

Comment explorer une Anémie

Pr Emmanuel RAFFOUX

Hopital Saint Louis

13 OCTOBRE 2022



JNMG
Journées Nationales de Médecine Générale



AP-HP. Nord
Université
Paris Cité

LIENS D'INTERETS

Recherche clinique: BMS / Servier / Astellas / J&J / Amgen / Sanofi / Novartis

Board: Abbvie

Formation: Abbvie /Astellas

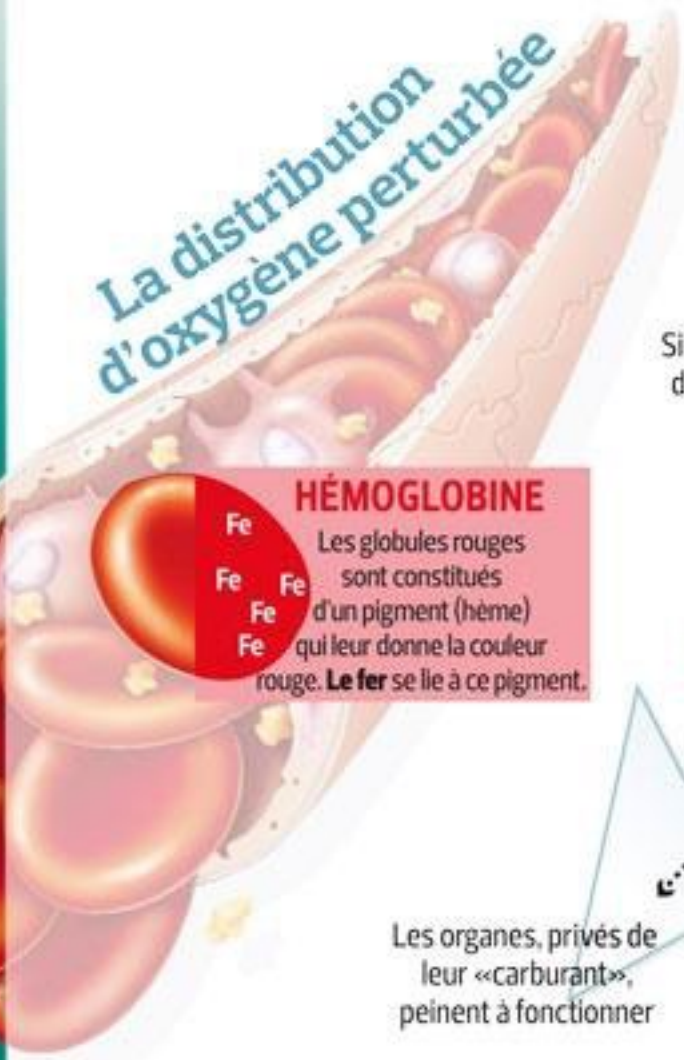
L'anémie n'est pas toujours un saignement

