

Conduite à tenir devant une Anémie

6 DECEMBRE 2018

Nom et prénom de l'expert :

hématologue Hôpital Simone Veil et Hôpital Victor Dupouy Argenteuil

Définition

L'anémie se définit par la diminution de la concentration en hémoglobine en dessous de :

- 13g/100ml chez l'homme
- 12g/100ml chez la femme

Chez un patient normalement hydraté +++

Les situations cliniques les plus fréquentes

- Asthénie

- Dyspnée d'effort
- Pâleur cutanéomuqueuse
- Parfois un ictère
- Anomalie biologique la plus fréquente en hospitalisation

Mais le plus souvent découverte lors d'un **EXAMEN**

SYSTÉMATIQUE

Savoir apprécier les signes de gravité

- L'histoire du patient et ses traitements (ATCD cardio-respiratoires, anti-coagulants ...)
- Tolérance de l'anémie en particulier cardiovasculaire
- La profondeur de l'anémie
- Le caractère aigu de l'anémie
- Les signes associés biologiques et cliniques (autres cytopénies, syndrome hémorragique, infectieux etc...)
- Il est important d'évaluer les signes de gravité car ils conditionnent l'hospitalisation.
- Il n'y a pas forcément de corrélation entre le taux d'Hg et la gravité du tableau clinique (*carence*)

... de la bonne lecture de la NFS pour bien la définir

- Hématies, Leucocytes, Plaquettes

- Hémoglobine < 11g/dl (seuil pour déclencher les explorations d'une anémie)
- V.G.M.
 - Microcytose (<80 μ 3)
 - Macrocytose (>100)
 - Normocytose
- Formule leucocytaire (neutropénie, cellules immatures
.....)

Savoir sortir le bon tiroir !!!

- Microcytaire,
- macrocytaire,
- normocytaire
- Régénérative, arégénérative
- Cas particulier : fausses macrocytoses liées à l'hyper-réticulocytose
- Anémie isolée ou non : permet d'orienter vers une origine centrale ou périphérique

Écarter d'emblé les situations évidentes :

- La grande hémorragie digestive
- Le tableau d'une hémopathie maligne (présence d'autres cytopénies, cellules immatures circulantes...)
- Les complications d'une thérapeutique, en particulier une chimiothérapie

Cas Clinique 1

- **Vous rendez visite à domicile à Mme G, 80 ans**
-
- Elle vit seule.
 - Se débrouille seule mais de moins en moins autonome
 - Elle présente une dyspnée d'effort, et asthénie depuis plusieurs semaines.
 - Antécédents : une valvulopathie mitrale, un diabète de type 2 bien équilibré par un simple régime.
 - Elle est veuve, vit seule au 3ème étage d'une maison sans ascenseur.
 - Elle n'a pas d'enfant.

Cas Clinique 1

L'examen clinique :

- Pâleur cutanéomuqueuse importante
- TA : 10/5 (habituellement 14/6)
- Souffle mitral de stade 3, oedèmes des MI, quelques crépitants aux bases
- L'examen des organes hématopoiétiques et digestif est normal
- Pas de complication de son diabète
- NFS :
 - Hg : 8,9 g/dl; VGM:70
 - Gb: 6600, plaquettes 550.000
 - Formule leucocytaire normale

Définir l'anémie et identifier les signes de gravité

- Anémie microcytaire moyennement profonde avec hyperpaquetose
- ATCD cardio-vasculaires, valvulopathie mitrale
- Tolérance moyenne : probable insuffisance cardiaque
- L'importance de l'anémie : 8,9g/dl
- probablement chronique (pas de signe de choc, diminution progressive de l'autonomie)
- Elle vous dit qu'elle refuse l'hospitalisation et vous supplie de poursuivre la prise en charge à domicile.

Question 1: Quelle est votre stratégie diagnostique ?

Définir l'anémie et identifier les signes de gravité

Réponse question N°1

- VS : 40mn
- CRP : 10mg/l (non inflammatoire)
- Ferritine : 2ng/ml (carence en fer profonde)
- Fer sérique : 5 μ mol/l
- Tranferine 3
- Réticulocytes 40G/l : anémie arégénérative

Il s'agit donc d'une anémie par carence en fer

Question 2

Cette anémie peut-elle être considérée comme inflammatoire ?

