

Les anémies

1 Généralités

Elle sont caractérisées par une **diminution du taux d'hémoglobine (Hb) circulante**.

On ne définit donc pas l'anémie par la diminution du nombre de GR. De plus, le taux d'Hb dans le sang peut diminuer alors que le nombre de GR reste stable : c'est le cas des anémies microcytaires

La diminution du taux d'Hb peut être due :

- soit à l'augmentation des pertes en GR. Elle seront accompagnées d'une augmentation réactionnelle du taux de réticulocytes insuffisante pour maintenir le nombre des hématies circulantes avec cet excès de perte : ce sont les **anémie régénératives**
- soit une diminution de production de GR. La production de réticulocytes devient insuffisante pour maintenir le nombre des hématies circulantes dans des conditions physiologiques normales : ce sont les **anémies arégénératives**.

Diagnostic Biologique

Homme	Femme	F.enceinte	Naissance	0-6 ans	6-14 ans
<130g/l	<120g/l	<110g/l	<140g/l	<110g/l	<120g/l

- **Gradation : 3 degré d'anémie :**
- **Légère:** **Hb > 90 g/L**
 - Signes fonctionnels rares
 - Surtout à l'effort
 - **Franche:** **entre 60 et 90 g/L**
 - SF permanents, intenses à l'effort
 - **Intense:** **Hb < 60 g/L**
 - SF habituellement majeurs au repos
 - Selon vitesse d'installation...

Diagnostic clinique

Anémie aigue :

- Asthénie, pâleur cutanéomuqueuse (conjonctives, mains)
- Signes cardiovasculaires et respiratoires :
 - Tachycardie réactionnelle, souffles,
 - Polypnée d'effort, puis de repos
- Signes musculaires : Fatiguabilité musculaire à l'effort puis au repos
- Signes neurosensoriels :
 - Asthénie intellectuelle, trouble de la mémoire

- Céphalées vertiges, lipothymies, sueur, soif
- Coma anémique
- Complications :
 - IdM, angor anémique
 - IC aiguë

Anémie chronique :

- Tolérance variable
- Bien tolérée si installation lente
- Pâleur
- Souffle systolique
- Céphalées
- Palpitations

Il existe deux causes d'erreur :

1. **L'hémodilution** (qui est une fausse anémie) : **splénomégalie**, immunoglobine monoclonale, **grossesse**, **insuffisance cardiaque**...
2. **L'hémoconcentration** (qui masque l'anémie) : **déshydratation**, insuffisance surrénalienne lente...

Il faut réaliser un interrogatoire soigné : âge, antécédents (ulcère, insuffisance rénale chronique ...) , prise de médicaments (AVK, héparines, cytotoxiques), ethnique.

Et réaliser des palpations du foie, de la rate et des ganglions.

La gravité d'une anémie est liée :

- **à son importance** (Hb entre 10 et 12 g/dl : **anémie modérée**, Hb entre 6 et 9 g/dl : **anémie majeure**, Hb < 6 g/dl : **anémie sévère**),
- **au terrain** sur lequel elle s'installe (âge du patient, insuffisance cardiaque ou respiratoire, HTA, ...)
- et surtout à sa **rapidité d'installation** (de la carence martiale progressive à l'hémorragie massive brutale).

Une anémie installée très rapidement entraîne des signes cliniques beaucoup plus graves qu'une anémie chronique pour le même niveau d'Hb. De même, une anémie sévère d'installation progressive peut être très bien tolérée grâce aux mécanismes d'adaptation de l'organisme à l'hypoxie (vasoconstriction cutanée et augmentation du débit cardiaque). **C'est pourquoi le traitement d'urgence de l'anémie (la transfusion sanguine) est beaucoup plus décidé en fonction de la capacité du patient à supporter l'anémie que par des valeurs limites prédéfinies d'Hb.**

2 Démarche diagnostic devant une anémie

2.1 Interrogatoire et signes cliniques

- Age, ethnie (africain, ...), contexte (grossesse, ...), profession, traitements en cours (AZT, ...), ATCD personnels et familiaux
- Signes cliniques évocateurs d'anémie, signes d'atteinte d'une autre lignée (syndrome hémorragique ou infectieux), signes tumoraux (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie, douleurs osseuses)

2.2 Examen de 1^{ère} intention l'hémogramme

NFS-plaquettes (Nombre de GR, GB et plaquettes, taux d'Hb et Ht, calcul VGM, CCMH et TGMH) + **constantes érythrocytaires** + **Aspect sur lame des GR**

⇒ Interprétations des constantes érythrocytaires de Wintrobe :

Pour le calcul des constantes dans les formules suivantes, il faut utiliser les unités classiques des différents paramètres : soit T/L pour le nombre de GR, g/dl pour l'Hb et % pour l'Ht.

➤ **VGM (Volume globulaire moyen) : en fentolitre, fl (ou μ^3)**

$VGM = \frac{Ht \times 10}{\text{Nbre de GR}}$	$\geq 100 \text{ fl} : \text{Macrocytose}$
	$80 < VGM < 100 : \text{Normocytose}$
	$80 \text{ fl} \leq : \text{Microcytose}$

En pratique, le VGM n'est plus calculé à partir de l'hématocrite (Ht) mais il est mesuré directement par l'automate (un cytomètre de flux mesure le volume de chaque GR pour en faire la moyenne). Cette mesure nous permet ainsi de calculer l'hématocrite et l'indice de distribution des érythrocytes.

➤ **CCMH (Concentration corpusculaire moyenne en Hb) : en g/dl (ou %)**

$CCMH = \frac{Hb \times 100}{Ht}$	$\geq 35 \% : \text{Impossible}$
	$32 < CCMH < 35 : \text{Normochromie}$
	$32 \% \leq : \text{Hypochromie}$

En pratique, c'est surtout un paramètre « technique ». L'hyperchromie étant impossible physiologiquement (car l'expulsion du noyau de l'érythroblaste se fait dès que sa concentration cytoplasmique atteint 32 %), si la CCMH est supérieure à 35 : il existe un problème technique (Mauvais réglage, sang lactescent, présence d'agglutinines froides) ou quelque fois une microsphérocytose majeure.

➤ **TGMH (Teneur globulaire moyenne en Hb) : en pg/GR**

$$\text{TGMH} = \frac{\text{Hb} \times 10}{\text{Nbre de GR}}$$

≥ 32 pg : Impossible

27 < TGMH < 32 : Normochromie

27 pg ≤ : Hypochromie

Elle présente peu d'intérêt. Elle a à peu près la même signification que la CCMH et renseigne sur l'hypochromie. D'ailleurs, elle n'est que la résultante de l'opération $\text{TGMH} = [\text{CCMH} \times \text{VGM}]/100$. Ce paramètre est surtout intéressant pour vérifier qu'il n'y a pas eu d'erreur technique avec l'automate : Si la TGMH est supérieure à 32 pg alors il doit y avoir un problème.

⇒ Examen des hématies sur le frottis après coloration au May-Grunwald-Giemsa :

Les GR ont normalement environ tous la même forme, même taille et même coloration : Toute anomalie de ces paramètres est pathologique.

- **Anomalies de taille :** **Anisocytose** (= GR de taille inégale), macrocytose, microcytose
- **Anomalies de forme :**
 - **Poikilocytose** (= GR de forme variable)
 - Formes particulières évoquant une pathologie : Schizocytes (PTT, CEC), Sphérocytes (Microsphérocytose héréditaire), Drépanocytes (drépanocytose), Acanthocytes (hépatopathies sévères)
- **Anomalies de coloration :** Hypochromie, polychromatophilie (témoin d'une hyper-réticulocytose), cellules cibles, annulocytes (GR à centre clair par manque d'Hb), ...
- **Anomalies d'inclusions intra-érythrocytaires :** Restes du noyau de l'érythroblaste (Corps d'Howell-Jolly, Anneaux de Cabot), granulations basophiles, inclusions plasmiques, ...