Les causes d'anémie sont multiples mais clinique pauvre

L'anémie est souvent ferriprive

L'anémie n'a pas toujours besoin d'un hématologue

L'anémie nécessite une lecture attentive de l'hémogramme



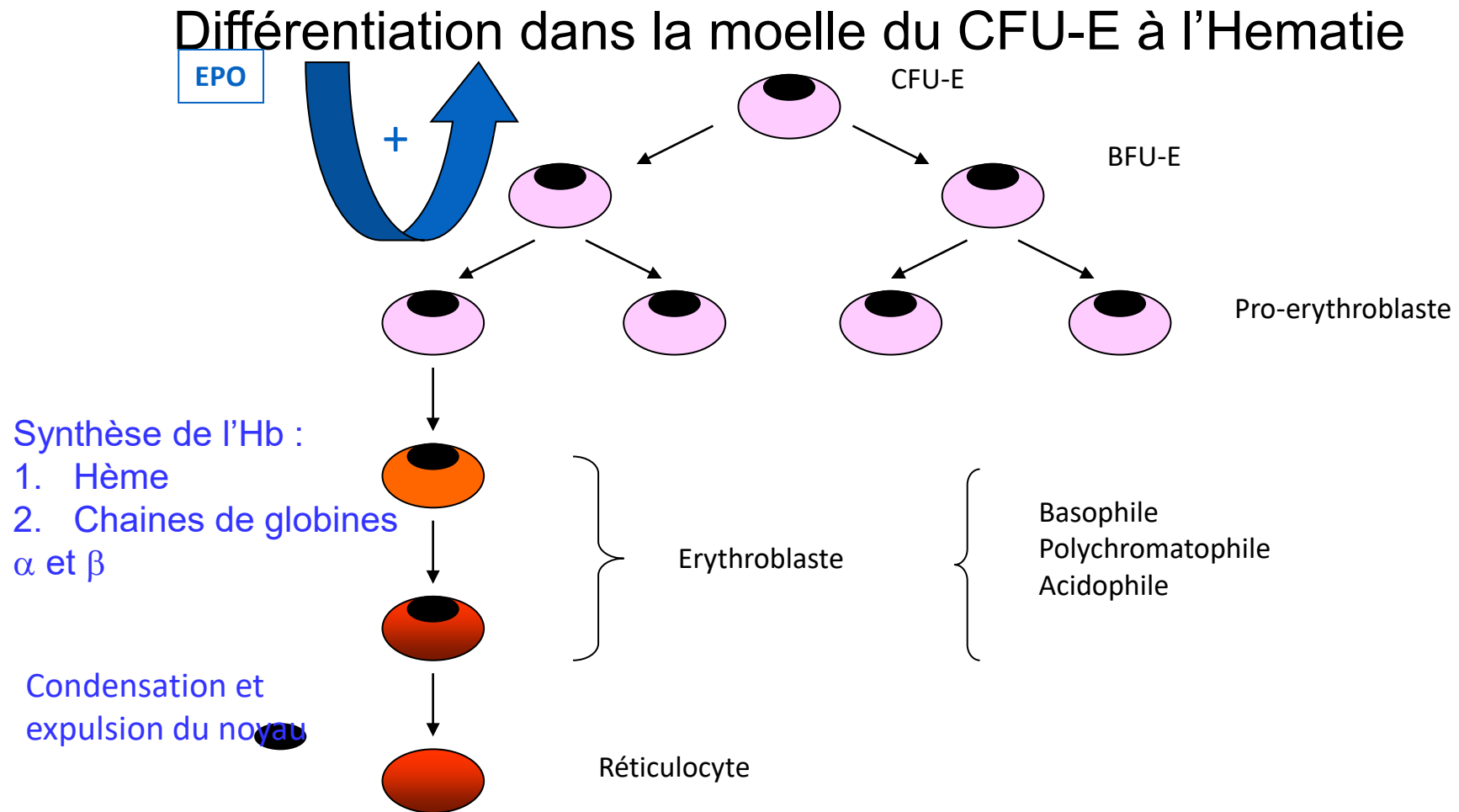
Rappel Erythropoïèse normale

La production d'hématies a lieu dans la moelle osseuse (érythropoïèse) et, à pour but, le maintien à taux constant du chiffre d'hémoglobine (transport de l'O₂) dans le sang. La **durée de vie des GR** est de **120 Jours**.

L'**érythropoïèse** est **régulée principalement par l'Erythropoïétine** :EPO (glycoprotéine) **produite par le rein** et glycosylée dans le foie, Son taux varie en fonction de l'oxygénation des tissus :

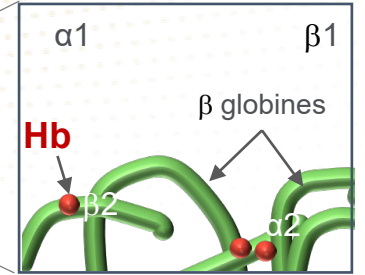
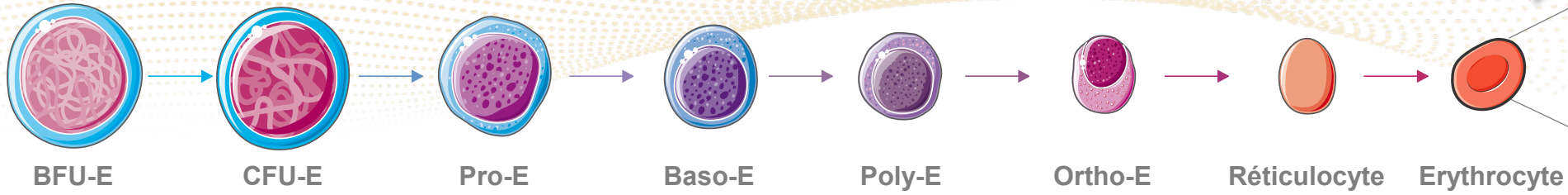
- Hypoxémie : EPO ↗
- Hyperoxie : polyglobulie EPO ↘

Rappel Erythropoïèse normale



Erythropoïèse précoce

Erythropoïèse tardive



Prolifération

α, β synthèse des chaînes d'hémoglobine

+ Absorption du fer

Prolifération

HIF EPO/EPO R

TfR-1 (CD71)/Tf and IgA

SCF/KIT
IL-3/IL-3 R

GATA1

HSP70

GATA2

FAS L

FAS

Activine A, BMP2

GDF11, GDF15

TGFβ

Différenciation

	Prolifération	Survie	Différenciation
EPO	↑	↑	
TfR1	↑	↑	
KIT	↑	↑	
FAS-L		↓	⊥
GATA1	⊥	↑	
GATA2	↑	↑	⊥
Activine, BMP			⊥
GDF11, GDF15			⊥
TGF-β	⊥		↑

Différenciation

Cytokines et signalisation

Rappel Erythropoïèse normale

Le taux d'Hb est maintenu constant chez le sujet normal au dessus du seuil:

13g/dL homme

12g/dL Femme

14g/dL nouveau Né

Attention à l'hémodilution.

L'anémie peut avoir plusieurs mécanismes :

1/ Défaut de production

2/ Raccourcissement de la durée de vie :

- Hémorragie

- Hémolyse

Caractérisation de l'anémie

Analyse de la numération et frottis sanguin :

Volume globulaire moyen : VGM de 80 à 100 μ m³ (ou fL)

1. Caractère Microcytaire < 80fL : Défaut de synthèse de l'Hb
2. Caractère normocytaire
3. Caractère macrocytaire > 100fL Défaut de maturation nucléo-cytoplasmique.

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en Hb : [Hb]/Hematocrite
(de 31 à 38g/dL):

Caractère hypochrome, normochrome

TCMH : Teneur corpusculaire moyenne en Hb

Taux de réticulocytes :

- Elevé > à 120 000/mm³ **Anémie régénérative**
- Basse < à 120 000/mm³ **Anémie arégénérative**

Orientation diagnostique selon les caractéristiques de l'Anémie

Anémie microcytaire :

Insuffisance de production de l'hémoglobine

Carence Martiale

Anémie Inflammatoire

Anomalie de synthèse d'une chaîne de Globine : thalassémie α ou β .

