target hemoglobin content values of reticulocytes for efficient anemia improvement are achieved by low ferritin levels and moderate transferrin saturation: a retrospective observational study. *Hematology*. 1 janv 2020;25(1):71-8.
140. Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement. *Rev Sage-Femme*. sept 2011;10(4):152-67.
141. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr*. juill 2000;72(1 Suppl):257S-264S.
142. Milman N. Iron and pregnancy--a delicate balance. *Ann Hematol*. sept 2006;85(9):559-65.
143. Berkane N, Uzan S. Supplémentation de la femme enceinte. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1 févr 2004;33(1, Supplement 1):33-6.
144. Detlefs SE, Jochum MD, Salmanian B, McKinney JR, Aagaard KM. The impact of response to iron therapy on maternal and neonatal outcomes among pregnant women with anemia. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 1 mars 2022;4(2):100569.
145. Schoorl M, Schoorl M, van der Gaag D, Bartels P. Effects of Iron Supplementation on Red Blood Cell Hemoglobin Content in Pregnancy. *Hematol Rep*. 28 nov 2012;4(4):e24.
146. Ramakers C, Van Der WOUDE DAA, Verzijl JM, Pijnenborg JMA, Van WIJK EM. An added value for the hemoglobin content in reticulocytes (CHr) and the mean corpuscular volume (MCV) in the diagnosis of iron deficiency in postpartum anemic women: IRON DEFICIENCY IN POSTPARTUM ANEMIC WOMEN. *Int J Lab Hematol*. oct 2012;34(5):510-6.
147. Semmelrock MJ, Raggam RB, Amrein K, Avian A, Schallmoser K, Lanzer G, et al.

- Reticulocyte hemoglobin content allows early and reliable detection of functional iron deficiency in blood donors. *Clin Chim Acta*. 11 avr 2012;413(7):678-82.
148. Radtke H, Meyer T, Kalus U, Rocker L, Salama A, Kiesewetter H, et al. Rapid identification of iron deficiency in blood donors with red cell indexes provided by Advia 120. *Transfusion (Paris)*. janv 2005;45(1):5-10.
149. Aardal Eriksson E, Mobäck C, Jakobsson S, Hoffmann JJML. Iron depletion in blood donors – Have extended erythrocyte and reticulocyte parameters diagnostic utility? *Transfus Apher Sci*. 1 août 2015;53(1):76-81.
150. Tounian P. La carence martiale en pédiatrie : recommandations de la Société française de pédiatrie. *Arch Pédiatrie*. 1 mai 2017;24(5, Supplement):5S1.
151. Baker RD, Greer FR, The Committee on Nutrition. Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0–3 Years of Age). *Pediatrics*. 1 nov 2010;126(5):1040-50.
152. Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte Hemoglobin Content to Diagnose Iron Deficiency in Children. *JAMA*. 16 juin 1999;281(23):2225-30.
153. Ullrich C. Screening Healthy Infants for Iron Deficiency Using Reticulocyte Hemoglobin Content. *JAMA*. 24 août 2005;294(8):924.
154. Major A, Mathez-Loic F, Rohling R, Gautschi K, Brugnara C. The effect of intravenous iron on the reticulocyte response to recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol*. août 1997;98(2):292-4.
155. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update | *Pediatrics* | American Academy of Pediatrics [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/137/2/e20154271/52762/Prevention-and-Management-of-Procedural-Pain-in>
156. Zaitoon H, Riskin A, Hemo M, Toropine A, Gover A. Utilizing umbilical cord blood – Minimizing blood sampling and pain in healthy infants at risk for polycythemia. *Early Hum Dev*. 1 mai 2022;168:105573.
157. Shaker M, Jenkins P, Ullrich C, Brugnara C, Nghiem BT, Bernstein H. An Economic Analysis of Anemia Prevention during Infancy. *J Pediatr*. 1 janv 2009;154(1):44-9.
158. Yoo JJ, Hayes M, Serafin EK, Baccei ML. Early life iron deficiency persistently alters nociception in developing mice. *J Pain* [Internet]. 3 avr 2023 [cité 5 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526590023003759>
159. Rochoy M, Mameche-Yazit A, Puzzkarek T, Carré M. Diversification alimentaire chez les enfants de 6 à 12 mois : connaissances des parents et facteurs influençant leurs pratiques.

