Causes et diagnostic

Anémie des maladies chroniques

Anemia of chronic disease (ACD), aussi connue comme anémie inflammatoire, est une anémie hypoprolifératives et représente, comme son nom l'indique, une réponse à une maladie systémique ou une inflammation. L'inflammation freine l'érythropoïèse par une multitude de mécanismes. Cela induit une anémie hypoprolifératives (réponse inadéquate des réticulocytes) qui est associée à des bas taux sériques de fer de stockage – et des taux de fer normaux jusqu'aux taux de fer augmentés (par exemple, ferritine) (1).

Dr Saskia Brunner-Agten, Aarau

Pr Andreas R. Huber Aarau

L'ACD est, après l'anémie par carence en fer, la cause la deuxième plus fréquente d'une anémie. Chez les patients avec des maladies chroniques, elle est même la plus fréquente (2). Les maladies causant l'ACD sont variées et vont des infections et du cancer jusqu'aux maladies auto-immunes (tab. 1).

Toutes les maladies activent le système immunitaire d'une manière aiguë ou chronique (fig. 1). Des cytokines et des cellules du système réticuloendothélial stimulent des changements dans le métabolisme du fer, la production de l'EPO, la prolifération des cellules précurseurs d'érythrocytes ainsi que l'espérance de vie d'érythrocytes.

Les marqueurs d'inflammation qui sont utilisés en rapport avec l'ACD, sont les suivants : le tumor necrosis factor α (TNF-α) (5), l'interleukine-1 (IL-1) (6) et l'interféron γ (IFN-γ) et IL-6 (7). Les inflammations associées à une expression d'IL-6 mènent à une augmentation des taux d'hepcidine. L'hepcidine est synthétisé dans le foie et sert principalement à la régulation de l'homéostasie du fer (8). L'hepcidine est pour ainsi dire le régulateur clé du métabolisme du fer (9) et a, pour cette raison, également un rôle important dans la pathophysiologie de l'ACD.

L'hepcidine se lie à la protéine d'exportation de fer: la ferroprotéine des macrophages, des hépatocytes et des entérocytes. Ainsi se produit un „trapping de fer" (dans les macrophages et les hépatocytes) et une inhibition de l'absorption de fer (des entérocytes hépatocytes dans le sang). Finalement, une carence fonctionnelle en fer en résulte puisque le fer n'est plus délivré à l'hématopoïèse.

Habituellement, l'ACD représente une anémie normochrome et normocytaire avec un bas taux sérique de fer, une faible saturation de la transferrine, une diminution des sideroblastes et une augmentation du fer du système réticulo-endothélial de la moelle osseuse (10) (fig. 2).

En état normal, le complexe de l'hepcidine-ferroportine est résorbé par la cellule et dégradé. Ceci induit l'export cellulaire du fer (11). La production de l'hepcidine est réglée par les taux de fer et l'activité erythropoétique. Un excédent de fer stimule la production de l'hepcidine et réduit ainsi l'absorption de fer et la libération du fer de stockage des tissus. Au contraire, une carence en fer supprime la production de l'hepcidine et augmente ainsi l'absorption de fer dans l'intestin et la libération du fer des tissus. En cas d'inflammation, la production de l'hepcidine est entre autre augmentée par l'IL-6 (12, 13). Des maladies malignes, comme par exemple la lymphome de Hodgkin, augment également l'hepcidine en parallèle de l'IL-6 (14). De plus, en cas d'inflammations chroniques, la synthèse de l'EPO n'est plus en corrélation avec le taux d'oxygène du sang. Un fait qui contribue au développement d'une anémie (15).

TAB. 1 **Causes d'ACD (adaptés d'après 3, 4)**

Maladie		Prévalence d'ACD
Infection	virale, bactérienne, fongique ou parasitaire	18–95%
Cancer	Tumeurs solides hématologiques	30–77%
Maladies rénales chroniques		23–50%
Maladies auto-immunes	Arthrite rhumatoïde Lupus Erythémateux Disseminé Vasculites Sarcoïdose Maladie inflammatoire chronique de l'intestin	30–77%
Cardiopathies chroniques		

TAB. 2 **Diagnostic différentiel d'ACD au moyen de paramètres de laboratoire**

	Carence en fer sans anémie	IDA	ACD	ACD/IDA
Hb	normal	bas	bas	bas
Marqueur d'inflammation	négatif	négatif	normal à élevé	normal
Ferritine	bas	bas	normal élevé	normal
Saturation de transferrine	bas	bas	bas	bas
sTFR/log ferritine	élevé	élevé	bas	élevé
Hepcidine sérique	bas	bas	élevé	normal
GFD15	normal	normal	élevé	élevé