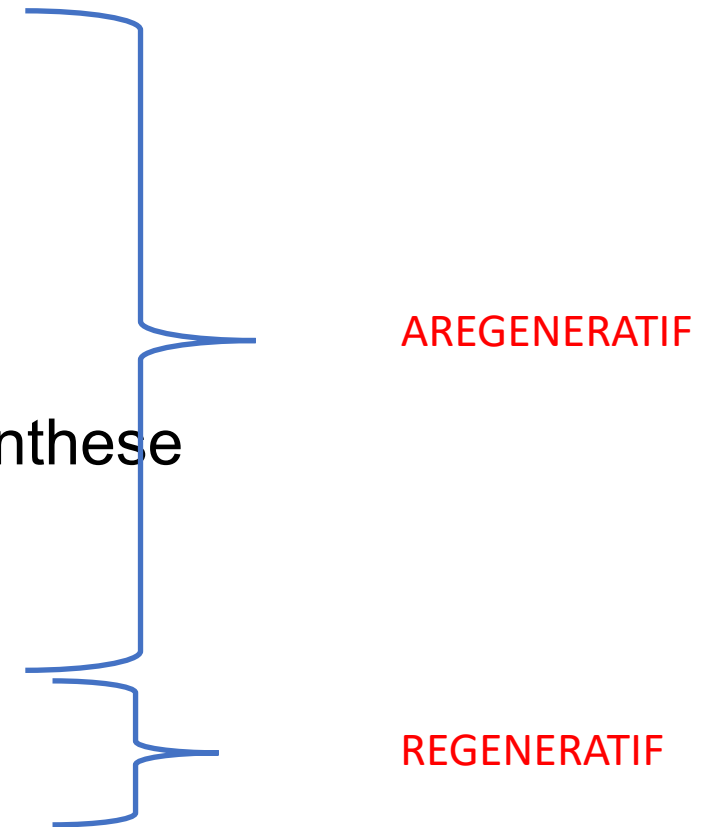
Orientation diagnostique selon les caractéristiques de l'Anémie

Anémie macrocytaire :

Défaut de maturation nucleo-cytoplasmique

- Carence en vit B12
- Carence en Folate
- Autre Carence Vitaminique
- Chimiothérapie interagissant avec la synthèse de l'ADN : Anti-metabolites etc...
- Syndromes myelodysplasiques

Anémie Hémolytique (inconstant)



Orientation diagnostique selon les caractéristiques de l'Anémie

Anémie normocytaire :

Caractère régénératif

Anémie hémolytique

Post-Hémorragique

Caractère arégénératif :

Déficit en EPO : néphrectomie, insuffisance rénale.

Moelle pauvre :

hypoplasie ou aplasie, Déficit en érythroblastes (érythroblastopénie)

Moelle Riche = Envahie :

Leucémie aigue, Lymphome, Myélome.

Anémie Microcytaire

Anémie par carence martiale

Anémie microcytaire hypochorme arégénérative

Clinique : sécheresse cutanée, cheveux secs, perlèche.

Besoin quotidien en fer : 1 à 3 mg

Rôle : synthèse de l'Hème

Le bilan de carence martiale :

Les étiologies :

1/ Déficit d'apport :

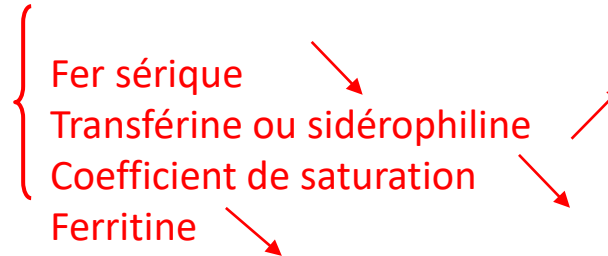
Malabsorption digestive : maladie coeliaque, chirurgie.

