

Anémie en médecine interne, que et comment faire ?

Pr Jérôme Stirnemann

Service de Médecine Interne Générale

Département de Médecine

Hôpitaux Universitaires de Genève



Définition

- Réduction du taux d'hémoglobine circulant par rapport aux valeurs attendues pour des personnes de même âge et de même sexe. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) retient les seuils de 120 grammes d'hémoglobine par litre de sang pour la femme non-enceinte et de 130 grammes par litre de sang chez l'homme, au niveau de la mer. En fonction du taux d'hémoglobine, l'anémie est légère, modérée ou sévère

| | Femme | Homme |
|----------------|----------------|----------------|
| Anémie légère | Hb 110-119 g/l | Hb 110-129 g/l |
| Anémie modérée | Hb 80-109 g/l | Hb 80-109 g/l |
| Anémie sévère | Hb <80 g/l | Hb <80 g/l |

Tableau 1 : Sévérité de l'anémie selon l'OMS. Hb : hémoglobine.

- MCV Moyenne des volumes de toutes les hématies mesurées 82-98 fl
- MCHC Taux moyen d'Hb dans le volume occupé par les GR 320-360 g/l

Définitions

| | | |
|----------------------------|--|------------------|
| MCV | Moyenne des volumes de toutes les hématies mesurées | 82-98 fl |
| MCH | Taux moyen d'Hb par hématie | 26-34 pg |
| MCHC | Taux moyen d'Hb dans le volume occupé par les GR | 320-360 g/l |
| Anémie normocytaire | Anémie avec érythrocytes de taille normale | MCV 82-98 fl |
| Anémie microcytaire | Anémie avec érythrocytes de petite taille en moyenne | MCV <82 fl |
| Anémie macrocytaire | Anémie avec érythrocytes de grande taille en moyenne | MCV >98 fl |
| Anémie normochrome | Anémie avec une teneur corpusculaire d'hémoglobine normale | MCHC 320-360 g/l |
| Anémie hypochrome | Anémie avec une teneur corpusculaire d'hémoglobine inférieure à la normale | MCHC <320 g/l |

MCV : Mean Corpuscular Volume (obtenu en divisant Ht par le nombre de GR par litre de sang) ;
MCH : Mean Corpuscular Hemoglobin (obtenu en divisant Hb par le nombre de GR par litre de sang) ;
MCHC : Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (obtenu en divisant Hb par Ht)

Définitions

| | | |
|----------------------------|--|------------------|
| MCV | Moyenne des volumes de toutes les hématies mesurées | 82-98 fl |
| MCH | Taux moyen d'Hb par hématie | 26-34 pg |
| MCHC | Taux moyen d'Hb dans le volume occupé par les GR | 320-360 g/l |
| Anémie normocytaire | Anémie avec érythrocytes de taille normale | MCV 82-98 fl |
| Anémie microcytaire | Anémie avec érythrocytes de petite taille en moyenne | MCV <82 fl |
| Anémie macrocytaire | Anémie avec érythrocytes de grande taille en moyenne | MCV >98 fl |
| Anémie normochrome | Anémie avec une teneur corpusculaire d'hémoglobine normale | MCHC 320-360 g/l |
| Anémie hypochrome | Anémie avec une teneur corpusculaire d'hémoglobine inférieure à la normale | MCHC <320 g/l |

MCV : Mean Corpuscular Volume (obtenu en divisant Ht par le nombre de GR par litre de sang) ;
MCH : Mean Corpuscular Hemoglobin (obtenu en divisant Hb par le nombre de GR par litre de sang) ;
MCHC : Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (obtenu en divisant Hb par Ht)

Frottis sanguin : anomalies possibles

| Type anomalie du GR | Définition/Description | Orientation diagnostique | Examens complémentaires de confirmation |
|---------------------------------|--|--|---|
| Schizocytes | Fragment de GR ou GR endommagés | MAT, valve cardiaque mécanique, brûlures étendues, « pseudo MAT » sur carence en vit B12 voir B9 Fibrose médullaire | Aucun si contexte évident Dosage activité ADAMTS 13 si suspicion PTT |
| Poikilocytose | GR de formes différentes | Hémolyse (non spécifique) Dysérythropoïèse | |
| Sphérocytes ou microsphérocytes | GR de forme sphérique | Sphérocytose héréditaire (fréquent), allo-immunisation Agression chimique ou thermique | Aucun si TDA + EMA, Test d'autohémolyse, ektacytométrie |
| Corps de Heinz | Précipitation d'hémoglobine, visibles uniquement après coloration au bleu Crésyl | Déficit G6PD, autres déficits enzymatiques Thalassémies Hémoglobine instable | Dosages enzymatiques. EPH. Test de stabilité de l'Hb. Dosages de toxiques. Biologie moléculaire |
| Ponctuations basophiles | Granulations fines et bleutés dans le cytoplasme, taille et formes hétérogènes | Saturnisme Dysérythropoïèse Thalassémie mineure Hb instable Déficit en 5' pyrimidine nucléotidase Maladie de Wilson | EPH Test de stabilité de l'Hb. Plombémie, plomburie ceruléoplasmine. Dosages enzymatiques |

Anémie régénératives ou non

| | | |
|-----------------------------|------------------------------|---|
| Anémie régénérative | Réticulocytes ≥ 120 G/l | Le plus souvent lors d'hémorragie aiguë ou d'hémolyse |
| Anémie arégénérative | Réticulocytes < 70 G/l | Anémies inflammatoires, carencielles, toxiques, aplasie médullaire, hémopathies, etc. |

DIAGNOSTIC d'une ANEMIE

3 étapes

1- Est-ce bien une anémie ?

Hémoglobine

F < 12 g/dl

H < 13 g/dl

2- Quel est son mécanisme ?

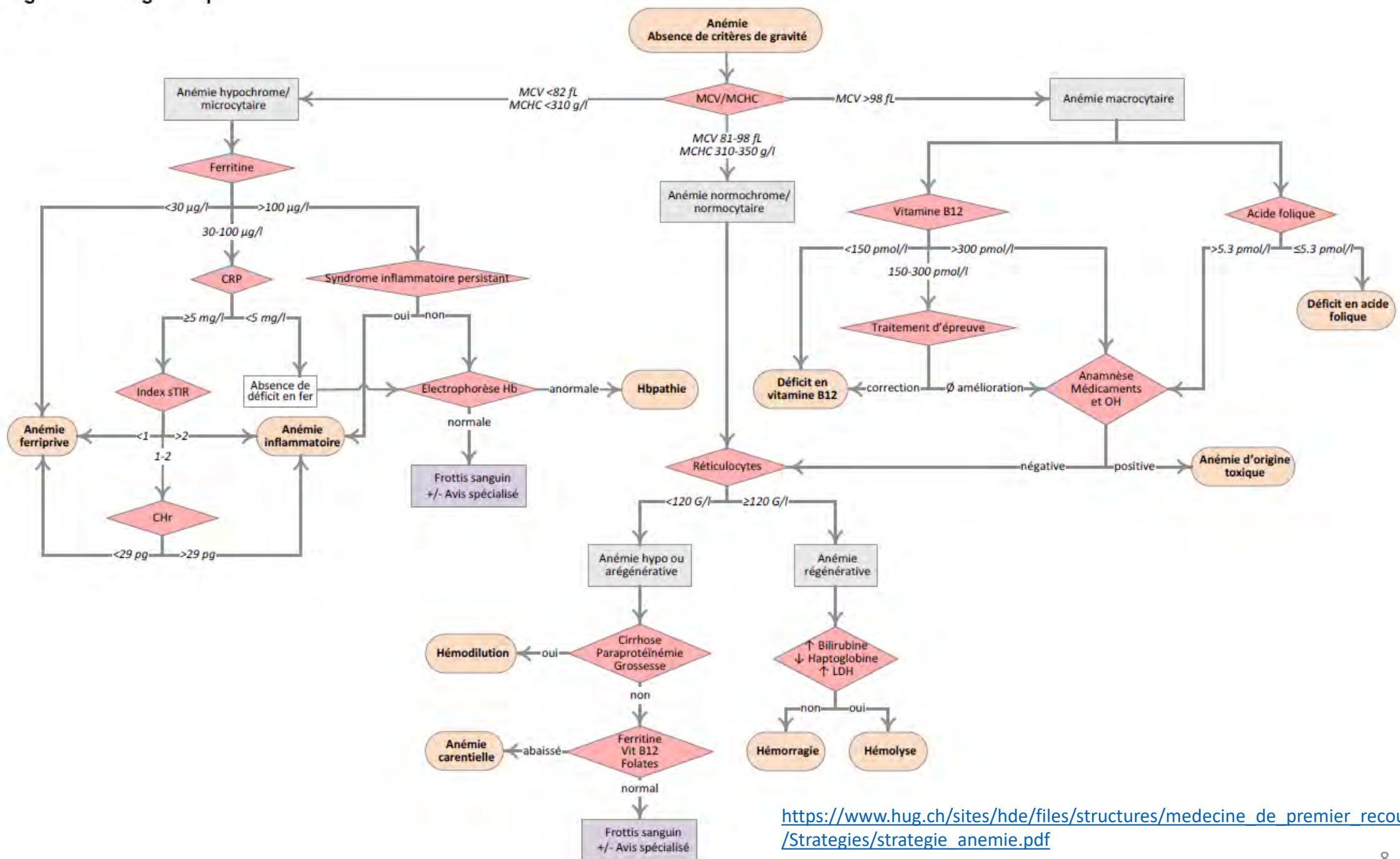
3- Quelle est sa cause ?

Analyse des constantes du Coulter

Question 1: microcytaire ?

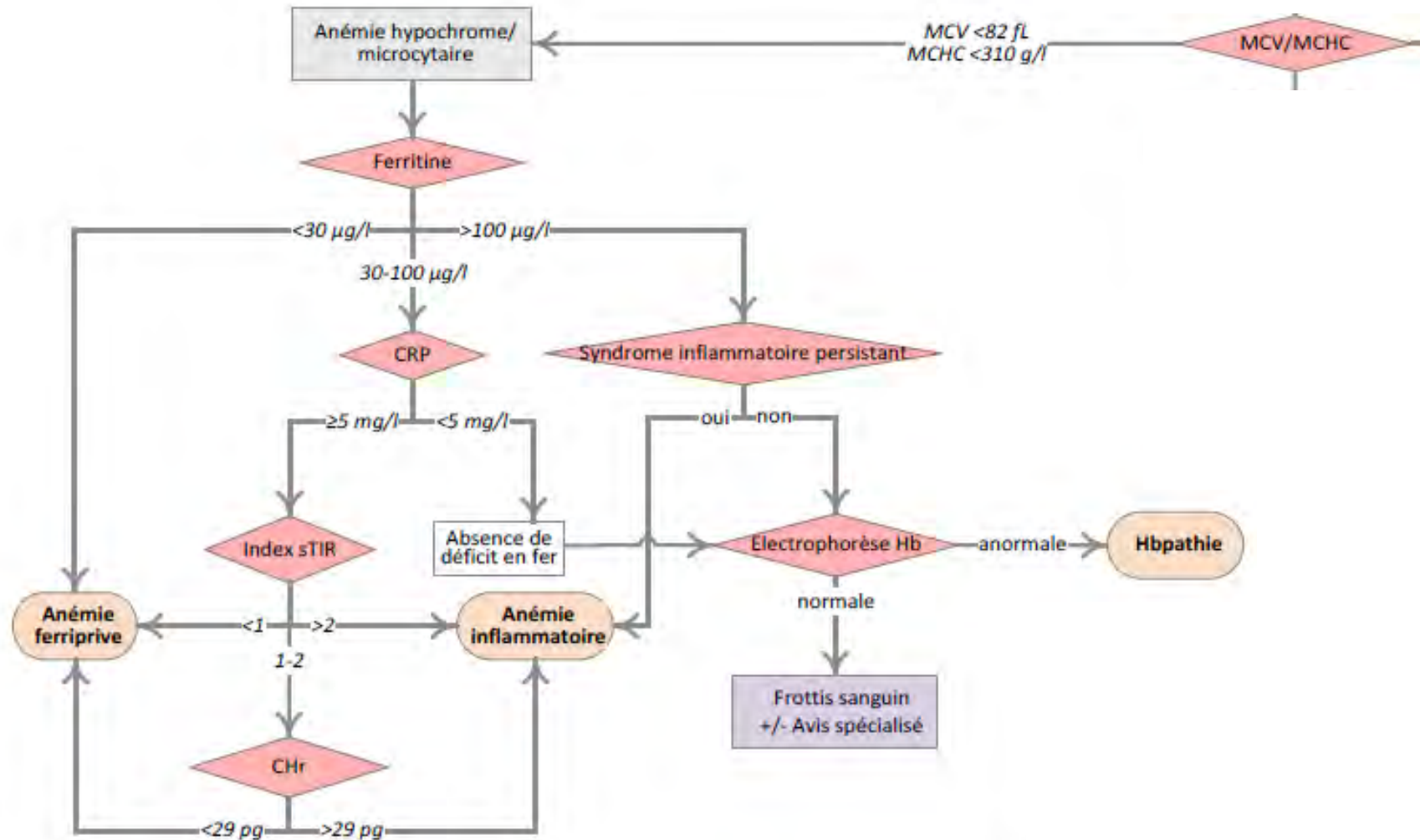
Question 2: régénérative ?