2.3 Examen de 2^{ème} intention

2.3.1 VGM ≤ 80 fl : Anémie microcytaire +/- hypochrome

Ces anémies sont toujours dues à une insuffisance de production de l'Hb :

- Soit on observe des anomalies de synthèse au **niveau de l'hème** : **Déficit en fer**, inhibition d'enzyme du métabolisme de l'hème dans le saturnisme, anémie sidéroblastique génétique
- Soit on a des anomalies de synthèse au niveau des **chaînes de globines** : **Thalassémies**

2.3.2 VGM ≥ 100 fl : Anémie non microcytaire toujours normochrome

Il faut distinguer les anémies arégénératives (le plus souvent d'origine centrale) et les anémies régénératives (le plus souvent d'origine périphérique) par la mesure du taux de réticulocytes (GR les plus jeunes contenant encore un peu d'ARN cytoplasmique qui permet de les mettre en évidence par une coloration spéciale au bleu de créosyl). **Le nombre de réticulocytes s'exprime toujours en valeur absolue (= % de réticulocyte x Nbre de GR)**. Lorsqu'il n'existe pas d'anémie, le taux est normal entre 25 et 100 G/L. En pratique devant une anémie, un taux

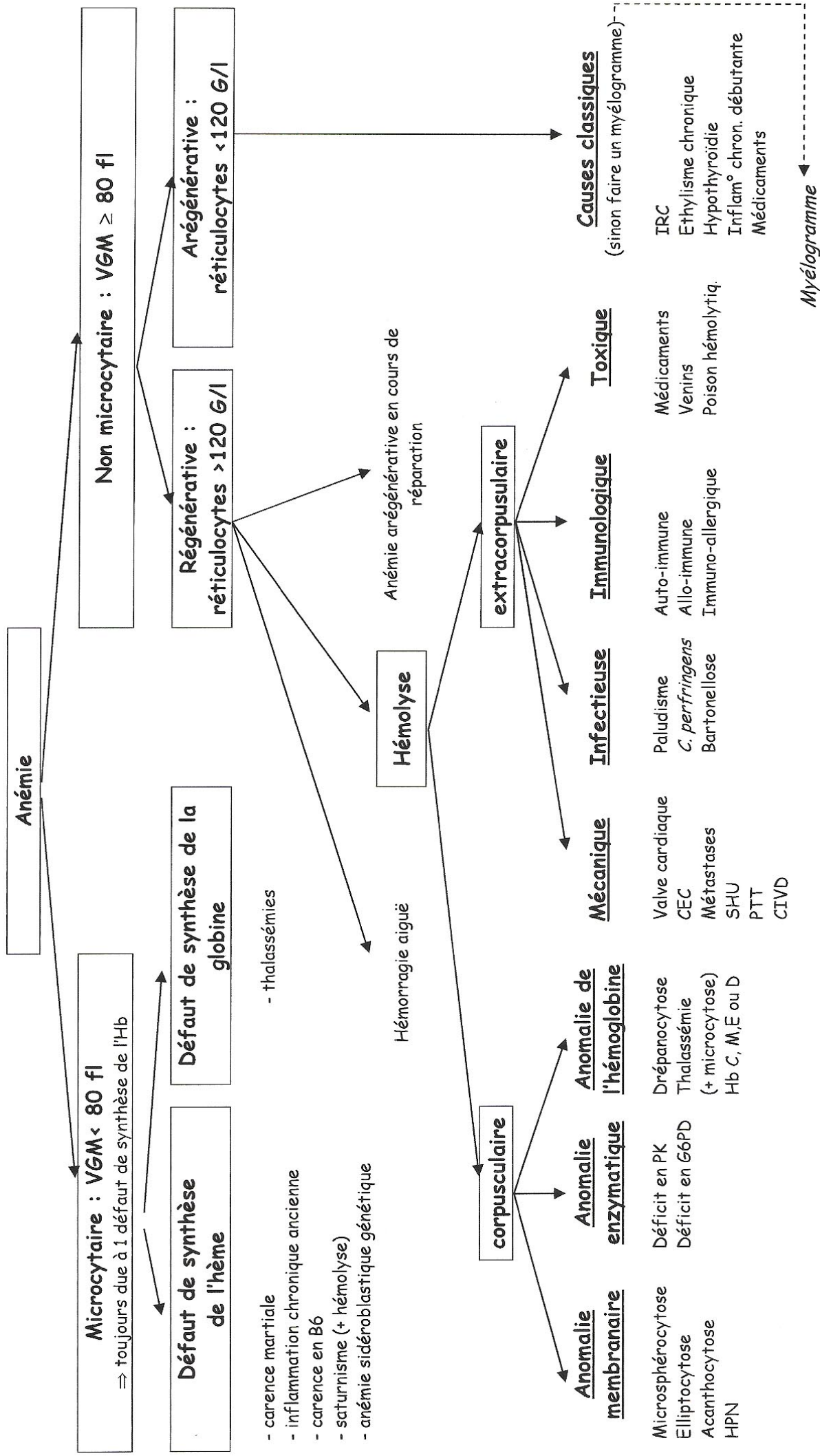
inférieur à 120 G/L signifiera que la production réactionnelle de GR à l'anémie est insuffisante : l'anémie est arégénérative.

Anémie avec un taux de réticulocyte  $> 120 \text{ G/L}$: Anémie **régénérative**
 $< 120 \text{ G/L}$: Anémie **arégénérative**

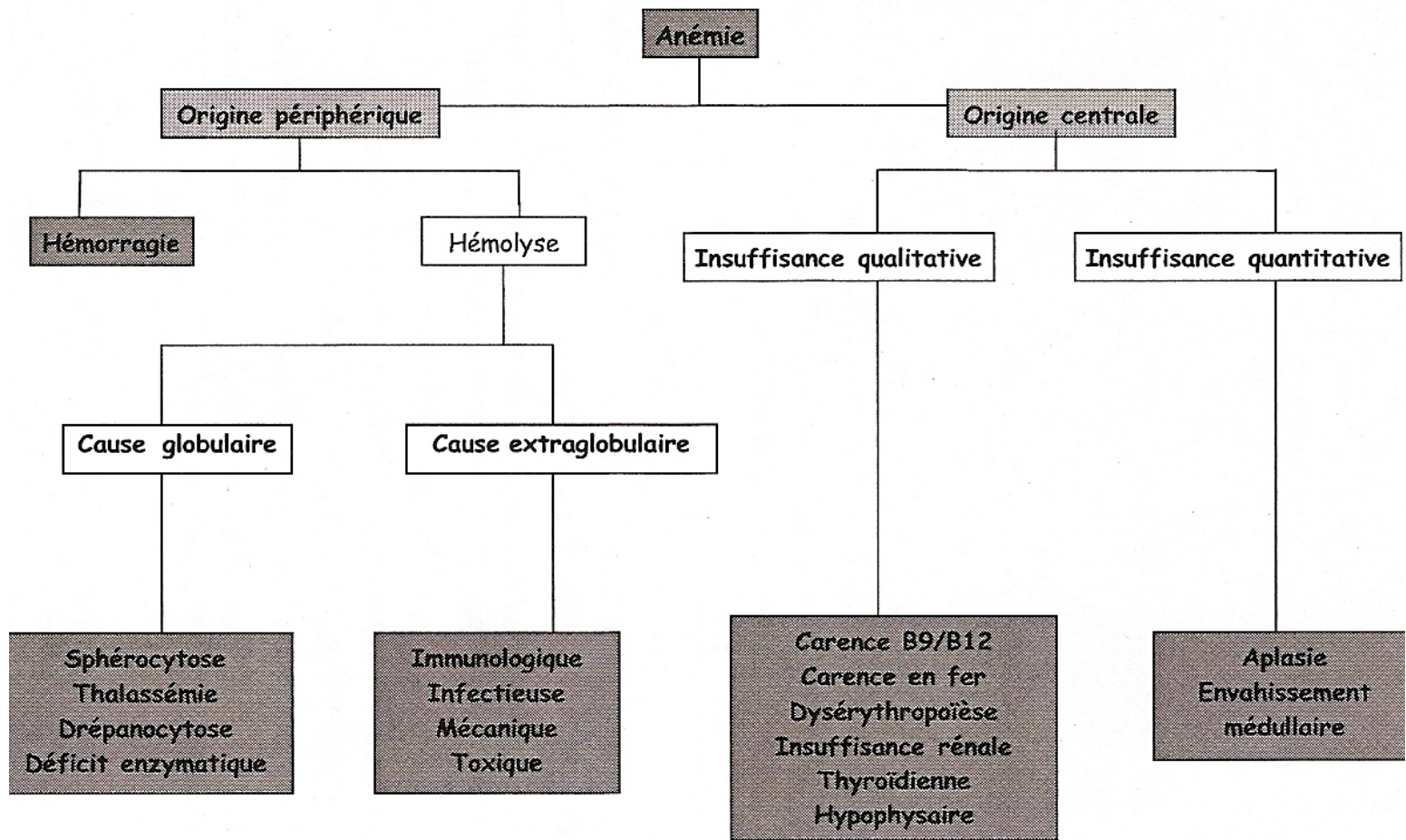
Dans les anémies régénératives, on retrouve les anémies par excès de perte (hémorragies aiguës) et par excès de destruction (hyper-hémolyse).