Carence alimentaire

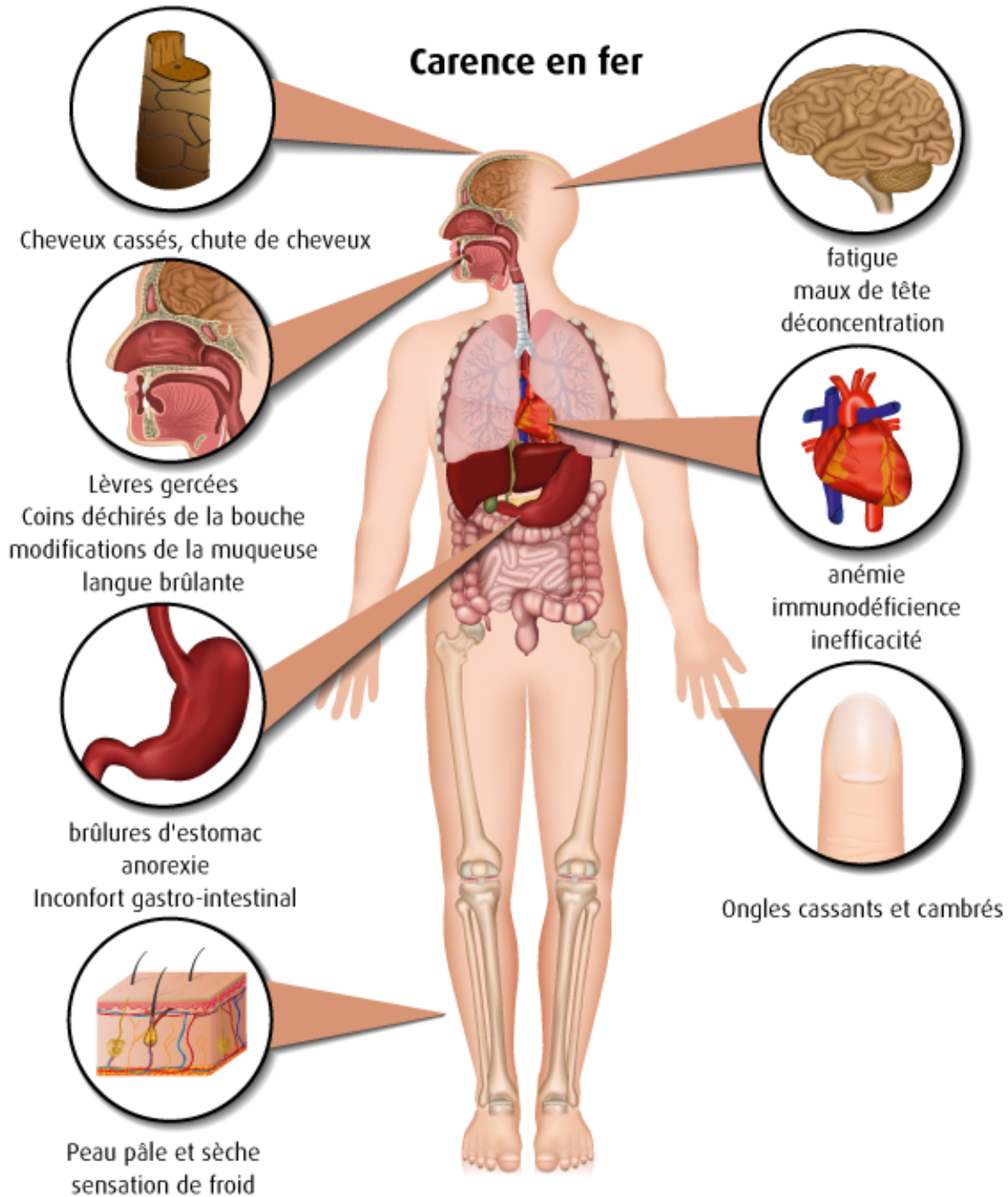
2/ Perte de fer :

Origine digestive : Ulcère, cancer.

Origine gynécologique : Méno-métrorragies



Carence en fer





PERTES de FER

- Contexte: +++++++
- — Hommes et femmes ménopausées:
 - pertes digestives ++
- — Femmes en âge de procréer:
 - causes gynécologiques ++
- — Enfants et adolescents: carence d'apport ou malabsorption ++

- Causes digestives :

- Perte excessive de fer

- Cancer/polype: colon, estomac, œsophage, intestin grêle
 - Ulcère gastro-duodéal
 - œsophagite
 - AINS
 - Maladie inflammatoire: rectocolite, Crohn
 - Parasitose intestinale
 - Lésions vasculaires : angiodysplasies, ectasies vasculaires antrales
 - Diverticule de Meckel

- Malabsorption du fer

- Maladie coéliquaue
 - Pullulation bactérienne
 - Maladie de Whipple
 - Lymphangiectasies

CAS CLINIQUE 1 – C'est normal, comme d'habitude

- Femme , 22 ans, consulte pour Asthénie et Difficultés au moindre effort
- Aucun antecédent particulier
- Examen clinique: Paleur cutanéomuqueuses, Perleches commissures labiales, Tachycardie (120/min)
- Biologie:
 - GB: 4500/mm³ dont 2300 PN, 1400 L
 - Hémoglobine 5 gr/dl VGM: 65 fl, TCMH: 25 pg
 - Plaquettes 550.000/mm³
 - Réticulocytes: 15.000/mm³

 - Ferritine < 5 mg/L

- ANEMIE MICROCYTAIRE AREGENERATIVE HYPOSIDEREMIQUE

Etiologie ?

- Ne décrit aucun symptome

Pas de contraception

Règles → comme d'habitude → 5 changes/jour pdt 7 jours

ORIENTATION GYNECOLOGIQUE → Contraception ?

Tt symptomatique = Antifibrinolytiques

Si question sur Abondance saignements → Facteur Favorisant ? Maladie de Willebrand ?

Anémie inflammatoire

Anémie microcytaire hypochrome arégénérative ou normochrome normocytaire

Clinique : non spécifique, AEG, association à un syndrome inflammatoire (VS, CRP, EPP), hyperplaquettose.

Biologie :

- Fer sérique Nle ↓
- Transférine ou sidérophiline Nle basse
- Coefficient de saturation ↑
- Ferritine Nle ou élevée

Etiologie : Toutes cause d'inflammation (Infections, M inflammatoires, Cancer)

