

03

Globules rouges et fer

03-01 Modulation de l'élimination érythrocytaire par l'érythropoïétine

M. Colard*¹, M. Dussiot¹, A. Martinez¹, C. Peyssonnaud², P. Mayeux³, P. Buffet⁴, O. Hermine¹, P. Amireault¹

¹ Laboratory of cellular and molecular mechanisms of hematological disorders and therapeutic impli, Institut Imagine - Labex GR-EX, Paris ;
² Inserm U1016, CNRS UMR 8104, Labex GR-EX, Institut Cochin, Paris ;
³ Inserm U1016, CNRS UMR 8104, université paris Descartes, Labex GR-EX, Institut Cochin, Paris ;
⁴ Biologie intégrée du globule rouge UMR_S1134, Inserm, université Paris Diderot, Sorbonne paris cit, Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris

Introduction. L'équilibre physiologique entre la production de nouveaux globules rouges (GR) et l'élimination des GR sénescents permet le maintien d'un nombre adéquat de GR circulant chez un individu. En situation d'anémie, l'hypoxie due à la baisse du nombre de GR circulants déclenche un mécanisme bien défini menant à l'augmentation de la synthèse d'érythropoïétine (EPO) qui induit une augmentation de la production érythrocytaire. Si cette production érythrocytaire est bien caractérisée, les mécanismes régulant l'activité de reconnaissance et d'élimination des GR ont été très peu explorés. En cas d'anémie, une diminution de l'élimination érythrocytaire pourrait également contribuer à limiter le déficit en oxygénation en maintenant un nombre adéquat de GR circulant. Nous avons donc postulé que l'élimination pouvait également être modulée par l'hypoxie, à savoir diminuée en situation d'anémie. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons utilisé un modèle murin permettant l'exploration isolée des différents facteurs potentiellement impliqués dans cette régulation.

Matériels et méthodes. Un modèle *in vivo* de biotinylation différentielle des GR a été utilisé afin de séparer différentes sous-populations d'âge différent et d'évaluer l'impact de l'EPO sur leur durée de vie respective. Un modèle de banque de sang (déleucocytée et stockée dans une solution de CPDA) a été utilisé pour évaluer, par cytométrie en flux, l'élimination de GR marqués et transfusés dans différents modèles de receveurs. Ces modèles de receveur comprenaient différents niveaux d'anémie aiguë (induite par phlébotomie), d'hypoxie normobare induite 24 h avant la transfusion, de doses de traitement par agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) (darbépoéine) administré 24 h avant la transfusion ainsi que la neutralisation de l'EPO (par sérum de lapin anti-EPO).

Résultats. Après 20 jours de traitement par ASE, on observe une augmentation du nombre absolu de la fraction la plus âgée de GR endogènes en circulation, ce qui suggère que l'élimination des GR sénescents est sensible à la signalisation de l'EPO. Dans le modèle de transfusion, l'élimination des GR abîmés par le stockage est réduite de 30 % chez les receveurs anémiques par rapport aux receveurs non anémiques. L'élimination des GR est également réduite chez les receveurs hypoxiques non anémiques, ce qui indique que l'hématocrite en soi n'influence pas l'élimination des GR. Chez les souris non anémiques et non hypoxiques traitées par ASE, l'élimination des GR est également réduite, ce qui indique que la signalisation de l'EPO seule est suffisante pour diminuer l'élimination des GR. La neutralisation de l'EPO circulante abolit la réduction de l'élimination des GR chez le receveur anémique, établissant que la signalisation de l'EPO est nécessaire à cette réduction.

Conclusion. Nous avons montré que l'élimination des GR est régulable et diminuée en situation d'hypoxie ainsi que l'EPO est suffisante et nécessaire pour assurer cette fonction physiologique. Les futures études permettront d'évaluer si une régulation pathologique de l'élimination des GR participe à la pathogenèse de certaines anémies. Dans le cadre transfusionnel, cette dérégulation modulerait l'efficacité transfusionnelle et donc le besoin transfusionnel chez les patients chroniquement transfusés.

03-02 Anémie de Blackfan-Diamond avec mutation RPS19 : survie prolongée d'un cas au Togo

E. Padaro*¹, Ml. Kueviakoe², K. Agbetiafa¹, H. Magnang³, Y. Layibo⁴, K. Mawussi⁵, A. Vovor⁶

¹ Hématologie, Service des laboratoires du CHU Campus de Lomé, Lomé, Togo ; ² CHU Sylvanus Olympio, Faculté des Sciences de la Santé - Université de Lomé, Lomé, Togo ; ³ Centre National de Transfusion Sanguine, Centre National de Transfusion Sanguine, Lomé, Togo ;

⁴ CHU-campus, Faculté des Sciences de la Santé - Université de Lomé, Lomé, Togo ; ⁵ CNTS, Centre National de Transfusion Sanguine, Lomé, Togo ;

⁶ CHU-SO, Faculté des Sciences de la Santé - Université de Lomé, Lomé, Togo

Objectif. Faire le bilan de 12 ans de suivi du seul cas d'ABD diagnostiqué au Togo avec les arguments de biologie moléculaire.

Observation. T.S. garçonnet né le 5 septembre 2006 et suivi depuis l'âge de 3 mois pour anémie de Blackfan-Diamond (ABD) dont la mutation de la protéine ribosomiale RPS19 a été retrouvée en juillet 2010. Il s'agissait de la première observation en Afrique sud saharienne. Le traitement par supports transfusionnels de décembre 2006 à janvier 2019 a été associé dès la confirmation diagnostique à une corticothérapie à la dose de 2 mg/kg/jour avec chélation de fer par déféroxamine. La corticothérapie a été ensuite progressivement réduite suite à une corticorésistance dès la quatrième semaine puis arrêtée définitivement au bout de quatre mois. L'évolution est marquée par une amélioration clinique avec stabilité de la courbe statur pondérale et au dernier contrôle du 3 janvier 2019, l'enfant pesait 35 kg pour une taille de 152 cm. Les examens physiques mensuels n'ont pas retrouvé de signes en rapport avec une éventuelle surcharge et l'échographie cardiaque du 3 janvier 2019 est strictement normale. Sur le plan biologique, le taux d'hémoglobine a été stable autour de 50 g/L au prix une transfusion toutes les 4 à 6 semaines de culot globulaire. La chélation de fer a été faite par déféroxamine avec un contrôle mensuel de la ferritinémie. Cette ferritinémie était de 738,39 ng/mL au diagnostic avant le début des transfusions et au cours du suivi, on a noté une ferritinémie moyenne de 2 977,3 ng/mL avec des extrêmes de 1 817,1 ng/mL et 4 448,5 ng/mL.

Conclusion. Grâce à la transfusion régulière assortie de la surveillance des paramètres du métabolisme du fer et de l'utilisation de la déféroxamine, nous avons réussi à maintenir en vie pendant plus de douze ans un patient atteint d'une maladie dont l'évolution est imprévisible.

03-03 Anémie ferriprive révélant une maladie de Ménétrier

L. Chtourou*¹, M. Moalla¹, I. Frikha², M. Mdhaffar³, M. Boudabbous¹, H. Gdoura¹, A. Amouri¹, M. Elloumi³, L. Mnif¹, N. Tahri¹

¹ Service de gastroentérologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ;

² Hématologie clinique, chu Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ³ Service d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction. La maladie de Ménétrier est une affection rare d'étiopathogénie inconnue, caractérisée par une gastropathie exsudative hypertrophique. Les circonstances de découverte de cette maladie sont variables. Un syndrome anémique est rarement révélateur de cette gastropathie hypertrophique. Nous rapportons l'observation d'une patiente adulte atteinte d'une gastropathie hypertrophique de Ménétrier révélée par une anémie.

Patients et méthodes. Discussion d'une observation clinique.

Résultats. Il s'agissait d'une femme âgée de 62 ans hospitalisée pour exploration d'un syndrome anémique. L'examen physique montrait une pâleur conjonctivale et des œdèmes des membres inférieurs. La biologie avait décelé une anémie hypochrome microcytaire, une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie sévère et la clairance de l'alpha 1 antitrypsine était augmentée. La fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) avait montré une hypertrophie des plis fundiques qui se confirme à l'échoendoscopie qui a révélé un épaississement de la paroi gastrique sans signes de dégénérescence ni d'adénopathies périgastriques. Les biopsies étaient en faveur d'une maladie de Ménétrier. Un traitement antisécrétoire par les inhibiteurs de la pompe à protons, à forte dose, a été prescrit avec une évolution favorable.

Conclusion. A travers cette observation et une revue de la littérature, nous discuterons les circonstances de découvertes ainsi que particularités cliniques et paracliniques de cette entité rare.

03-04 Anémie de Biermer et tumeurs carcinoïdes gastriques : à propos de quatre cas

L. Chtourou*¹, M. Moalla¹, I. Frikha², M. Mdhaffar³, M. Boudabbous¹, H. Gdoura¹, A. Amouri¹, M. Elloumi³, L. Mnif¹, N. Tahri¹

¹ Service de gastroentérologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ;

² Hématologie clinique, chu Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ³ Service d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction. Les tumeurs carcinoïdes gastriques sont des tumeurs endocrines rares développées le plus souvent sur une gastrite fundique atrophique. Le diagnostic de ces tumeurs peut être porté lors d'une surveillance systématique d'une anémie de Biermer comme il peut être orienté par des signes clinicobiologiques. Le traitement de ces tumeurs peut être chirurgical mais l'endoscopie digestive garde un intérêt à la fois diagnostique et thérapeutique. Nous rapportons 4 cas de tumeurs carcinoïdes gastriques chez des patients ayant une anémie de Biermer et nous discutons à partir de ces observations et une revue de la littérature les particularités anatomocliniques et thérapeutiques de ces tumeurs.

Patients et méthodes. Discussion de quatre observations cliniques.

Résultats. Première observation : il s'agit d'un homme âgé de 68 ans, suivi pour une maladie de Biermer sous vitamine B12 depuis 6 ans pris de façon irrégulière. Suite à la découverte d'une carence martiale au cours du suivi, une fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) a montré la présence de 4 petits polypes, de 5 à 15 mm de diamètre, de consistance ferme et de couleur jaunâtre, siégeant sur la muqueuse fundique. Les biopsies avec étude immunohistochimique ont confirmé le diagnostic de tumeurs carcinoïdes gastriques développées sur gastrite fundique chronique atrophique. L'échoendoscopie faite dans le cadre du bilan d'extension locorégionale n'avait pas montré d'extension pariétale. Le bilan d'extension à distance n'a pas décelé de lésion. Devant le caractère localisé des lésions, nous avons préconisé une résection endoscopique par la technique d'aspiration-ligature-mucosectomie. L'évolution était bonne sans récurrence tumorale avec un recul de 12 mois.

Deuxième observation : il s'agit d'une femme âgée de 30 ans suivie pour une suspicion d'une anémie de Biermer et dont la FOGD faite à la recherche d'une gastrite fundique atrophique a montré une muqueuse fundique atrophique avec un polype sessile de 5 mm de taille unique siégeant sur cette muqueuse. Le bilan d'extension n'a pas décelé d'autres lésions. La tumeur a été réséquée par voie endoscopique avec absence de récurrence tumorale à 6 mois.

Troisième observation : il s'agit d'une femme âgée de 48 ans suivie pour une maladie de Biermer et connue ayant une gastrite fundique atrophique. Suite à la survenue d'épigastries au cours du suivi, une FOGD faite a montré la présence de multiples petits polypes, de 6 à 20 mm de taille, siégeant sur la muqueuse fundique. Les biopsies avec étude immunohistochimique ont confirmé le diagnostic de tumeurs carcinoïdes gastriques développées sur gastrite fundique chronique atrophique. Le bilan d'extension à distance n'a pas montré de lésion.

Quatrième observation : il s'agit d'un homme âgé de 54 ans suivi pour une maladie de Biermer. Une FOGD faite, dans le cadre de la surveillance, a montré la présence de multiples petits polypes fundique, de 4 à 9 mm de taille, siégeant sur une muqueuse atrophique. Les biopsies ont confirmé le diagnostic de tumeurs carcinoïdes gastriques développées sur gastrite fundique chronique atrophique.

Conclusion. À travers ces quatre observations et une revue de la littérature, nous discuterons le risque de cancérisation de la maladie de Biermer en étayant les différents modes de révélation possibles des tumeurs carcinoïdes gastriques au cours de cette maladie et en insistons sur la place et l'intérêt du traitement endoscopique dans la prise en charge de ces tumeurs.