Le dosage du fer sérique seul ou de la ferritine vous semble-t-il suffisant ?



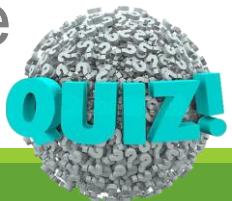
Réponses Question 2

NON

- La ferritine effondrée affirme la déperdition
- Attention : en cas de syndrome inflammatoire associé, la ferritinémie peut-être faussement normale

NON

- Il faut l'associer au dosage de la transferrine et au coefficient de saturation de la transferrine.
- En cas de syndrome inflammatoire : transferrine basse
- en cas de carence en fer ou origine mixte : transferrine normale ou augmentée).



Question 3

Une ponction sternale est-elle justifiée ?

NON

**Pas d'exploration médullaire tant
que la carence n'est pas corrigée**



Rechercher cause de la carence

Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale et une coloscopie



Cas Clinique 1

- Vous arrivez à la convaincre de la nécessité d'une hospitalisation pour bilan endoscopique et cardiaque
- La coloscopie révèle une tumeur sigmoïdienne
- Le bilan digestif permet la chirurgie radicale, après transfusion et équilibre de sa cardiopathie.
- L'anémie sera corrigée en 2 mois.
- La malade est considérée comme guérie à 5 ans.

Conclusion et commentaires cas n°1

**il s'agit de la prise en charge d'une anémie
Microcytaire**

VGM < 80 μ 3

Anémie Microcytaire

Deux orientations :

- Par déperdition
- Par inflammation

Des examens biologiques simples :

→ VS – CRP

→ Ferritine (50-250 $\mu\text{g/l}$) (fer sérique, transférine, coefficient de saturation de la transferrine)

Anémie ferriprive, conduite diagnostique (1)

- Interrogatoire
 - Saignement
 - Altération de l'état général
 - Troubles du transit
 - Troubles menstruels
 - Prise de médicaments (AINS, anticoagulantes, anti-aggrégants)
 - Habitudes alimentaires
- Examen clinique avec touchers pelviens !

Anémie ferriprive, conduite diagnostique (2)

Examens complémentaires

Femme < 50 ans

- Gynéco +++
- Tube digestif
 - Fibroscopie
 - Coloscopie
- Capsule ?

Femme > 50 ans, Homme

- Tube digestif
 - Fibroscopie
 - Coloscopie
- Capsule ?

Toujours penser au grêle..., En cas de carence en fer récidivante et FOGD pas contributive chez

un sujet jeune, rechercher les anticorps anti-gliadine et transglutaminase

Penser au grêle

Mme D....25 ans étudiante en médecine

Histoire : Anémie ferriprive très ancienne

- NFS : 3800000GR /Hg:8/ VGM:85 μ 3/

- Ferritine : 2

→Elle souffre de crampes en rapport avec une hypokaliémie et calcémie basse

→Une 10^{ème} fibroscopie s'accompagne d'une biopsie du grêle : atrophie totale

Maladie coeliaque de l'adulte

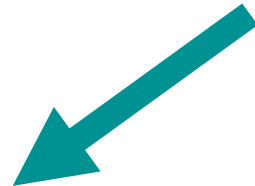
Toute endoscopie doit s'accompagner de biopsies du grêle

Anémie ferriprive, conduite diagnostique (3)

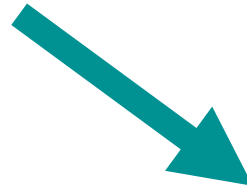
Bilan Négatif



Substitution par sels ferreux jusqu'à normalisation de la ferritinémie



Amélioration
Guérison



Récidive



- Re-Capsule
- Enteroscanner
-

10%, Bilan Négatif...

recommandations thérapeutiques

TRAITER LA CAUSE +++

- Ne transfuser que s'il existe des signes d'intolérance.
- La substitution par les sels ferreux peut se faire :
 - par VO : traitement prolongé souvent mal toléré
 - Par Voie Veineuse : 3 à 4 perfusions hebdomadaires puis à réévaluer 2 mois après (en milieu hospitalier (HDJ))

Anémie Ferriprive

Les pièges :