Traitement : etiologique

Anémie microcytaire hypochrome hypersidérémique

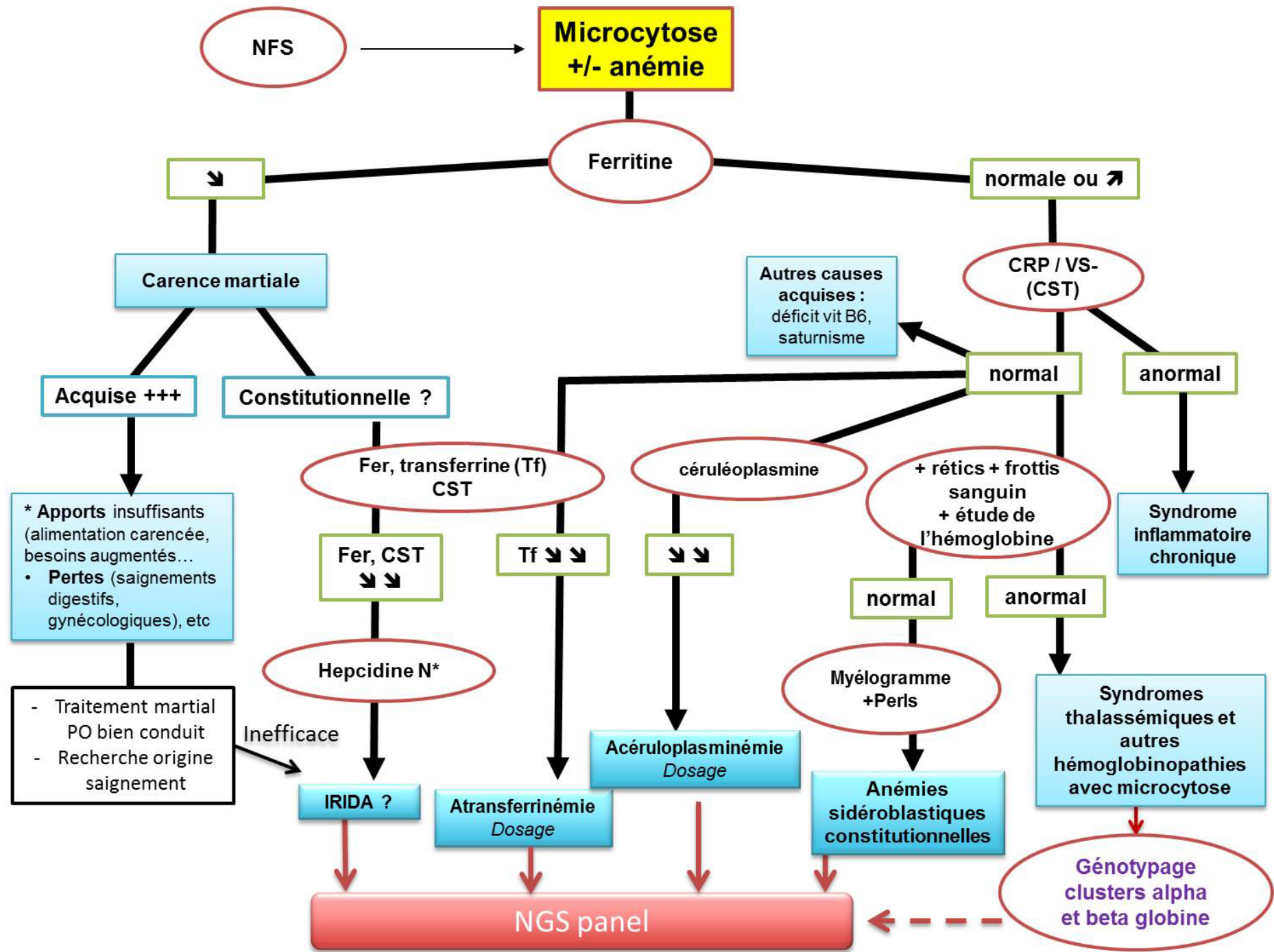
Microcytose et hypochromie associée à un fer élevé et une ferritine élevée.

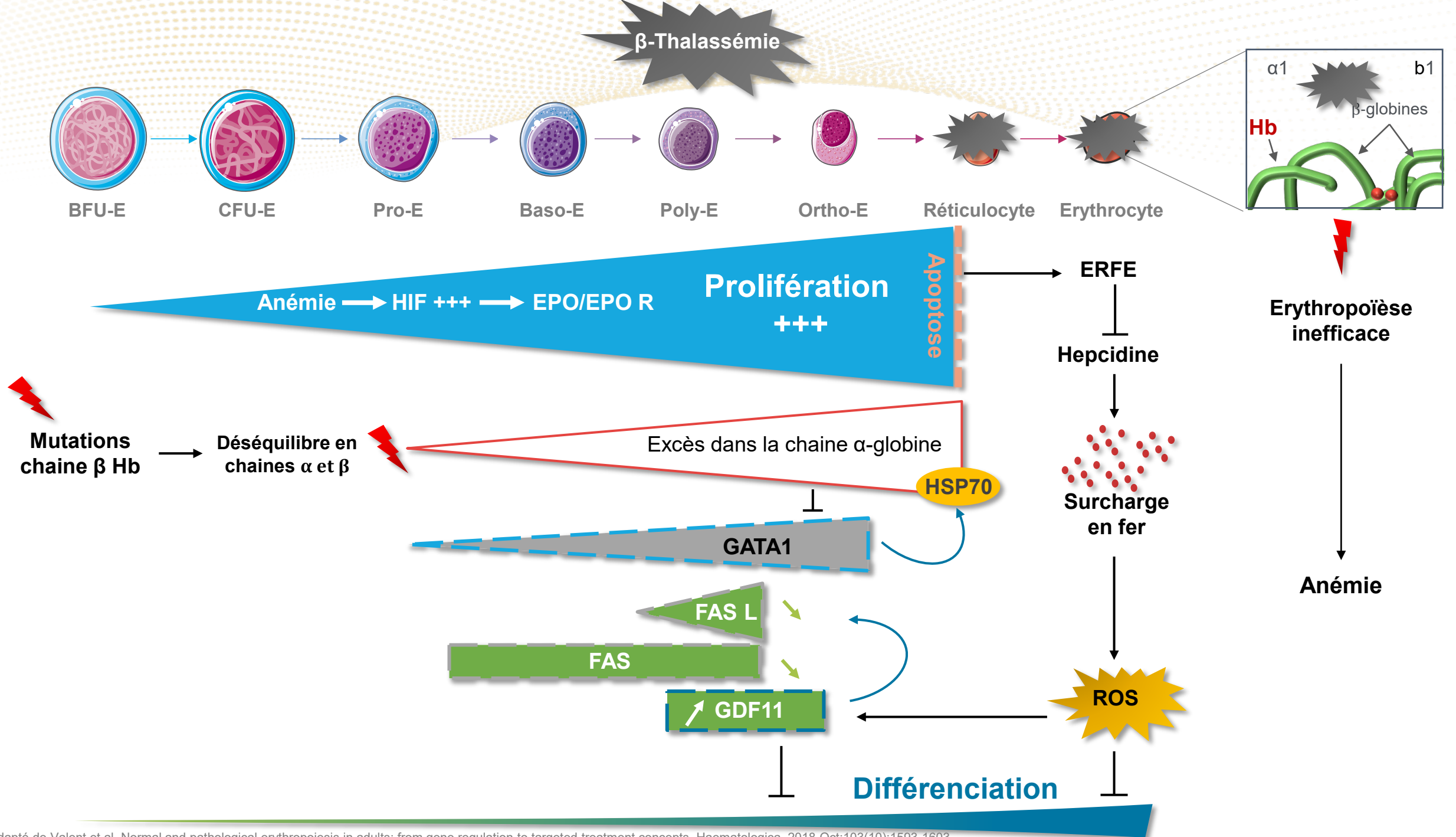
Causes congénitales :