Dans les anémies arégénératives, on doit distinguer les anémies normocytaires et macrocytaires :

- VGM $> 100 \text{ fl}$:
 1. Eliminer les causes évidentes : l'éthylisme, la grossesse, les chimiothérapies antifoliques et l'hypothyroïdie.
 2. En l'absence de ces étiologies : dosage des **vitamines B₁₂** et B₉ sérique et **folates** intra-érythrocytaires : **Carence** d'apport ou anémie de **Biermer**.
 3. Faire un myélogramme : myelodysplasie
- VGM normal :
 1. Eliminer les causes évidentes : IRC, syndrome inflammatoire, ...
 2. Faire un myélogramme (riche : hémopathies malignes ; pauvre : aplasie ou fibrose ; érythroblastopénie : toxique)



Erythroblastopénie : parvo B19, chloramphénicol
 Anémie mégaloblastique : déficit en B9, B12, Biermer
 Myélodysplasie
 Fibrose médullaire
 Envahissement malin : K, métastases, LA, ...



Les anémies par Carence en fer

Anémie Microcytaire, Hypochrome Arégénérative

L'anémie par carence martiale est la **plus fréquente** des anémies, elle est la conséquence d'une **anomalie de la synthèse de l'hème** par l'érythroblaste due à une absence de fer.

- Apports < Besoin
- **Diminution des réserves en fer :**
 - Baisse du fer libre intra macrophagique
 - Diminution de la synthèse de la **ferritine**.
 - Augmentation de la synthèse de la **transferrine**
 - Baisse de synthèse de l'hepcidine
- **Epuisement progressif des réserves en fer :**
 - Hyposidérémie sans encore atteinte de l'érythropoïèse
- **Atteinte de l'érythropoïèse :**
 - Réticulocytopénie → Hypochromie → Microcytose → Anémie
- Atteinte des autres composés héminiques

1 Le métabolisme du Fer

Il y a 3 à 5g de fer dans l'organisme. Il existe sous deux formes :

- **Forme héminique Fe^{2+}** : qui représente 60-70% du fer de l'organisme et se retrouve majoritairement dans **l'hémoglobine**.
- **Forme non héminique Fe^{3+}** : qui représente 30% du fer retrouvé dans l'organisme et qui se situe dans les **réserves** : **ferritine**, hémosidérine et lié à la **transferrine**.

Le fer nécessaire à la synthèse de l'Hb vient en **majorité du catabolisme de l'Hb des hématies âgées** par les macrophages. L'autre partie des besoins en fer (environ 1mg/j) est couverte par l'alimentation (10 à 15 mg/j).

Les pertes physiologiques représentent environ 1mg/j chez l'homme et 2-3 mg/jours chez la femme.

2 Physiopathologie

Chronologie des variations des paramètres biologiques

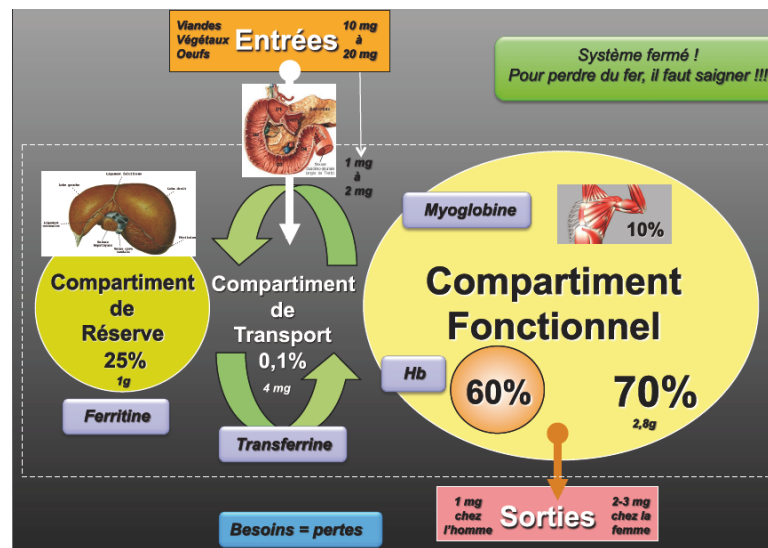
Lors d'une carence martiale, il y a libération du fer des réserves vers le sang circulant : Il y a baisse des réserves en fer (ferritine ↓) mais l'érythropoïèse est préservée et le fer sérique diminue peu.

Puis la sidérémie (fer sérique $\searrow$) diminue, entraînant l'augmentation du taux plasmatique de transferrine (synthèse stimulée par un rétrocontrôle négatif du fer sérique), accompagnée de la diminution du coefficient de saturation de la transferrine (CS $\searrow$).

Si la carence se poursuit (fer sérique $\searrow\searrow$), l'érythropoïèse devient déficiente, avec augmentation du récepteur soluble de la transferrine, augmentation des protoporphyrines libres érythrocytaires et baisse de la synthèse de l'hème.

La baisse de la synthèse d'hémoglobine dans l'érythroblaste va entraîner une augmentation du nombre de mitose : apparition d'une microcytose avec hypochromie. Finalement, on aura une anémie par baisse du taux d'Hb sanguin

Résumé : ferritine $\searrow \Rightarrow$ fer sérique $\searrow \Rightarrow \nearrow$ transferrine $\Rightarrow \searrow$ CCMH $\Rightarrow \searrow$ VGM $\Rightarrow \searrow$ Hb



3 Etiologie des carences en fer

3.1 Chez l'adulte

- **Hémorragies occultes chroniques (80%)**
 - **Digestives** : UGD, K digestif, parasitose
 - **Gynécologiques** : règles, fibromyome, K de l'utérus, DIU
 - Donneurs de sang répétés et syndrome de Lasthénie de Ferjols (Auto-spoliation)
 - ORL : Epistaxis de la maladie de Rendu-Osler
- **Les carences d'apport :**
 - **Excès d'utilisation** : Grossesse, allaitement, multiparité, ttt par EPO
 - Alimentation insuffisante : végétariens, vieillards, tiers monde
 - **Malabsorption** :
 - maladie coeliaque,
 - gastrectomie,
 - Certains aliments inhibent l'abso du fer : café, thé, son, terre !
 - Déficits érythrocytaires en récepteurs à la Tf

3.2 Chez le nourrisson et l'enfant

- Carence du nourrisson : prématurité, gémellité
- Alimentation lactée prolongée (mal supplémentée en fer)
- Prise de sang multiples
- Diverticule de Meckel

4 Clinique

- Asthénie+++
- Dyspnée d'effort, tachycardie
- Céphalées, vertiges
- Pâleur cutanéomuqueuse
- Anomalie des phanères (ongles fragiles et aplatis)
- Anomalie des muqueuses
- Altération du goût avec attirance pour la terre (géophagie)