- **Les sujets âgés** présentent très souvent des anémies multifactorielles. Il faut être exhaustif et rechercher systématiquement les autres causes d'anémie
- **La PICA** ou trouble du comportement alimentaire (géophagie ++)
- **Le syndrome de FERJOL** : La patiente « se saigne » traquer les points de ponctions
- **La maladie de RENDU OSLER** est évoquée devant des épistaxis répétées mais maladie grave car atteinte hépatique, cérébrale (maladie génétique de transmission autosomique dominante, associant des manifestations cutanéomuqueuses (télangiectasies) et des malformations vasculaires résultant de l'absence de capillaires entre les veines et les artères).

Anémie microcytaire par inflammation

- Tous les processus inflammatoires, toute étiologie confondue, s'accompagnent d'une séquestration du fer.
- La microcytose ne survient qu'après plusieurs jours voire semaines d'évolution
- Le tableau clinique est souvent très évocateur du diagnostic +++
- Une prise en charge spécialisée est souvent nécessaire

Évolution marqueurs en cas anémie ferriprive et inflammatoire

En cas de carence en fer absolue : baisse de la ferritine, baisse du transport (CST), puis baisse du fer fonctionnel : anémie

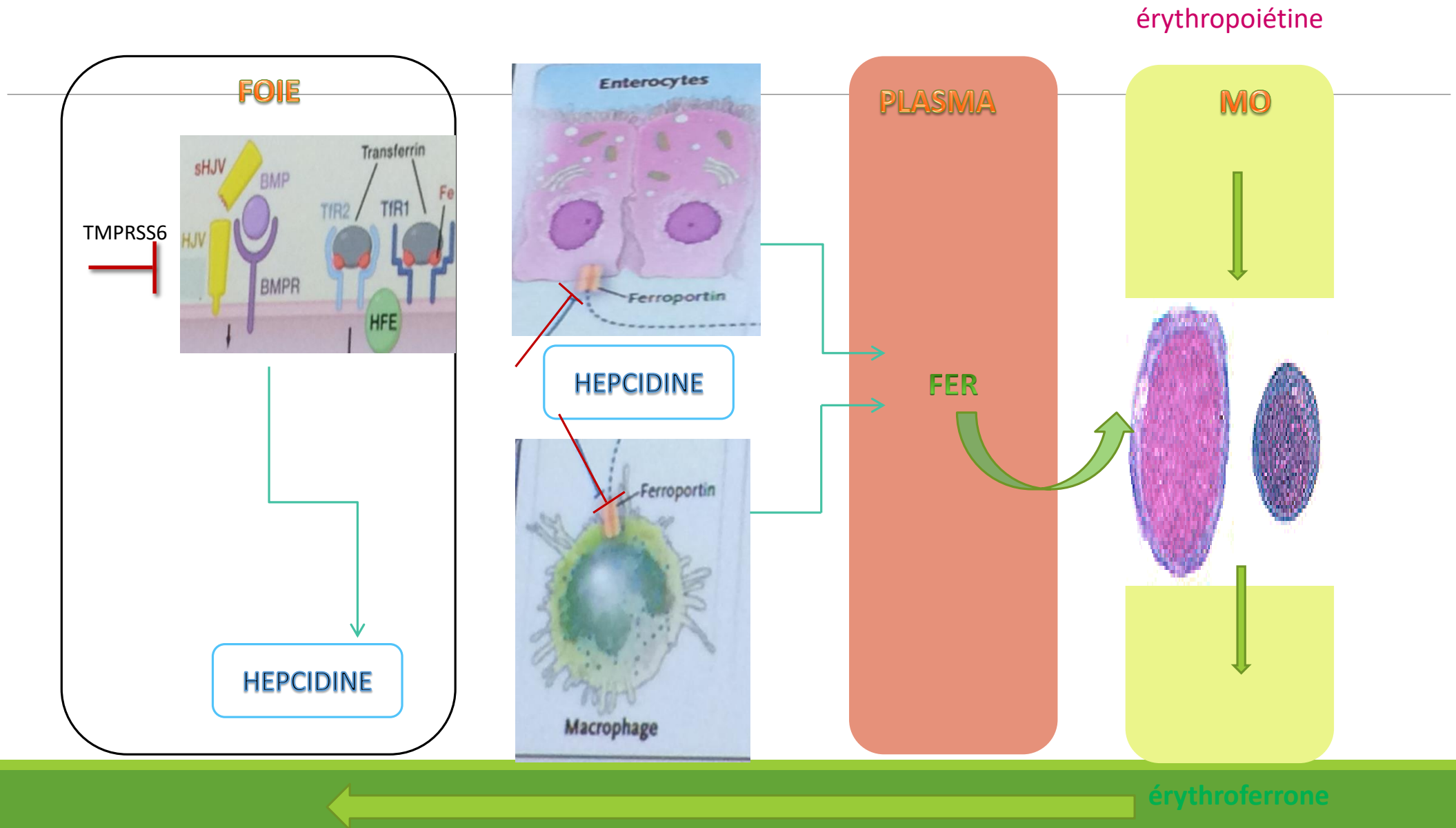
Au cours des syndromes inflammatoires chroniques : baisse du fer fonctionnel (anémie), baisse CST. La ferritine est normale voire augmentée