- J Pédiatrie Puériculture. 1 oct 2021;34(5):262-70.
- 160.Stoffman N, Brugnara C, Woods ER. Use of reticulocyte hemoglobin content (CHR) measurement in screening for iron deficiency. *J Adolesc Health*. 1 févr 2003;32(2):132.
- 161.Mateos ME, De-la-Cruz J, López-Laso E, Valdés MD, Nogales A. Reticulocyte Hemoglobin Content for the Diagnosis of Iron Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*. juill 2008;30(7):539.
- 162.Doffou Oriadjé E, Kamenan Boua A, Niamien Armandine C, Abrogoua Danho P. Problèmes liés à la thérapeutique en pédiatrie : incidence, profil et facteurs liés à leur survenue dans les centres hospitaliers et universitaires d'Abidjan (Côte d'Ivoire). *Pharm Clin*. 1 sept 2022;57(3):216-26.
- 163.Parodi E, Giraud MT, Ricceri F, Aurucci ML, Mazzone R, Ramenghi U. Absolute Reticulocyte Count and Reticulocyte Hemoglobin Content as Predictors of Early Response to Exclusive Oral Iron in Children with Iron Deficiency Anemia. *Anemia*. 22 mars 2016;2016:e7345835.
- 164.Parodi E, Giraud MT, Davitto M, Ansaldi G, Mondino A, Garbarini L, et al. Reticulocyte parameters: markers of early response to oral treatment in children with severe iron-deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. août 2012;34(6):e249-252.
- 165.Bagna R, Borgione S, Scaglione E, Carli B, Costa S, Altare F, et al. Rôle de hémoglobine, hématies hypochromes et concentration d'hémoglobine des réticulocytes dans la surveillance des enfants prématuré traités par erythropoïétine humaine recombinante. *Arch Pédiatrie*. janv 1999;6:S573.
- 166.Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2 déc 2010;116(23):4754-61.
- 167.Marques O, Weiss G, Muckenthaler MU. The role of iron in chronic inflammatory diseases: from mechanisms to treatment options in anemia of inflammation. *Blood*. 10 nov 2022;140(19):2011-23.
- 168.Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: Pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab Hematol*. 2005;11(1):14-23.
- 169.Gaweda AE. Markers of iron status in chronic kidney disease. *Hemodial Int*. 2017;21(S1):S21-7.
- 170.Aniort J, Greze C, Kosmadakis G. Innovations thérapeutiques dans la prise en charge de l'anémie de la maladie rénale chronique Therapeutic innovations in the management of chronic kidney disease-associated anemia. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 déc 2022;18(6, Supplement 1):6S25-32.

171. Stratégies de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique de la personne âgée. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 sept 2007;21(3):120-33.
172. Guibergia C, Brazier F, Choukroun G. Prise en charge de la carence martiale au cours de la maladie rénale chronique : mise au point et proposition d'un algorithme. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 déc 2022;18(7):658-65.
173. Grellier N, Deray G, Yousfi A, Khodari W, Bouaita R, Belkacemi Y. Carence martiale fonctionnelle, inflammation et fatigue après radiothérapie. *Bull Cancer (Paris)*. 1 sept 2015;102(9):780-5.
174. Kim B, Kim YH, Kim T, Huh H. WCN23-0251 ROLE OF RETICULOCYTE-HEMOGLOBIN IN PREDICTING HEMOGLOBIN CHANGES IN PATIENTS WITH ANEMIA UNDERGOING MAINTENANCE HEMODIALYSIS. *Kidney Int Rep*. 1 mars 2023;8(3, Supplement):S370-1.
175. Grover S, D'Cruz S, Tahlan A, Singla M. POS-261 ROLE OF RETICULOCYTE HAEMOGLOBIN EQUIVALENT (RET HE) IN ASSESSING IRON DEFICIENCY ANAEMIA (IDA) AND FUNCTIONAL IRON DEFICIENCY (FID) IN PATIENTS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE. *Kidney Int Rep*. 1 avr 2021;6(4, Supplement):S111.
176. Kim JM, Ihm CH, Kim HJ. Evaluation of reticulocyte haemoglobin content as marker of iron deficiency and predictor of response to intravenous iron in haemodialysis patients. *Int J Lab Hematol*. 19 févr 2007;0(0):070219115231005-???
177. Rehu M, Ahonen S, Punnonen K. The diagnostic accuracy of the percentage of hypochromic red blood cells (%HYPOm) and cellular hemoglobin in reticulocytes (CHr) in differentiating iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases. *Clin Chim Acta*. 18 sept 2011;412(19):1809-13.
178. Davidkova S, Prestidge TD, Reed PW, Kara T, Wong W, Prestidge C. Comparison of reticulocyte hemoglobin equivalent with traditional markers of iron and erythropoiesis in pediatric dialysis. *Pediatr Nephrol*. 1 mai 2016;31(5):819-26.
179. Kessler M, Landais P, Bataille P, Yver L, Koné S, Kraemer S, et al. Prise en charge de l'anémie des patients hémodialysés en France : résultats de l'étude DiaNE à trois ans (DiaNE 2). *Néphrologie Thérapeutique*. 1 juin 2011;7(3):182-7.
180. Macdougall IC, Hörl WH, Jacobs C, Valderrábano F, Parrondo I, Thompson K, et al. European best practice guidelines 6-8: assessing and optimizing iron stores. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2000;15 Suppl 4:20-32.
181. Jacobs C, Hörl WH, Macdougall IC, Valderrábano F, Parrondo I, Segner A, et al. European best practice guidelines 5: target haemoglobin. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2000;15 Suppl 4:15-9.