5 Diagnostic

5.1 Clinique

- **Signes d'anémie :**
 - Voir avant
 - Généralement bien tolérée
- **Signes de carence martiale :**
 - Atteintes des phanères :
 - cheveux secs et cassants,
 - ongles fragiles, mou, striés, en cupule
 - Atteinte cutanée :
 - Peau sèche
 - Prurit vulvaire, anal
 - Atteinte digestive :
 - Commissures labiales (perlèche)
 - Stomatite, glossite
 - Dysphagie oesophagienne, gastrite atrophique

5.2 Biologique

- **Hémogramme :**
Anémie importante Hb < 130 g/l (< 120g/L chez la femme et l'enfant) **bien tolérée jusqu'à 70g/l**
Hypochromie **CCMH < 32%** et **TCMH < 27pg**

Microcytaire VGM < 80 fl
Anisochromie
Thrombocytose fréquente
- Réticulocytes < 120 G/L donc **Arégénérative**
- **Bilan du fer :**
Fer sérique effondré < 5 $\mu\text{mol/l}$ $\searrow\searrow$ N=10-30 $\mu\text{mol/l}$
CS diminué < 20% $\searrow\searrow$ (c'est le coefficient de saturation en fer de la transferrine)
Ferritine effondrée < 10 $\mu\text{g/l}$ $\searrow\searrow\searrow$ N= 15/20-150/250 $\mu\text{g/l}$ (c'est la forme de stockage du fer)

Transferrine augmentée > 4g/l ↗↗ (qui a pour rôle de transporter le fer aux érythroblastes pour qu'il y soit incorporé, ici elle augmente pour amener plus de fer pour compenser sa diminution)

CTF augmenté > 90 µmol/l ↗↗ (c'est la capacité totale de fixation de la transferrine, ou la quantité de fer qu'elle peut fixer, ici elle augmente pour compenser la diminution en fer).

Récepteur soluble à la transferrine augmenté (signe précoce d'une carence martiale).

- Recherche de sang dans les selles

5.3 Diagnostic différentiel

- Anémie inflammatoire
- Carence mixte en fer et vit B12 et folates
- Thalassémies mineures

6 Traitement et évolution

Il est surtout étiologique.

- Alimentation variée, riche en fer, et vitamine C
- **Tardyferon** : per os 100-300mg/j (avant les repas !) pdt 3 mois puis ½ doses pdt 3 mois.
- **Venofer** en IV.
- Transfusion si risque vital.

Effets indésirables : épigastralgies, nausées, vomissements, selles de coloration noire.

Le traitement sera théoriquement mieux absorbé le matin à jeun mais en raison de ces effets indésirables (nausées, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, coloration noire des selles), on préfère souvent le fractionner en plusieurs prises à prendre au cours des repas (malgré une baisse de l'absorption intestinal) car il est ainsi mieux toléré.

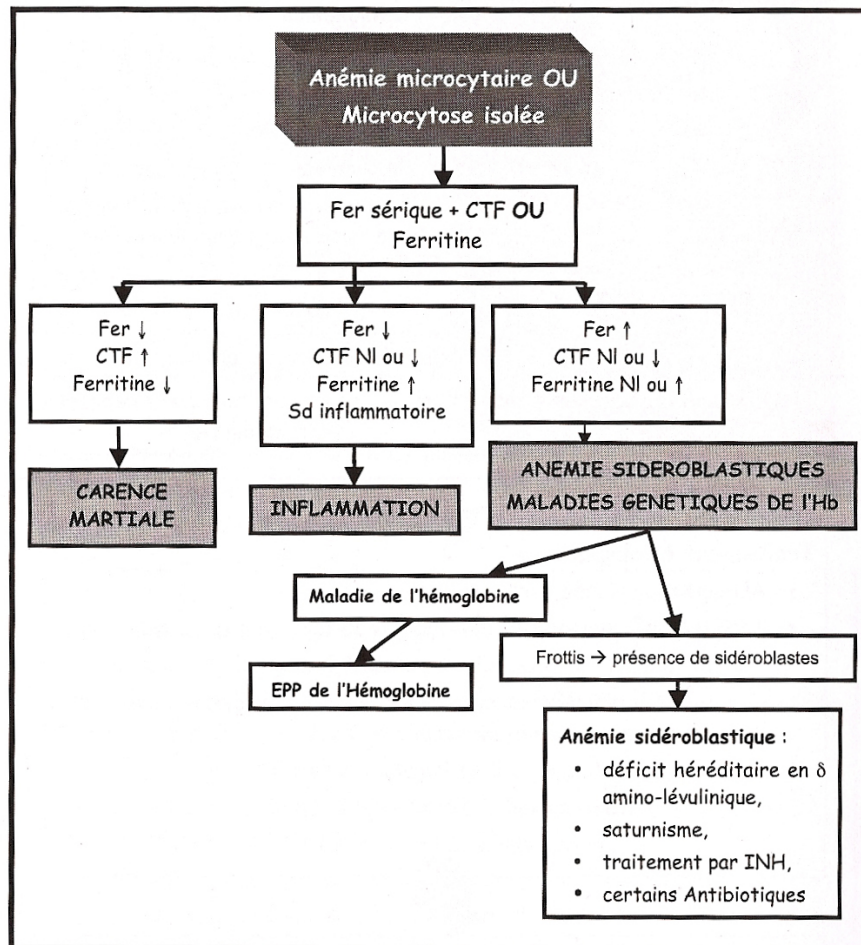
L'amélioration clinique survient dans les 48 à 72h.

Les réticulocytes apparaissent en 5 à 10 jours et l'Hb remonte.

La normalisation peut demander 3 à 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi après la correction de l'anémie pour **reconstituer les réserves**.

CARENCE MARTIALE : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL



Les Anémies inflammatoires

Anémie Microcytaire, Normochrome, Arégénérative.

C'est la **seconde cause d'anémie** d'origine acquise après la carence martiale.

1 Physiopathologie

1/ On a une **insuffisance de l'érythropoïèse** due à la **sécrétion de cytokines inflammatoires IL-1 et de TNF α et IFN γ** par les **monocytes, macrophages** et les **lymphocytes**. Cette augmentation de cytokines pro inflammatoires **inhibe la croissance des progéniteurs érythroïdes** et perturbent la synthèse de l'érythropoïétine.

2/ Le deuxième point expliquant cette anémie, est la mauvaise mobilisation du fer pour l'érythropoïèse. En effet, la **séquestration du fer par les macrophages** associée à la **diminution de la transferrine** (protéine de transport du fer) empêche l'arrivée du fer au niveau des érythroblastes.

Ces mécanismes expliquent pourquoi au début d'une inflammation, l'anémie est seulement normocytaire puis **qu'elle devient microcytaire** lorsque le défaut de fer commence vraiment à se faire ressentir. De même que dans les anémies ferriprives, la diminution du fer mobilisable conduit à **un défaut de synthèse de l'Hb puis à une microcytose**.

C'est anémie est **pratiquement asymptomatique car elle s'installe de façon progressive** et est donc très bien supportée par le malade.

2 Etiologie

- **Infections chroniques** : SIDA, tuberculose, parasitoses...
- **Affections malignes** : cancers et lymphomes...
- **Maladies inflammatoires** et immunes...

3 Diagnostic

3.1 Clinique

Très polymorphe selon l'affection causale, on a un amaigrissement et AEG.

3.2 Biologique

- **Hémogramme :**
Anémie modérée $90 < \text{Hb} < 110 \text{ g/l}$
Peu devenir microcytaire et hypochrome si l'inflammation se prolonge.
Augmentation des **plaquettes et des PNN** due au syndrome inflammatoire.

Thrombocytose modérée (600 à 800 G/L) corrélée à l'intensité du syndrome inflammatoire.

- Réticulocytes < 120 G/l donc **arégénérative**
- **Bilan du fer :**
 - Fer sérique N ou diminué** (< 15 $\mu\text{mol/l}$)
 - Transferrine diminuée < 4 g/l
 - CTF non augmenté
 - CS normal ou diminué
 - Ferritine sérique normale ou augmentée par séquestration.
- **Bilan inflammatoire :**
 - CRP (C-reactive protein) : ↗ (> 5 mg/L)
 - Fibrinogène : ↗ (> 4 g/L)
 - VS (vitesse de sédimentation) : ↗
 - Haptoglobine : ↗ (ou l'Orosomucoïde moins utilisé en pratique)

3.3 Diagnostic différentiel

- Anémie par carence en fer (ferriprive) +++
- Carences mixtes en fer et vit B12, folates
- Anémies sidéroblastiques (anomalies de la synthèse de l'hème)
- Thalassémies mineures (anomalies de synthèse des chaînes de la globine)

4 Traitement

Traitement surtout étiologique.