03-05 Découverte par séquençage haut débit d'une sphérocytose acquise par mutation somatique ponctuelle du gène *ANK1* chez un homme de 88 ans

L. Mansour-Hendili¹*, C. Morbieu², B. Badaoui³, A. Aissat¹, C. Gameiro¹, M. Sakka⁴, S. Moutereau⁴, O. Wagner-Ballon³, N. Abermil⁵, V. Picard⁶, F. Galacteros⁷, B. Funalot¹

¹ Département de génétique, Hôpital Henri-Mondor (AP-HP), Créteil Cedex ;

² Médecine interne, Hôpital Henri-Mondor (AP-HP), Créteil Cedex ;

³ Département hématologie et immunologie biologiques, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ⁴ Département de biochimie-toxicologie, IMRB-U955, Équipe 2 émergente : Transfusion et maladies du globule rouge, Institut Mondor, Créteil ; ⁵ Laboratoire d'hématologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris ;

⁶ Hématologie biologique, Hôpital Bicêtre, GH Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre ; ⁷ Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, hôpital Henri Mondor, AP-HP ; Upec, IMRB-U955, Équipe 2 émergente : Transfusion et maladies du globule rouge, Institut Mondor, Créteil

Introduction. Quelques cas de maladies acquises de la membrane du globule rouge au décours de syndromes myélodysplasiques (SMD) ont déjà été décrits. Il s'agit principalement d'elliptocytoses avec del(20q) et diminution de la production de protéine 4,1 sans anomalie moléculaire explicative clairement retrouvée (14 cas répertoriés). Un seul cas de sphérocytose acquise chez un homme de 73 ans avec un SMD et remaniement complexe sur les chromosomes 5 et 14 entraînant une délétion du gène *SPTB* (chr14) a déjà été répertorié dans la littérature. Nous décrivons ici le cas d'un patient avec une sphérocytose acquise par mutation ponctuelle somatique du gène *ANK1*.

Patients et méthodes. Un patient de 88 ans aux antécédents de pemphigoiïde bulleuse, d'hypertension artérielle, d'insuffisance rénale chronique et de lymphome de la zone marginale de bas grade (lymphocytes < 4 G/L sans syndrome tumoral) présente depuis 2016 une anémie hémolytique nécessitant des transfusions mensuelles. Il s'agit d'une anémie régénérative (réticulocytes à 334 G/L) sans autres cytopénies associées avec un test direct à l'antiglobuline étendu négatif, une recherche de clone HPN négative, une mesure des activités enzymatiques du globule rouge normale. Il n'y a pas d'histoire familiale d'hémolyse. Une éktactométrie a été réalisée et montre un profil anormal. Le test EMA à distance des transfusions est positif (-22 %) et de nombreux sphérocytes ont été observés à l'examen microscopique du frottis sanguin. Le myélogramme ne montre pas de signes probants de dysmyélopoïèse ni de critères cytologiques en faveur d'un syndrome myéloprolifératif. Le caryotype médullaire oncohématologique après culture myéloïde montre l'absence d'anomalie acquise clonale décelée. Un traitement par rituximab et corticoïdes initié dans l'hypothèse d'une anémie hémolytique auto-immune à Coombs négatif a été inefficace (corticodépendance à des doses élevées).

Résultats. L'analyse par séquençage haut débit (SHD) d'un panel de 68 gènes impliqués dans les anémies hémolytiques constitutionnelles (Medexome, Roche) à partir d'ADN extrait de sang total nous a permis d'identifier la présence d'une variation d'épissage non décrite probablement pathogène dans l'intron 18 du gène *ANK1* codant pour l'ankyrine c.2098-1G > T sur 23 % des 73 séquences générées à cet endroit. L'analyse par séquençage Sanger ciblé de l'ADN issu du sang a retrouvé cette variation à l'état hétérozygote. L'analyse par séquençage Sanger ciblé de l'ADN issu d'une biopsie de peau n'a pas retrouvé cette variation. Une analyse par SHD utilisant une autre capture ciblée sur les gènes codant pour les protéines de membrane du globule rouge a retrouvé cette variation dans 35 % des 436 séquences générées sur l'ADN issu du sang et sur 3 % des 388 séquences générées sur l'ADN issu de la peau.

Conclusion. Il s'agit d'un cas de sphérocytose acquise due à une variation somatique très certainement limitée au compartiment hématopoïétique. Il s'agit de la première description d'une sphérocytose acquise par mutation ponctuelle dans le gène *ANK1* dans un contexte de pathologie lymphoproliférative. Ce type de découverte va sûrement se multiplier étant donné la démocratisation et l'extension de l'utilisation du séquençage haut débit.

03-06 Une nouvelle mutation du gène *FTL* responsable d'hypoferritinémie sans carence martiale

V. Azoury*, M. Giansily-Blaizot, S. Cunat, F. Danton, P. Aguilar-Martinez

Département d'hématologie biologique, CHU Saint Eloi, Montpellier

Introduction. Le dosage de la ferritine, protéine de stockage de fer tissulaire, est considéré comme le meilleur test pour évaluer une carence martiale. Une diminution de la ferritinémie est un révélateur précoce d'un défaut d'apport en fer et précède la diminution du fer sérique et l'apparition de l'anémie. Nous présentons un cas exceptionnel d'hypoferritinémie sans anémie et sans carence en fer associées, ayant conduit à une surcharge martiale sévère par injections répétées de fer intraveineux.

Patients et méthodes. En 2014 l'exploration d'une asthénie chez une femme de 30 ans, retrouve une ferritine effondrée (1 µg/L) sans anémie et sans microcytose. La patiente recevait déjà du fer *per os* depuis 8 ans et se voit alors prescrire du fer IV. Elle reçoit 18 injections en 15 mois normalisant la ferritine (69 µg/L), mais le bilan martial reste très perturbé avec un coefficient de saturation de la transferrine (CST) à 96 %. Quelques mois plus tard un tableau d'asthénie intense, anorexie, amaigrissement et dyspnée d'effort conduit à son hospitalisation. Une IRM montre une concentration hépatique en fer très élevée à 190 µmol/L (N < 36 µmol/L). Le diagnostic d'hémochromatose secondaire est retenu et un traitement par saignées est engagé. Après 9 saignées, la patiente consulte pour avis dans notre centre. La ferritine est à 2 µg/L, le fer sérique à 31,48 µmol/L, le CST à 92 %, l'hémoglobine (Hb) à 14 g/dL et le VGM à 94 fL. Devant la mauvaise tolérance des saignées, un traitement par chélateur du fer est proposé. La patiente est revue en 2018 : la ferritine est encore à 2 µg/L, le fer sérique à 13,6 µmol/L, le CST à 28 % et l'Hb à 13,5 g/dL. La patiente rapporte que son père, sa mère, deux sœurs et un frère présentent également une hypoferritinémie inexplicable évoquant une étiologie génétique. Le séquençage de la région 5'UTR et de l'exon 1 du gène *FTL* (*ferritin light chain*) ainsi que d'un panel de gènes impliqués dans les surcharges en fer héréditaires (*BMP6*, *HAMP*, *HFE*, *HJV*, *SLC40A1*, *TRF2*) est entrepris.

Résultats. Le séquençage identifie une mutation homozygote non décrite du gène *FTL* (c.92A > G ou p. Y31C) et une mutation hétérozygote du gène *BMP6* (c : 337C > G ou p. Q133E). Décrite une seule fois, cette dernière serait associée à une baisse de l'expression de l'hepcidine et à une surcharge en fer. Toutefois, l'hepcidine est mesurée à 3 fois la normale chez la patiente.

Discussion. Deux hypothèses pourraient expliquer cette hypoferritinémie. La première serait une altération du passage sérique de la chaîne L-ferritine, malgré des réserves tissulaires normales. En effet, la mutation du gène *FTL* est localisée sur la région qui intervient dans la sécrétion de la L

ferritine. La seconde hypothèse serait une hypoferritinémie liée à un défaut de dosage : la mutation pourrait modifier le site de reconnaissance des anticorps utilisés par les techniques de dosages de la ferritine (techniques immuno-chimiques). Une étude de la ségrégation familiale et le recours à des techniques de dosages différentes de la ferritine sont donc entrepris. Par ailleurs, la mutation du gène *BMP6* pourrait jouer un rôle de cofacteur aggravant, favorisant la survenue de la surcharge en fer acquise chez cette patiente.

Conclusion. Ce cas illustre l'importance d'une attitude pragmatique devant toute incohérence des paramètres du bilan martial. Le traitement par fer IV était non indiqué pour cette hypoferritinémie isolée. Donné de manière disproportionnée, il a conduit à une surcharge en fer et à des complications sérieuses pour la patiente.

03-07 Caractérisation de nouveaux acteurs impliqués dans la mitophagie au cours de la différenciation érythroïde chez l'homme

M. Moras^{*1}, C. Hattab¹, P. Gonzalez-Mendez², S. Kinet², N. Taylor², C. Le Van Kim¹, S.D. Lefevre¹, M.A. Ostuni¹

¹ Biologie intégrée du globule rouge (UMR_S1134), Institut national de la transfusion sanguine (INTS), Paris ; ² Centre national de la recherche scientifique UMR5535, Institut de génétique moléculaire de Montpellier, Montpellier

Introduction. Chez les mammifères, les organelles sont éliminées au cours de la différenciation pour produire des globules rouges matures fonctionnels. Les mitochondries sont éliminées par une voie d'autophagie spécifique, connue sous le nom de mitophagie. En effet, il a été démontré que différentes protéines impliquées dans la cascade de signalisation de la mitophagie (Nix, Ulk1, Atg4 et Atg7) sont nécessaires à l'élimination de cette organelle au cours de l'érythropoïèse et qu'un défaut de mitophagie est associé à une anémie chez la souris. De plus, il a été récemment démontré que ce processus pourrait être impliqué dans la physiopathologie de la drépanocytose, induisant une augmentation du stress oxydatif et du nombre de cellules apoptotiques. Nous étudions le rôle de VDAC1 (Voltage Dependent Anion Channel), une protéine de la membrane externe des mitochondries, qui peut être ubiquitinyllée par l'E3-ubiquitine ligase Parkin. L'ubiquitinylation permet de cibler les mitochondries à dégrader. Dans des lignées cellulaires non érythroïdes (fibroblastes murins et épithélium de glande mammaire), la variation de l'expression relative de VDAC1 et de TSP01 (Translocator Protein, protéine fréquemment associée à VDAC1) module la voie de mitophagie. Notre hypothèse est que VDAC1 joue un rôle crucial dans l'induction de la mitophagie pendant la différenciation érythroïde, permettant l'élimination des mitochondries et l'obtention d'érythrocytes matures.

Matériels et méthodes. Nous utilisons des techniques de shRNA pour moduler l'expression de VDAC1 pendant l'érythropoïèse terminale à partir de cellules CD34+ humaines selon un protocole bien établi (référence). Les différentes étapes de la différenciation sont déterminées par cytométrie en flux en utilisant des marqueurs spécifiques de surface (Glycophorine A, Band3 et Alpha4- intégrine). Le contenu mitochondrial est déterminé par l'utilisation de sondes spécifiques (mitotracker). La dynamique de la mitophagie est analysée par microscopie confocale et microscopie électronique. L'expression des protéines spécifiques est analysée par Western Blot.

Résultats. Nos résultats montrent que le shRNA ciblant VDAC1 diminuait l'expression d'environ 50 % de cette protéine (ARNm et protéine) et que la prolifération était considérablement réduite dans les cellules érythroïdes. De plus, la cinétique de différenciation est modifiée, avec une élimination plus rapide de l'intégrine alpha4 et une réduction de l'énucléation. En vérifiant le contenu mitochondrial, nous avons observé une accumulation de mitochondries dans les cellules traitées par shVDAC1. Ces cellules présentent une diminution du taux de colocalisation mitochondries/autophagosome, ainsi que l'accumulation de PINK1 et p62, deux protéines clés de la mitophagie.

Conclusion. Notre étude a montré que la diminution de l'expression de VDAC1 dans les cellules CD34+ affecte la prolifération, la différenciation érythroïde et l'élimination des mitochondries en modifiant la mitophagie. Pris ensemble, ces résultats suggèrent l'implication de VDAC1 dans la maturation mitochondriale induite par la voie PINK1-Parkin, nécessaire à la maturation des érythrocytes humains.