Souvent les 2 mécanismes sont intriqués

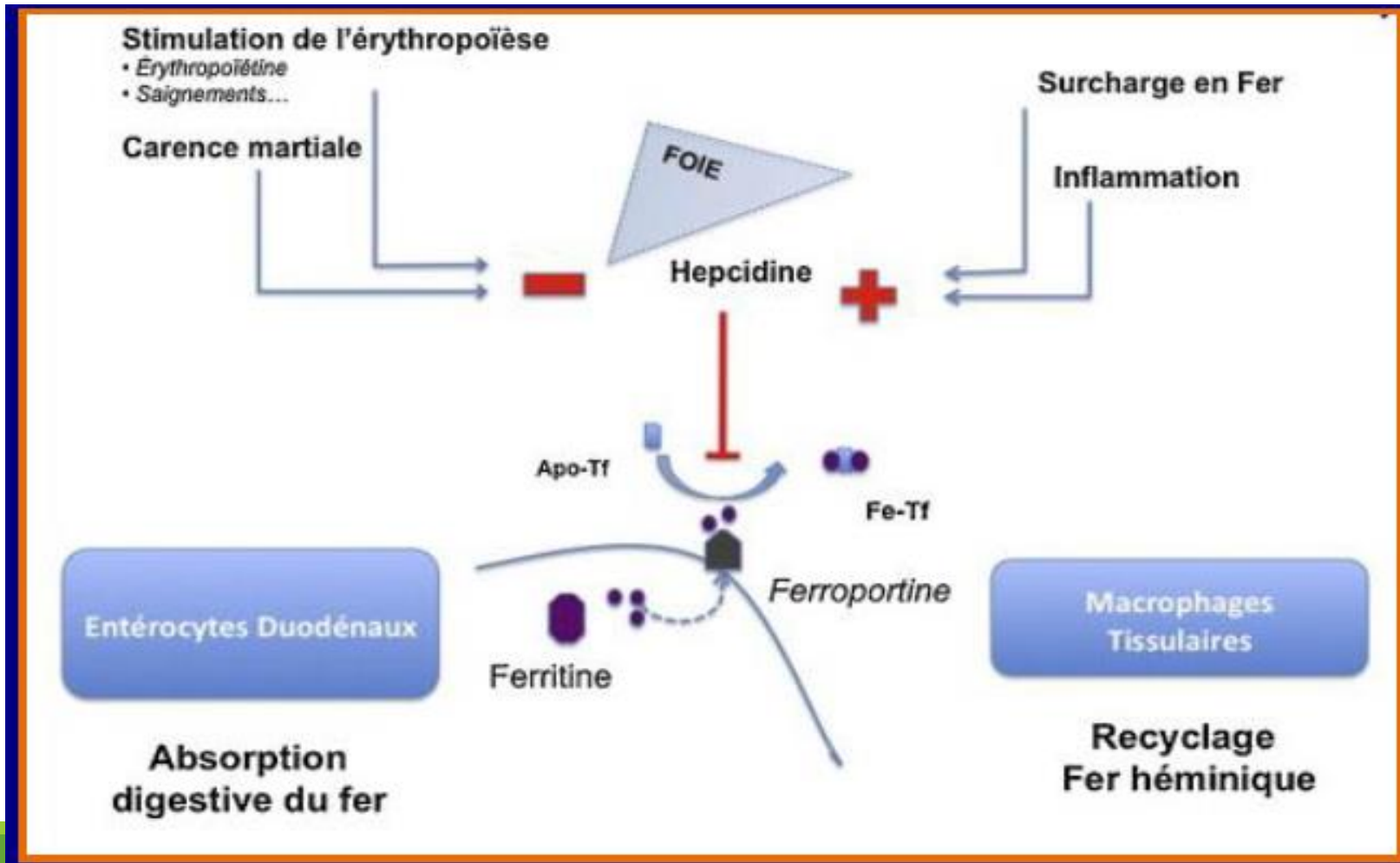
Régulation de l'absorption du fer : rôle important de L'Hepcidine