Examens complémentaires argumentés



https://www.hug.ch/sites/hde/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_anemie.pdf

Anémie microcytaire



Anémie microcytaire (MCV<82), en général hypochrome

Anémie ferriprive (AF) ou inflammatoire (AI)

Ferritine <30 ug/l (AF) ou >100 (AI)

Index sTfR (sTfR/log ferritine) < 1 (AI) ou > 2 (AF)

Tableau I. Evolution des différents paramètres biologiques au cours d'une anémie ferriprive (AF), inflammatoire (AI) et mixte (AF+AI)

| Paramètres | AF | AI | AF+AI |
|--------------------|----|-------------|-------------|
| Hémoglobine | ↓ | ↓ | ↓ |
| Fer | ↓ | ↓ | ↓ |
| Taux de saturation | ↓ | Normal ou ↓ | ↓ |
| Ferritine | ↓ | Normal ou ↑ | Normal ou ↓ |
| sTfR | ↑ | Normal | ↑ |
| Index sTfR | ↑ | ↓ | Normal ou ↑ |
| CHr | ↓ | Normal | ↓ |
| % HYPO | ↑ | Normal | Normal ou ↑ |
| Hepcidine | ↓ | ↑ | Normal ou ↓ |

~6 CHF

~7 CHF

~78 CHF

AF: anémie ferriprive; AI: anémie inflammatoire; sTfR: récepteurs solubles de la transferrine; Index sTfR: index des récepteurs solubles de la transferrine (récepteurs solubles/log ferritine); CHr: contenu en hémoglobine des réticulocytes, pg; %HYPO: pourcentage de cellules hypochromiques.

Anémie microcytaire (MCV<82), en général hypochrome

En cas de bilan martial normal et de microcytose :

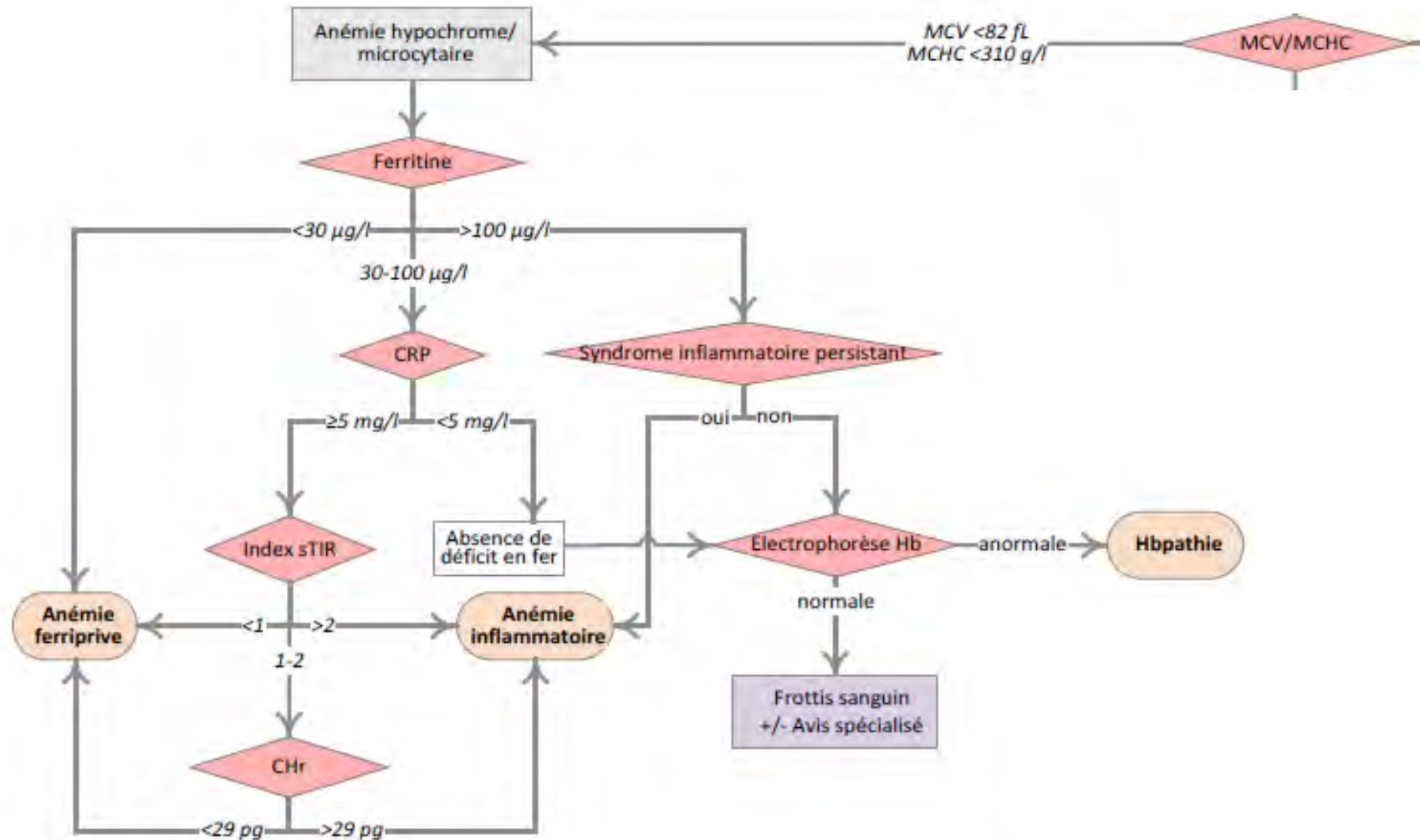
Évoquer **alpha ou beta-thalassemie**

Stigmates d'hémolyse (haptoglobine), +/- réticulocytes

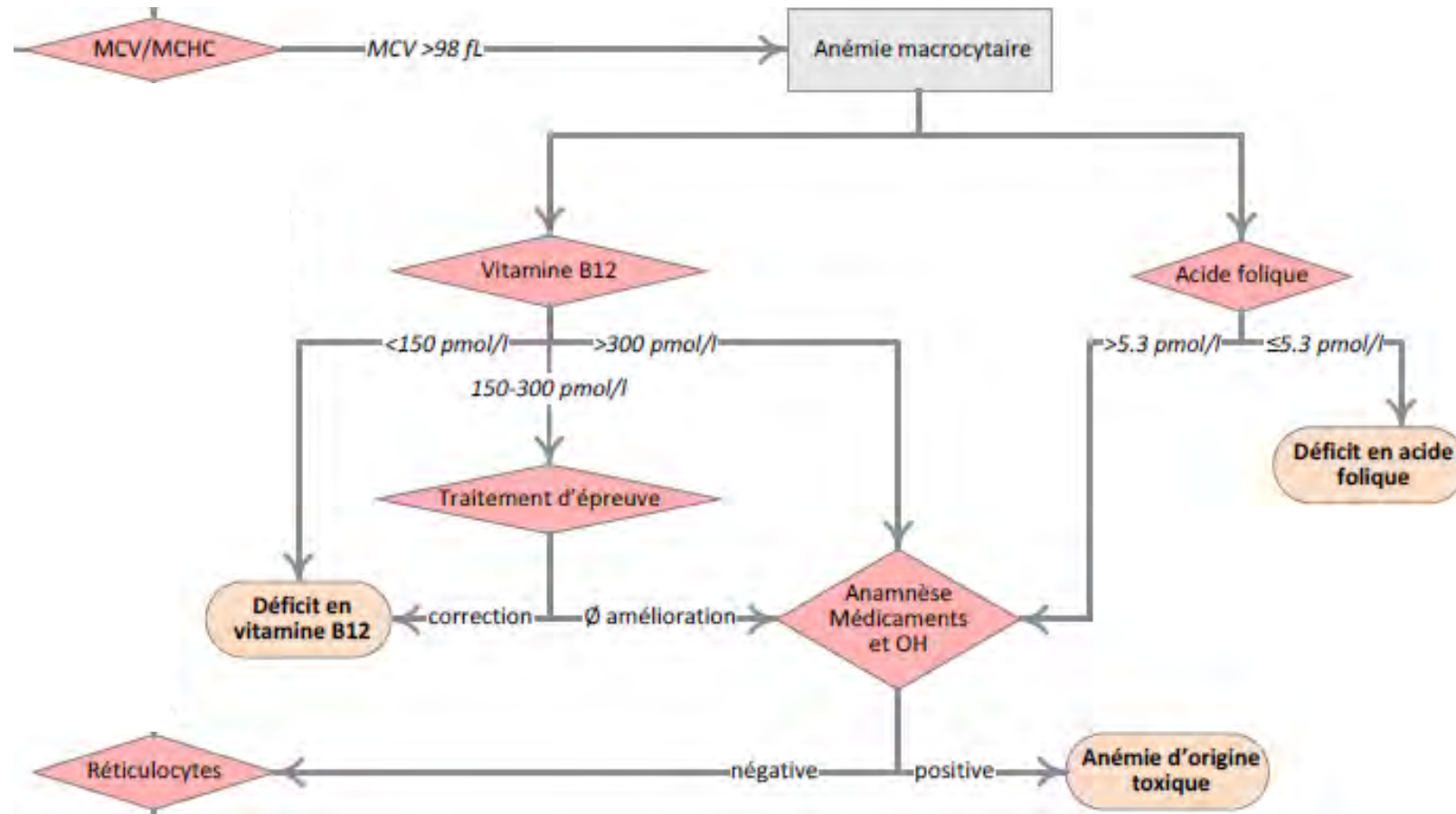
→ Isofocalisation électrique (IEF) (électrophorèse) ou Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) pour les beta-thalassemie