Diagnostic de l'ACD

Le diagnostic de l'ACD est difficile car elle se présente sous beaucoup de formes différentes. De plus, des maladies supplémentaires comme par exemple des pathologies de l'hémoglobine, des carences alimentaires, des hémorragies, des hémolyses, des thérapies médicamenteuses et des pseudo-anémies (volume de plasma augmenté) (16) compliquent généralement le diagnostic de l'ACD. Habituellement, en cas d'ACD, l'anémie est – comme déjà mentionné – faible à modérée, normochrome et normocytaire (3) et ne devient microcytaire qu'avec un degré de gravité croissant. Le nombre des réticulocytes reflète l'origine hypoprolifératives de l'anémie et est par conséquence bas.

Lors du diagnostic de l'ACD, il est très important d'exclure ou de prouver une anémie par carence en fer coexistante (IDA). Des patients atteints d'ACD en combinaison avec l'IDA sont, en comparaison avec des patients atteints seulement d'ACD, capables d'absorber le fer provenant des aliments ainsi que de mobiliser le fer des macrophages. Les taux sériques de fer et la saturation de la transferrine sont réduits dans les deux cas. En cas d'ACD, la transferrine est augmentée contrairement à l'IDA. Mesurer les taux de ferritine est peu serviable, puisque la ferritine est une protéine de phase aiguë et les taux augmentent suite à l'inflammation.

Le « procédé standard » pour déterminer les taux de fer est la coloration en bleu de Prusse de la moelle osseuse. Mais puisque la ponction de moelle osseuse n'est que peu utile en cas d'ACD, d'autres tests non invasifs sont nécessaires (tab. 2).

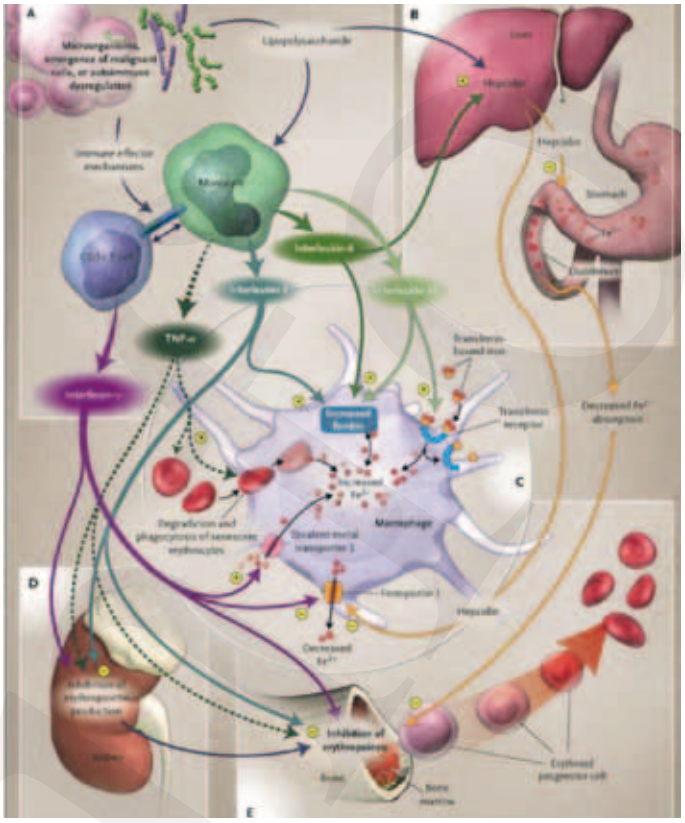


Fig. 1 : Le mécanisme pathophysiologique d'ACD d'après (3); l'expression de l'hepcidine (B) suit l'activation du système immunitaire (par des microorganismes, des cellules malignes ou un dérèglement auto-immune) (A) et induit l'absorption de fer par de différents véhicules/récepteurs (C). La production d'EPO (D) et la différenciation ainsi que la prolifération des cellules de l'érythropoïèse (E) sont inhibées

FIG. 2 **La régulation normale du métabolisme du fer (en haut) vs. l'état de l'ACD (en bas)**