Thalassémie α ou β

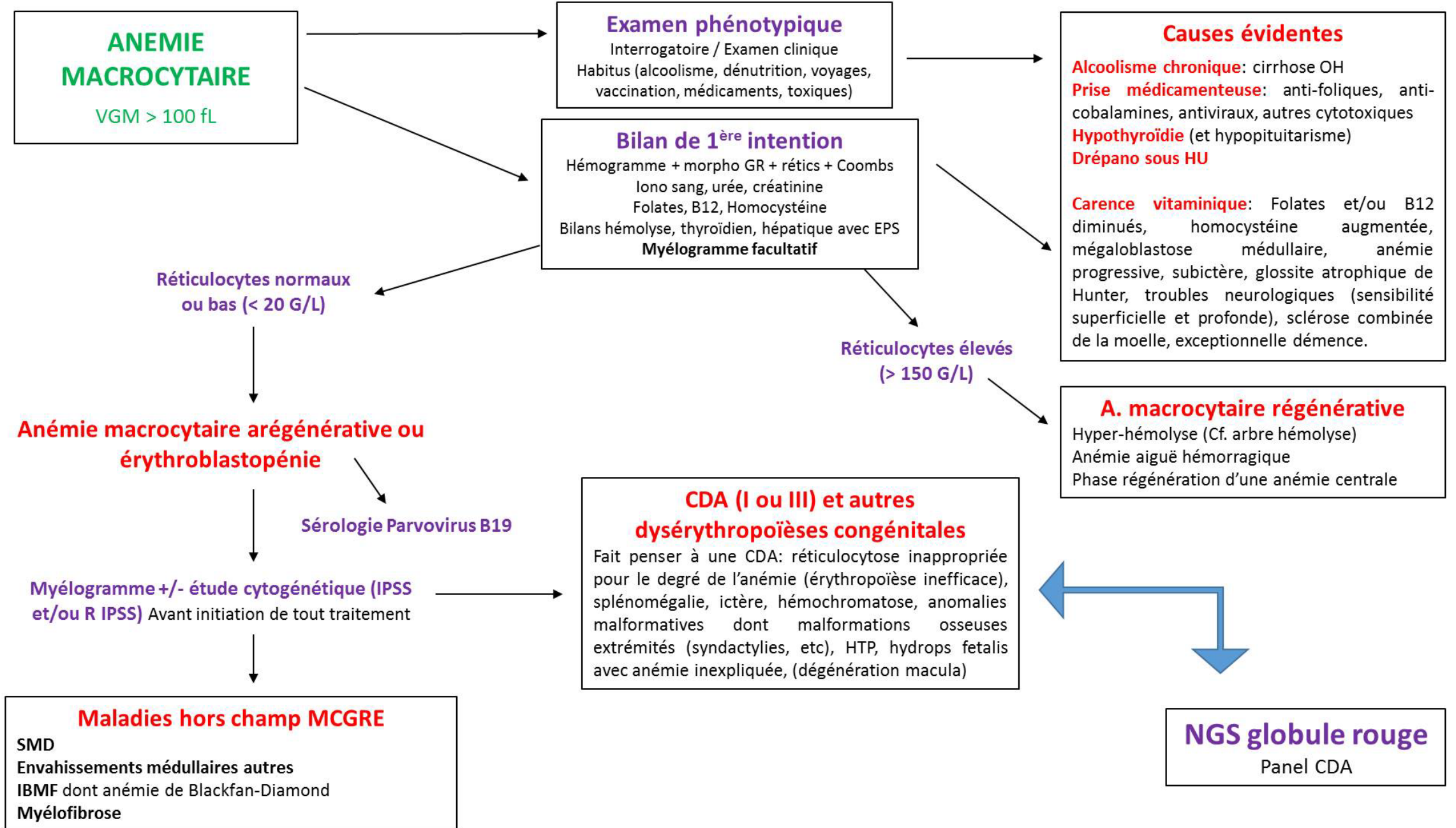
Cause Toxique :