Le traitement transfusionnel est inutile, il ne se justifie que dans les anémies de mauvaise tolérance clinique ou faisant courir un risque cardio-vasculaire immédiat. De même, la supplémentation en fer est sans intérêt car les réserves sont pleines.

L'utilisation d'EPO recombinante permettrait d'agir efficacement sur l'anémie mais son coût important limite son utilisation à des indications précises : polyarthrite rhumatoïde, affections cancéreuses, SIDA.

Les anémies mégaloblastiques

(Anémie macrocytaire)

Anémie macrocytaire, normochrome arégénérative.

Le **mégaloblaste** est un érythroblaste avec **carence en vit B9 ou B12** qui contient moins d'ADN qu'un érythroblaste normal.

1 Rappels

Vitamine B₁₂ ou Cobalamine :

La vitamine B₁₂ hydrosoluble existe dans l'organisme sous plusieurs formes désignées par le terme de **cobalamines**. Elle n'est pas synthétisée chez l'homme ; **son apport est donc exclusivement alimentaire** (viandes dont le foie, œuf, ...).

- Apports :
 - Strictement alimentaire, pas de synthèse endogène
 - Aliments riches : **Protéines animales**, absent des végétaux (! végétariens)
 - Apport = 50ug/j
 - Besoin : 2 à 3 ug/j
 - Stock : 3 à 4 mg , 50% hépatique = **3 à 4 ans de stock !!!**

Les cellules pariétales de l'estomac synthétisent le **facteur intrinsèque (FI)** qui va former un complexe avec la vitamine B₁₂. Ce complexe migre jusqu'à l'**iléon distal** où il est reconnu par des récepteurs spécifiques, ce qui va permettre l'absorption de la vitamine B₁₂. Dans le plasma, trois protéines porteuses, les transcobalamines véhiculent la vitamine B₁₂ :

- **Transcobalamine 2** la transporte aux **cellules utilisatrices (moelle osseuse)**
- **Transcobalamines 1 et 3** la transportent aux **organes de réserves (foie)**

Les réserves en Vitamine B₁₂ **sont considérables** (3-4 mg) étant donné les besoins journaliers minimes (3-4 µg/jour) : une carence ne se manifesterait donc **qu'après plusieurs années** de régime strict type végétalien.

Rôle de la B12 :

- Méthyl-cobalamine = Coenzyme de la méthionine synthase :
 - Méthylation de **l'homocystéine en méthionine**
 - La B12 permet la méthylation via le THF : methylTHF → THF
 - Si pas de B12 → pas de méthionine → Altération des gaines de myélines du SNC → Lésions neuronales
- Ado-cobalamine = Coenzyme de la Methylmalonique Coa mutase
 - Transforme l'**AMM** (acide methyl malonique) en ac. Succinique
 - Si carence en folates : accumulation de l'AMM dans le sang et urines.
- Favorise in fine la formation de THF → Transformation de **l'uracile en thymine**

Acide folique ou folate THF :

Les folates (ou vitamine B₉) hydrosolubles. Ils ne sont pas synthétisés chez l'homme, leur apport est donc exclusivement alimentaire (végétaux, fruits, salade, légumes frais non cuits, ...) mais ils sont thermolabiles (détruits à la cuisson). Sous l'action de la flore bactérienne intestinale, ils sont modifiés et absorbés au niveau du jéjunum proximal. Les réserves, essentiellement hépatiques, sont peu importantes (10 à 15 mg) par rapport aux besoins quotidiens : elles seront rapidement épuisées (en quelques mois) en cas de carence ou de besoins augmentés.

- Apports :
 - Apport alimentaire + faible synthèse par les bactéries de la flore
 - Aliments riches : Protéines animales, lait, levures de bière, fruit/légumes crus
 - Apport = 0,5 à 1 mg/j
 - Besoins : 40 à 100 ug/j
 - Stock : 10 à 15 mg / 50% hépatique = 1 à 4 mois de stock (épuisable !)

Les formes actives des folates (THF et ses dérivés) jouent un rôle dans : la synthèse de l'ADN, la synthèse de la méthionine, la synthèse des bases puriques et le catabolisme de l'histidine.

- Rôle des folates :
 - Methyl THF = Coenzyme de la thymidilate synthase
 - Transformation de l'uracile en thymine
 - Synthèse de l'ADN
 - Si carence en folates : baisse de la synthèse d'ADN
 - Formyl THF (acide folinique) et méthylène THF
 - Synthèse de l'Adénine et de la Guanine
 - Permet aussi la transfo homocystéine → Méthionne (régénération du THF)

2 Physiopathologie

Les carences en vitamine B12 et/ou en folates auront pour principal effet de perturber la synthèse de la thymidine essentielle à la réplication de l'ADN : en conséquence, toutes les cellules en division vont voir leur cycle cellulaire s'allonger par une augmentation de la durée de la phase S. L'ensemble des tissus de l'organisme est affecté mais ceux à renouvellement rapide sont touchés en premier : tissu hématopoïétique (à commencer par l'érythropoïèse) et le tractus digestif.

➤ Au niveau des érythroblastes :

L'allongement excessif de la phase S aboutit à la formation de cellules au noyau d'apparence « immature » alors que le cytoplasme (qui continue sa différenciation à un rythme normal) est géant (mégaloblastose) avec un contenu mature (= riche en hémoglobine) : c'est l'asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique.

La carence entraîne aussi un défaut de production et confère une fragilité à ces érythroblastes (avortement intramédullaire excessif). Pour compenser, la moelle osseuse devient alors hyperplasique mais inutilement. On a apparition d'une anémie mégaloblastique arégénérative.

➤ Autres cellules :

Le gigantisme cellulaire atteint aussi les autres lignées granuleuses, thrombocytaires (observation de métamyélocytes géants) et du tube digestif (atrophie des muqueuses intestinales). De même, la cytopénie touche aussi les autres lignées (thrombopénie).

3 Etiologie

3.1 Carence en vit B12

- Apport : due à un régime **végétarien strict**
- **Médicaments** : Néomycine, Biguanides, anti-H2
- **Estomac** : Biermer, gastrectomie, syndrome Zollinger-Ellison
- Pancréas : Insuffisance pancréatique externe
- Iléon : résection, Crohn, lymphomes
- Congénital : déficit en FI ou TCII

3.2 Carence en vit B9

- Apport : Régime, alcoolisme, vieux, grossesse
- **Médicaments** : Méthotrexate, AZT, phénytoïne, phénobarbital
- Digestif : résection, fistule, maladie coeliaque
- Utilisation : hémolyse, psoriasis, cancers
- Perte excessive : dialyse

4 Diagnostic

4.1 Interrogatoire

L'interrogatoire du patient devra préciser : une grande dénutrition, des diarrhées chroniques, un alcoolisme, une résection digestive, des grossesses répétées, et des prises médicamenteuses antifoliques.

4.2 Signes cliniques

- Syndrome anémique d'installation **progressive** : asthénie, pâleur, sub-ictère conjonctival (hémolyse intramédullaire), ...
 - **Absence d'organomégalie** (Ø adénopathies, ni hépato-splénomégalie)
 - Signes **d'atrophie des muqueuses intestinales** : douleurs abdominales, dysphagie, sécheresse buccale, glossite (langue dépaillée), constipation, diarrhée, ...
- + **Signes neurologiques spécifiques de la carence en vitamine B₁₂** : troubles sensitifs profonds, paresthésies, syndrome pyramidal fruste...