182. Bárány P, Müller HJ. Maintaining control over haemoglobin levels: optimizing the management of anaemia in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* juin 2007;22 Suppl 4:iv10-8.
183. El Oury H, Mabrouk K, Mjabber M, Lahlimi F, Abbid R. Évaluation de l'utilité de la mesure du paramètre du contenu des réticulocytes en hémoglobine «RET-He» comme marqueur de déficit en fer chez la population hémodialysée. *Néphrologie Thérapeutique.* sept 2014;10(5):327.
184. Dalimunthe NN, Lubis AR. Usefulness of Reticulocyte Hemoglobin Equivalent in Management of Regular Hemodialysis Patients with Iron Deficiency Anemia. *Romanian J Intern Med Rev Roum Med Interne.* 2016;54(1):31-6.
185. Fishbane S, Galgano C, Langley RC, Canfield W, Maesaka JK. Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1 juill 1997;52(1):217-22.
186. Buttarello M, Pajola R, Novello E, Rebeschini M, Cantaro S, Oliosio F, et al. Diagnosis of iron deficiency in patients undergoing hemodialysis. *Am J Clin Pathol.* juin 2010;133(6):949-54.
187. Mittman N, Sreedhara R, Mushnick R, Chattopadhyay J, Zelmanovic D, Vaseghi M, et al. Reticulocyte hemoglobin content predicts functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO. *Am J Kidney Dis.* déc 1997;30(6):912-22.
188. Chatelain D, Moslemi A, Dreau A, Clement M. Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) et tube digestif haut. *Ann Pathol [Internet].* 22 févr 2023 [cité 16 mars 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0242649822002085>
189. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. *Option/Bio.* 1 mars 2018;29(575):16.
190. S.S.jardak, Kchir H, Maamouri N, Chaabouni H, Ben MN. Anémie et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2016;37:A193.
191. Anémies ferriprives et/ou inflammatoires. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2014;35:A22-3.
192. Hsiao PY, Weng MT, Chang CH, Huang LY, Tung CC, Leong YL, et al. Anemia in inflammatory bowel disease course is associated with patients' worse outcome. *J Formos Med Assoc [Internet].* 25 nov 2022 [cité 15 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664622004260>
193. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: Beyond the established markers. *J Crohns Colitis.* 1 oct 2011;5(5):381-91.

194. Gawaly AMG, Ammar S, Ghazy M, Mabrouk M. ROLE OF SERUM HEPCIDIN AND RETICULOCYTE HEMOGLOBIN CONCENTRATION IN EVALUATION OF ANEMIA IN ULCERATIVE COLITIS PATIENTS. *Hematol Transfus Cell Ther.* 1 oct 2022;44:S39.
195. Urrechaga E, de la Hera P, Aguayo FJ. Reticulocyte hemoglobin and hypochromic erythrocytes in the study of erythropoiesis in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 17 févr 2020;80(2):124-8.
196. Beyne-Rauzy O. Anémie inflammatoire : physiopathologie et prise en charge. *Rev Médecine Interne.* déc 2009;30:S311-4.
197. Reinisch W, Staun M, Bhandari S, Muñoz M. State of the iron: How to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 1 juill 2013;7(6):429-40.
198. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. *Int J Lab Hematol.* 2009;31(3):277-97.
199. Stein J, Dignass AU. Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease – a practical approach. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol.* 2013;26(2):104-13.
200. Interprétation des examens biologiques habituellement prescrits en pathologie rhumatologique inflammatoire - ScienceDirect [Internet]. [cité 17 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S176241930500024X>
201. Masson C. L'anémie de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* 1 mai 2010;77:S23-31.
202. Urrechaga E, Perez I, Martinez A, Merino M, Muguerza G. T218 Reticulocyte hemoglobin (CHR) by Mindray BC 6800 plus for the assessment of iron deficient erythropoiesis in rheumatologic disorders. *Clin Chim Acta.* 1 mai 2022;530:S165-6.
203. van Santen S, van Dongen-Lases EC, de Vegt F, Laarakkers CMM, van Riel PLCM, van Ede AE, et al. Hcpidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3672-80.
204. Singh BG, Duggal L, Jain N, Chaturvedi V, Patel J, Kotwal J. Evaluation of reticulocyte hemoglobin for assessment of anemia in rheumatological disorders. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(5):815-25.
205. Yu Z, Blankenship LM, Ibrahim M, Gbadamosi B, Stender M, Anderson J, et al. Does Normal Reticulocyte Hemoglobin Rule out Iron Deficiency As a Cause of Normocytic Normochromic Anemia? *Blood.* 2 déc 2016;128(22):4826.