03-08 Étude de la densité érythrocytaire par la méthode des gradients de phthalates : importance des conditions préanalytiques

N. Mouri^{*1}, M. Sakka¹, S. Dos Reis¹, L. Mansour-Hendili², P. Bartolucci³, B. Funalo², S. Moutereau¹

¹ Département de biochimie, Hôpital Henri-Mondor AP-HP, Créteil ;

² Génétique médicale, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ³ Unité de médecine génétique du globule rouge, Hôpital Henri-Mondor (AP-HP), Créteil Cedex

Introduction. De nombreuses pathologies érythrocytaires (drépanocytose, thalassémie, pathologies membranaires) modifient le contenu globulaire et peuvent entraîner, selon la pathologie, des augmentations ou des diminutions de la densité des érythrocytes. Paramètre utilisé dans la caractérisation phénotypique des pathologies hémolytiques avant une éventuelle exploration moléculaire complexe, il est aussi un paramètre de routine dans le suivi de la drépanocytose. Cependant, compte tenu de la fragilité de l'homéostasie globulaire *in vitro*, cette technique manuelle, consommatrice de temps, nécessite le respect de conditions préanalytiques relativement strictes pour permettre une interprétation optimale.

Matériels et méthodes. Pour étudier l'impact des conditions préanalytiques sur la mesure de la densité globulaire, différentes natures d'échantillons (Héparinate de Lithium, EDTA, ACD) ainsi que différents délais de réalisation après le prélèvement (J0, J1, J2, J3) ont été comparés.

Résultats. Impact du délai de réalisation : quelle que soit la nature du tube de prélèvement l'augmentation du délai de réalisation conduit à un décalage des courbes de densité obtenues vers les moindres densités globulaires avec une diminution globale du taux de cellules plus denses que le mélange de phthalate pour la plupart des niveaux de densité étudiés. Ce décalage significatif, qui peut par exemple rendre normal un profil initialement hyperdense, est cependant variable d'un échantillon à l'autre. Il se produit dès J1 et continue d'augmenter les jours suivants.

Impact de la nature de l'échantillon : de la même manière que lors de l'étude du délai de réalisation, comparativement au prélèvement sur héparinate de lithium (méthode historique et ici de référence), l'utilisation des autres anticoagulants conduit également à des décalages significatifs vers les moindres densités globulaires : décalage modéré sur tube EDTA, décalage très important sur tube ACD.

Discussion. *In vitro*, les échanges ioniques et aqueux continuent de se produire et peuvent entraîner des modifications de la densité globulaire. Ces modifications dépendront du délai avant l'exécution de l'analyse ainsi que de la nature de l'anticoagulant utilisé lors du prélèvement. Elles auront un impact important sur l'interprétation des valeurs et de la courbe obtenue par une sous-estimation globale de la densité des érythrocytes aboutissant à mésestimer ou à éventuellement ignorer les anomalies en cas de non-respect des conditions préanalytiques avant la réalisation des mesures.

Conclusion. Pour une réalisation puis une interprétation optimale de la courbe de densité érythrocytaire obtenue par la méthode des gradients de phthalates, des conditions préanalytiques minimales doivent être respectées : 1- réalisation de l'analyse dans les 24 h suivant le prélèvement. 2- Échantillonnage pratiqué sur un tube anticoagulé par de l'héparinate de lithium.

03-09 Blocage chimio-induit de la transmission du paludisme par hyperfiltration splénique des globules rouges parasités. Postcriblage microfluidique

PA. Ndour^{*1}, M. Carucci², A. Fricot¹, S. Rouge¹, C. Chambion¹, J. Duez³, R. Ghazemi⁴, O. Français⁴, B. Lepioufle⁴, L. Sanz⁵, F.J. Gamo⁵, P. Buffet¹

¹ Institut national de la transfusion sanguine, INSERM UMR_S1134, Laboratoire d'Excellence GR-EX, Université de Paris, Paris ; ² GSK Open Lab, Institut national de la transfusion sanguine, INSERM UMR_S1134, Laboratoire d'Excellence GR-EX, Paris ; ³ CIMI-Paris U1135, Hôpital Pitié Salpêtrière Pavillon Lavéran, Paris ; ⁴ CNRS, Biomis-Satie, UMR 8029, École normale supérieure de Cachan, Cachan ; ⁵ Malaria, Diseases of the Developing World (DDW), GlaxoSmithKline, Tres Cantos, Tres Cantos, Espagne

Introduction. Depuis 15 ans, la mortalité et l'incidence du paludisme diminuent. Cette infection des globules rouges humains est la parasitose dont la mortalité spécifique est la plus élevée avec 446 000 décès annuels en 2016. L'OMS s'inquiète toutefois du ralentissement récent des progrès voire de la réaugmentation de l'incidence dans certaines régions. Des solutions innovantes sont envisagées et parmi elles, la recherche de médicaments bloquant la transmission du paludisme en ciblant spécifiquement les formes sexuées du parasite (gamétocytes). Plusieurs campagnes de criblage cherchent des composés efficaces contre cette forme quiescente du parasite. Par une technique de filtration érythrocytaire au travers de couches de microsphères (microsphiltration), nous avons criblé récemment plus de 25 000 composés et identifié plusieurs dizaines de composés rigidifiant spécifiquement les gamétocytes de *Plasmodium falciparum*. La confirmation de ces résultats par une technique splénomimétique différente est une étape importante de la cascade de criblage.

Matériels et méthodes. Nous avons mis en place un test de rétention par vidéomicrofluidique *in vitro* mimant la filtration splénique. Les formes sexuées, gamétocytes matures de *Plasmodium falciparum* d'une souche de laboratoire (NF54) ou issus de l'adaptation récente d'un isolat clinique (NGO1) ont été exposées à des molécules issues du criblage puis perfusées dans des puces microfluidiques biomimétiques de la filtration splénique. Ces puces reproduisent les pressions physiologiques et dérivent 10 % du flux sanguin dans un filtre constitué de piliers en PDMS (PolyDiMethylSiloxane) séparés par des interstices graduellement réduits

de 5 à 2 microns. Les modifications morphologiques des gamétocytes faisant suite à leur exposition aux différents composés ont aussi été analysées.

Résultats. Les gamétocytes matures de culture purifiés *in vitro* puis exposés au solvant (DMSO) ont été retenus à 44,6 % au niveau des interstices, ceux exposés au composé 13,2, issu de la campagne de criblage, ont été retenus à 80 %, un taux proche de celui observé après exposition aux contrôles positifs qui sont le Composé C1 (83 % de rétention) et le composé CA (73 % de rétention). Seul le composé C1 a induit une modification morphologique significative (gonflement du globule rouge parasité).

Conclusion. Ces résultats en microfluidique confirment et précisent les données du criblage à haut débit par microfiltration et justifient l'engagement des meilleurs candidats dans des études précliniques (modèle murin). Certains composés issus d'une banque pharmacologique de repositionnement pourraient être rapidement testés dans des études cliniques spécifiques.

03-10 La sérine/thréonine kinase MRCK α , nouveau partenaire du récepteur à la transferrine de type 2, est impliquée dans la régulation de l'érythropoïèse

C. RICHARD¹, S. Viret¹, M.L. Brassart¹, C. Lefevre¹, N. Azar², P. Mayeux¹, F. Verdier¹

¹ Inserm U1016-CNRS UMR8104-université Paris Descartes Labex GR-EX, Institut Cochin, Paris ; ² Service hématologie, Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris

Introduction. Le récepteur à la transferrine de type 2 (TFR2) est exprimé au cours de l'érythropoïèse humaine, et s'associe au récepteur à l'érythropoïétine (EPOR) pour faciliter son transport à la surface. Connus dans l'hépatocyte pour son rôle de senseur de la concentration sérique en fer, le rôle de TFR2 dans l'érythropoïèse adulte humaine reste incompris, et sa signalisation en aval, inconnue. Afin de définir cette signalisation, nous avons cherché à identifier ses partenaires protéiques.

Matériels et méthodes. Modèles cellulaires : Lignée érythroleucémique humaine UT-7. Progéniteurs/précurseurs érythroïdes obtenus à partir de cellules CD34+ issues de sangs mobilisés avec le G-CSF.

Méthodes : Les partenaires de TFR2 ont été identifiés par spectrométrie de masse après immunoprécipitation avec un anticorps anti-TFR2 dans la lignée UT-7.

Résultats. Parmi les partenaires identifiés par spectrométrie de masse se trouve la sérine/thréonine kinase MRCK α , décrite comme régulant la réorganisation du cytosquelette. Il a été montré que la stabilité de son ARNm est régulée par la concentration intracellulaire en fer (via un élément IRE), en faisant un partenaire d'intérêt pour TFR2. De plus, l'étude du protéome au cours de l'érythropoïèse humaine révèle que TFR2 et MRCK α sont étroitement coexprimés tout au long de la différenciation érythroïde avec un maximum d'expression pour MRCK α au stade basophile 1. Leur expression s'atténue progressivement au cours de l'érythropoïèse humaine terminale.

La présence de MRCK α est effectivement validée dans les immunoprécipitations de TFR2 par Western Blot, et réciproquement TFR2 est identifié suite à l'immunoprécipitation de MRCK α dans les UT-7. Cette association est confirmée dans les érythroblastes humains primaires. De plus, nous avons mis en évidence une interaction entre MRCK α et EPOR (partenaire connu de TFR2), suggérant l'existence d'un complexe TFR2-MRCK α -EPOR. Afin de comprendre le rôle de cette interaction, nous avons transduit les érythroblastes avec deux shRNA entraînant la diminution de l'expression du gène *CDC42BPA* (encodant MRCK α) au cours de l'érythropoïèse.

La diminution d'expression de MRCK α n'affecte pas la viabilité cellulaire mais tend à augmenter la prolifération des érythroblastes. La cinétique des marqueurs de surface spécifiques de la différenciation érythroïde indique un retard de maturation en absence de MRCK α . De même, le suivi du processus d'hémoglobinisaiton qui débute au stade basophile 1 montre un retard d'hémoglobinisaiton, et donc une différenciation ralentie.

Conclusion. Nos travaux montrent que MRCK α régule négativement la prolifération et est important pour la maturation des érythroblastes. Il est associé à TFR2 et à EPOR. TFR2 semblant avoir un rôle de senseur de fer et EPOR régulant l'érythropoïèse, nous proposons l'existence d'un complexe MRCK α -TFR2-EPOR qui permettrait d'adapter l'érythropoïèse à la quantité de fer circulant disponible.

03-11 Anémie régénérative chez un patient suspecté de syndrome myélodysplasique

M. Hage-Sleiman*, H. Guerinéau, E. Ronez, L. Calmette, V. Bardet

Service d'hématologie-immunologie-transfusion, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt

Introduction. Un homme de 69 ans d'origine caucasienne, est hospitalisé dans le service de médecine interne pour exploration d'une

anémie d'apparition subaiguë associée à une thrombopénie. Il présente depuis 3 mois une asthénie avec une perte de poids marquée, une dyspnée et une douleur thoracique à l'effort, l'empêchant de réaliser ses activités du quotidien. Ce patient a pour antécédents une HTA et une hémochromatose primitive hétérozygote traitée par saignées.

Résultats. Le bilan biologique retrouve une bicytopenie avec une anémie (9,3 g/dL) normocytaire (96 fL) franchement régénérative (réticulocytes : 235 G/L) et une thrombopénie (115 G/L). L'examen clinique note l'absence de signes d'insuffisance cardiaque ou d'organomégalie.

Le bilan d'hémolyse montre une haptoglobine basse, une bilirubine libre augmentée avec une poikilocytose marquée (acanthocytes, elliptocytes) sans schizocytes. Le test direct à l'antiglobuline, les recherches de déficit en PK et G6PD, de clone HPN sont négatives et aucun médicament n'est d'instauration récente.

Au frottis sanguin, des anomalies morphologiques (hyposegmentation des polynucléaires neutrophiles, dégranulation plaquettaire) portent l'indication d'un myélogramme. Ce dernier montre une moelle de richesse moyenne avec des signes de dysgranulopoïèse confirmant le diagnostic d'un syndrome myélodysplasique avec dysplasie unilignée sans excès de blastes (SMD-DU). La présence d'une trisomie 8 retrouvée sur le caryotype médullaire classe ce patient en pronostic intermédiaire (score IPSS-R).