4.3 Signes biologiques

Hémogramme :

- Anémie sévère **macrocytaire** (souvent > 120 fl), **normochrome, arégénérative** avec signes de **dysérythropoïèse** (aniso-poïkilocytose, anneaux de cabots, ...)
- Souvent associé à une leucopénie et/ou thrombopénie

Myélogramme (**obligatoire**) car le diagnostic d'anémie mégalo-blastique repose sur l'observation de la moelle) :

- **Moelle bleue** (due à la mégalo-blastose) et riche (due à l'hyperplasie marquée de la lignée érythroblastique)
- **Gigantisme cellulaire des 3 lignées** : mégalo-blastes avec **asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique**, myélocytes et méta-myélocytes géants, mégacaryocytes géants
- Nombreux signes de **dysmyélopoïèse**

Biochimie :

- **Signes d'hémolyse intra-médullaire** : Haptoglobine ↓, BNC ↑, LDH ↑
- **DOSAGE DES VITAMINES (avant tout traitement) :**
 - Folates sériques** ↓ (N : 5-15 ng/ml)
 - Folates érythrocytaires** ↓ reflète mieux l'état des réserves au niveau médullaire
 - ou
 - Vitamine B₁₂ sérique** ↓ (N : 160–800 pg/ml)

5 Traitement

Traitement étiologique chez possible

- Vitamine B12 per os : hydroxycobalamine (**NOVOBEDOUZE®**) en IM
- **Vitamine B9 : acide folique SPECIAFOLDINE** @5-15 mg/j pdt 1 mois ou **l'acide folinique** (LEDERFOLINE®) en IM lors de grande malabsorption ou de la prise de médicament inhibant la dihydrofolate réductase (Bactrim®).

Traitement préventif : apport de folates pendant la grossesse.

Anémie Mégaloblastique Macrocytaire : Maladie de BIERMER

Anémie macrocytaire arégénérative

C'est une **gastrite atrophique auto-immune**.

C'est une pathologie à caractère auto-immun caractérisée par une **malabsorption** de la vitamine B₁₂ par **défaut de sécrétion en facteur intrinsèque**. Elle résulte de phénomènes auto-immuns au niveau de la muqueuse gastrique (Lymphocytes et auto-Ac détruisant les cellules pariétales qui sécrètent le FI et l'HCl → **Achlorhydie histamino-résistante** et **atrophie gastrique**).

Elle survient chez des personnes **plutôt âgées** (moyenne = 60 ans) avec une **prédominance féminine**. La clinique est commune aux déficits en vitamine B₁₂

1 Clinique

- Signes d'anémie chronique
- Anorexie, amaigrissement, pâleur
- Glossite
- Syndrome neuro-anémique

2 Diagnostic

1.1 Biologique

Hémogramme :

- Anémie macrocytaire, normochrome arégénérative
- Pancytopenie
- Thrombopénie avec plaquettes géantes.
- **Vit B12 effondrée, folates normaux ou augmentés**
- Homocystéine augmentée
- **Gastrine très augmentée**

Etiologie d'origine immunologique :

- **Facteur intrinsèque effondré**
 - **Ac. anti-FI de type I** (bloquent la formation du complexe FI-Vit B₁₂ au niveau de l'estomac)
 - **Ac. anti FI de type II** (empêchent la fixation du complexe FI-Vit B₁₂ sur son récepteur spécifique iléal)
 - **Auto-Ac. anti-cellules pariétales gastriques** (dirigés contre la pompe à protons ATPase H⁺/K⁺)

- Anti-corps anti thyroïde dans 10% des cas
- **Test de schilling** : défaut d'absorption de B12 corrigé par le FI (*peu pratiqué*)

2.2 Myélogramme

- Montre un gigantisme cellulaire

2.3 Endoscopie gastrique

- Gastrite atrophique
- Disparition des cellules pariétales
- Achlorhydrie

Diagnostic : Déficit en Vitamine B₁₂ + Déficit en FI = **Maladie de Biermer**

3 Traitement

Vit B12 1000µg/j pdt 10 jours en IM puis 1000µg/semaine jusqu'à normalisation de la NFS puis 1000µg/mois à vie.

Surveillance : NFS tous les ans, endoscopie digestive tous les 2 ans car risque de néoplasie gastrique (adénocarcinome et tumeur carcinoïde).

Efficacité : en 72h régression de la mégaloblastose, en 3 semaines régression de l'anémie.

Les anémies hémolytiques

Anémie normochrome, normocytaire, régénérative

Les anémies régénératives sont d'origine périphérique à l'inverse des anémies arégénératives le plus souvent d'origine centrale. C'est pourquoi, elles sont le plus souvent normocytaires car il n'y a aucune anomalie de production des GR mais uniquement un excès de leur élimination. Toutefois, elle peuvent devenir macrocytaires (si elles durent trop longtemps) à cause de l'hyper-réticulocytose réactionnelle (un réticulocyte ayant un volume supérieur à celui d'un GR « adulte »).

1 Diagnostic d'une anémie hémolytique

Hémogramme

- **Anémie** : normochrome, normocytaire ou macrocytaire et régénérative (réticulocytes > 120 G/l). **L'anémie peut être absente si elle est compensée.**
- Anomalies morphologiques sur le frottis (schizocytes, corps de Heinz ...)

Mesure du catabolisme des GR : recherche ds signes de l'hypercatabolismes de l'Hb :

- **Catabolisme intra-tissulaire** : les macrophages éliminent les GR anormaux donc on a **augmentation de la bilirubine non conjuguée**, du fer sérique, de la LDH et diminution de l'Haptoglobine.
- **Catabolisme intra-vasculaire** : on a apparition d'hémoglobine dans le plasma et dans les urines : **effondrement de l'haptoglobine** (elle empeche l'apparition d'hémoglobine dans le plasma), augmentation de la LDH

Mesure de la durée de vie des GR marqués au Chrome 51

- En cas d'anomalie corpusculaire la durée de vie des GR du patient sera moindre que celle d'un sujet sain.

Etude de la résistance globulaire

- On fait une hémolyse osmotique avec des concentrations de plus en plus faible de NaCl.

Dosages enzymatiques : G6PD, PK

Electrophorèse de l'hémoglobine

Recherche d'une anémie hémolytique auto ou iso immune : TADG etc...

Signes biologiques :

1- Hémogramme :

- **Anémie** d'intensité variable en fonction de la cause
- **Normocytaire et Normochrome** qui va devenir **macrocytaire** si l'état d'hyper-réticulocytose se prolonge (exception des thalassémies qui sont microcytaires)
- **Régénérative** (Réticulocytes > 120 G/L)
- Aspect des GR : **Rechercher la présence d'anomalie** particulière évoquant une cause
- Les globules blancs et les plaquettes sont normaux ou légèrement ↗

2- Bilan d'hémolyse :

- **Haptoglobine** : ↘↘↘ (à associer à une protéine de l'inflammation : orosomucoïde, car l'haptoglobuline augmente en cas d'inflammation)
- **Bilirubine Non Conjugée** : ↗↗
- **LDH** : ↗ (due au LDH érythrocytaire → reflète le degré d'hémolyse intra-vasculaire mais n'est pas spécifique d'une hémolyse)
- Fer sérique et ferritine ↗

+ Lors d'hémolyse intravasculaire : **Hémoglobine plasmatique** ↗ (conférant une couleur rose au plasma) suivi d'une **hémoglobinurie** puis apparition **methémalbuminémie** (fixation de l'Hb sur l'albumine conférant une couleur chocolat au plasma)

2 Les hémolyses extra-corpusculaires

De cause non immunologique :

Hémolyse mécanique :

- Valves cardiaques
- Microangiopathies thrombotiques
- Présence de **Schizocytes +++**

Hémolyse toxique :

- **Métaux lourds** : arsenic, cuivre, **plomb (SATURNISME)**
- Autres : venins, alcool ...

Hémolyse infectieuse :

- Parasitaires : **paludisme**
- Endocardites, septicémies

De cause immunologique :

Hémolyse médicamenteuse :

- Par destruction directe ou par un mécanisme immuno-allergique (Ac contre le médicament en cause).

Anémies hémolytiques auto immunes AHAI :

- Aigues : MNI, CMV, ...
- Chroniques : syndrome lympho-prolifératif, MAI...