206. Lévy-Chavagnat D. Anémie et cancer, les liaisons dangereuses. *Actual Pharm.* 1 mai 2011;50(506):10-4.
207. Laval G, Beziaud N, Laramas M, Courby S, Cahn JY. Érythropoïétine (EPO) et anémie en soins palliatifs chez le patient atteint de cancer. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique.* oct 2007;6(5):274-84.
208. Sarin A, Agarwal A, Dodagoudar C, Baghmar S, Qureshi S, Raj A, et al. 285P Reticulocyte hemoglobin equivalent as an early predictor of iron deficiency anemia in cancer patients. *Ann Oncol.* 1 nov 2022;33:S1543-4.
209. Peerschke EIB, Pessin MS, Maslak P. Using the Hemoglobin Content of Reticulocytes (RET-He) to Evaluate Anemia in Patients With Cancer. *Am J Clin Pathol.* 1 oct 2014;142(4):506-12.
210. Tantawy AA, Ragab IA, Ismail EA, Ebeid FSE, Al-Bshkar RM. Reticulocyte Hemoglobin Content (Ret He): A Simple Tool for Evaluation of Iron Status in Childhood Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* avr 2020;42(3):e147-51.
211. Singh G, Chaudhry S, Kumawat A, Kumar G, Singh R. Role of Hemoglobin Content of Reticulocyte to Evaluate Anemia in Patients with Malignancy. *J Assoc Physicians India.* 1 avr 2022;70(4):11-2.
212. Noack M, Kolopp-Sarda MN. Cytokines et inflammation : physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Rev Francoph Lab.* 1 févr 2018;2018(499):28-37.
213. Dupont C. Prévalence de la carence en fer. *Arch Pédiatrie.* 1 mai 2017;24(5, Supplement):5S45-8.
214. Mitsuiki K, Harada A, Miyata Y. Reticulocyte hemoglobin content in hemodialysis patients with acute infection. *J Clin Exp Nephrol.* 1 sept 2004;8(3):257-62.
215. Loustau V, Guillaud C, Garçon L, Godeau B, Michel M. Anémie hémolytique chez l'adulte : principales causes et démarche diagnostique. *Presse Médicale.* 1 mai 2011;40(5):470-85.
216. Philippe P. Diagnostic et prise en charge de l'anémie hémolytique auto-immune. *Presse Médicale.* 1 déc 2007;36(12, Part 3):1959-69.
217. Jamwal M, Sharma P, Das R. Laboratory Approach to Hemolytic Anemia. *Indian J Pediatr.* janv 2020;87(1):66-74.
218. Maier-Redelsperger M, Lévy P, Lionnet F, Stankovic K, Haymann JP, Lefèvre G, et al. Strong association between a new marker of hemolysis and glomerulopathy in sickle cell anemia. *Blood Cells Mol Dis.* 15 déc 2010;45(4):289-92.
219. Dahmani F, Benkirane S, Kouzih J, Woumki A, Mamad H, Masrar A. Profil