La forte réticulocytose dans ce contexte de SMD avec elliptocytes pouvant faire suspecter un phénomène mixte hémolytique, une éktocytométrie a été effectuée, dont le profil est évocateur d'une elliptocytose atypique.

Discussion. L'hypothèse d'une elliptocytose acquise est la plus probable dans ce contexte de SMD de diagnostic récent. Une elliptocytose héréditaire devenue symptomatique l'est moins, devant l'absence de signes anciens d'hémolyse et le faible nombre d'elliptocytes sur le frottis. Il conviendrait néanmoins d'effectuer une enquête familiale pour l'éliminer.

Conclusion. L'elliptocytose est une anomalie corpusculaire érythrocytaire caractérisée par la présence d'hématies ovalaires ou elliptiques sur le frottis sanguin. Il s'agit dans la plupart des cas d'une maladie héréditaire. Il existe quelques rares cas d'elliptocytose acquise rapportés au cours des SMD, le plus souvent associés à la délétion du chromosome 20q. Ils auraient pour étiologie un déficit acquis en protéine 4,1R. Une étude par biologie moléculaire des gènes associés aux membranopathies est envisagée pour départager l'origine acquise ou héréditaire de cette anomalie. Ce diagnostic rare doit être évoqué devant un tableau évocateur de SMD avec anémie régénérative.

03-12 Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : retour sur 7 années de diagnostic moléculaire

O. Persico¹, N. Martini¹, K. Gonnet¹, S. Visentin², J. Fromonot³, M. Marlinge³, C. Curtiller², C. Badens¹, I. Thuret², N. Bonello-Palot^{*1}

¹ Département de génétique médicale, Hôpital Timone enfants, Marseille ; ² Service de pédiatrie, AP-HM, Marseille ; ³ Service de biochimie, AP-HM, Marseille

Introduction. Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est une pathologie rare du globule rouge qui entraîne une anémie hémolytique évoluant par crise plus ou moins sévère en fonction de la gravité du déficit. Le gène *G6PD* code la glucose-6-phosphate déshydrogénase responsable de la première étape de la voie des pentoses phosphates. En cas de déficit de cette enzyme, l'ingestion de substances pro-oxydantes (médicaments ou aliments) conduit à une hémolyse. Le gène *G6PD* étant situé sur le chromosome X, le déficit en G6PD est une maladie génétique de transmission liée à l'X. Les femmes sont donc conductrices dans la majorité des cas et les hommes hémizygotés pour une mutation sont atteints. En règle générale, le dosage biochimique de l'activité de la G6PD érythrocytaire suffit à poser le diagnostic mais dans certains cas comme chez les femmes ou des patients transfusés, une analyse moléculaire est nécessaire.

But. Le but de notre étude est de recenser les demandes de diagnostics moléculaires pour suspicion de déficit en G6PD reçus dans notre laboratoire de 2011 à 2018 et de répertorier les indications et le nombre de diagnostics positifs.

Patients et méthodes. Le dosage biochimique de l'activité de la G6PD érythrocytaire a été réalisé par méthode spectrophotométrique, la recherche de mutation par séquençage direct des 13 exons du gène *G6PD*.

Résultats. De 2011 à 2018, nous avons reçu 107 demandes de recherche de mutation dans le gène *G6PD* chez des cas index. L'indication n'était pas communiquée au laboratoire dans 87 % des cas ; 6,5 % des patients avaient fait une crise hémolytique, 6,5 % présentaient une leucémie et la demande était systématique avant prescription de Bactrim[®] (5,6%) ou de chimiothérapie (0,9%).

Pour 49 % (53/107) la recherche de mutation dans le gène *G6PD* était positive. Parmi ces positifs, l'indication de la demande n'était pas communiquée au laboratoire dans 90,6 % des cas, 7,5 % étaient des patients ayant fait une crise hémolytique et 1,9 % des patients avaient une leucémie. Parmi ces 53 positifs, seuls 27 patients avaient eu un dosage biochimique de G6PD érythrocytaire au préalable et l'analyse moléculaire

était demandée soit pour confirmation soit en raison d'un taux ininterprétable.

Les génotypes obtenus étaient pour 43 % (23/53) G6PD A-, 25 % (13/53) G6PD B-, 7,3 % (4/53) G6PD Asahi, 3,8 % (2/53) G6PD Chatham, les 11 autres génotypes obtenus ont été retrouvés une seule fois.

Discussion. Dans cette étude, le rendement diagnostique est de 49 %. En France, les génotypes A- et B- sont retrouvés dans 80 % des cas (60 % A- et 22 % B-) ce qui correspond aux proportions retrouvées dans notre étude. Les recommandations indiquent qu'un dosage biochimique érythrocytaire doit être fait au préalable à l'analyse moléculaire, or ce dosage n'est fait que dans la moitié des cas. De plus, cette étude a montré l'absence de renseignements cliniques dans plus de 87 % des demandes.

Conclusion. Une information des services cliniques est donc nécessaire afin d'optimiser les prescriptions.

03-13 Test à l'éosine-5-maléimide : bilan de 7 années d'expérience dans un laboratoire de CHU

C. Mayeur Rousse*, L. Mauvieux, A. Maar, A. Eischen, AC. Galois

Laboratoire d'hématologie, CHRU Hôpitaux Universitaires Strasbourg, Strasbourg

Introduction. La sphérocytose héréditaire (SH), ou maladie de Minkowski-Chauffard, est la plus fréquente des anémies hémolytiques constitutionnelles par anomalie de membrane du globule rouge en Europe du Nord. Le diagnostic biologique a été bouleversé depuis le début des années 2000 par une nouvelle méthode diagnostique par cytométrie en flux basée sur l'utilisation d'un marqueur fluorescent, l'éosine-5-maléimide (EMA), qui se lie majoritairement à la protéine bande 3 de la membrane du globule rouge (GR). Cette fixation est perturbée en cas d'anomalies de la membrane érythrocytaire. Nous rapportons l'expérience de 7 années de pratique en routine du test EMA au sein de notre laboratoire.

Patients et méthodes. Entre novembre 2011 et novembre 2018, nous avons reçu 185 demandes de tests EMA. Les bornes utilisées pour l'interprétation du test sont les suivantes :

- % de variation relative >10 % : sphérocytose héréditaire très peu probable.

- % de variation relative entre -10 % et -14 % : douteux, à compléter par une éktactométrie ou électrophorèse des protéines membranaires.

- % de variation relative <-14 % : sphérocytose héréditaire très probable.

Résultats. Environ 30 % des demandes proviennent de laboratoires privés ou de centres hospitaliers généraux environnants. Sur 185 tests, 107 sont négatifs (58 %), 22 douteux (12 %) et 56 sont positifs (30 %). Parmi les résultats positifs, l'analyse conjointe de la morphologie des globules rouges au frottis sanguin a permis d'établir ou confirmer un diagnostic de sphérocytose héréditaire dans la très grande majorité des cas (53/56 soit 95 %) et d'ovalocytose du Sud-Ouest asiatique dans 3 cas (5 %).

Parmi les résultats douteux, 7 patients ont été perdus de vue (32 %). Le diagnostic de sphérocytose héréditaire a été confirmé pour 8 cas (3 sur la notion d'antécédents familiaux, 5 devant une éktactométrie contributive). 2 patients ont eu un diagnostic de SH infirmé devant la normalité de l'éktactométrie. 2 patients présentaient en fait une AHAI, 1 un PTI, 1 une thrombasthénie de Glanzmann et 1 une atrésie des voies biliaires.

Parmi les résultats négatifs de notre CHU, la très grande majorité des tests (87 %) est demandée pour exploration d'anémie hémolytique, anémie chronique inexpliquée ou icterè. Dans ces contextes, une pyknocytose infantile, 2 elliptocytoses héréditaires et une stomatocytose héréditaire ont été diagnostiquées. Pour 11 % des cas il s'agit d'enquêtes familiales. 3 % des cas sont des explorations de splénomégalie.

Conclusion. Le test à l'EMA est devenu dans notre centre l'examen biologique diagnostique de la sphérocytose héréditaire. Les cliniciens le prescrivent maintenant régulièrement, essentiellement devant une hémolyse inexpliquée chez l'adulte. Chez l'enfant, les motifs de prescription sont plus variés (hémolyse, enquête familiale, icterè néonatal, anémie chronique).

03-14 Particularités de l'anémie chez les sujets âgés

A. Fraj*, R. Amri, W. Garbouj, H. Tounsi, I. Chaabene

Service de médecine interne, Hôpital Universitaire Mohamed Tahar Maamouri, Nabeul, Tunisie

Introduction. L'anémie est une situation fréquente en pratique gériatrique mais insuffisamment traitée car trop souvent banalisée ou interprétée faussement comme une conséquence physiologique du vieillissement. L'objectif de ce travail est de déterminer le profil étiologique et thérapeutique des anémies chez les sujets âgés de plus que 65 ans.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 3 ans (janvier 2015-mars 2018) qui intéresse 52 patients âgés de plus que 65 ans hospitalisés dans un service de médecine interne pour anémie.

Résultats. Il s'agissait de 31 hommes et 21 femmes avec sex-ratio à 1,4. L'âge moyen était de 78,9 ans avec des extrêmes variant entre 65 et 93 ans. La quasi-totalité des patients était symptomatique (90,5 %) et 13 cas ont présenté des signes de gravité : dyspnée de repos dans 8 cas, angor dans 8 cas, syncope dans 3 cas. Les autres symptômes présentés par les patients étaient comme suit : vertige dans 11 cas, tachycardie dans 10 cas, dyspnée d'effort dans 8 cas, lipothymie dans 7 cas, céphalée dans 4 cas.

Le taux le plus bas d'hémoglobine était à 2,6 g/dL avec un taux moyen à 5,7 g/dL. L'anémie était hypochrome microcytaire dans 35 cas (67,3 %), normocytaire dans 11 cas (21,1 %) et macrocytaire dans 6 cas (11,5 %). Une atteinte des autres lignées était trouvée dans 5 cas.

Concernant les anémies microcytaires, l'enquête étiologique a révélé une carence ferriprive dans tous les cas dont les étiologies sont réparties comme suit : un ulcère gastroduodénal dans 8 cas, une origine néoplasique dans 5 cas, une carence d'apport dans 3 cas, un déficit en folate associé dans 3 cas, postgastrectomie dans 2 cas. L'étiologie de l'anémie est restée indéterminée dans 14 cas (26,9 %). Les étiologies trouvées dans l'anémie macrocytaire étaient un déficit combiné en folate et vitamine B12 dans 4 cas, un déficit en folate dans 1 cas, une anémie HAI dans 1 cas. Pour les anémies normocytaires, les étiologies étaient dominées par les hémopathies malignes observées dans 4 cas, un ulcère gastroduodénal évolutif dans 3 cas, un déficit vitamérique dans 2 cas, une origine inflammatoire dans 2 cas, une insuffisance rénale dans 3 cas.

36 de patients ont nécessité une transfusion (69,2 %) avec une moyenne de 2,69 culots globulaire avec évolution favorable dans 91,6 % cas. L'hémoglobine post-transfusionnelle était en moyenne à 7,9 g/dL.

Discussion. Beaucoup d'études se sont intéressées sur l'étiologie des anémies du sujet âgé. On peut schématiquement diviser les anémies en trois groupes : les anémies nutritionnelles dues à des déficits en fer, en acide folique et/ou en vitamine B12 ; les anémies inflammatoires ou liées à l'insuffisance rénale chronique ; et les anémies d'origine indéterminée. Ce dernier groupe est très hétérogène ; il inclut les syndromes myélodysplasiques non recherchés, et les anémies d'étiologie mixte. D'autres facteurs liés au vieillissement physiologique ou non pourraient y contribuer (altération de la sensibilité des cellules souches à l'érythropoïétine, dégradation physiologique de la fonction rénale avec l'âge, épuisement des cellules souches hématopoïétiques liées à l'âge, polymédication, comorbidités comme l'hypothyroïdie...).

Conclusion. L'anémie du sujet âgé est souvent multifactorielle, d'où la nécessité d'un bilan étiologique exhaustif et de plusieurs cibles thérapeutiques, tout en insistant sur l'importance d'un traitement adapté à la qualité de vie.