- **L'hepcidine** : Peptide de 25 aa synthétisé par le foie, secrété dans le plasma et éliminé par le rein.
- Régulateur NEGATIF de l'absorption intestinale du fer et du recyclage du fer par les macrophages.
- La synthèse est stimulée par l'inflammation (IL6): déficit en fer fonctionnel.
- La synthèse est réprimée par la carence en fer et par toutes les situations qui stimulent l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse.

METABOLISME DU FER



METABOLISME DU FER en cas de carence / inflammation



Anémie et Inflammation

La discussion se fait avec les grandes causes d'inflammation chronique :

- Infectieuses : tuberculose, abcès profond*
- Tumorales : cancer, lymphôme
- Inflammatoire : maladies rhumatismales ou auto-immunes
- L'anémie disparaît avec le traitement spécifique

Cas Clinique 2

**Mr Z..... 55 ans, origine portugaise, travaille dans le bâtiment, TABAC
30PA et (bières par jour depuis longtemps)**

- En arrêt de travail depuis 3 mois pour douleurs lombaires invalidantes d'installation progressive
- Vous finissez par faire des radiographies qui montrent des tassements vertébraux sur clichés simples(L2,L3;L4)
- Vous êtes étonnés compte tenu de son jeune âge.
- Quels examens complémentaires prescrire ?

Cas Clinique 2

- Vous prescrivez d'abord un bilan biologique et un scanner
- Il revient vous voir en urgence (sans avoir fait le scanner)
- NFS : Hb 8,5g; VGM 85, plaquettes 240G/l, leucocytes 5,6G/l avec formule normale.
- créatinémie à 150 μ mol/l, ionogramme normal

**Question 1 : Que vous évoque ce tableau clinico-biologique ?
Quelles précautions et quelles explorations réalisez avant hospitalisation ?**

Cas Clinique 2

On évoque un myélome : anémie, lésions osseuses, insuffisance rénale

Idéalement, prévoir une hospitalisation pour poursuivre bilan anémie, insuffisance rénale, hydratation ?

Éviter ou arrêt AINS

Bilan de l'anémie : réticulocytes, calcémie, électrophorèse des protéines, protéinurie avec recherche Bence Jones

Échographie rénale : recherche d'un obstacle

Annuler le scanner (pas d'injection si suspicion de myélome), plutôt IRM exclure épидурite compressive

Définir l'anémie et identifier les signes de gravité

Définir l'anémie et identifier les signes de gravité

Anémie modérément profonde, isolée, normocytaire

Associée à une insuffisance rénale aigüe

Douleurs et lésions osseuses faisant suspecter chez un homme jeune une origine maligne

Myélome : 3 types de critères à définir avant traitement

- Critères d'urgence :
 - Insuffisance rénale
 - Hypercalcémie
 - IRM rachis : recherche compression médullaire
- Critères de gravité liés à la maladie
 - $\beta 2$ microglobuline, albumine, LDH, caryotype
- Critères de traitement : CRAB (calcémie, insuffisance rénale, anémie, atteinte osseuse)

Notre patient sera traité car anémie, atteinte osseuse et insuffisance rénale.