→ Recherche mutation (PCR) pour alpha-thalasseemies

Anémie microcytaire



Anémie macrocytaire



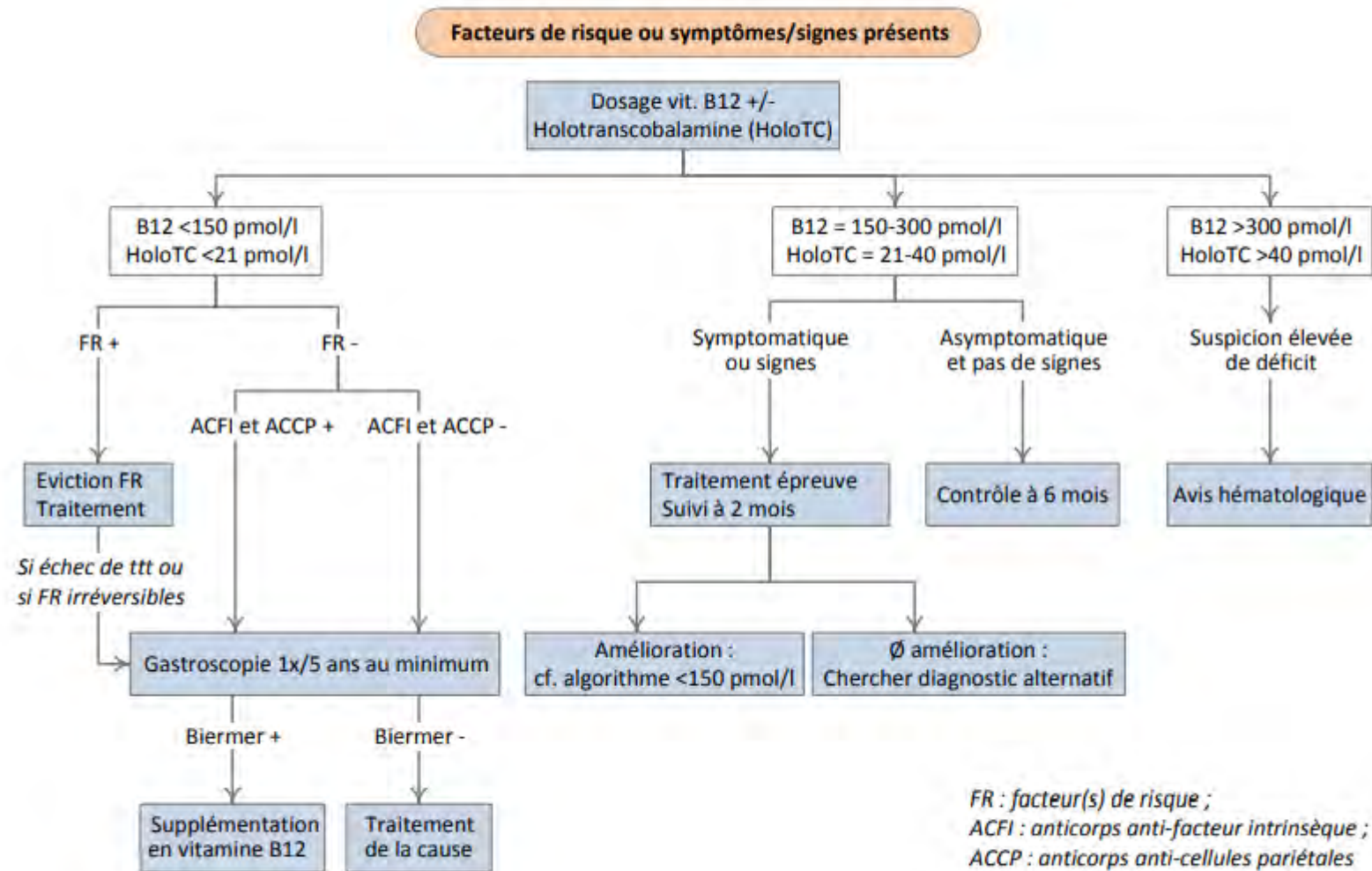
Anémie macrocytaire

- Forte réticulocytose
- Carences :
 - Folates : carence < 5.3 pmol/l (fréquente carence d'apport)
 - Vitamine B12 : carence < 150 pmol/l (Biermer [anti-FI], gastrectomie, carence)
 - Zone grise (entre 150 et 300 pmol/l) → holotranscobalamine

Fréquemment associée à une hémolyse non régénérative (intra-médullaire)

- Hypothyroïdie : TSH
- Médicaments / Alcool
- Myelodysplasie : frottis et discussion ponction de moëlle en absence de diagnostic précis

Algorithme de prise en charge d'une carence en vitamine B12



| | Anomalie | Cause | Fréquence | |
|-------------------|---|---|--|---------|
| Phase alimentaire | Déficit d'apport | Végétarisme, Végétalisme | 2% | |
| Phase gastrique | Sécrétion du FI | Anémie de Biermer | 18-33% | |
| | Milieu acide et activité de la pepsine gastrique | <ul style="list-style-type: none"> • Achlorhydrie (IPP) • Gastrectomie • <i>Helicobacter Pylori</i> • Gastrite atrophique • Zollinger Ellison • By-pass gastrique | Syndrome de non-dissociation de la B12 | |
| Phase intestinale | Protéases pancréatiques | <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance pancréatique exocrine, par ex. OH, mucoviscidose | | 53%-60% |
| | Anomalie de l'absorption iléale Intégrité du fonctionnement des récepteurs | Metformine | | |
| | Intégrité de la muqueuse | <ul style="list-style-type: none"> • Pullulation bactérienne | 1-6% | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Résection iléale terminale • Maladie inflammatoire de l'intestin, infection, tumeur, radiothérapie | | | |
| Phase sanguine | Anomalies au niveau des transporteurs sériques et enzymes intracellulaires intervenant dans le métabolisme de la vitamine B12 | | Très rare | |
| | Cause indéterminée | | 11-14% | |

Tableau 1 : Causes d'une carence en vitamine B12 adaptée selon Dali-Youcef² & al. et Andrés & al.³

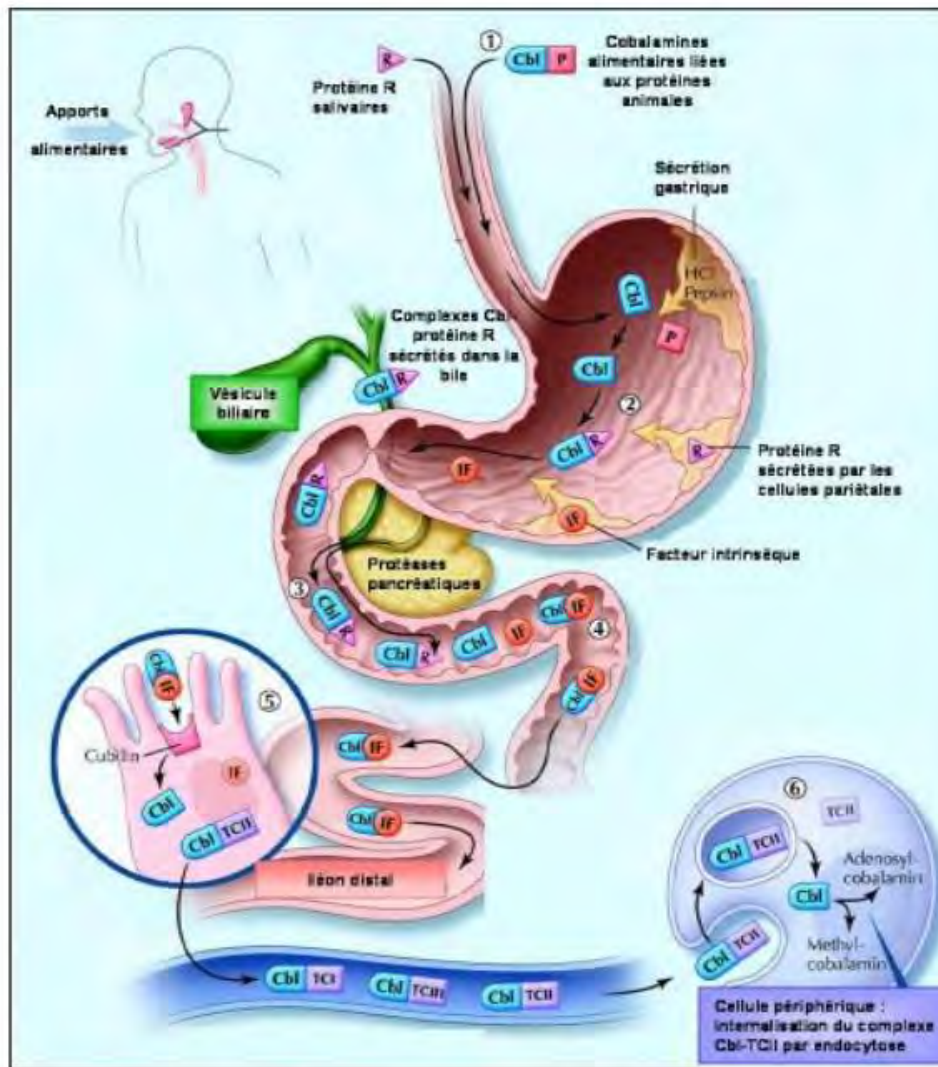
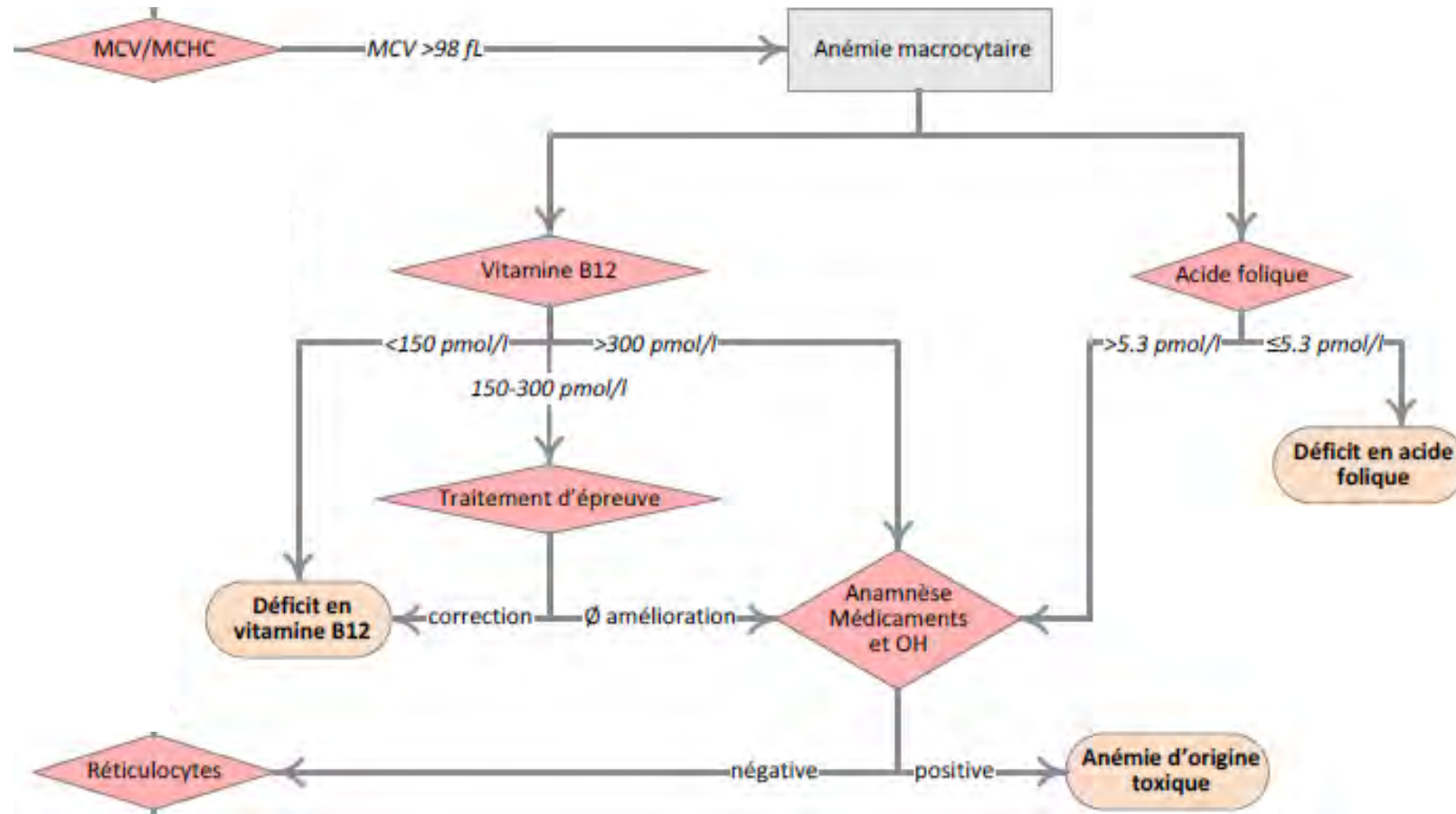