03-15 Marqueurs de fonctionnalité splénique en absence et en présence d'une maladie préexistante du globule rouge

C. Roussel¹, A. Fricot², L. Joseph³, H. Coignard⁴, E. Canoui⁵, PA. Ndour⁶, M. Dussio⁷, S. Manceau⁸, K. Oukherfellah⁹, S. Rouge², J. Veiga⁹, A. Lefort¹⁰, O. Lortholary¹¹, M. Cavazzana¹², O. Hermine¹³, P. Buffet*⁶

¹ ULRS 1134, Institut national de la transfusion sanguine (INTS), Paris ;

² Institut national de la transfusion sanguine, Inserm UMR_S1134,

Laboratoire d'excellence GR-EX, Université de Paris, Paris ; ³ Service de

biothérapie, Hôpital Necker, Paris ; ⁴ Service des maladies infectieuses,

Hôpital Necker, Paris ; ⁵ Médecine interne, Hôpital Beaujon AP-HP, Clichy ;

⁶ UMR1134, Faculté de médecine de Paris Descartes & Labex GREX, Paris ;

⁷ GR-EX, Université Paris Descartes, Paris ; ⁸ Service de biothérapie, Hôpital

Necker-Enfants Malades, Paris ; ⁹ Labex GRE-EX, Hôpital Necker-Enfants

Malades, Paris ; ¹⁰ Médecien interne, Hôpital Beaujon AP-HP, Clichy ;

¹¹ Maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Necker, Paris ;

¹² Département de biothérapie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris ;

¹³ Hématologie, Hôpital Necker, Paris

Introduction. L'asplénie et l'hyposplénisme n'ont pas d'impact immédiat sur la survie mais, à long terme, les patients splénectomisés ou hypospléniques sont exposés aux risques d'infections fulminantes, d'embolie et d'hypertension artérielle pulmonaire, et d'hémopathies malignes (Jais 2005, Kristinsson 2014). L'hyposplénisme aggrave probablement l'évolution des maladies du globule rouge (GR) car la rate contribue à l'intégrité microcirculatoire. Elle filtre en effet les GR rigides ou adhésifs avant qu'ils n'obstruent les petits vaisseaux d'autres organes. Elle peut aussi expulser des inclusions intra-érythrocytaires sans causer d'hémolyse (épépinage ou « pitting »). Ces fonctions sont évaluées par plusieurs marqueurs érythrocytaires d'hyposplénisme (déformabilité, corps de Howell-Jolly, GR à inclusion). La déformabilité des GR est altérée chez les patients splénectomisés, en présence (Dondorp 1999) comme en absence d'une maladie préexistante du GR (Prendki 2012). Nous avons mesuré ces marqueurs chez des patients hypospléniques avec ou sans maladie du GR.

Patients et méthodes. Nous avons étudié les GR de 30 sujets sains, 30 patients splénectomisés sans maladie du GR, et 30 patients suivis pour drépanocytose ou bêta-thalassémie, tous adultes. La quantification des corps de Howell-Jolly a été effectuée par comptage manuel sur frottis colorés au Giemsa, celle des GR à inclusion par comptage sur images

acquises à fort grossissement (x1000) par un microscope à contraste de phase interférentiel (Nomarski). La déformabilité des GR circulants a été établie par ektacytométrie rotative (Lorrca) à 1,69 et 30 Pascals.

Résultats. En ektacytométrie à 30 Pascals (fort cisaillement), l'élongation des GR de sujets splénectomisés était inférieure à celle des sujets sains (0,59 v 0,625, $p < 0,05$), mais, aucun seuil fortement discriminant n'a été identifié. La quantification des GR à inclusion a montré une fenêtre d'observation plus large (0-44 %, Moyenne 27 % Intervalle Interquartile [IQR] 18-36) que la quantification des corps de Howell-Jolly (0-1,7 %, moyenne 0,65 % IQR 0,2-1,2). Un seuil de GR à inclusion de 8 % identifiait les patients splénectomisés avec une sensibilité de 97 % et une spécificité de 100 %. La proportion de GR à inclusion circulants chez les patients drépanocytaires (Moyenne 15 %, IQR 3,8-26) était inférieure à celle observée chez les patients splénectomisés. Au seuil défini chez les sujets splénectomisés, 73 % des patients drépanocytaires et 20 % des patients thalassémiques seraient hypospléniques.

Conclusion. La quantification des GR à inclusions a un pouvoir discriminant plus élevé que la quantification des corps de Howell-Jolly pour identifier l'altération de la fonction splénique. L'analyse des paramètres cliniques et cellulaires influençant la proportion des GR à inclusion chez les patients drépanocytaires, thalassémiques, et splénectomisés est en cours et vise à déterminer les seuils critiques et à évaluer la valeur pronostique des marqueurs d'hyposplénisme dans chacune de ces situations.

03-16 Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : à propos de 54 cas

M.Z. Saoud*, S. Benkirane, F.Z. Bennis, Y. Mechal, H. Mamad, F. Dahmani, Z. Berchane, A. Woumki, A. Masrar

Laboratoire central d'hématologie, Centre hospitalo-universitaire Ibn Sina, Rabat, Maroc

Introduction. Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est le déficit enzymatique le plus répandu. Il est responsable d'un stress oxydatif qui détruit la membrane des érythrocytes et provoque une anémie hémolytique pouvant être fatale. L'objectif de notre étude est de déterminer les caractéristiques épidémiologiques et biologiques d'une série de cas de déficit en G6PD érythrocytaire.

Matériels et méthodes. Ce travail est une étude descriptive de cas de déficit en G6PD érythrocytaire diagnostiqués au sein de notre formation entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 mai 2018. Les données sont colligées à partir des fiches de recrutement des bilans étiologiques des anémies au sein du laboratoire. Le diagnostic biologique est posé par le dosage spectrophotométrique de l'activité du G6PD érythrocytaire par méthode cinétique.

Résultats. Sur 360 patients chez qui l'activité du G6PD a été dosée durant la période de l'étude, nous avons enregistré 54 cas de déficit en cette enzyme. La prévalence était de 15 %. L'âge variait entre 6 jours et 74 ans (moyenne d'âge de 5 ans). Le sex-ratio était de 5,75. 66,67 % des patients venaient de services pédiatriques. L'ingestion de fèves a été rapportée chez 6 cas. Le taux d'hémoglobine variait entre 3,9 et 15,9 g/dL, avec une moyenne de 11,55 g/dL. L'anémie était présente chez 28 patients (51,85 % des cas). Le frottis sanguin a révélé une anisopoikilocytose érythrocytaire chez 10 patients (18,52 % des cas). L'activité de la G6PD érythrocytaire était inférieure à l'intervalle de référence (290,4 à 411,6 UI/10¹² érythrocytes) chez tous les patients. 50 % des patients présentaient un variant G6PD A- et 7,41 % un variant G6PD méditerranéen. Une revue des données de la littérature est proposée pour insister sur les principaux variants de la G6PD érythrocytaire et leurs retentissements sur la prise en charge des patients.

Conclusion. Le polymorphisme que revêt le déficit en G6PD érythrocytaire impose un diagnostic biologique précis. La prévention par l'éviction des facteurs déclenchants reste la pierre angulaire de la prise en charge de cette maladie génétique.

03-17 Caractéristiques épidémiologiques du syndrome de Plummer-Vinson

L. Chtourou*, R. Kallel¹, H. Hachicha¹, I. Frikha², H. Gdoura¹, M. Boudabbous¹, A. Amouri¹, M. Mdhaffar³, M. Elloumi³, L. Mnif¹, N. Tahri¹

¹ Service de gastroentérologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ;

² Hématologie clinique, chu Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ³ Service d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction. Le syndrome de Plummer-Vinson (SPV) ou de Kelly-Patterson est une entité extrêmement rare notamment en Afrique avec une incidence qui ne dépasse pas 1/1 000 000. Le diagnostic est souvent facile et la prise en charge repose essentiellement sur les dilatations endoscopiques et la supplémentation en fer. Nous rapportons une série de 15 cas de SPV et nous étudions leurs caractéristiques épidémiologiques, thérapeutiques et évolutives.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective. Ils ont été inclus dans cette étude tous les patients hospitalisés pour prise en charge d'un SPV sur une période de 9 ans. Le diagnostic de SPV a été retenu sur un faisceau d'arguments clinicobiologiques, endoscopique et morphologique. Les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS version 19,0.

Résultats. Il s'agissait de 15 patientes de sexe féminin et d'âge moyen de 51 ans. Toutes les patientes avaient une dysphagie haute d'aggravation progressive. Un syndrome anémique clinique était noté dans 80 % des cas. A la biologie, une anémie hypochrome microcytaire ferriprive était retrouvée chez toutes les patientes. A la fibroscopie œsogastroduodénale, un diaphragme cervical complet infranchissable était objectivé dans 60 % des cas et un diaphragme incomplet semi-lunaire dans 40 % des cas. Toutes les patientes avaient bénéficié d'une dilatation endoscopique, sans incidents, associée à une supplémentation martiale. L'évolution était favorable dans la majorité des cas avec un délai de surveillance moyen de 38,6 mois. La dysphagie, l'anémie et le diaphragme cervical œsophagien avaient récidivé chez 3 patientes nécessitant une deuxième séance de dilatation aux bougies après un délai moyen de 32 mois.

Conclusion. Notre étude a montré que le SPV touche essentiellement les femmes et particulièrement en post-ménopause. Les dilatations endoscopiques sont efficaces et de faible risque de complications. Toutefois la correction de l'anémie associée est nécessaire afin d'éviter la récurrence de la maladie.

03-18 Apport des biopsies duodénales systématiques dans le diagnostic des anémies ferriprives

L. Chtourou*, A. Amouri¹, M. Moalla¹, I. Frikha², M. Mdhaffar³, M. Boudabbous¹, H. Gdoura¹, M. Elloumi³, L. Mnif¹, N. Tahri¹

¹ Service de gastroentérologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ;

² Hématologie clinique, chu Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ³ Service d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction. Les anémies ferriprives représentent un motif fréquent de consultation. L'exploration digestive occupe une place importante dans la prise en charge de ces anémies. La fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) représente l'examen de première intention, en l'absence de signes d'appels, avec des biopsies duodénales systématiques à la recherche d'une atrophie villositaire responsable d'une malabsorption. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'intérêt des biopsies duodénales systématiques dans l'exploration des anémies ferriprives.

Matériels et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective, menée sur une période de 24 mois, incluant les patients adressés pour exploration d'une anémie ferriprive et ayant bénéficié d'une FOGD avec biopsies duodénales systématiques. Les données étaient saisies et analysées par un logiciel Excel.

Résultats. Au total, 84 patients présentant une anémie ferriprive et ayant bénéficié d'une FOGD avec biopsies duodénales systématiques étaient inclus. Le sex-ratio (H/F) était de 0,7. L'âge moyen était de 48,23 ans avec des extrêmes allant de 17 à 86 ans. L'aspect endoscopique était en faveur d'une atrophie villositaire duodénale chez 6 patients soit 7,1 % des cas. Deux patients avaient des lésions de lymphangiectasies duodénales. Lorsque l'endoscopie était normale, les biopsies duodénales systématiques étaient pathologiques chez 3 patients (3,9 %). Parmi ces patients, deux avaient une maladie cœliaque et un patient avait une Giardiose.

Conclusion. Les biopsies duodénales systématiques pratiquées dans le cadre de l'exploration des anémies ferriprives ont un intérêt diagnostique puisqu'elles permettent de diagnostiquer une atrophie villositaire microscopique dans près de 4 % des cas.