Anémie normocytaire

$80 \mu^3 < \mathbf{VGM} < 100 \mu^3$

Réticulocytes :

- Le réticulocyte est le précurseur du Gr qui sort de la moelle en perdant son noyau
- Le taux de réticulocytes traduit l'activité de l'érythropoïèse médullaire
- Un TAUX ou pourcentage augmenté de réticulocytes signe la compensation par la moëlle d'une perte anormale d'hématies

Valeurs normales: 0,5 à 1,5% (en moyenne 40.000 à 100.000)

Anémies normocytaires arégénérative

⇒ Bilan en général exhaustif **en ville** :

- créatininémie et calcul de la ClCr
- bilan martial/bilan inflammatoire (VS ou fibrinogène – CRP) /
- vitamines B9 et B12
- TSH
- électrophorèse des protéines sanguines

⇒ Si ce bilan est normal, adresser à l'hématologue :

- **myélogramme avec coloration de Perls**
- **Le myélogramme peut être fait en 1^{ère} intention**
 - **si pancytopenie ou anémie macrocytaire en l'absence de carence en B12 ou folates.**
 - **Si ATCD de radio-chimiothérapie**

Cas Clinique 3

Mme C..., 80 ans,

- mère de médecin. Ressent une dyspnée d'effort
- Discrets oedèmes des membres inférieurs

Antécédents :

- Insuffisance aortique responsable d'épisodes d'IC
- Elle est opérée il y a un an avec pose d'une valve mécanique et prend des Anti-coagulants
- Sa NFS avant chirurgie était Nle

Antécédents :

Hg : 9,5g/dl. VGM : 100. Ferritine : 350. créatinémie 120 avec clairance à 50ml/min

Question :

Définir l'anémie et les signes de gravité

Quelles explorations réalisez vous ?

Votre ou vos hypothèses diagnostiques ?

Réponses :

Définir l'anémie et les signes de gravité :

- anémie limite macrocytaire, isolée, plutôt aigüe, moyennement profonde
- Patiente âgée, ATCD d'IC, signes d'IC, anticoagulants

Explorations à réaliser : réticulocytes, vitamine B12, folates, NTproBNP

En seconde intention :

- si réticulocytes augmentés : haptoglobine, test de COOMBS
- Si réticulocytes bas : T4, TSH, électrophorèse des protéines.
- en l'absence d'explication : myélogramme

Cas Clinique 3 (suite)

- réticulocytes >150.000 . haptoglobine effondrée. Il est noté des schizocytes
- Test de coombs négatif
- **Donc anémie hémolytique non auto-immune probablement mécanique: probable dysfonction au niveau valve mécanique aortique**

Question

Une échocardiographie est-elle justifiée ?

OUI

L'haptoglobine est toujours basse chez les porteurs d'une valve mécanique y compris en présence d'un syndrome inflammatoire.

En cas d'aggravation de l'hémolyse avec réticulocytose importante, la désinsertion doit être évoquée



Question

Faut-il ré-opérer cette patiente ?

OUI

Le seule traitement est le remplacement valvulaire



Hémolyse

- LE GLOBULE ROUGE peut être détruit par : _____
 - **Un anticorps circulant** = Anémie hémolytique autoimmune
 - **Un agresseur dans le plasma** (bactérie parasite, médicament, mécanique)
- Le GR peut être pathologique au niveau de sa **membrane** ou de son **hémoglobine : hémolyse constitutionnelle**

Réticulocytes élevés



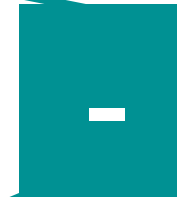
Haptoglobine $< 0,1$ = Hémolyse : prise en charge
hématologique



Test de Coombs



AHAI



**Pathologie
extracorporelle**

**Pathologie du GR:
Hémoglobinopathie
Anomalies membrane G**

- Ac chauds
- Agglutinines froides (MAF)
- MAT avec Ac antiprotéase du Willebrand

Hémolyse immunologique (Coombs +)

- **Anticorps Chauds**
 - Médicament
 - Lymphôme, LLC
 - Lupus
 - Virose
- **Anticorps Froids**
 - Virose
 - Mycoplasme
 - Médicament
- **Maladie des agglutinines froides** : souvent associée à un lymphome

Hémolyse non immunologique corpusculaire

- **Anomalie du Globule Rouge**
 - Membrane
 - Maladie de Minckowski-Chauffard
 - Enzymopathie
 - Déficits de G6PD, PK
 - Hémoglobinopathie
 - Thalassémie, Drépanocytose