Anémies hémolytiques isoimmunes :

- Maladie hémolytique du nouveau né (mère Rhésus – et bébé Rhésus +)

2.1 Anémies hémolytiques auto immunes AHAI

Elles sont dues à l'apparition **d'auto-anticorps** dirigés **contre** les **déterminants antigéniques** des groupes sanguins : ce sont des anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI).

Les GR recouverts d'Ac sont dits « **sensibilisés** » et seront détruits, soit par **phagocytose** dans les tissus soit par **activation du complément**.

Les AHAI se distribuent en 3 catégories selon l'optimum de la circulation sanguine :

- à **Auto-Ac chauds** (souvent **IgG**, optimum à 37°C) ;
- à **Auto-Ac froids** (**IgM** à optimum thermique inférieur à 22°C) ;
- à **hémolysines biphasiques** (**IgG** se fixant à froid et hémolysant à chaud)

2.1.2 Etiologies

- Hémopathies malignes lymphoïdes : LLC, LNH, Waldenström
- Infections : MNI, CMV, pneumonies à mycoplasme, syphilis
- Maladies auto-immunes : LED, ...
- Médicaments : la prise prolongée de l'α-méthyl-dopa (Aldomet®) qui induit une auto-immunisation chez 10 % des patients
- Tumeurs de l'ovaire, cancers
- **Aucune étiologie retrouvé dans 50 % des cas**

2.2.2 Clinique

En général, on note un **syndrome anémique** associé à un **sub-ictère** et une **splénomégalie**. Toutes les situations peuvent se rencontrer, de l'hémolyse bien compensée pratiquement asymptomatique à la grande hémolyse intra vasculaire avec état de choc.

Classiquement, on distingue 2 formes cliniques d'AHA : **Aiguë** (contexte infectieux avec des signes très sévères) ; **Chronique** (moins sévères).

Essayer de détailler un peu plus la clinique (personnes ayant froid et ne supportant pas le climat froid pour les hémolyses à agglutinines froides ..)

2.2.3 Biologie

La mise en évidence des auto-anticorps fixés sur les globules rouges nécessite 3 tests :

- **Test de Coombs direct (ou test direct à l'anti-globuline = TDAG)** : il met en évidence la présence d'Ac associé ou non à des molécules du complément, fixés à la surface des GR et précise aussi la nature de cet anticorps.

- **Test d'élution direct** : il permet de détacher les anticorps fixés à la surface érythrocytaire pour étudier leur spécificité (Ac anti I, anti-i, anti-C, anti-c, anti-P, ...)

- **Test de Coombs indirect (ou recherche d'anticorps sérique)** : il permet de connaître le titre d'anticorps dans le sérum.

Hémogramme :

- Anémie d'intensité variable (de 5 à 10 g/dl), régénérative (≥ 300 G/L), normochrome, normo ou macrocytaire (due à la forte augmentation des réticulocytes)
- Aspect du frottis : aniso-poïkilocytose avec polychromatophilie liée aux réticulocytes + érythroblastémie (= présence d'érythroblastes circulants)
- Hyperleucocytose modérée à PNN
- Plaquettes normales; (très rare cas de thrombopénie auto-immunes associée = syndrome d'Evans)

Biochimie : signes communs à toutes les hyper-hémolyses

Bilirubine Non Conjuguée ↗ + **Haptoglobine** ↘↘↘ + **LDH** ↗

+ **fer sérique** ↗

+ dans les hémolyses intra-vasculaires : hémoglobinémie donnant un aspect laqué au sérum avec hémoglobinurie

2.2.4 Traitements

- **Symptomatique** : transfusions uniquement dans les formes sévères car les GR sont rapidement détruits par les auto-Ac.
- **Préventif** : éviter l'exposition au froid pour les agglutinines froides
- **Traitement de fond** :

Celui de la cause de la maladie

Corticothérapie (prednisone®)

Splénectomie en cas de formes graves et/ou cortico-résistance

Immunosuppresseurs

2.2 Hémolyses allo-immunes

Elles sont dues à l'apparition **d'anticorps** dirigés contre des **antigènes érythrocytaires étrangers** : ce sont des anémies hémolytiques **allo-immunes**. On les retrouve dans 2 pathologies :

- **Les transfusions incompatibles** :

Les Ac naturels/réguliers (anti-A, anti-B) ou acquis/irréguliers (anti-E, ...) vont reconnaître les GR étrangers transfusés. Leur **fixation** sur ces GR va entraîner une **hémolyse intra-vasculaire** par **l'activation du complément**. Le tableau peut aller de la simple **transfusion inefficace** sans signe clinique, au **syndrome de frisson-hyperthermie** à surveiller, jusqu'au **collapsus cardio-vasculaire**

mortel. La prévention de ces accidents repose sur la recherche d'agglutinine irrégulière (RAI) datant de moins de 3 jours avant la transfusion, d'une double détermination du groupe ABO et d'une détermination du rhésus DdCcEe.

- La Maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) :

Cette anémie hémolytique néonatale est due à une **incompatibilité foeto-maternelle secondaire à une allo-immunisation de la mère contre un des antigènes érythrocytaires du fœtus** (Ag provenant du père et absent chez la mère). Cette immunisation se produit lors d'une **grossesse antérieure** (des hématies fœtales passent à travers le placenta dans la circulation maternelle, surtout en fin de grossesse), d'interruptions volontaires de grossesse, de fausses couches spontanées ou lors de transfusions sanguines incompatibles.

Les incompatibilités foeto-maternelles les plus fréquentes et les plus graves sont liées à **l'allo-immunisation anti-D (80 %)**. On les observe lorsque la **mère est Rh- et le père Rh+** mais on peut avoir d'autres incompatibilités plus rares avec une mère Rh + (anti-c, anti-E). On peut noter que le risque d'immunisation diminue s'il y a incompatibilité ABO entre la mère et son enfant car la destruction des hématies fœtales dans la circulation maternelle est alors plus rapide grâce à la présence d'Ac naturels anti-A ou anti-B : la mère n'a pas le temps de s'immuniser contre les Ag étrangers érythrocytaires de son enfant (c'est le principe du traitement préventif).

Au cours de la première grossesse incompatible, la mère développe des Ac de type **IgM ne traversant pas la barrière placentaire** (il n'y a pas de MHNN chez une primipare sauf si immunisation préalable). C'est au cours d'une seconde grossesse incompatible qu'apparaît la MHNN lors de la réactivation immune avec production **d'IgG pouvant traverser le placenta**. Leur passage transplacentaire entraîne une **hémolyse des hématies fœtales** entraînant une **anémie du fœtus** associée quelques fois à une **anasarque foeto-placentaire**.

Diagnostic :

- **anémie parfois majeure (< 5g/dl) et régénérative**
- **Bilirubine Non Conjuguée ↗ ↗ ↗**

Cette augmentation ne survient qu'après la naissance car auparavant l'organisme maternel l'épure : l'ictère s'installe rapidement. L'immaturité enzymatique du nouveau-né ne permet pas d'éliminer (absence de glucuro-conjugaison) la grande quantité de BNC produite. Le taux de la BNC dépasse rapidement la capacité de fixation à l'albumine et sa liposolubilité permet sa diffusion au niveau des centres nerveux y créant de graves séquelles psychomotrices (= ictère nucléaire). On traite l'enfant par photothérapie (les UV transforment la bilirubine en un composé non toxique).

- Groupage ABO + Rh + Kell de la mère, l'enfant (et le père)
- Test de Coombs direct sur le sang du cordon : positif

Dépistage du risque chez toutes les femmes enceintes :

- Détermination du groupe ABO, système Rh et système Kell
- Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)

Prévention :

On prévient l'immunisation d'une mère Rh - après tout accouchement d'un bébé Rh +, d'un avortement spontané ou thérapeutique en **injectant dans les 72H des gamma-globulines spécifiques anti-D.**

2.3 Hémolyse immuno-allergiques

Elles sont liées à une **sensibilisation antérieure à un médicament**. L'apparition d'un anticorps circulant dirigé contre un antigène du médicament va former un **complexe Ag/Ac au niveau du GR** (par fixation passive ou car le GR sert de substrat passif) entraînant son hémolyse.