Figure 3: Mécanisme d'absorption et de transport de la vitamine B12. La nourriture B12 est libérée dans l'estomac et se lie aux HC salivaires. Dans l'intestin grêle, les aliments B12 et B12 biliaires sont libérés des HC par les protéases pancréatiques et se lient au facteur intrinsèque (IF). Le complexe IF-B12 se lie ensuite au récepteur Cubilin [Cub] dans l'iléon terminal pour l'internalisation et la libération dans le plasma où il est lié par TC. Cbl : cobalamine ; R : haptocorrine IF : facteur intrinsèque ; TC2 : transcobalamine II (Andrès *et al.* 2004).

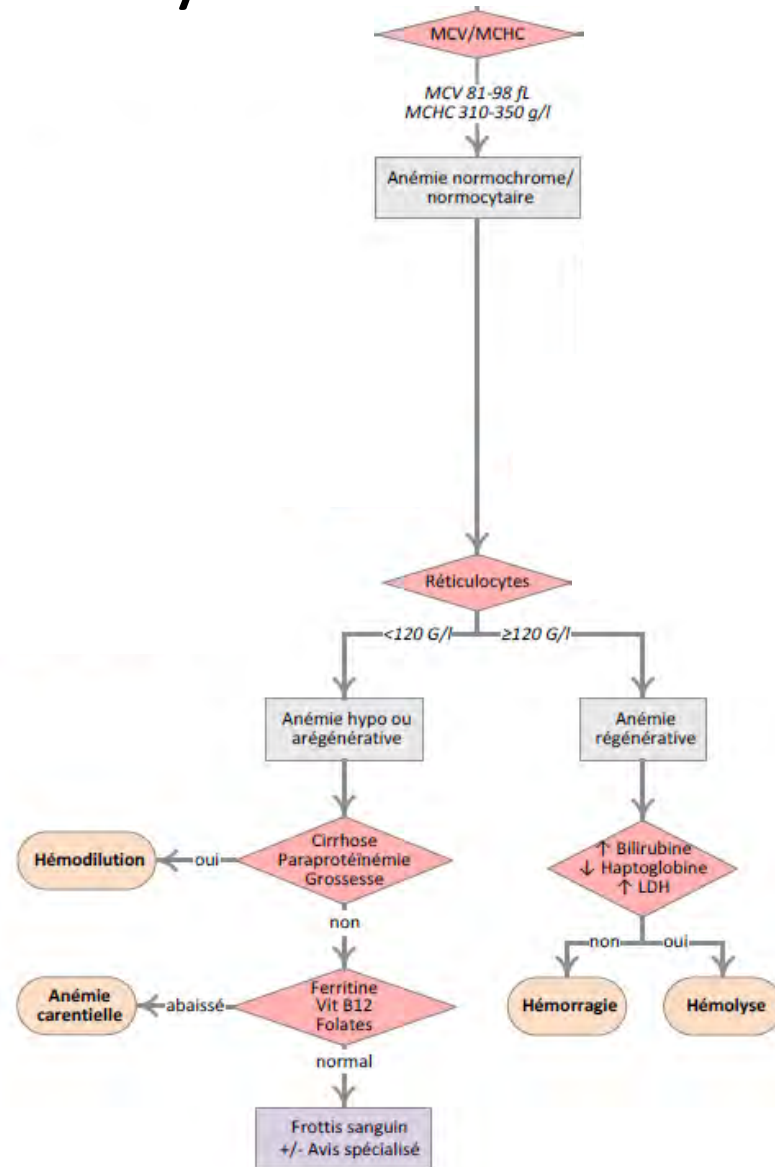
Tableau 5. Proposition de traitement d'une carence en vitamine B12

| Etiologies | Administration IM ou SC | Administration per os |
|--|---|---|
| Atteinte neurologique ou atteinte de la muqueuse iléale | <ul style="list-style-type: none">• Dose de charge<ul style="list-style-type: none">– 1000 µg 1 x/jour pendant cinq jours puis 1 x/semaine pendant un mois• Entretien<ul style="list-style-type: none">– 1000 µg 1 x/mois au long cours, la fréquence dépendant de la réponse clinique et biologique | Encore non indiquée |
| Anémie de Biermer et syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 | <ul style="list-style-type: none">• Dose de charge<ul style="list-style-type: none">– 1000 µg 1 x/jour pendant cinq jours puis 1 mg/semaine pendant un mois• Entretien<ul style="list-style-type: none">– 1000 µg 1 x/mois au long cours pour le Biermer et si non-correction des facteurs de risque | <ul style="list-style-type: none">• Dose de charge<ul style="list-style-type: none">– 1000 µg/jour jusqu'à normalisation des valeurs si éviction des facteurs de risque• Entretien<ul style="list-style-type: none">– 1000 µg/jour à vie si Biermer ou non-correction des facteurs de risque |
| Végétarisme/végétarisme | | <ul style="list-style-type: none">• 1000 µg/jour jusqu'à normalisation des valeurs• 15 µg/jour une fois la carence substituée |

Anémie macrocytaire



Anémie normocytaire



Anémie normocytaire

- Régénérative (Reticulocytes > 120 G/l)

Anémie normocytaire

- Régénérative (Réticulocytes > 120 G/l)
- Bilan d'hémolyse
 - Haptoglobine (effondrée)
 - Bilirubine non conjuguée (augmentée)
 - LDH (augmenté)

Anémie normocytaire

- Régénérative (Réticulocytes > 120 G/l)
- Bilan d'hémolyse normal
 - Haptoglobine normale
 - Bilirubine non conjuguée normale
 - LDH normale

→ **Hémorragie aiguë** (digestive +++, hématome profond)

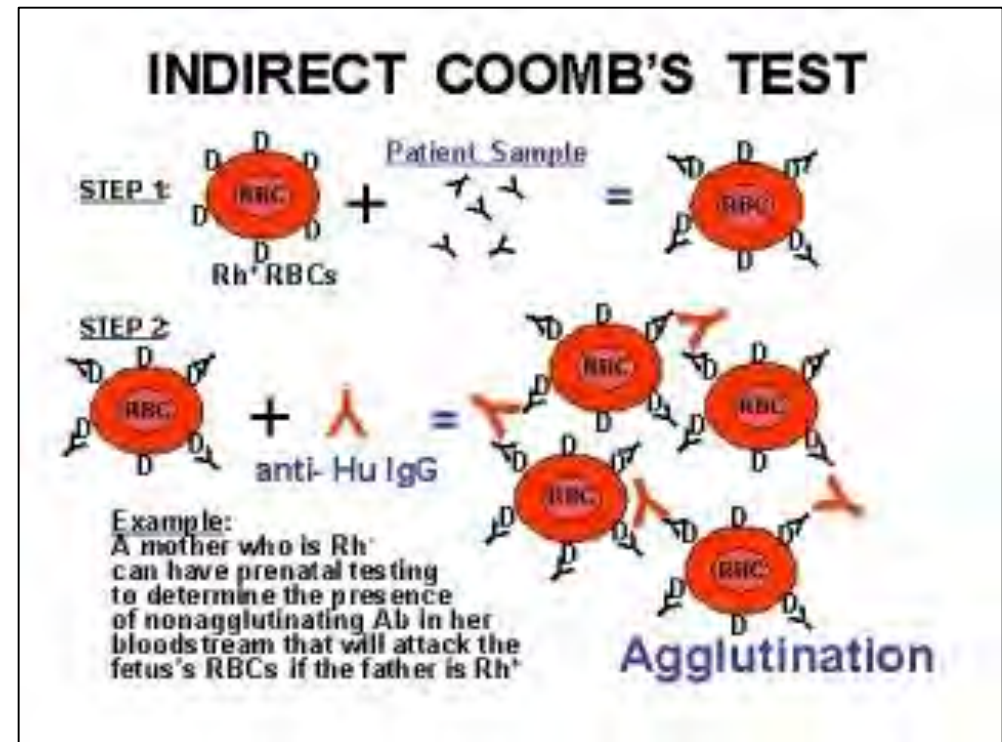
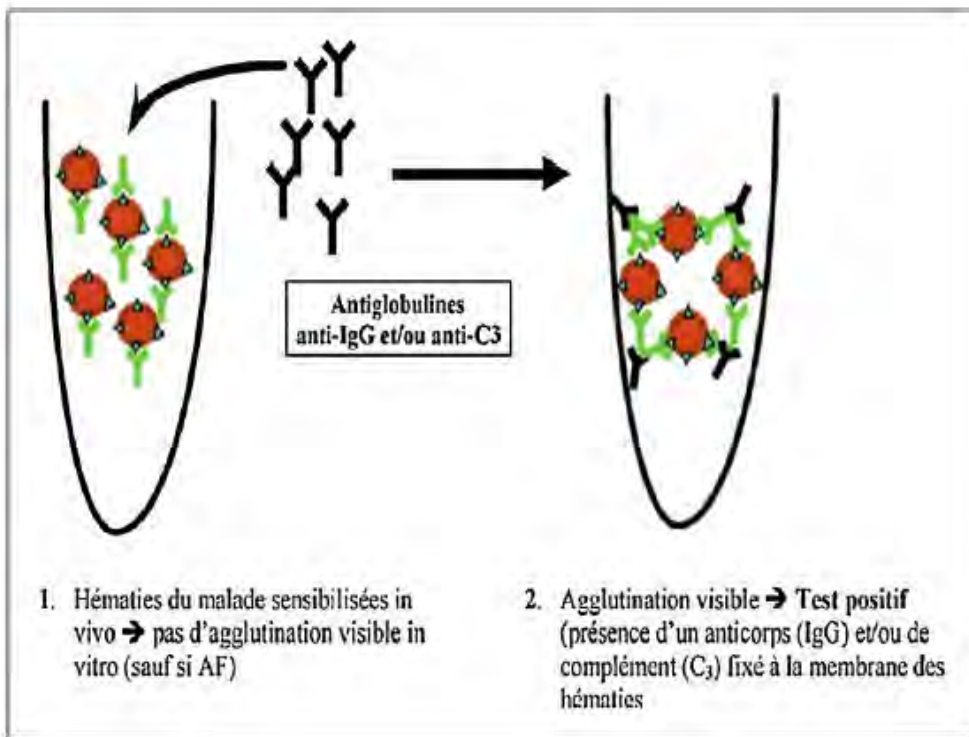
→ **URGENCE +++** (hémodynamique, exteriorisation ?, anticoagulants, clinique avec douleurs,...) et discuter une transfusion

| |
|---|
| Instabilité hémodynamique |
| Hémoglobine ≤70 g/l |
| Hémoglobine entre 70 et 80 g/l chez un malade à risque (pathologies cardio-vasculaires) |