03-19 Relations phénotype-génotype dans une cohorte de 104 patients présentant une stomatocytose PIEZO1 ou KCNN4

V. Picard*, C. Guitton², L. Bendelac³, K. Ghazal⁴, I. Thuret⁵, C. Badens⁶, F. Galacteros⁷, L. Mansour-Hendili⁸, C. Lestradic⁹, R. Maffre¹⁰, V. Proulle¹¹, A. Lahary¹², L. Garçon¹³

¹ Hématologie biologique, chu Bicêtre, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre ;

² Service de pédiatrie générale, filière McGre, Hôpital Bicêtre, GHU Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre ;

³ Service d'hématologie biologique, CHU Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre ;

⁴ Biochimie, Hôpital Bicêtre (AP-HP), Le Kremlin-Bicêtre ;

⁵ Service de pédiatrie, AP-HM, Marseille ;

⁶ Département de génétique médicale, Hôpital Timone enfants, Marseille ;

⁷ Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, hôpital Henri Mondor, AP-HP ;

⁸ Upec, IMRB-U955, Créteil ;

⁹ Génétique médicale, Hôpital Henri Mondor, Créteil ;

¹⁰ Service de pédiatrie néonatale, Centre Hospitalier Bretagne Sud, Lorient ;

¹¹ Hématologie biologique, Hôpital Bicêtre, GHU Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre ;

¹² Service Hématologie Biologique, CHU Bicêtre, Université Paris Sud Paris Saclay, Inserm UMR 1176, Le Kremlin-Bicêtre ;

¹³ Hématologie biologique, CHU Rouen, Rouen ; ¹⁴ Laboratoire d'hématologie, CHU Amiens-Picardie, Amiens

Introduction. Les stomatocytoses héréditaires sont des hémolyses constitutionnelles rares, de transmission dominante, caractérisées par une fuite ionique à la membrane érythrocytaire. L'incidence est estimée à 1/50 000 naissances. La forme la plus fréquente est liée à des mutations gain de fonction du gène PIEZO1, codant un canal cationique activé par la pression mécanique. Des mutations du gène KCNN4 codant le canal potassique Gardos en sont une cause plus rare. Il existe peu de données à l'heure actuelle sur la corrélation génotype/phénotype dans cette pathologie.

Patients et méthodes. Cette cohorte rétrospective inclut 104 patients diagnostiqués en France entre 1993 et 2017. Les paramètres érythrocytaires ont été mesurés par un ADVIA 2120 (Siemens) et par éktacytométrie. Les zones codantes de PIEZO1 et KCNN4 sont analysées par séquençage direct.

Résultats. Cent quatre patients, 91 issus de 49 familles présentaient une mutation de PIEZO1 et 13 patients issus de 7 familles une mutation de KCNN4. La mutation récurrente p. Arg352His du canal Gardos est présente chez 5 d'entre elle, une mutation non décrite est identifiée dans 2 familles. Parmi les 49 familles avec mutations de PIEZO1, une mutation récurrente est présente dans un tiers des cas, les autres présentaient des mutations rares ou privées dont 12 non décrites. La majorité des patients avec mutation de PIEZO1 présentait un tableau d'hémolyse compensée. En cas de mutation de KCNN4, l'anémie était plus marquée (taux d'hémoglobine : 102 ± 13 vs 134 ± 19 g/L, $p < 0,001$), le taux de réticulocytes plus bas (178 ± 63 vs 307 ± 106 G/L, $p < 0,001$), et les signes de déshydratation érythrocytaire moins marqués, tant sur la CCMH (332 ± 13 vs 354 ± 24 g/L, $p < 0,05$) que sur le profil d'ektacytométrie. Une hyperferritinémie (médiane 764 ± 480 ng/ml) était observée dans les deux génotypes, son augmentation était significativement corrélée à l'âge. Cinq patients avec mutation Gardos et 8 avec mutation PIEZO1 étaient splénectomisés. Tous présentaient une hémolyse persistante. Des complications thrombotiques étaient observées chez 8/8 des patients mutés PIEZO1 et chez un seul patient avec mutation Gardos, ce patient était aussi traité pour thrombocythémie essentielle JAK2^{V617F} négative. Une histoire d'œdème périnatal était retrouvée chez 18 patients issus de 10 familles avec mutation PIEZO1. Parmi les familles avec mutation Gardos, on notait un cas d'anémie fœtale ayant justifié une transfusion *in utero*.

Conclusion. Ces données soulignent la variabilité de l'expression phénotypique et des bases génétiques des stomatocytoses héréditaires. Elles participent à une meilleure caractérisation de cette pathologie rare quant à son diagnostic et sa prise en charge clinique en termes de splénectomie, de surcharge martiale et de surveillance de la grossesse.

03-20 Le dépistage génomique de l'EB19, du cytomégalovirus et du virus d'Epstein-Barr éclaire sur les causes de fièvre chez l'enfant drépanocytaire en zone tropicale

A. Guindo¹, MA. Baraika², YS. Sarro², BA. Touré², O. Tessougé², P. Guindo², Y. Badiaga², AK. Dembélé³, M. Kanta², A. Traoré², D. Diabaté¹, M. Coulibaly², DA. Diallo^{*2}

¹ USTTB, CRLD, Bamako, Mali ; ² Hématologie, Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose, Bamako, Mali ; ³ Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose, CRLD, Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose, CRLD, Bamako, Mali

Introduction. En zone tropicale, la fièvre chez l'enfant a souvent été attribuée à l'infection palustre et aux infections bactériennes, si les infections virales sont évoquées, elles ne sont pas documentées faute de techniques sensibles. Les recommandations devant une fièvre chez l'enfant drépanocytaire fébrile dans ce contexte préconisent une antibiothérapie empirique systématique avant même de disposer des résultats des prélèvements à visée de diagnostic bactériologique, dès lors qu'une infection palustre est éliminée. Dans le contexte actuel d'une augmentation des multirésistances bactériennes, il importe de préciser la place des infections virales dans la survenue de fièvre chez l'enfant. A notre connaissance il n'existe pas d'étude qui précise la fréquence des infections par EB19, CMV et EBV par biologie moléculaire chez l'enfant drépanocytaire fébrile en Afrique.

Patients et méthodes. Cette étude s'intègre dans le cadre d'un protocole prospectif d'étude des causes de fièvre chez une cohorte de 231 enfants drépanocytaires âgés de 6 mois à 15 ans au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose de Bamako au Mali. Les infections par EB19, CMV et EBV ont été recherchées systématiquement par la technique de génotypage chez 218 enfants drépanocytaires de cette cohorte.

Résultats. Les fréquences de ces infections virales ont été évaluées à 30,7 %, 7,3 % et 2,8 % respectivement pour l'EB19, le CMV et l'EBV alors que celles des infections bactériennes et à *Plasmodium falciparum* l'ont été respectivement à 17 % et 9 %. Les associations entre les infections à EB19, CMV ou EBV et le paludisme étaient fréquentes sans différence statistiquement significative entre sujets impaludés et non impaludés. Les infections à CMV et EBV n'imprimaient pas de caractéristiques

hématologiques particulières. Par contre l'infection à l'EB19 était associée à une leucopénie.

Conclusion. Cette étude conduite pour la première fois en contexte de soins organisés en Afrique a permis de montrer une grande fréquence des infections virales dont celle due à l'EB19 chez l'enfant drépanocytaire fébrile. Ce résultat invite à revisiter les recommandations de prise en charge de la fièvre chez l'enfant drépanocytaire régulièrement suivi en Afrique.

03-21 Le traitement chélateur combiné chez des enfants bêta-thalassémiques majeurs

N. Ferroudj^{*1}, N. Zidani², S. Nekkaj³

¹ CTS/hématologie, CHU Beni Messous, Alger, Algérie ; ² hématologie, CHU Isaad Hassani de Beni Messous, Beni Messous, Algérie ;

³ Hématologie et transfusion sanguine, CHU Beni Messous, Alger, Algérie

Introduction. L'hémochromatose secondaire est une complication fréquente chez les bêta-thalassémiques majeurs (TM) polytransfusés. Elle constitue un facteur majeur de comorbidité et surmortalité. Malgré l'utilisation de chélateurs de fer en monothérapie, cette complication ne peut être toujours prévenue d'où la nécessité d'un TRT combiné.

Patients et méthodes. Nous avons évalué le TRT chélateur combiné chez 5 enfants TM surchargés en fer résistants à la monothérapie. Les paramètres étudiés sont : l'âge au diagnostic, à la PEC, à la première transfusion, du début de la chélation, nombre de culots globulaires (CG) reçus et la quantité de CG et de fer transfusée. La surcharge en fer a été évaluée par la ferritinémie (FS) tous les 3 mois et la mesure de la concentration hépatique (LIC) et cardiaque (T2*) en fer par IRM. Un bilan biochimique et radiologique (FO, audiogramme) a été effectué tous les 3 mois et une fois par an respectivement.

Résultats. Cinq patients TM (2 F/3 M) dont l'âge médian est de 10 ans \pm 1 ont été suivis pendant 6,5 ans 36 mois en monothérapie et 42 mois sous TRT combiné vu la résistance à la monothérapie par le DFX ou le DFO. L'âge moyen au diagnostic et à la première transfusion était de 10,4 mois (6-17) et 9,6 mois (3-17) respectivement. L'âge du début de la chélation était de 3 ans (2,5-3). Le TRT chélateur indiqué en monothérapie est le DFX ou le DFO à la dose de 20 à 40 mg/j 7 j/7 et 30 à 40 mg/j 5 j/7 respectivement. La FS était de 2 241 μ g/L à l'initiation et 2 748,432 μ g/L après un suivi de 36 mois en monothérapie. Vu l'augmentation de la FS une association du DFX (20 à 30 mg/kg/j) et DFO (30 à 40 mg/kg 1 j/2 puis 5 j/7) a été indiquée chez 4 patients et l'association DFX (20 à 30 mg/kg/j) et DFP (75 mg/kg/j 7 j/7) chez 1 patient. La FS était de 1 571,8 μ g/L après un suivi de 42 mois sous TRT combiné. La LIC et T2* ont été évalués après 16 mois de suivi du TRT combiné et réévalués 16 mois plus tard par une IRM. Les valeurs de la FS étaient de 2 382,83 μ g/L et 2 037,33 μ g/de la LIC 17,13 mg et 12,94 mg et du T2* 22,18 ms et 23,16 ms à l'IRM1 et à l'IRM2 respectivement. Trois patients ont présenté une perturbation du bilan hépatique et 1 patient une protéinurie modérée. Aucun d'eux n'a nécessité un arrêt définitif du TRT. Un RSP a été noté chez 1 patient non attribué à la prise des chélateurs.

Conclusion. Le TRT chélateur combiné a permis une baisse significative de la FS chez nos patients. L'IRM effectuée au cours du suivi a montré une baisse significative de la LIC corrélée à une baisse de la FS et une légère amélioration du T2*. Une bonne tolérance au TRT a été constatée chez tous les patients.

03-22 Concentrations corpusculaires moyennes en hémoglobine élevées : la réponse avec le CBC-O ?

A. Janel^{*1}, MN. Bargoin¹, N. Carpentier¹, S. Chaunon¹, E. Giraud¹, S. Michel¹, M. Berger², N. Boiret-Dupré¹

¹ Hématologie Biologique, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, France, Clermont-Ferrand ; ² Hématologie biologique, CHU Estaing, Clermont-Ferrand

Introduction. Les CCMH (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine) élevées (supérieures à 36,5 g/dL) constituent un moyen d'alerte sur la présence éventuelle d'interférences qui pourraient conduire à un résultat erroné de paramètres essentiels de l'hémogramme, comme l'hémoglobine ou l'hématocrite. La technologie Sysmex, utilisant la comparaison des canaux de mesure traditionnels (photométrie et impédancemétrie) à ceux utilisés dans le canal RET (fluorocytométrie), a développé un algorithme – intégré sous forme d'un module informatique appelé CBC-O – qui permet de guider l'expertise analytique sur la cause d'une CCMH élevée et les données à transmettre aux cliniciens. L'objectif de ce travail est d'évaluer la pertinence et la mise en œuvre au quotidien de cet algorithme.

Patients et méthodes. Une série prospective de 98 876 échantillons consécutifs a été étudiée, entre janvier et mai 2018. L'ensemble des

échantillons ont été analysés sur des automates Sysmex XN-10 (Kobe, Japon), dotés d'un canal de mesure RET, et l'analyse informatique a été réalisée au sein du logiciel Sysmex *Extended-IPU* (V4.3.15) dans le module CBC-O, exploitant les mesures obtenues dans les canaux d'impédancemétrie (globules rouges « impédance »), de spectrométrie (Hémoglobine), et de cytofluorimétrie (globules rouges « optiques », hémoglobine « optique », nombre de réticulocytes, % de globules rouges fragmentés % FRC).