- **Hémoglobinurie paroxystique nocturne (Marchiafava-Micheli)**
 - Anomalies du complément
 - Protéine de membrane

Hémolyse non immunologique extra-corporelle

- Médicament
- Bactérie/Parasite
- Mécanique (schizocytes)
- Syndrome hémolytique et urémique (schizocytes) ou microangiopathie thrombotique (sans antiprotéase du Willebrand)

En conclusion : en cas d'hémolyse

- Toujours traquer le médicament
- Parfois origine virale : CMV, EBV
- En règle générale : **Maladie auto-immune, hémopathies lymphoïdes**
 - AHAI : corticothérapie et/ou traitement spécifique de l'hémopathie
 - Maladie des agglutinines froides : corticothérapie inefficace
- Pour les causes constitutionnelles : recherche étiologie avant transfusion.

En conclusion : Anémie normocytaire régénérative

Rechercher en urgence :

- Un saignement aigu (hématémèse ou méléna)
- Un ictère § une splénomégalie (en cas d'hémolyse chronique)
- Doser en urgence l'haptoglobine pour dépister une hémolyse
- Ces tableaux aigus justifient d'emblée une hospitalisation

Autres étiologies des anémie normocytaires

- **Hypoplasie médullaire ou aplasie**

- Toxique
- Primitive
- Myélofibrose

- **Infiltration médullaire**

- Cellules blastiques
- Cellules lymphomateuses
- Cellules malignes

- **Myélodysplasie** (souvent macrocytose)

- **Erythroblastopénie** (réticulocytes effondrés)

En pratique : devant une anémie arégénérative

Si Reticulocytes < 20G/l, penser à l'érythroblastopénie (parvovirus B19 etc...)

Bilan biologique souvent exhaustif :



Créatinémie, VS, CRP, B12 folates, électrophorèse des protéines, TSH



En l'absence d'explication : exploration médullaire

La ponction sternale ou la BOM ?

- BOM et myélogramme étudient la nature des cellules infiltrant la moelle
- La BOM permet l'étude du tissu de soutien : myélofibrose ?
- Pas de myélogramme au niveau sternal en cas d'ATCD sternotomie, Radiothérapie.
- Arrêter les anticoagulations efficaces et le Clopidogrel avant la BOM
- Plaquettes $>50000/\text{mm}^3$ pour la BOM. Pas de problème pour le myélogramme.

Anémie normocytaire non régénérative

Éliminer

- Insuffisance rénale chronique
- Hypothyroïdie
- Inflammation, carence vitaminique
- Gammapathie monoclonale maligne (Myélome, maladie de Waldenström)
- En l'absence d'explication : **exploration médullaire**

Anémie macrocytaire arégénérative

VGM $> 100 \mu^3$

Réticulocytes $< 100000/\text{mm}^3$

Cas Clinique 4

Mme B....78 ans présente depuis 6mois une asthénie importante et des troubles cognitifs rapportés rapidement à une démence vasculaire

- L'examen clinique révèle une paleur cutanéomuqueuse, une langue totalement dépapillée.
- Les reflexes des MI sont présents, mais elle ne sent plus le diapason.
- Elle présente des troubles de la mémoire récente
- L'examen cardio vasculaire est normal. la TA est à 14/7

Cas Clinique 4

EXAMENS BIOLOGIQUES

- NFS: GR 3.8M, VGM/120 μ 3; Hb:8,5g/dl;
- GB : 8300. formule normale
- Plaquettes 130000/mm³

Question n°1 :

Définir l'anémie et les signes de gravité

Quelles explorations réalisez vous ?

Votre hypothèse diagnostique ?

Réponses question n°1 :

Définir l'anémie et les signes de gravité :

- anémie franchement macrocytaire, non isolée, moyennement profonde
- Troubles cognitifs

Explorations à réaliser : réticulocytes, vitamine B12, folates, créatinémie, CRP, T4, TSH

En seconde intention :

- si réticulocytes augmentés : haptoglobine, test de COOMBS
- Si réticulocytes bas : électrophorèse des protéines.
- en l'absence d'explication : myélogramme

Réponse question n°1

EXAMENS BIOLOGIQUES

- Réticulocytes : 20000/mm³
- LDH 1000
- Haptoglobine effondrée
- Vitamine B12 effondrée, folates normaux
- TSH normal.
- Scanner cérébral normal

Hypothèse n°1 : maladie de Biermer

Question n°2

La ponction sternale s'impose-t-elle ?