Saturnisme





Anémie Macrocytaire



Anémies macrocytaires

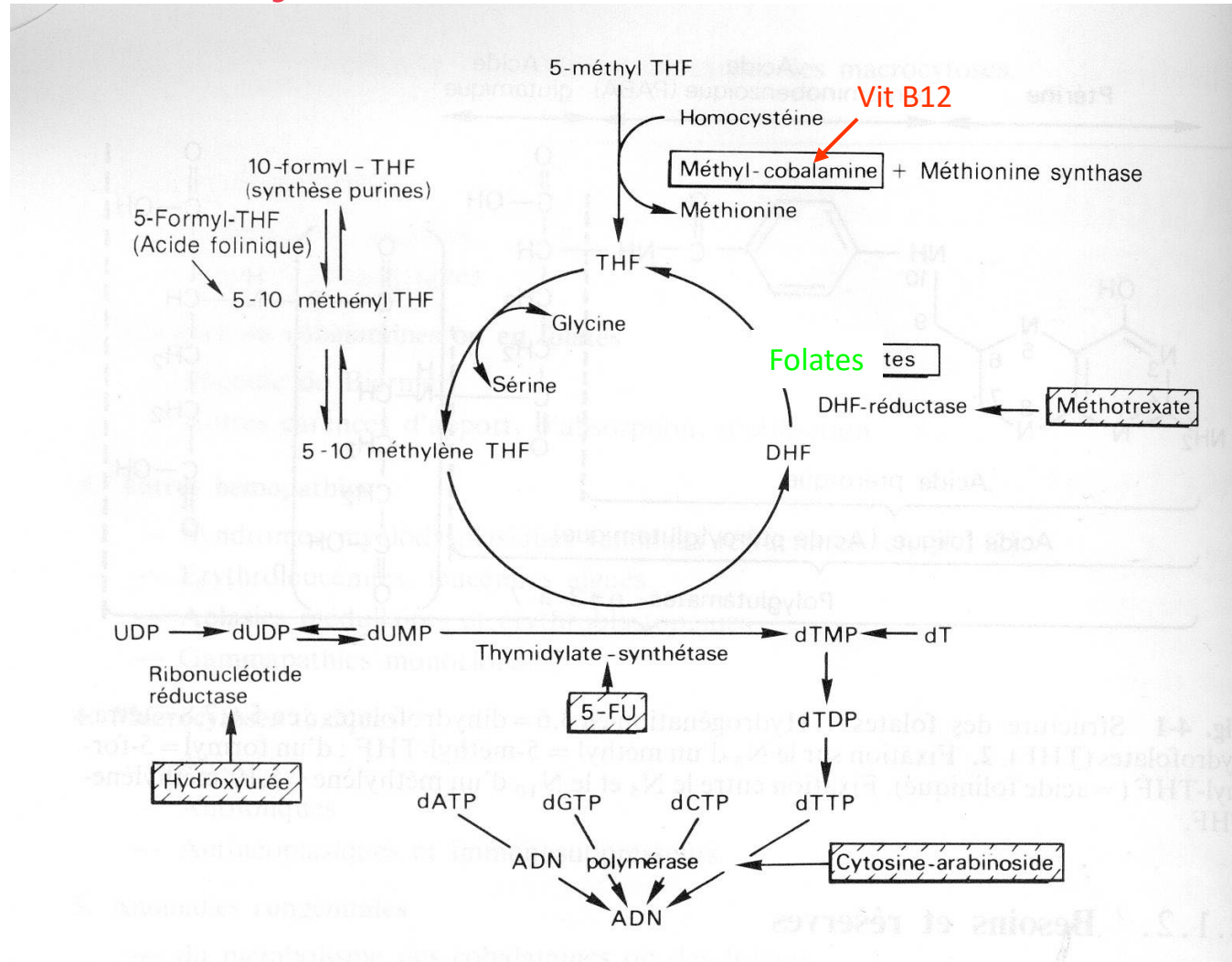


Fig. 4-2 Synthèse du thymidylate et de l'ADN. Mécanisme d'action des dérivés actifs de l'acide folique et de la méthyl-cobalamine. ☒ → = point d'impact de certains médicaments antileucémiques et anticancéreux (5-FU = 5 fluoro-uracile).