Test de coombs :

- **direct** : positif
- **indirect** : positif en présence du médicament responsable (en l'absence du médicament : négatif)

Il existe **2 mécanismes** d'hémolyse immuno-allergique médicamenteuse en fonction des médicaments incriminés :

Mécanismes de l'hémolyse	<u>Par haptène-cellule :</u> Fixation d'Ac contre un Ag médicamenteux fixé sur le GR → hémolyse par phagocytose des macrophages	<u>Par immuns complexes :</u> Fixation du complexe Ag/Ac sur le GR → hémolyse par activation du complément
Médicaments	<i>Pénicilline</i> <i>Céphalosporine</i>	<i>Rifampicine, Quinine, Isoniazide, Sulfamides</i>
Caractéristiques de l'hémolyse	- liée à la dose - progressive - intra-tissulaire	- non liée à la dose - brutale - intra-vasculaire

La guérison est **spontanée** et **complète** **quelques jours après l'arrêt du médicament** mais sa reprise entraînerait une récurrence de l'hémolyse ⇒ établir une liste de médicament à proscrire par le patient.

3 Hémolyse de cause corpusculaire

Se sont des anémies périphériques régénératives dues à des **anomalies intrinsèques de GR**, on pourra les mettre en évidence avec un test au Chrome 51. Ces anémies sont le plus souvent constitutionnelles sauf l'hémoglobinurie paroxystique nocturne acquise.

4.1 Anomalies de la membrane des globules rouges

Ces anomalies aboutissent à la perte de plasticité des GR, nécessaire à leur passage à travers les petits vaisseaux inférieurs à leur diamètre (7 μ m). Les GR sont alors retenus au niveau de ces petits capillaires, surtout au niveau splénique, puis ils sont phagocytés par les macrophages.

4.1.1 Congénitales

Sphérocytose héréditaire : maladie de Minkowski-Chauffard

Transmission : autosomique dominante.

Physiopathologie : On a des anomalies aux niveau des proteines membranaires :

- l'**ankyrine**,
- la **bande 3**
- et la **protéine 4-2**.

Cela entraine une augmentation de la perméabilité membranaire des hématies matures d'où concentration de Na dans la cellule et transformation des GR en sphérocytes (*qui sont rigides et se déforment mal pour passer les capillaires sanguins les plus fins de l'organisme (rate)*).

Clinique : **TRIADÉ** : Anémie chronique, splénomégalie, ictère à urine claire et selles colorées.

Diagnostic : **diminution de la résistance osmotique des GR**, autohémolyse à 37°C, (étude de la déformabilité des hématies) et enquête familiale. *Mais (non spécifique de la maladie Monkowski-Chauffard).*

- L'étude de l'auto-hémolyse *in vitro* à 37°C par rapport à un témoin est le meilleur examen biologique en routine pour le diagnostic. Elle montrerait typiquement une **auto-hémolyse augmentée, corrigée par le glucose et non par l'ATP**

Ektacytométrie : Test de déformabilité des GR.

Traitement : **splénectomie +++** jamais avant 5 ans + vaccin anti pneumococcique, méningocoque et anti haemophilus + ORACILLINE au long cours et supplémentation en acide folique.

Evolution : bon pronostic, avec de rares crises hémolytiques et lithiase biliaire.

4.1.2 Acquise

Hémoglobinurie paroxystique nocturne : maladie de Marchiafava-Micheli

Physiopathologie : Les GR sont détruits en raison d'une **sensibilité excessive** de leur membrane au **complément** activé lors de la **diminution du pH nocturne**.

Clinique : crises abdominales douloureuses : hémolyse spontanées ou déclenchées et thrombose des veines sus-hépatiques.

Diagnostic : **test de Ham-Dacie** : hémolyse en milieu acide.

Traitement : culots globulaires déplasmatisés, fer, androgènes, greffe de moelle allogénique.

4.2 Anomalie de la structure de l'hémoglobine ou de sa synthèse

4.2.1 Anomalies constitutionnelles de la structure de la globine (anomalies qualitatives)

Drépanocytose ou hémoglobinose S

Transmission autosomale récessive

Physiopathologie : mutation du 6^{ème} acide aminés de la chaîne β qui entraîne une diminution de la solubilité de l'hémoglobine qui gélifie le GR à faible pO₂ : les GR prennent une forme de faucille.

Clinique : seule la forme homozygote est grave avec apparition de crises d'hémolyse, de thromboses et de complications infectieuses à répétition.

Diagnostic : signes d'hémolyse, électrophorèse de l'Hb : HbS, test de falciformation, test d'Itano.

Autres pathologies : Hb instables, Hb C, D, E, M et à affinité pour l'O₂.

4.2.2 Anomalies constitutionnelles de la synthèse de la globine : les thalassémies (anomalies quantitatives)

C'est une hémoglobinopathie autosomique récessive portant sur les chaînes α ou β .

On a un excès de synthèse de l'Hb et microcytose par défaut de production de d'une chaîne. On a un excès de chaîne homologue qui précipite dans l'érythroblaste et entraîne une hémolyse.

Diagnostic : Anémie microcytaire, hypochrome

Frottis sanguins : anisopoikilocytose

Test de Kleihauer

Électrophorèse de l'Hb.

4.3 Anomalies enzymatiques

4.3.1 Déficit en Pyruvate Kinase

Maladie autosomale récessive

On va avoir un défaut de régénération en ATP. Il en résulte un déficit de la pompe à Na⁺ et des anomalies au niveau des lipides membranaires provoquant l'hémolyse des GR. Cette anémie se présente donc comme une hémolyse chronique. **Clinique** : anémie hémolytique chronique et risque de lithiase biliaire.

Diagnostic : Auto-hémolyse à 37°C pendant 48 heures corrigée si ajout d'ATP mais non corrigées si ajout de glucose (cf diagnostic différentiel avec Minkowski-Chauffard)

Autre test : le dosage de l'activité enzymatique de Pyruvate kinase : on assiste à une diminution.

Traitement : Transfusions ou Splenectomie (pour éviter que les hématies soient détruites trop rapidement).

4.3.2 Déficit en G6PD

Maladie à transmission récessive liée au sexe. Touche surtout les hommes (lié au chromosome X).

Physiopathologie : Le déficit en G6PD (enzyme clé de la glycolyse aérobie = shunt des pentoses) est dû à une instabilité de la molécule qui se dégrade prématurément dans le GR.

- l'absence de G6PD entraîne l'absence de NADP réduit et de glutathion réduit ce qui entraîne une accumulation de peroxyde et donc déformation de la membrane du GR et formation de corps de Heinz.

Il existe 2 formes de maladie :

- la forme B (chez les noirs) avec 10 à 20 % d'activité enzymatique résiduelle
- la forme A (chez les méditerranéens) avec seulement 0 à 5 % d'activité provoquant une hémolyse chronique

L'activité résiduelle des G6PD suffit pour maintenir le GR fonctionnel sauf en cas de prise d'oxydant (médicaments, ...) augmentant les quantités de peroxyde à éliminer. Et entraînant une hémolyse du GR

Clinique : crises d'hémolyse aigue intra-vasculaire typique (notamment lors de la prise de substances oxydantes, de fèves ou d'infection), douleurs abdominales, urines foncées.

Diagnostic : anémie hémolytique, normochrome, normocytaire, régénérative, on a formation de corps de Heinz, **Augmentation de la bilirubine libre** ($>15\mu\text{mol}$) diminution de l'haptoglobine et augmentation de la sidérémie, et diminution de l'activité enzymatique.

Evolution : bon pronostic et éviter le contact avec les molécules oxydantes.

Note : **Anémie aigue hémorragique :**

- On a un hématocrite cte (car on perd autant de sang que de plasma, et on peut avoir une anémie secondaire par carence martiale donc microcytaire arégénérative)

***Rq :** Il ne faut pas confondre les anémies microcytaires arégénératives dues à des hémorragies minimes et répétées (qui entraînent des carences martiales) et les anémies normocytaires régénératives dus à des hémorragies aiguës et massives.*