Anémie normocytaire

- Régénérative (Réticulocytes > 120 G/l)
- Stigmates d'hémolyse
 - Haptoglobine (effondrée)
 - Bilirubine non conjuguée (augmentée)
 - LDH (augmenté)
- Coombs (TDA : Test direct à l'antiglobuline)

Coombs direct (TDA) +/- indirect



Anémie normocytaire

- Régénérative (Réticulocytes > 120 G/l)
- Stigmates d'hémolyse
 - Haptoglobine (effondrée)
 - Bilirubine non conjuguée (augmentée)
 - LDH (augmenté)
- Coombs (TDA : Test direct à l'antiglobuline) positif ; faire le coombs indirect et la recherche d'agglutinines froides

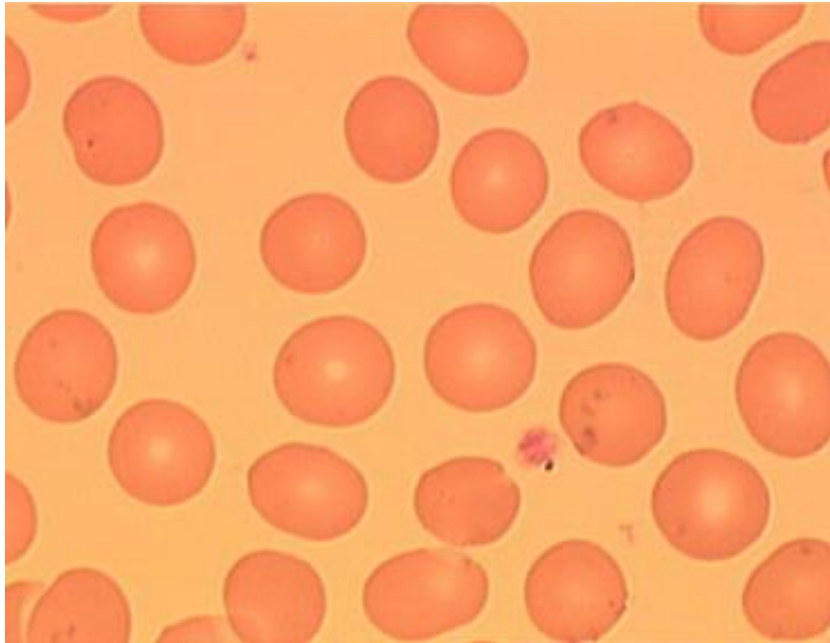
→ **Anémie hémolytique auto-immune** (Maladie auto-immune ?, infection ?)

→ Si plaquettes basses : discuter plutôt Sd d'Evans

Anémie normocytaire

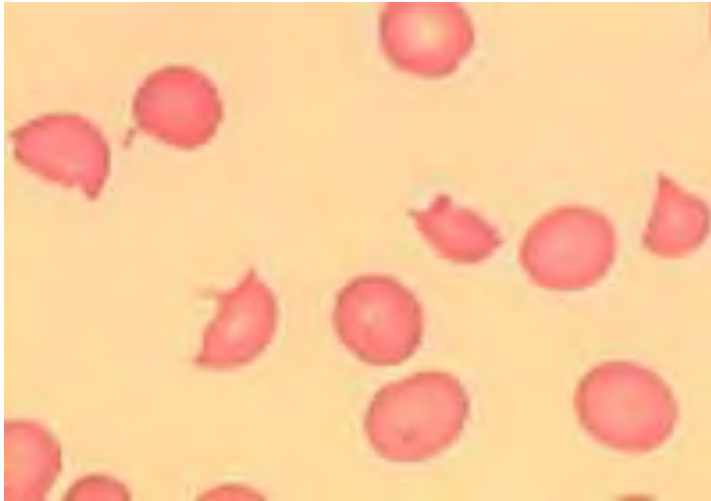
- Régénérative (Réticulocytes > 120 G/l)
- Stigmates d'hémolyse
 - Haptoglobine (effondrée)
 - Bilirubine non conjuguée (augmentée)
 - LDH (augmenté)
- Coombs (TDA : Test direct à l'antiglobuline) négatif
- Plaquettes & Frottis

Frottis normal GR normocytaires normochromes

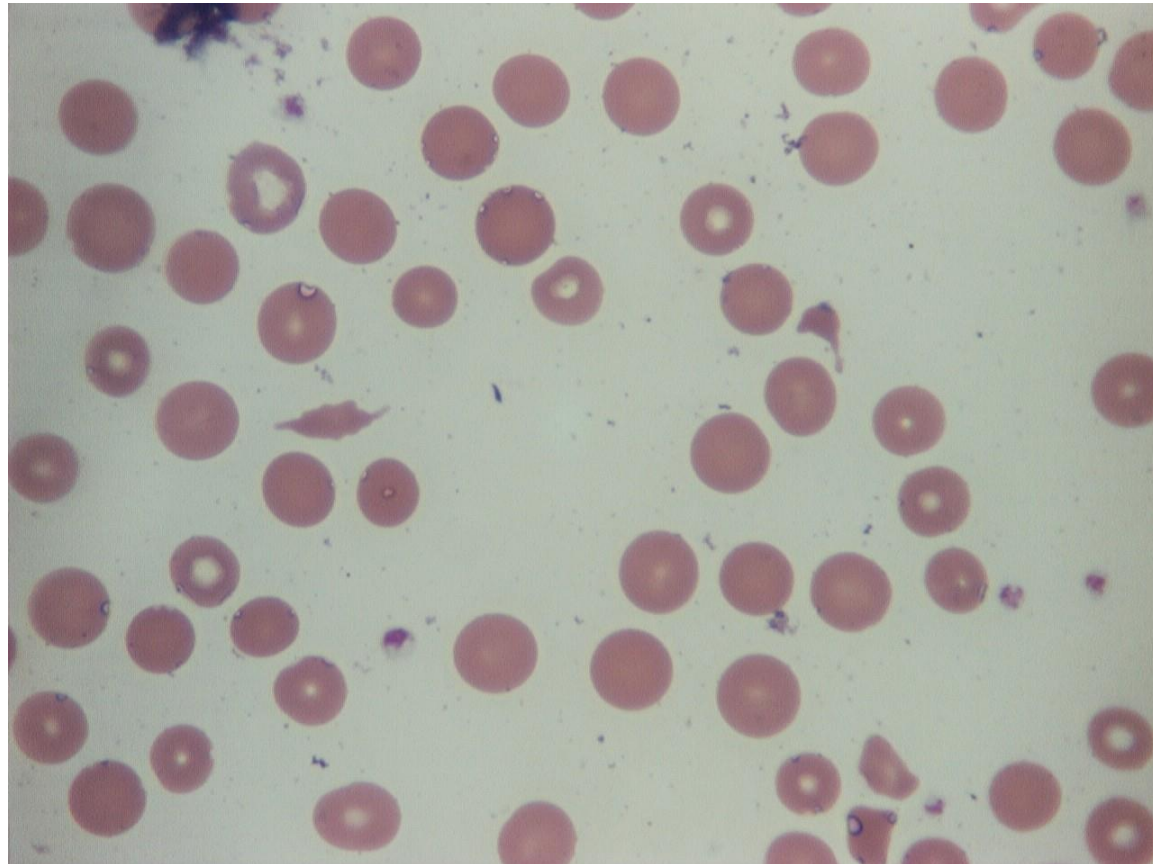


Normocytose, normochromie

Frottis (recherche de schizocytes)



Fragments de GR



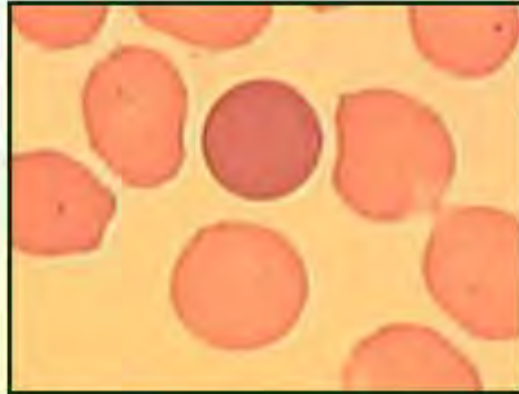
Frottis (autres anomalies)

Sphérocyte (GR arrondi, hyperchrome avec perte de la forme biconcave)