Résultats. Une CCMH élevée a été mise en évidence pour 891 échantillons (0,9 % de l'ensemble des hémogrammes), soit environ 10/jour. L'algorithme décisionnel a permis de mettre en évidence : 96 suspicions d'hémolyse ou de pathologie des GR (10,8 % des CCMH élevées), 76 suspicions d'agglutinines froides (8,5 %), 31 interférences dans le dosage de l'hémoglobine (3,5 %) et 3 cas avec une suspicion d'agglutinines froides et d'interférence d'hémoglobine (0,3 %). Parmi les 685 dossiers restants (76,9 %), 69 étaient liés à une profonde hyponatrémie (< 125 mmol/L) qui conduit donc à une sous-estimation du VGM et de l'hématocrite. Une cause d'interférence a été retrouvée pour toutes les CCMH > 39 g/dL. L'emploi de ce module a également conduit à la réalisation d'un frottis sanguin permettant de mettre en évidence 2 lymphopathies (cas d'interférence du dosage de l'hémoglobine, liée à une production d'immunoglobuline monoclonale) et de mettre en cause les conditions de prélèvement pour 2 échantillons de réanimations néonatales (hémolyse sans données biologiques de régénération érythrocytaire) qui n'étaient pas représentatifs de l'état clinique du patient et auraient pu conduire à une prise en charge inappropriée. Le recours aux techniques manuelles est limité : aucun passage à chaud n'a été nécessaire sur cette période d'évaluation, et seulement 1,4 hématocrite centrifugé/jour en moyenne a été réalisé (pour l'aspect du plasma).

Conclusion. La forte proportion de CCMH élevées mise en évidence dans notre étude est liée i) à la forte prévalence de services onco(hémato)logiques et ii) à la proportion importante de prélèvements réalisés sur des microtubes (près de 7 % de ces prélèvements ont une CCMH élevée). Le module CBC-O permet de répondre rapidement aux situations de CCMH augmentées, orientant efficacement sur les principales interférences, et pouvant conduire à des examens complémentaires qui s'incluent dans la démarche diagnostique.

03-23 Facteurs prédictifs du caractère mégaloblastique de l'anémie macrocytaire

M. Kechida¹, N. Slama², S. Boukhris², S. Chouchen³, R. Mezrigui³, S. Daada¹, R. Kllii¹, S. Hammami¹, A. Laatiri², M. Hassine³

¹ Médecine interne et endocrinologie, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie ; ² Hématologie clinique, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie ; ³ Hématologie biologique, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Introduction. L'anémie mégaloblastique est l'étiologie la plus fréquente des anémies macrocytaires. Son diagnostic repose sur le myélogramme qui est un examen invasif. Notre objectif est de déterminer les facteurs prédictifs du caractère mégaloblastique des anémies macrocytaires permettant d'orienter le diagnostic en dehors du myélogramme. L'anémie mégaloblastique est l'étiologie la plus fréquente des anémies macrocytaires. Son diagnostic repose sur le myélogramme qui est un examen invasif. Notre objectif est de déterminer les facteurs prédictifs du caractère mégaloblastique des anémies macrocytaires permettant d'orienter le diagnostic en dehors du myélogramme.

Patients et méthodes. Étude rétrospective comparative des patients avec anémie mégaloblastique (groupe 1) et ceux avec anémie non mégaloblastique (groupe 2) suivis aux services de médecine interne et hématologie entre janvier 2004 et décembre 2017. L'anémie est définie selon les critères de l'OMS. La macrocytose est définie par un volume globulaire moyen (VGM) supérieur à 100 fL. Les facteurs prédictifs sont déterminés par une régression logistique binaire.

Résultats. Il s'agit de 178 patients avec un âge moyen de 61 ans (\pm 17 ans) (16-90 ans) et un sex-ratio de 0,97. Le taux moyen d'hémoglobine est de 6,8 g/dL (3-12,9 g/dL) et le VGM de 114,2 (100,3-162,1). Une bicytopenie est retrouvée chez 50 patients (28,1 %) et une pancytopenie chez 57 patients (32 %). L'étiologie la plus fréquente était l'anémie de Biermer chez 75 patients (43,4 %). L'étude comparative entre les patients de groupe 1 et ceux de groupe 2 a montré que les patients avec anémie mégaloblastique étaient significativement plus jeunes, avec un VGM plus élevé, des LDH plus augmentés, avaient significativement moins d'adénopathies et de splénomégalie mais significativement plus de paresthésies et de syndrome pyramidal. En régression logistique binaire seuls le VGM et les LDH sont indépendamment prédictifs du caractère mégaloblastique de l'anémie avec (ORa = 1,07, IC95% [1,019-1,126], p = 0,007) et (ORa = 1, IC95% [1-1,001], p = 0,006) respectivement.

Conclusion. Selon nos résultats il apparaît que devant une anémie macrocytaire, plus les taux de VGM et de LDH sont augmentés plus le diagnostic d'anémie mégaloblastique est le plus probable.

03-24 Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase chez les femmes : intérêt du dosage de l'hexokinase érythrocytaire

M. Sakka^{*1}, M. Bahua², N. Mouri¹, S. Loric¹, M. Conti¹, L. Mansour-Hendili², F. Galacteros³, B. Funalo², S. Moutereau¹

¹ Laboratoire de biochimie, hôpital Henri-Mondor (AP-HP), 94000, Créteil ;

² Laboratoire de génétique, Hôpital Henri-Mondor (AP-HP), Créteil Cedex ;

³ Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, hôpital Henri Mondor, AP-HP ; Upec, IMRB-U955, Équipe 2 émergente : Transfusion et maladies du globule rouge, Institut Mondor, Créteil

Introduction. Le déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase (G6PD), enzymopathie liée au chromosome X, a, dans les formes aiguës de classe III (avec une activité théorique (AT) comprise entre 10 et 60 %) chez les femmes hétérozygotes (FH), une activité G6PD qui n'est pas toujours effondrée à l'inverse des femmes homozygotes (FM) et cela d'autant plus que les dosages ne sont pas systématiquement demandés à distance de la crise. Cependant, en cas d'exposition à des agents oxydants, des anémies hémolytiques parfois graves peuvent survenir. Le phénotypage par mesure de l'activité reste la première étape avant un éventuel génotypage. Il est donc important d'avoir une stratégie phénotypique de détection du plus grand nombre de FH.

Matériels et méthodes. De manière rétrospective, l'étude a porté sur les patientes ayant eu un génotypage de G6PD par PCR séquençage direct associé aux dosages des activités enzymatiques G6PD et HK depuis 2015. Les FM pour un déficit de classe III ainsi que celles avec un déficit sévère (classe I et II, AT < 10 %) ont été exclues de l'étude. Les dosages enzymatiques de G6PD et HK sont rapportés par rapport à la quantité d'hémoglobine (UI/g Hb). Dans le cas de la première stratégie, seul le dosage de G6PD est pris en compte avec comme résultat positif un dosage en deçà du seuil de 11 UI/g Hb. Dans la deuxième stratégie, un dosage en G6PD abaissé (< 11) est positif, élevé (> 17) négatif et, si l'activité G6PD est dans les valeurs normales (11-17), le rapport des activités G6PD/HK pris en compte.

Résultats. Sur les 253 patientes génotypées, 139 étaient FH avec une mutation de classe III (M+ dont 132 V98M dite A-), 114 ne présentaient pas de mutation ou avaient une mutation mineure de classe IV (AT > 60 %, soit 30 patientes avec N156D) (M-) avec pour moyenne d'âge 26,43 \pm 16,3 et 30,47 \pm 24,6 ans respectivement, sans différence significative (p = 0,11).

La courbe de ROC pour la stratégie 1 a une aire sous la courbe à 0,803, et à un seuil à 11 UI/g Hb une sensibilité et une spécificité de 74,8 % et 67,5 % respectivement, soit 35 FH M+ ayant un test négatif. La deuxième stratégie (rapport G6PD/HK avec un seuil à 5), permet d'avoir une augmentation de la sensibilité (83,5 %) avec une perte acceptable de la spécificité (62,3 %), soit 23 FH M+ ayant un test négatif.

Discussion. Notre étude réalisée de façon rétrospective amène un biais de recrutement car un relativement faible nombre de patientes est finalement orientée vers le génotypage comparativement au nombre important d'évaluations enzymatiques pratiquées au laboratoire, l'objectif restant de maximiser le nombre de détection sans pour autant surcharger le laboratoire de biologie moléculaire par des explorations inutiles.

Conclusion. La combinaison de dosages érythrocytaires (ici G6PD et HK) permet d'augmenter la détection des variants chez les FH. Une association avec un marqueur supplémentaire lié à l'âge érythrocytaire (enzyme, substrat) pourrait augmenter la sensibilité et la spécificité du phénotypage.

03-25 HSP70/GATA1 régule l'équilibre de la synthèse des chaînes de globines et de l'hème au cours de l'anémie de Blackfan-Diamond : implication dans la sévérité de la maladie

S. Rio¹, M. Gastou², N. Karbouli¹, R. Derman¹, T. Suriyun³, H. Manceau¹, T. Leblanc⁴, J. El Benna¹, C. Schmitt⁵, S. Azouzi⁵, J. Larghero⁶, Z. Karim¹, A. Macias-Garcia⁷, J. Chen⁷, N. Mohandas⁸, O. Hermine⁹, G. Courtois¹⁰, P. Hervé¹¹, L. Gouya¹, L. Da Costa^{*12}

¹ Labex GR-EX, Inserm U1149/ERL 8252, CRI, Université Paris 7, Paris ;

² Inserm U1170, Gustave Roussy, Villejuif ; ³ UMR 1163, Institut Imagine, Paris ; ⁴ Oncohématologie pédiatrique, AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris ;

⁵ Inserm U1134, INTS, INSERM, Université Paris 7, LABEX GR-EX, Paris ;

⁶ Inserm CICBT 501, AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Unité de Thérapie

cellulaire, Paris ; ⁷ MIT, Institute of medical engineering & science,

Cambridge, États-Unis ; ⁸ Red cell physiology laboratory, New York Blood

Center, New York, États-Unis ; ⁹ UMR 1163, Institut Imagine, LABEX GR-EX,

Université Paris, Paris ; ¹⁰ Labex GR-EX, Institut Imagine, Paris ; ¹¹ Faculté

de médecine Xavier Bichat, Inserm U1149, Paris ; ¹² Service d'hématologie

biologique, Hôpital Robert-Debré, Paris

Introduction. L'anémie de Blackfan-Diamond (ABD), une érythroblastopénie congénitale rare est secondaire à un défaut intrinsèque de l'érythropoïèse par blocage de la maturation des progéniteurs érythroïdes.

Elle est liée à une haplo-insuffisance en un des 23 gènes de protéines ribosomiques (RP). Les gènes les plus fréquemment mutés sont *RPS19* (25 %), *RPL11* (5 %) et *RPL5* (7 %). Nous avons pu montrer l'existence de 2 phénotypes, un phénotype moins sévère lié aux mutations du gène *RPS19*, et un phénotype plus sévère lié aux mutations différentes du gène *RPS19* incluant *RPL5* ou *RPL11* (1) et démontrer que HSP70, chaperonne de GATA1 était responsable de cette différence de phénotype *in vitro* (2).

Matériels et méthodes. Un défaut de synthèse des chaînes de globines et une augmentation du contenu intracellulaire en hème libre, responsable d'un déséquilibre « chaînes de globines/hème » pourraient être impliqués dans la physiopathologie de l'ABD et contribuer à la grande hétérogénéité phénotypique de la maladie. Nous avons analysé l'expression de GATA1, des chaînes de globines, et des paramètres du métabolisme du fer et de l'hème (contenu total en hème et en hème libre, production des formes réactives de l'oxygène (FRO), ALAS1, ALAS2, FECH, HMOX-1, FLVCR1, BACH1, HRI et sa forme phosphorylée, EIF2 α et sa forme phosphorylée, et TfR1) au cours de l'érythropoïèse normale et chez des patients ABD porteurs de mutations dans les gènes *RPS19*, *RPL5* ou *RPL11*, ainsi que dans un modèle reproduisant *in vitro* l'ABD (infection de cellules CD34+ humaines issues de sang de cordon par différents ARN interférents spécifiques : shARN-RPS19, -RPL5, -RPL11).