Question n°2

La ponction sternale s'impose-t-elle ?

Non si la vitamine B12 est effondrée

Si elle est faite, elle montrerait une moelle riche, bloquée, avec une érythroblastose voire une mégaloblastose, confirmant la maladie de Biermer.



Question 3

Y-a-t-il des examens biologiques qui permettent de confirmer le diagnostic de Biermer?



Question 3

Y-a-t-il des examens biologiques qui permettent de confirmer le diagnostic de Biermer?

OUI

- bilan immunologique (ac anti facteur intrinsèque et anti-estomac)
- Fibroscopie oeso-gastroduodénale : atrophie gastrique



Question 4

Transfusez-vous cette patiente immédiatement ?

NON

En cas de besoin transfusionnel, faire le bilan étiologique avant surtout en cas de carence en vitamine B12



Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses

Diagnostic

- Taux sérique de vitamine B12 < 200 µg/ml
- Apports suffisants
- Absence d'anticorps anti facteur intrinsèque
- Facteurs favorisants

Facteurs favorisants :

- Gastrite atrophique, infection chronique à H pylori, gastrectomie
- Prise d'anti-acides (anti-histaminiques 2, IPP) ou de metformine
- Insuffisance pancréatique exocrine
- Ethylisme chronique
- "Idiopathique" : lié à l'âge

Traitement des hypovitaminoses B12

Non infériorité de la voie orale

- Cyanocobalamine (cp à 250 µg et à 1 mg ; formes injectables ou buvables à 1 mg)
 - Traitement initial : 500 à 1 000 µg/j 1 mois
 - Traitement d'entretien : 125 à 500 µg/j ; la durée dépendant de l'étiologie

Maladie de Biermer

- traitement initial : 1000ug : 10 injections pour rétablir le stock par voie IM ou scut en cas CI IM
 - puis 1000/mois voire tous les 2 à 3 mois à vie

Evolution

- Le traitement comprend la prescription de VIT B12 soit par voie IM, soit par voie orale (en cas de carence d'apport)
- Dès le 2^{ème} jour de traitement apparait une crise réticulocytaire qui est un autre argument diagnostique
- L'anémie disparaît en un mois
- Les troubles cognitifs disparaîtront en quelques semaines

Anémie macrocytaire et reticulocytes bas

- **Éliminer :**
 - Insuffisance Rénale
 - Hypothyroïdie

- **Anémie macrocytaire carencielle**



Dosages Vit. B12 – Acide Folique



- Alcoolisme
- Maladie de Biermer
- Autres causes carences B12
- Carence en folates

- **Myélodysplasie**

Anémie + Anomalies GB et/ou Plaquettes

Le plus souvent, atteinte centrale : besoin d'une exploration médullaire

- **La ponction est anormale** : L'atteinte est centrale
 - La moelle est hypoplasique.
 - La moelle est infiltrée.
 - La moelle est bloquée.
 - La myélodysplasie (anémie macrocytaire arégénérative) +/- autres cytopénies
 - Fibrose médullaire (besoin d'une BOM)
- **La ponction sternale est normale** : rechercher un hypersplénisme

Conclusions

- **manifestation hématologique la plus fréquente**
 - **90% des cas : Diagnostic simple**
-
- Apprécier la gravité : **hospitalisation ?**
 - Bonne analyse de la NFS (hémoglobine, **VGM (microcytose ou macrocytose), plaquettes, formule leucocytaire**)
 - Quelques examens simples en première intention :
 - *Réticulocytes : **caractère régénératif ou non***
 - **VS, CRP**
 - **créatinémie**
 - *Ferritine, Dosage Vitaminiques (B12, Folates)*
 - Examens en seconde intention :
 - **Électrophorèse des protéines (et protéinurie avec recherche BJ en cas d'hypogamma)**
 - *Haptoglobine*
 - **Puis si besoin avis hématologique (+/- exploration médullaire)**