Drépanocytes

Hématies

Sphérocytes



Normal

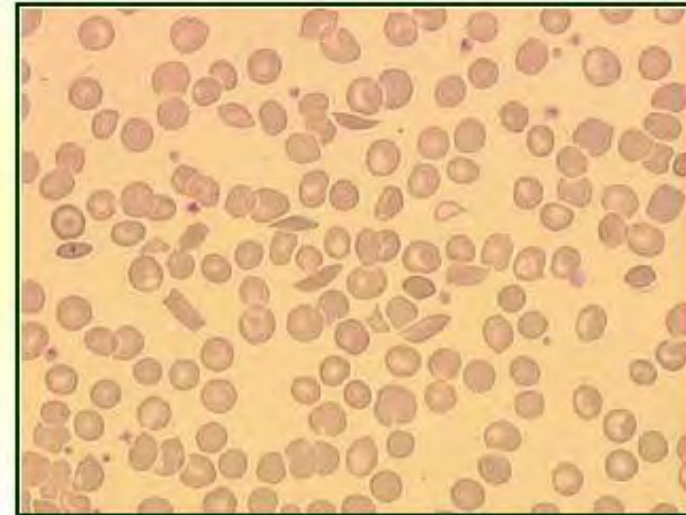


Sphérocytes

Hématologie, Université CHU de Tours

Hématies

Hématies falciformes = Drépanocytes



Hématologie, Université CHU de Tours

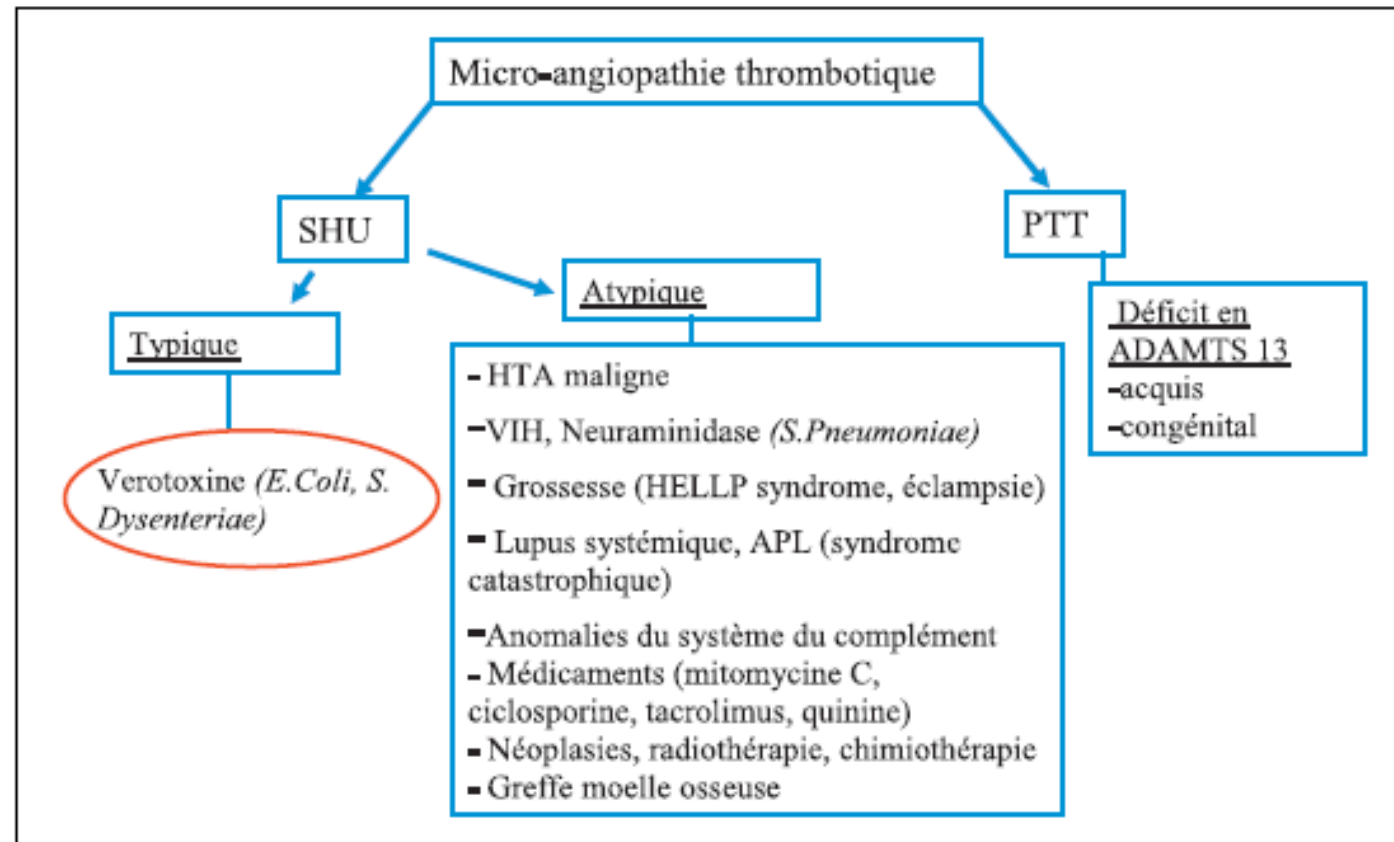
Anémie normocytaire

- Régénérative (Réticulocytes > 120 G/l)
- Stigmates d'hémolyse
 - Haptoglobine (effondrée)
 - Bilirubine non conjuguée (augmentée)
 - LDH (augmenté)
- Coombs (TDA : Test direct à l'antiglobuline) négatif
- Plaquettes & Frottis : Thrombopénie et schizocytes

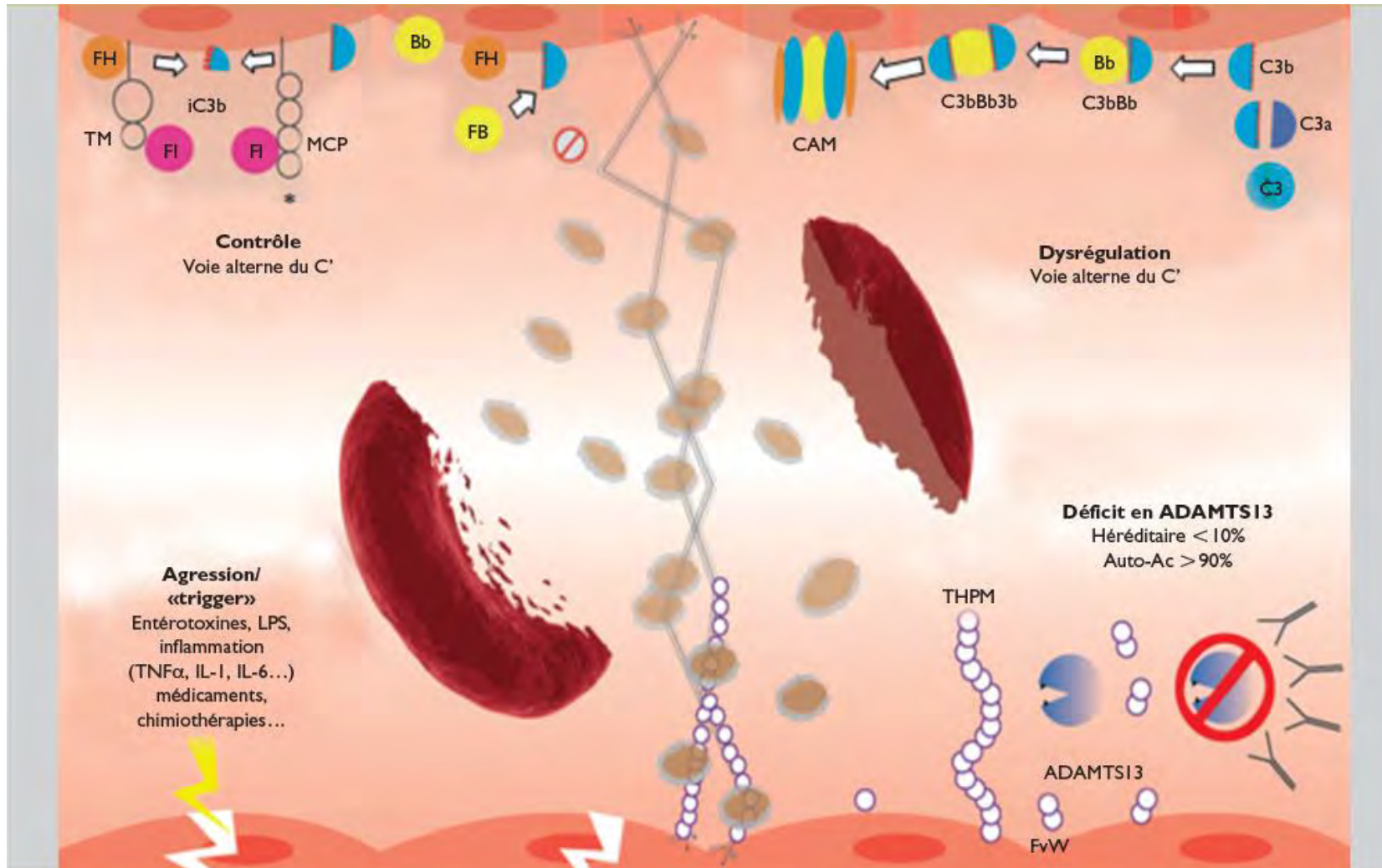
→ **Microangiopathie thrombotique**

Quels examens MAT?

- Frottis, plaquettes, créatinine
- Coombs neg



MAT / PTT



Anémie normocytaire

- Régénérative (Réticulocytes > 120 G/l)
- Stigmates d'hémolyse
 - Haptoglobine (effondrée)
 - Bilirubine non conjuguée (augmentée)
 - LDH (augmenté)
- Coombs (TDA : Test direct à l'antiglobuline) négatif
- Frottis : pas de schizocytes
- Plaquettes : basses

→ Recherche un **hypersplénisme** (toute splénomégalie) : cirrhose, lymphome, maladie de surcharge

Anémie normocytaire

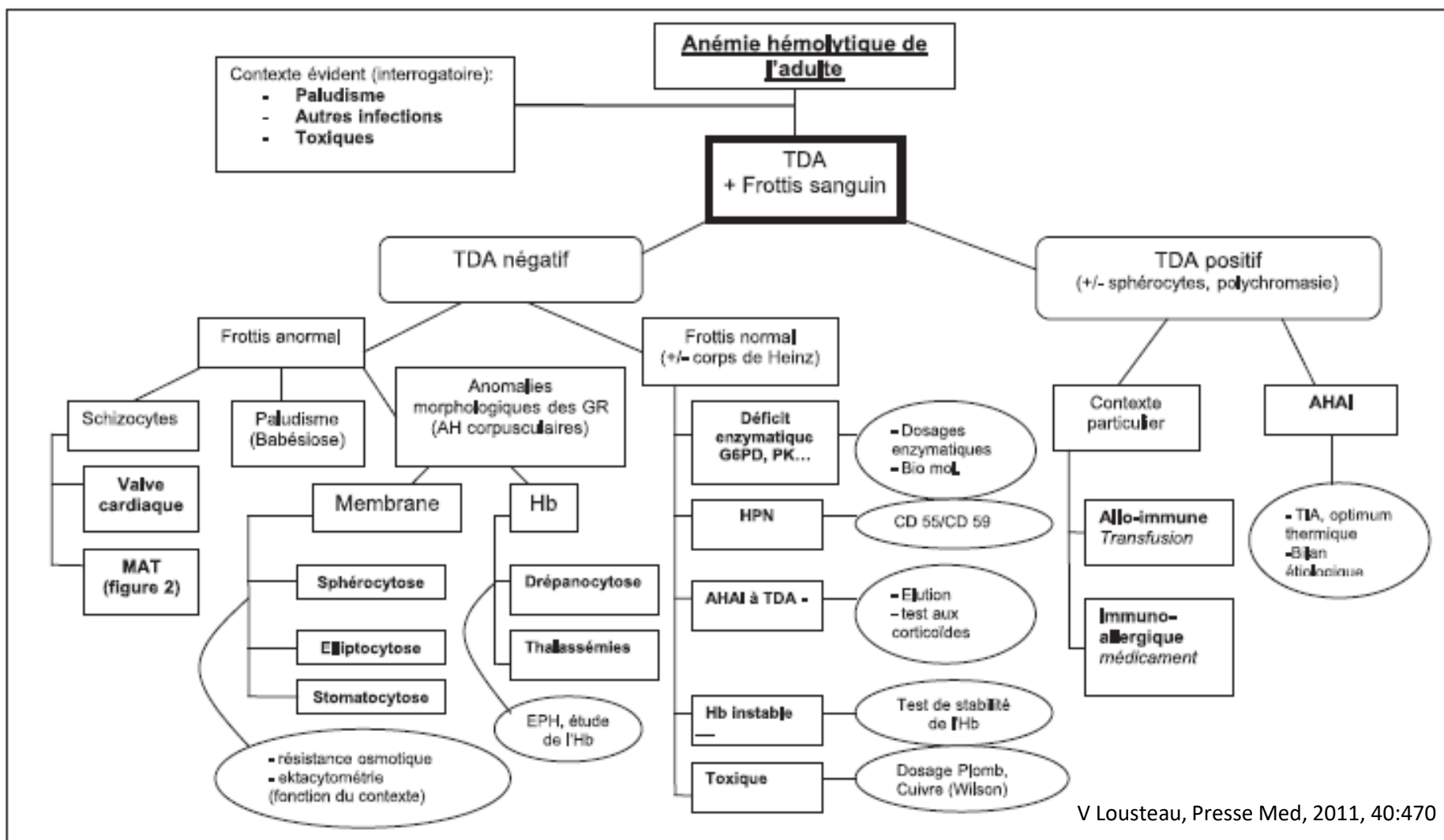
- Régénérative (Réticulocytes > 120 G/l)
- Stigmates d'hémolyse
 - Haptoglobine (effondrée)
 - Bilirubine non conjuguée (augmentée)
 - LDH (augmenté)
- Coombs (TDA : Test direct à l'antiglobuline) négatif
- Plaquettes & Frottis : normaux

→ **Réfléchir**

Autres Causes d'anémie hémolytique

- Corpusculaires : Microsphérocytose, Drépanocytose
- Déficit en G6PD, Pyruvate kinase
- PNH
- Infections : plasmodium
- Médicaments

Que faire devant une anémie hémolytique ?