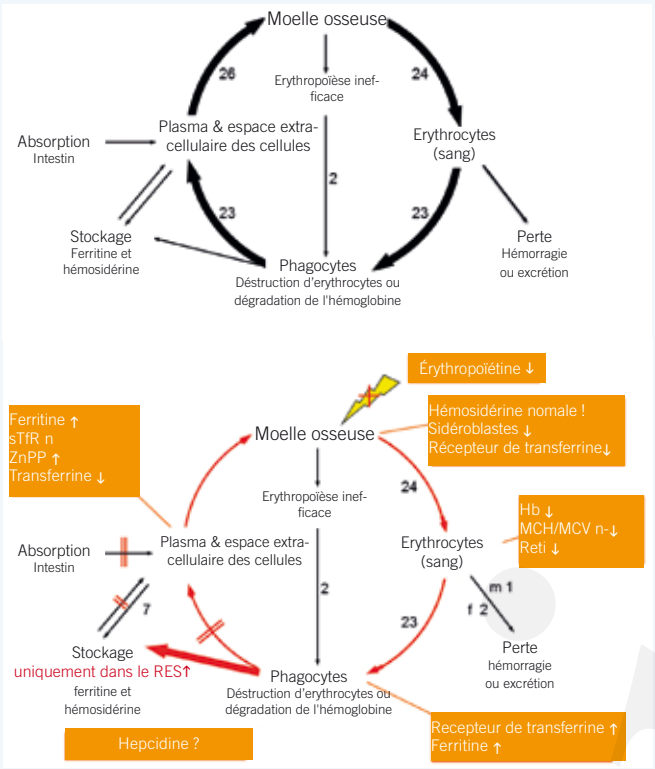
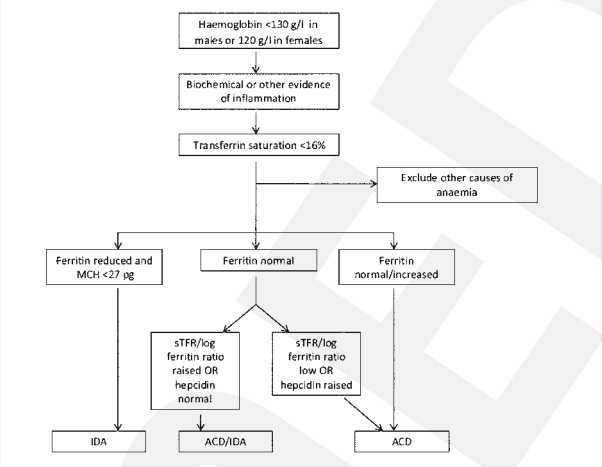


ABB. 3 **Algorithme potentiel pour différencier entre ACD, ACD avec IDA et IDA (après 4)**



Un paramètre possible à la distinction de l'IDA et de l'ACD est le récepteur soluble de la transferrine (sTFR). Le sTFR est augmenté chez les patients atteints d'IDA, puisque les taux de fer disponibles pour l'érythropoïèse baissent (17). En cas d'ACD, les taux de sTFR restent dans la norme puisque les cytokines induites par l'inflammation influencent négativement l'expression du récepteur de la transferrine (18).

Un meilleur moyen que le sTFR pour distinguer l'ACD de l'IDA est le rapport sTRF/log ferritine sérique. Des valeurs en dessous de 1 indiquent une ACD, des valeurs en dessus de 2 indiquent une IDA sans ou avec l'ACD (par exemple (19)).

En outre, le CHr (teneur en hémoglobine des réticulocytes) ou le %HYPO (pourcentage d'érythrocytes hypochromes) peuvent également donner des informations sur les taux de fer. Le CHr est un paramètre „aigu" et reflète l'activité de moelle osseuse des 48 dernières heures. Ainsi, il peut bien mesurer les premiers effets de la thérapie ferrique (20). Le %HYPO au contraire est un paramètre qui représente une valeur moyenne des derniers 20–120 jours (21).

Concernant le CHr, le %HYPO et le sTFR/ferritine on doit mentionner brièvement le « Thomas-Plot » qui repartit les anémies par carence en fer en quatre catégories : 1) réserves de fer suffisantes et érythropoïèse normale, 2) réserves de fer réduites mais pas encore d'érythropoïèse affectée par la carence en fer, 3) carence en fer avec érythropoïèse affectée par la carence, 4) réserves de fer suffisantes mais carence fonctionnelle en fer (22).

Un autre paramètre relativement récent est l'hepcidine susmentionnée. Le mesurage se produit au moyen d'une spectrométrie de masse (23,24) ou de méthodes immunologiques (25,26) dans l'urine ou le sérum. Certes, l'hepcidine est augmentée en cas de différentes affections inflammatoires – également en cas d'anémies inflammatoires –, par contre, uniquement s'il n'existe pas en même temps une carence en fer. En raison de cette observation, l'hepcidine convient, avant tout, à distinguer l'ACD d'une ACD avec IDA. Ce qui est important thérapeutiquement, et non pour diagnostiquer l'ACD pour elle-même.