Résultats. Nous montrons une diminution drastique de l'expression des chaînes de globines α et β (en ARNm et en protéine) en cas d'haplo-insuffisance en *RPL5* ou *RPL11* en comparaison de l'haplo-insuffisance en *RPS19*. L'hème libre intracellulaire est augmenté en cas d'haplo-insuffisance en *RPL5* ou *RPL11* non seulement dans les précurseurs mais aussi dans les progéniteurs dès le stade BFUe. Plusieurs facteurs confortent cette surcharge intracellulaire en hème libre : 1) production excessive de FRO, 2) surexpression de FLVCR1 (exporteur d'hème), 3) diminution d'expression de BACH1 (dégradé par le protéasome en cas de surcharge en hème libre), 4) captation cellulaire du fer réduite (diminution de l'expression du TfR1), 5) diminution de l'expression de HRI et de sa forme phosphorylée et 6) en conséquence, diminution de la phosphorylation de EIF2 α . Nous montrons ensuite que la dégradation de HSP70 intervient également dans cette surcharge en hème libre, GATA1, facteur de transcription majeur de l'érythropoïèse ayant pour cibles non seulement les gènes des globines mais aussi, HRI et ALAS2. La surexpression de HSP70 restaure non seulement le défaut de synthèse des chaînes de globines mais aussi EIF2 α , TfR1 et les protéines impliquées dans le métabolisme de l'hème et du fer (HRI, ALAS2, FECH).

Conclusion. Le déséquilibre majeur de synthèse des chaînes de globine avec en conséquence une surcharge en hème libre au cours de l'ABD a pu être caractérisé. La surexpression de HSP70 restaure la synthèse des chaînes de globines et permet l'adéquation « globine/hème ». HSP70, via son rôle de chaperonne de GATA1 joue donc un rôle majeur dans la physiopathologie de l'ABD non seulement en étant responsable du défaut de la différenciation érythroïde et de l'induction de l'apoptose au cours de l'ABD (2), mais aussi en contrôlant le contenu en hème libre intracellulaire dont on connaît la toxicité cellulaire.

03-26 Carence en vitamine B12 : à propos d'une série de 39 cas

S. Dimassi¹, S. Nader¹, S. Boukhris², W. Gtari¹, L. Adnene³

¹ Hématologie clinique, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie ;
² Hématologie, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie ; ³ Service hématologie, CHU Monastir, Monastir, Tunisie

Introduction. La carence en vitamine B12 est la principale cause d'anémie mégalo-blastique, particulièrement chez les personnes âgées. Ce déficit constitue une source de morbidité du fait de la sévérité de l'anémie et de l'atteinte neuropsychique associée.

Patients et méthodes. Nous avons analysé rétrospectivement les patients atteints d'anémie mégalo-blastique (Hb < 13 g/dL chez les hommes et < 12 g/dL chez les femmes) secondaire à une carence en vitamine B12 (dosage de B12 < 160 pg/mL) traités dans le service d'hématologie clinique à l'hôpital Fattouma Bourguiba à Monastir durant une période de 2 ans (entre mars 2016 et novembre 2018). Le but de notre étude était de déterminer les particularités épidémiologiques, clinico-biologiques et étiologiques de carence en vitamine B12 dans la population étudiée.

Résultats. Trente-neuf cas ont été analysés. L'âge moyen était de 63 ans (avec des extrêmes entre 38 et 92 ans). Le sex-ratio était de 1,78. Le taux d'Hb moyen était de 8,5 g/dL et le VGM moyen était de 113,9 fL. L'anémie était généralement bien tolérée et la transfusion n'était nécessaire que dans 25 % des cas. Une pancytopenie associée a été notée dans 36 % des cas et une bicytopenie dans 28 % des cas. Des signes neurologiques ont été observés dans 56 % des cas. Le myélogramme a été réalisé chez 20 % des patients et il a montré dans tous les cas des signes cytologiques en faveur d'une anémie mégalo-blastique. Les étiologies ont été attribuées à la maladie de Biermer dans 46 % des cas. L'endoscopie digestive couplée à une biopsie gastrique a permis un diagnostic histologique chez 43 % des patients. Des anticorps anti-cellules

pariétales gastriques ont été détectés dans 38 % des cas. Une maladie auto-immune était associée dans 23 % des cas.

Le traitement consistait en une administration par voie parentérale de vitamine B12.

Conclusion. La symptomatologie clinique et biologique du déficit en vitamine B12 est souvent fruste et non spécifique. La carence en vitamine B12 affecte principalement le système hématopoïétique. Cette carence influence également d'autres organes, notamment le système nerveux. L'anémie de Biermer reste la cause la plus fréquente.

03-27 La sphérocytose héréditaire en Belgique : huit années d'expérience diagnostique

E. Sepulchre*, AS. Adam, F. Cotton, B. Gulbis

Biochimie médicale, LHUB-ULB, Bruxelles, Belgique

Introduction. Le diagnostic de la sphérocytose héréditaire (SH) reste difficile. A travers une étude rétrospective observationnelle portant sur une période de 8 ans, nous avons eu pour objectif (a) de caractériser une cohorte de patients avec un diagnostic de SH confirmé par des critères cliniques et biologiques, (b) d'évaluer et éventuellement d'ajuster nos valeurs seuils préalablement établies pour les différents tests de dépistage et de diagnostic, et (c) de comparer notre démarche diagnostique avec celle publiée par l'ICSH en 2015 (1).

Patients et méthodes. L'étude a porté sur les patients dont les prélèvements sanguins avaient été reçus dans notre laboratoire pour recherche de sphérocytose héréditaire entre avril 2009 et décembre 2016. Seuls ceux qui n'ont pas été splénectomisés, qui n'ont pas reçu de transfusion sanguine endéans les 3 mois et pour lesquels un dossier médical complet était disponible, ont été retenus (n = 77 patients différents). La cohorte a été divisée en deux groupes : atteint de SH (SH ; n = 33) ou non (Non SH ; n = 44). Le diagnostic de SH était basé sur une histoire familiale favorable et/ou des caractéristiques cliniques et biologiques évoquant une anémie hémolytique (AH) chronique, la présence de sphérocytes au frottis sanguin, un test de dépistage positif (test de cryohémolyse (CH) ou test à l'éosine-5'-maléimide (EMA)), et au moins un test diagnostique positif (ektacytométrie et/ou électrophorèse des protéines de membrane érythrocytaire). Les paramètres hématologiques ont été mesurés sur l'automate UniCel DxH 800 (Beckman Coulter).

Résultats. Les médianes d'âge des groupes SH et non SH étaient respectivement de 6 et 28 ans. L'ictère et la splénomégalie étaient les signes cliniques les plus discriminants entre les deux groupes. Sur le plan biologique, les paramètres les plus statistiquement significatifs entre les deux groupes (p < 0,001) concernaient les marqueurs réticulocytaires comme leur numération, leur volume moyen (MRV) et la fraction immature des réticulocytes (IRF) ainsi que des paramètres propres à l'automate DxH 800 tel que le volume moyen des globules rouges sphérisés (MSCV), les deux tests de dépistages (CH et EMA) ainsi que le test diagnostique par ektacytométrie. Les valeurs seuils ont été adaptées pour les paramètres suivants : Delta (MCV-MSCV), MRV, ratio Ret/IRF et MSCV. L'application de l'algorithme proposé par l'ICSH en 2015 n'a pas mis en évidence de discordance diagnostique. Cependant, nous avons parfois réalisé plus d'analyses que ce qu'il n'était recommandé.

Conclusion. Cette étude a permis de confirmer les paramètres cliniques majeurs liés à la SH. De même les paramètres hématologiques obtenus sur l'analyseur DxH 800 les plus discriminants pour le dépistage de la SH ont été confirmés et, sur une population plus étendue, de nouvelles valeurs seuils ont été établies. Dans les laboratoires équipés de cet automate, et pour tout échantillon avec numération des réticulocytes, ces paramètres pourraient constituer une première étape de dépistage de la SH et, à ce titre, faire partie de l'algorithme diagnostique de cette pathologie.

03-28 Évaluation externe de qualité en cytologie sanguine : analyse des résultats d'une année

S. Bouzidi*, H. Bel Hadj Salah, S. Layouni, B. Nsiri

Laboratoire d'hématologie Biologique, Hôpital militaire de Tunis, Tunis, Tunisie

Introduction. L'évaluation externe de qualité est une composante du système qualité au sein d'un laboratoire d'analyse de biologie médicale. Elle permet l'évaluation et l'amélioration de la qualité analytique.

Matériels et méthodes. Nous avons mené une étude rétrospective au sein du laboratoire d'hématologie qui reprend les données d'un cycle d'évaluation externe de qualité (mai 2015 jusqu'à avril 2016). L'analyseur utilisé pour le traitement des échantillons de contrôle est le Beckman Coulter LH780. Notre évaluation externe de qualité concerne dix paramètres : hémocrite, hémoglobine, teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), volume globulaire moyen (VGM), volume plaquettaire moyen (VPM), plaquettes, indice de distribution des globules rouges (IDR), globules rouges, leucocytes. Nous avons exploité les résultats du rapport

de fin du cycle et nous nous sommes basés sur le Z-score pour l'interprétation.

Résultats. Notre étude montre que seulement cinq paramètres ont présenté des non-conformités au cours du cycle à savoir les globules rouges, l'hémoglobine, les leucocytes, le TCMH et le VPM. Seulement la TCMH a développé un signal d'action avec son Z-score qui dépasse les 3 écarts-types. Le reste des paramètres exploités ont manifesté des signaux d'avertissement ponctuels (Z-score entre 2 et 3).

Discussion. Les non-conformités rencontrées avec les globules rouges, l'hémoglobine et le VPM sont dues à des erreurs aléatoires. Pour les leucocytes, il s'agit d'une erreur systémique. Quant à la TCMH, c'est une erreur cumulée. Nous avons proposé un logigramme pour l'interprétation des résultats annuels de l'évaluation externe de qualité en cas de non-conformité.

Conclusion. L'adhésion des laboratoires d'analyse de biologie médicale à un programme d'évaluation externe de qualité est une nécessité, considérant les avantages qui en découlent.

03-29 Anémie et tractus digestif haut au CHU Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou (Burkina Faso)

J. Kouliadiati*, D. Kabore, MM. Nikiema

Hématologie clinique, CHU Yalgado Ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso

Introduction. L'anémie a été classée par l'Organisation Mondiale de la Santé comme l'un des dix problèmes les plus sérieux du monde moderne. La découverte d'une anémie doit conduire à un bilan étiologique précis et orienté par les données cliniques et biologiques. Notre objectif était de décrire les caractéristiques épidémiologiques et diagnostiques des

pathologies du tractus digestif haut chez les patients anémiés non drépanocytaires au C. H. U. Ouédraogo Yalgado à Ouagadougou.

Patients et méthodes. Il s'est agi d'une étude prospective et transversale réalisée dans le service d'hématologie clinique du CHU Yalgado Ouédraogo à Ouagadougou au Burkina Faso du 1^{er} mars 2016 au 31 juillet 2017. Ont été inclus tous les patients de plus de 15 ans, non drépanocytaires, reçus en consultation d'hématologie pour une anémie.

Résultats. Au total 58 patients ont été inclus dans l'étude dont 42 femmes avec un sex-ratio de 0,4. L'âge variait de 17 à 87 ans avec une moyenne de 36,9 ans. Les élèves/étudiants représentaient 32,8 % et les femmes au foyer 20,7 % des patients. La majorité des patients étaient mariés (53,4 %) et résidaient en milieu urbain (87,9 %). Au total 34,5 % des patients présentaient au moins un antécédent médical, dont les plus retrouvés étaient les épigastralgies, l'HTA et le diabète. La prise d'AINS/AIS était retrouvée dans 32,35 % des cas. L'asthénie représentait 38,03 % des manifestations cliniques de l'anémie. La plupart (75,9 %) des patients présentaient une anémie microcytaire d'allure ferriprive. On retrouvait 5 cas d'anémie macrocytaire par carence en vitamine B12, dont 2 cas de carence en vitamine B9 associée et 3 cas de maladie de Biermer. L'endoscopie digestive haute (EDH) était normale dans 15,51 % des cas. Nous avons noté une prédominance des œsophagites peptiques grade I (50,99 %) dans la pathologie œsophagienne, une prédominance des gastropathies (81,25 %) dans la pathologie gastrique et une prédominance des ulcères bulbaires (60 %) dans la pathologie duodénale. À l'histologie nous avons relevé une gastrite chronique chez tous les patients et une gastrite chronique atrophique avec présence d'*Helicobacter pylori* (Hp) dans 91,38 % des cas.

Conclusion. L'anémie d'origine carencielle, la plus fréquente des anémies, est liée à un bas niveau socio-économique. Les affections du tractus digestif haut, diagnostiquées endoscopiquement et histologiquement (surtout l'infection à Hp), peuvent en être la cause.