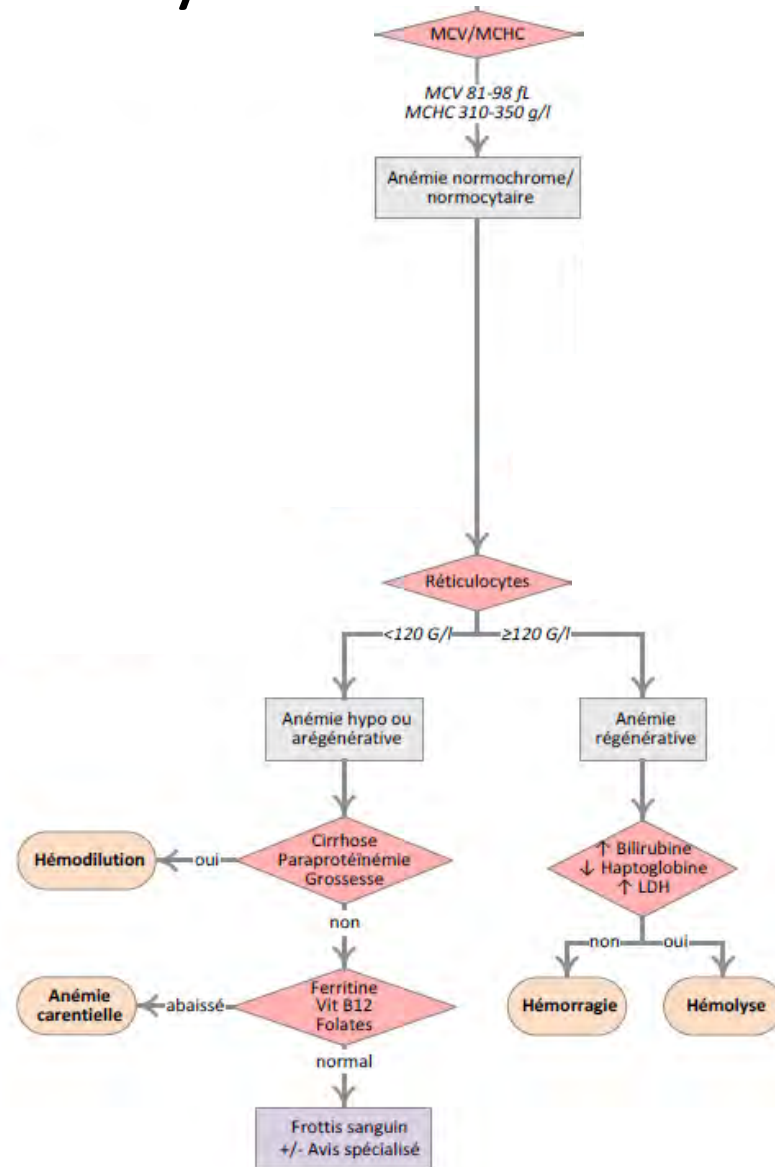


Anémie normocytaire

Arégénérative (Reticulocytes < 120 G/l)

- Hémodilution (grossesse, ...)
- Cause carencielle +/- hémolytique mixte : ferritine, Vitamine B12, folates, haptoglobine, TSH
- Insuffisance rénale avec carence en érythropoïétine
- Médicaments/toxiques
- Insuffisance médullaire : frottis à la recherche de cellules anormales (leucémie), Immunofixation sang et urines (myélome), myélodysplasie
→ Discuter ponction médullaire en l'absence d'étiologie

Anémie normocytaire



Conclusion

- Microcytaire : Ferriprive, inflammatoire, thalassemie
- Macrocytaire : B12, folates, hypothyroïdie, myelodysplasie
- Normocytaire :
 - Régénérative :
 - Pas d'hémolyse : Saignement aigüe
 - Hémolyse : Coombs, frottis, plaquettes (AHAI, MAT, sinon réfléchir)
 - Arégénérative : carences (mixte), IR, moelle

Reserve

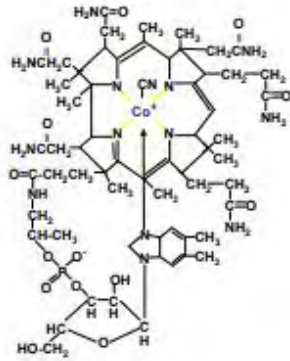
1- Acide Folique (B9):

- **chimie:** *Acide pteroyl-monoglutamate*
Acide pteroiqye + A. Glutamique
- **besoins:** *200 à 400 µg/j*
- **métabolisme:**



- **apport alimentaire:** *légumes verts frais,*
thermolabile
foie, levure, Bactéries
+ réserves faibles 4 mois
- **absorption intestinale proximale**
sous forme d'A. monoglutamate
- **cellules intestinales + foie:**
réduction DHF+THF
transport plasmatique: methyl-THF
forme active: polyglutamates.

2- Vitamine B12:



➤ chimie: *Cyanocobalamine*
noyau tétrapyrrolique + Cobalt

➤ besoins: *3 µg/j*

➤ métabolisme:

- *apport alimentaire:*

protéines animales: viandes, poissons, oeufs, lait
reserves : 5ans

- *absorption:*

estomac: dissociation par HCl

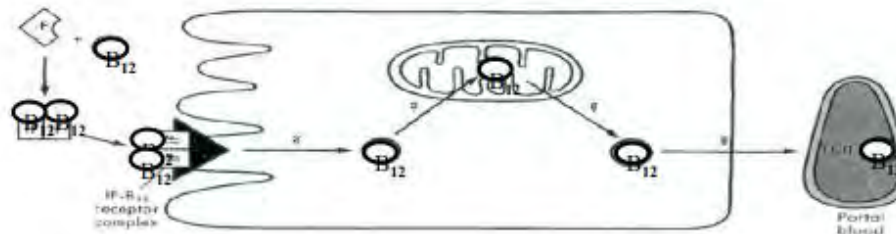
sécrétion de Facteur Intrinsèque

intestin distal: récepteur pour FI+B12

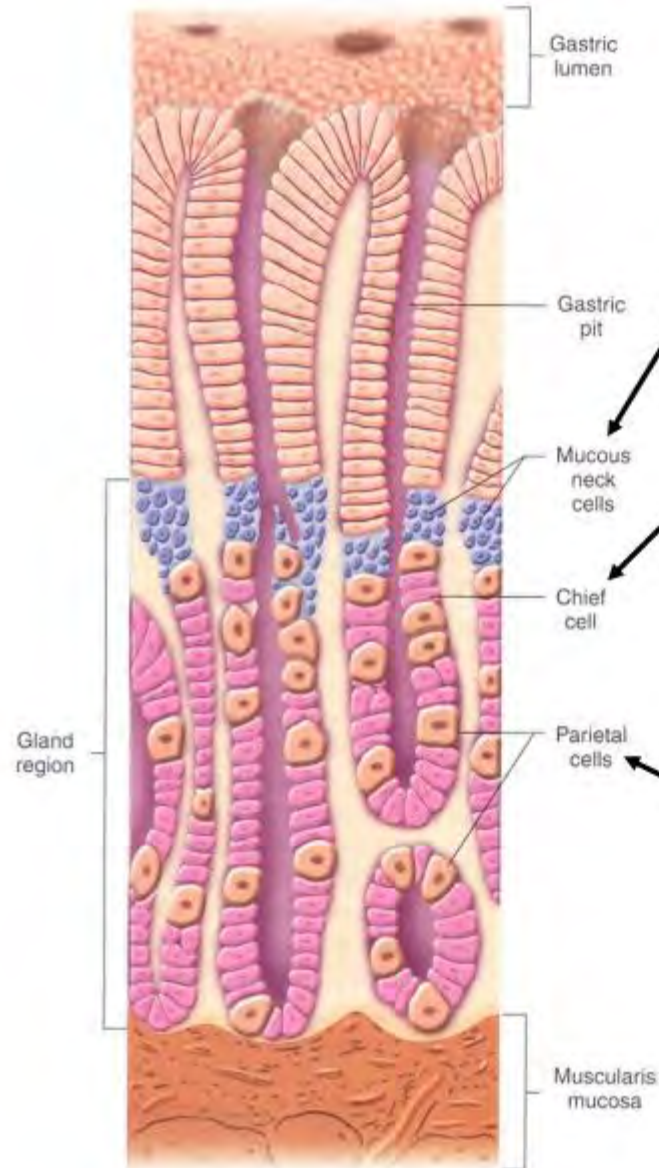
dissociation FI-B12: B12 absorbée

- *transport de la méthyl Co par les transcobalamines TCO II*
les TCO I et III granulocytaires fixent la vitamine sans relarguer aux tissus

➤ si carence: *accumulation d'un précurseur toxique*
pour la myéline: acide acétyl malonyl CoA



Secretions gastriques



Cellules muqueuses

secretent **mucus**
protège l'estomac contre la
digestion enzymatique

Cellules

secrete **pepsinogen**

Cellules pariétales secretent

- acide **chlorydrique (HCl)**
- **Facteur Intrinsèque (IF)**

I - ANEMIES MACROCYTAIRES CARENTIELLES

ex : la maladie de Biermer



*maladie auto-immune liée à un AC anti -Facteur intrinsèque
+ carence en vitamine B12*

*épidémiologie: prévalence 0.1% de la pop générale et 1.9% > 60 ans
predisposition génétique*

- DIAGNOSTIC CLINIQUE:

1- Syndrome Anémique

d'installation progressive "anémie pernicieuse"

- ☞ *profonde et bien tolérée*
- ☞ *peu de signes fonctionnels*
- ☞ *pâleur +++*

2- Syndrome Digestif:

➤ *glossite de Hunter:*

- ☞ *atteinte spécifique de la langue*
- ☞ *évoluant en 2 phases: inflammatoire
atrophique*

➤ *épigastralgies, dyspepsie*

➤ *troubles du transit (nausées, vomissements, diarrhée)*

- ☞ *précède de quelques mois l'anémie*



3- Syndrome Neurologique:

a - Sd neuro-anémique:

“ sclérose combinée de la moelle ”

☞ *SPECIFIQUE d'un déficit en B12, il associe:*

➤ Sd cordonal postérieur

☞ *troubles de la sensibilité profonde
paresthésies , aréflexie, ataxie,
sensibilité au diapason ⚡*

➤ Sd pyramidal

☞ *parésies des 4 membres, paraplégie*

Aggravation si traitement par folates lors d'une carence en B12

b - Troubles neuropsychiatriques

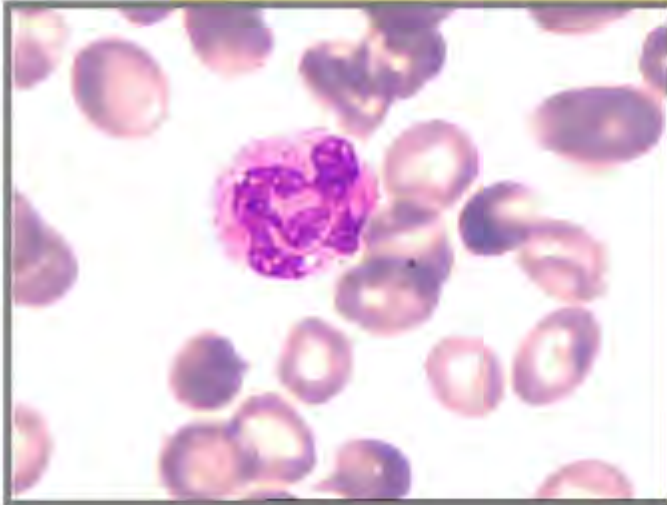
- *troubles mnésiques*
- *syndrome dépressif*
- *hallucinations*
- *somnolence*

B - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE:

1- NFS: pancytopénie

➤ Anomalies de la lignée blanche:

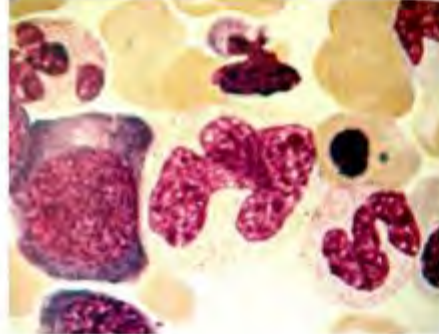
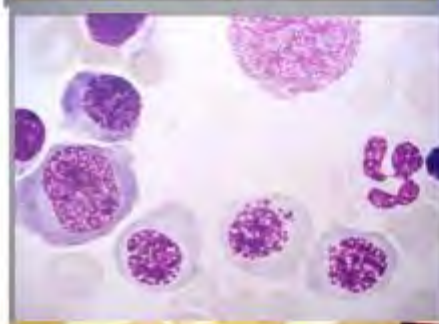
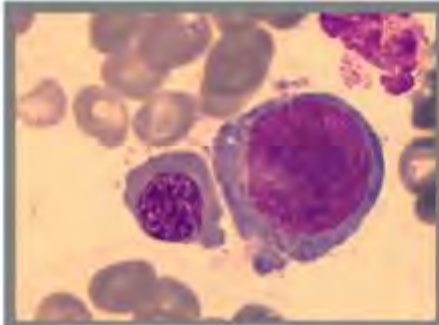
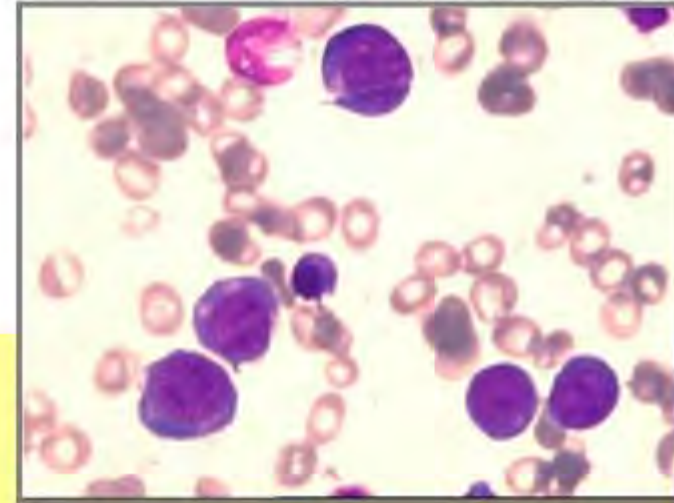
- ☞ leucopénie modérée: 2000/3000mm³
- ☞ neutropénie avec *déviation de la formule d'ARNETH à droite*
- ☞ Polynucléaires hypersegmentés +++ (5 à 6 lobes)



➤ Anomalies de la lignée plaquettaire:

- ☞ thrombopénie modérée
- ☞ macro-thrombocytes

2- MO:



➤ **Moelle riche et bleue +++**

➤ **Dysérythropoïèse**

Présence de Mégaloblastes:+++

☞ cellules de grande taille (25 μ)

☞ cytoplasme basophile et bleuté,

☞ noyau à chromatine « **perlée** », témoin d'un

☞ *asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique.*

Noyau jeune avec cytoplasme hémoglobiné

➤ **Dystrophie des autres lignées:**

☞ la lignée blanche:

myélocytes et métamyélocytes à noyaux "rubannés"

☞ *excellent signe indirect dans f. décapitées*

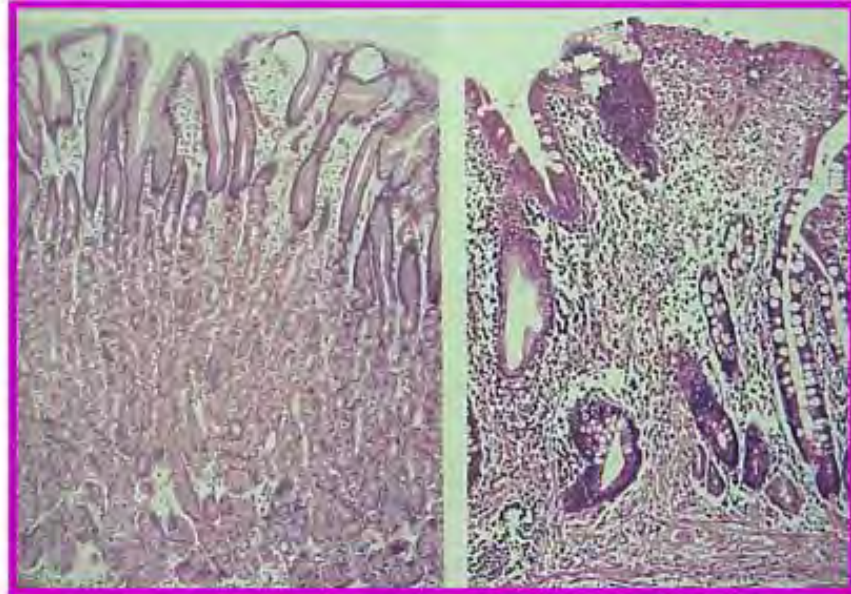
☞ monocytes géants

☞ mégacaryocytes hyper-segmentés

5- Etude gastrique

- *atrophie gastrique à la fibroscopie*
- *achlorydrie gastrique histamino-résistante*
- *dosage du FI dans le suc gastrique*

**attention
cancers gastriques
associés 6%**



II - ANEMIES MACROCYTAIRES NON CARENTIELLES

A - ALCOOLISME

- *En France, c'est l'étiologie la plus fréquente des macrocytoses:*
g GT à faire systématiquement
- *Tableau clinique évocateur + **macrocytose modérée: 100/110 m3***
- *Plusieurs mécanismes:*
 - ☞ *carence d'absorption en folates*
 - ☞ *inhibition du cycle entéro-hépatique de l'acide folique*
 - ☞ *toxicité directe de l'alcool sur les érythroblastes*
 - ☞ *acanthocytose par dyslipémies*

B - ETIOLOGIE TOXIQUE OU MEDICAMENTEUSE

- *De nombreuses molécules peuvent entraîner une anémie macrocytaire:*
 - ☞ *soit en ⚡ le métabolisme des folates ou de la cobalamine*
 - ☞ *soit en ⚡ la synthèse de DNA*
- *tableau d'anémie macrocytaire +/- mégaloblastique*



- **Molécules:**

- **anti-néoplasiques:**

- ☞ **antifoliques: MTX**
- ☞ **antiprimidines: Aracytine, 5FU**
- ☞ **antipurines: 6-mercaptopurine, thioguanine, Azathioprine**
- ☞ **inhibiteurs de la synthèse des désoxyribo -nucléotides: Hydroxyurée (Hydréa*)**

- **anti-infectieux:**

- ☞ **salazopyrine**
- ☞ **trimethoprime (Bactrim^R)**
- ☞ **pyrimethamine (Malocide^R)**

- **anti-inflammatoires:**

- ☞ **colchicine**

- **diurétiques:**

- ☞ **triamtérène**

- **anti-épileptiques:**

- ☞ **hydantoïnes**
- ☞ **barbituriques**

- **protoxyde d 'azote**

C - MDS (QS)

D - HYPOTHYROIDIE

↳ association fréquente: **Hypothyroidie +Biermer**

☞ **Rechercher systématiquement une maladie de Biermer devant toute hypothyroidie avec une macrocytose:**

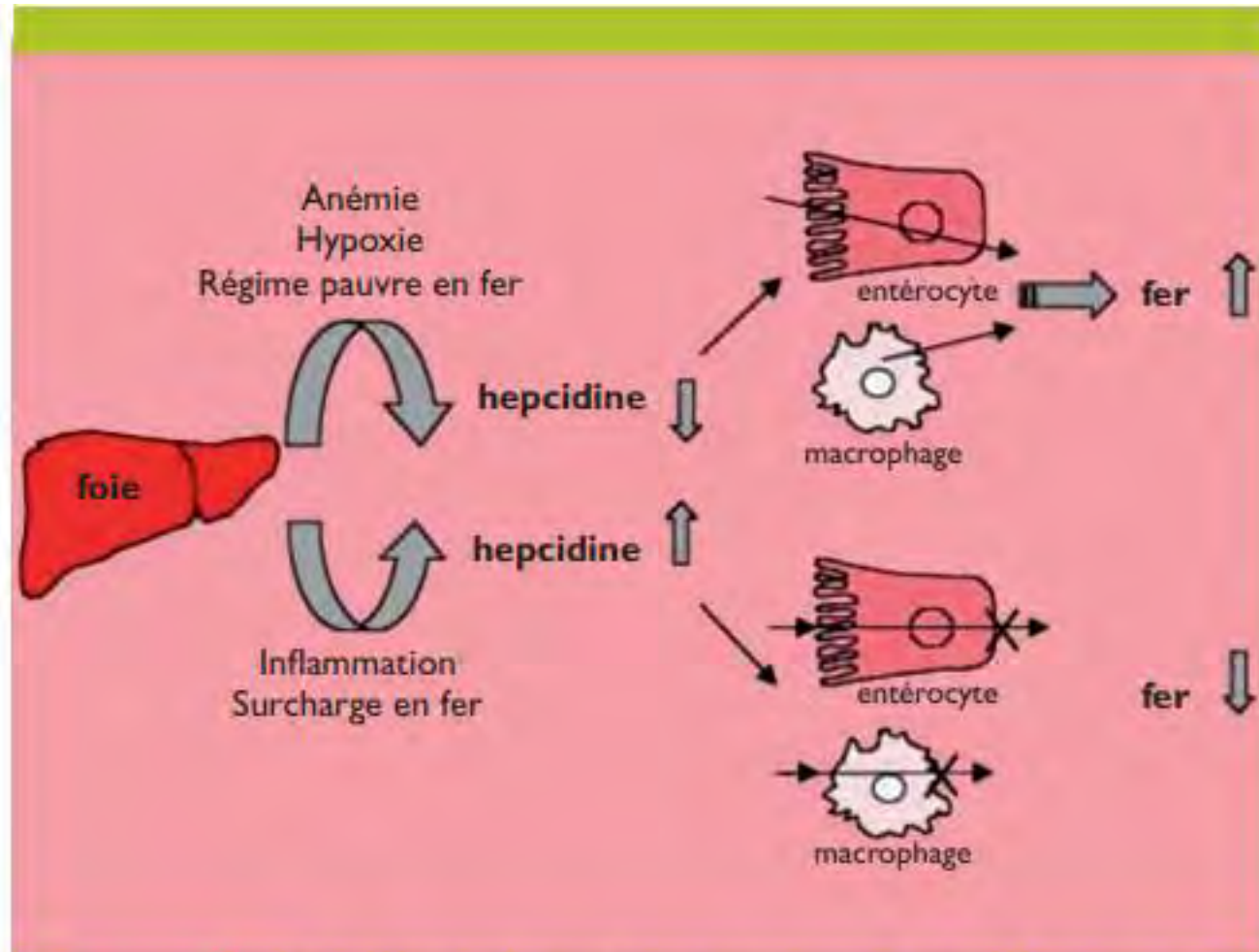


Figure 1. Axe hepcidine-ferroportine dans la régulation de l'homéostasie du fer