Le „Growth differentiation factor 15" (GDF 15) est une hormone d'érythropoïèse et présente des taux élevés en cas de bêta-thalassémies et des anémies congénitales dyserythropoétiques. Cela inhibe l'expression de l'hepcidine et mène ainsi vers une surcharge en fer. Theurl et al. ont examiné le GDF 15 en rapport avec l'ACD, l'ACD/IDA et l'IDA (27). Ils ont constaté que les taux de GDF 15 des patients atteints d'ACD et d'ACD/IDA étaient plus élevés que ceux des patients atteints d'IDA seule. De plus, la concentration de GDF 15 semble être en corrélation avec la concentration d'IL-1b (importance méconnue).

En résumé, on peut dire que LE paramètre de laboratoire au diagnostic d'ACD n'existe pas et qu'un paquet de différents paramètres devrait être examiné chaque fois (fig. 3).

Dr Saskia Brunner-Agten
Pr Andreas R. Huber
Institut für Labormedizin, Kantonsspital Aarau, 5001 Aarau
andreas.huber@ksa.ch

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Cet article est une version actualisée et traduite de la revue «der informierte arzt» numéro 2/2015.

Messages à retenir

- Une anémie est souvent le reflet d'une maladie grave sous-jacente
- L'ACD est, dans le monde entier, la cause la deuxième plus fréquente d'anémie
- Elle est observée dans beaucoup d'infections différentes, de maladies auto-immunes et de maladies malignes
- La carence en fer fonctionnelle ainsi que la molécule d'hepcidine jouent un rôle fondamental dans la pathogenèse de l'ACD
- La guérison de la maladie à l'origine de l'ACD devrait être l'objectif primaire de la méthode de traitement
- Par rapport à la thérapie d'ACD, il est important de distinguer si le patient montre une ACD seule ou en combinaison avec une IDA

Références:

1. Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. Blood 1992. 80(7):1639-47
2. Dallman PR et al. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. Am J Clin Nutr 1984; 39(3):437-45
3. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005; 352(10):1011-23
4. Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. Br J Haematol 2011;154(3):289-300
5. Tracey, KJ et al. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. J Exp Med 1988; 167(3):1211-27
6. Eastgate JA et al. Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. Lancet 1988; 2(8613):706-9
7. Lafyatis R et al. Transforming growth factor-beta production by synovial tissues from rheumatoid patients and streptococcal cell wall arthritic rats. Studies on secretion by synovial fibroblast-like cells and immunohistologic localization. J Immunol 1989; 143(4):1142-8
8. Graf L et al. Old and new iron parameters in iron metabolism and diagnostics. Ther Umsch 2008; 65(9):519-28
9. Nemet E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. Acta Haematol 2009;122(2-3):78-86
10. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. Semin Hematol 1966.;3(4):351-75
11. Nemeth E et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science 2004;306(5704): 2090-3
12. Nemeth E et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest 2004; 113(9): 1271-6
13. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. Blood 2006;108(9):3204-9
14. Hohaus S et al. Anemia in Hodgkin's lymphoma: the role of interleukin-6 and hepcidin. J Clin Oncol 2010; 28(15):2538-43
15. Miller CB et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. N Engl J Med 1990; 322(24):1689-92
16. Vreugdenhil G et al. Anaemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness. Ann Rheum Dis 1990;49(2):93-8
17. Cook JD et al. Serum transferrin receptor. Annu Rev Med 1993; 44: 63-74
18. Fitzsimons EJ et al. Erythroblast iron metabolism and serum soluble transferrin receptor values in the anemia of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002;47(2):166-71
19. Skikne BS. Serum transferrin receptor. Am J Hematol 2008;83(11):872-5
20. Brugnara C et al. Reticulocyte hemoglobin content (CHr): early indicator of iron deficiency and response to therapy. Blood 1994; 83(10):3100-1
21. Goodnough LT et al. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. Blood 2010; 116(23):4754-61
22. Thomas, C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. Clin Chem 2002;48(7):1066-76
23. Kemna EH et al. Mass spectrometry-based hepcidin measurements in serum and urine: analytical aspects and clinical implications. Clin Chem 2007;53(4):620-8
24. Murphy AT et al. Quantitation of hepcidin from human and mouse serum using liquid chromatography tandem mass spectrometry. Blood 2007;110(3):1048-54
25. Busbridge M et al. Development of a novel immunoassay for the iron regulatory peptide hepcidin. Br J Biomed Sci 2009;66(3):150-7
26. Ganz T et al. Immunoassay for human serum hepcidin. Blood 2008;112(10):4292-7
27. Theurl I et al. Growth differentiation factor 15 in anaemia of chronic disease, iron deficiency anaemia and mixed type anaemia. Br J Haematol 2010;148(3):449-55

medito