- épidémiologique des hémoglobinopathies: étude transversale descriptive autour du cas index. *Pan Afr Med J.* 29 juin 2017;27:150.
220. Ducloy-Bouthors AS, Wibaut B, Rose C. Thalassémie: Thalassemic syndromes. In: Fuzier V, Chassard D, Mercier FJ, éditeurs. *Prise en charge des maladies rares en anesthésie et analgésie obstétricales* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 15 mai 2023]. p. 710-4. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294747649002004>
221. Badens C, Thuret I, Lena-Russo D. Les syndromes thalassémiques. *Rev Fr Lab.* juin 2000;2000(324):23-7.
222. Matos JF, Dusse LMS, Borges KBG, de Castro RLV, Coura-Vital W, Carvalho M das G. A new index to discriminate between iron deficiency anemia and thalassemia trait. *Rev Bras Hematol E Hemoter.* 1 juill 2016;38(3):214-9.
223. Çil B, Ayyıldız H, Tuncer T. Discrimination of β -thalassemia and iron deficiency anemia through extreme learning machine and regularized extreme learning machine based decision support system. *Med Hypotheses.* 1 mai 2020;138:109611.
224. Kadegasem P, Songdej D, Lertthammakiat S, Chuansumrit A, Paisooksantivatana K, Mahaklan L, et al. Reticulocyte hemoglobin equivalent in a thalassemia-prevalent area. *Pediatr Int.* mars 2019;61(3):240-5.
225. Diagnostic accuracy of reticulocyte hemoglobin content in Thai patients with microcytic red cells as a test for iron deficiency anemia [Internet]. [cité 14 avr 2023]. Disponible sur: <https://sciendo.com/article/10.5372/1905-7415.1000.519>
226. Jamnok J, Sanchaisuriya K, Chaitriphop C, Sanchaisuriya P, Fucharoen G, Fucharoen S. A New Indicator Derived From Reticulocyte Hemoglobin Content for Screening Iron Deficiency in an Area Prevalent for Thalassemia. *Lab Med.* 1 sept 2020;51(5):498-506.
227. Lian Y, Shi J, Nie N, Huang Z, Shao Y, Zhang J, et al. Reticulocyte Hemoglobin Equivalent (Ret-He) Combined with Red Blood Cell Distribution Width Has a Differentially Diagnostic Value for Thalassemias. *Hemoglobin.* 2019;43(4-5):229-35.
228. Vicinanza P, Catalano L, Pollio G, Vicinanza M, Di Chiara P, Buonanno M, et al. Δ -CHR improves the identification of anemic syndromes and the evaluation of hemoglobin synthesis. *Clin Lab Haematol.* 2005;27(4):217-20.
229. Agoumi NB, Sebar A. Les hémoglobinopathies au Maroc. *Arch Pédiatrie.* 1 juill 2003;10(7):654-5.
230. Lippi G, Salvagno GL, Solero GP, Franchini M, Guidi GC. Stability of blood cell counts, hematologic parameters and reticulocytes indexes on the Advia A120 hematologic analyzer. *J Lab Clin Med.* 1 déc 2005;146(6):333-40.

231. Brugnara C, Zelmanovic D, Sorette M, Ballas SK, Platt O. Reticulocyte Hemoglobin: *An Integrated Parameter for Evaluation of Erythropoietic Activity*. *Am J Clin Pathol*. 1 août 1997;108(2):133-42.
232. Nguyen VTP, Vancles P, Rozen L, Noubouossie D, Demulder A. Évaluation de l'automate d'hématologie Sysmex XN-2000® pour une utilisation en routine : comparaison avec l'Advia 2120i®. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 1 avr 2013;28(2):125-32.
233. Buttarello M, Pajola R, Novello E, Mezzapelle G, Plebani M. Evaluation of the hypochromic erythrocyte and reticulocyte hemoglobin content provided by the Sysmex XE-5000 analyzer in diagnosis of iron deficiency erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 1 déc 2016;54(12):1939-45.
234. Piva E, Brugnara C, Chiandetti L, Plebani M. Automated reticulocyte counting: state of the art and clinical applications in the evaluation of erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med*. 1 oct 2010;48(10):1369-80.
235. Brugnara C. Iron Deficiency and Erythropoiesis: New Diagnostic Approaches. *Clin Chem*. 1 oct 2003;49(10):1573-8.
236. Syed S, Kugathasan S, Kumar A, Prince J, Schoen BT, McCracken C, et al. Use of Reticulocyte Hemoglobin Content in the Assessment of Iron Deficiency in Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. mai 2017;64(5):713-20.
237. Nalado AM, Mahlangu JN, Duarte R, Paget G, Olorunfemi G, Jacobson BF, et al. Utility of reticulocyte haemoglobin content and percentage hypochromic red cells as markers of iron deficiency anaemia among black CKD patients in South Africa. *PLOS ONE*. 3 oct 2018;13(10):e0204899.
238. Chinudomwong P, Binyasing A, Trongsakul R, Paisooksantivatana K. Diagnostic performance of reticulocyte hemoglobin equivalent in assessing the iron status. *J Clin Lab Anal*. 11 févr 2020;34(6):e23225.
239. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *Int J Lab Hematol*. 2016;38(S1):123-32.
240. Ceylan C, Miskioğlu M, Çolak H, Kiliççiöğlü B, Özdemir E. Evaluation of reticulocyte parameters in iron deficiency, vitamin B12 deficiency and β -thalassemia minor patients. *Int J Lab Hematol*. 2007;29(5):327-34.
241. Higuchi T, Hoshi T, Nakajima A, Haruki K. Reticulocyte Hemoglobin Equivalent in Patients with Idiopathic Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: Implication in the Development of Macrocytosis. *Ann Clin Lab Sci*. 3 janv 2021;51(2):213-9.
242. Gelaw Y, Woldu B, Melku M. The Role of Reticulocyte Hemoglobin Content for Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia, and Monitoring of Iron

- Therapy: a Literature Review. Clin Lab [Internet]. 2019 [cité 14 avr 2023];65(12/2019). Disponible sur: <http://www.clin-lab-publications.com/article/3240>
243. Cappelletti P, Biasioli B, Buttarello M. Mean reticulocyte volume (MCVr): reference intervals and the need for standardization [abstract]. Proceeding of the XIX International Symposium on Technological Innovation in Laboratory Hematology. ISLH. Lab Hematol. 1 janv 2006;12.
244. Urrechaga E, Hoffmann JJML. Assessment of iron-restricted erythropoiesis in chronic renal disease: evaluation of Abbott CELL-DYN Sapphire mean reticulocyte hemoglobin content (MCHR). Scand J Clin Lab Invest. 18 août 2019;79(6):363-7.
245. Griffin M, Avtushka V, Venkatesh P, Aquino J, Roman AS. Reticulocyte Hemoglobin Trend in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1 janv 2023;228(1, Supplement):S203.
246. Hatoun J, Sobota A, Meyers A. Using Reticulocyte Hemoglobin Equivalent to Screen for Iron Deficiency May Be Problematic. Glob Pediatr Health. 1 janv 2014;1:2333794X1455703.
247. Karlsson T. Comparative Evaluation of the Reticulocyte Hemoglobin Content Assay When Screening for Iron Deficiency in Elderly Anemic Patients. Anemia. 2011;2011:925907.
248. Coste J, Pouchot J. A grey zone for quantitative diagnostic and screening tests. Int J Epidemiol. 1 avr 2003;32(2):304-13.
249. Van Wyck DB, Alcorn H, Gupta R. Analytical and Biological Variation in Measures of Anemia and Iron Status in Patients Treated With Maintenance Hemodialysis. Am J Kidney Dis. sept 2010;56(3):540-6.
250. Chau J, Phisitkul K, Ten Eyck P, Wu C, Fraer M, Perepu U. Holding Iron Measurement to a Gold Standard: Comparing Reticulocyte Hemoglobin Content to Traditional Biomarkers in Predicting Response to Intravenous Iron Supplementation in Hemodialysis Patients. Blood. 8 déc 2017;130:4755.
251. Kaneko Y, Miyazaki S, Hirasawa Y, Gejyo F, Suzuki M. Transferrin saturation versus reticulocyte hemoglobin content for iron deficiency in Japanese hemodialysis patients. Kidney Int. 1 mars 2003;63(3):1086-93.
252. seed-28-12447.pdf [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.megaflex.ma/pdf/seed-28-12447.pdf>

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشريف في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 204

أهمية تركيز الهيموجلوبين في خلايا الدم الحمراء الشبكية في تشخيص ومتابعة فقر الدم

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرفه

السيدة حسني شيماء

المزودة في : 19 غشت 1998 بالرباط

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: تركيز الهيموجلوبين، خلايا الدم الحمراء الشبكية، فقر الدم، تشخيص، متابعة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة	السيد بدر الدين الميموني أستاذ في علم الطفيليات
مدير الأطروحة	السيد السيد عبد القادر بلمكي أستاذ في علم الدم
عضو	السيد ادريس القباج أستاذ في أمراض الكلى
عضو	السيد رشيد الطنز أستاذ في علم الاورام الطبية
عضو	السيد محمد عدنان الورتيتي أستاذ في علم المعلومات الصيدلانية
عضو	السيدة وفاء النفاح أستاذة في علم المعلومات الصيدلانية