Absorption de la vit B12

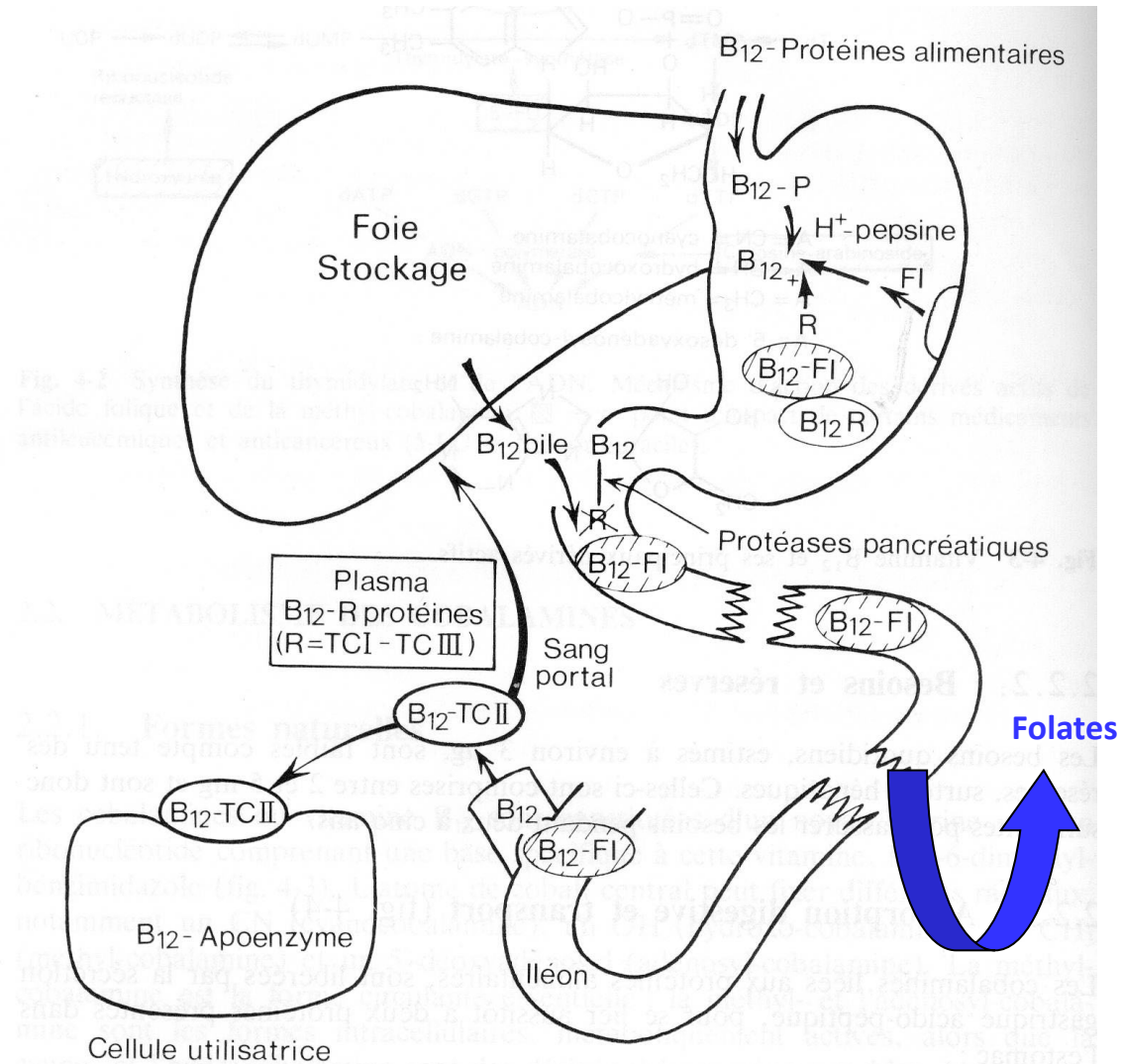


Fig. 4-4 Métabolisme de la vitamine B₁₂. FI = facteur intrinsèque ; R = protéines R ; P = protéines ; TC = transcobalamines.

METABOLISME : *Absorption*

Deux systèmes distincts contribuent à son absorption intestinale.

- Le premier, dépendant du FI, est **spécifique et efficace mais saturable** : une succession de transports intraluminaux aboutit à la liaison du complexe vit.B12-FI au récepteur de la cellule iléale terminale.
- Le second, indépendant du FI, permet l'absorption par diffusion simple de 1% à 5% de la dose ingérée de vit. B12 : il est **insuffisant** pour apporter à l'organisme la dose quotidienne nécessaire lors d'un régime alimentaire équilibré, mais il est **non saturable**, ce qui explique la possibilité de la substitution orale.



Carences en Vit B12

Anémie macrocytaire arégénérative normochrome +/-
leuconutropenie +/- neutropenie

Syndrome neuro-anémique : atteinte des fibres longues :
ataxie, paresthésie, areflexie tendineuse, troubles
proprioceptif

Glossite de Hunter.

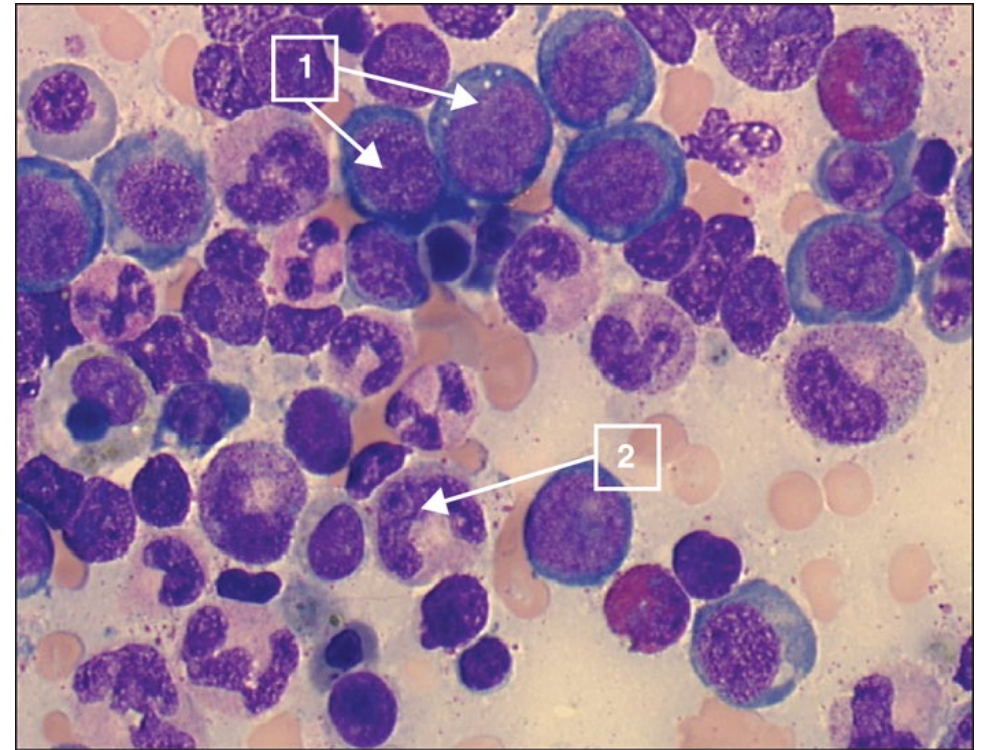
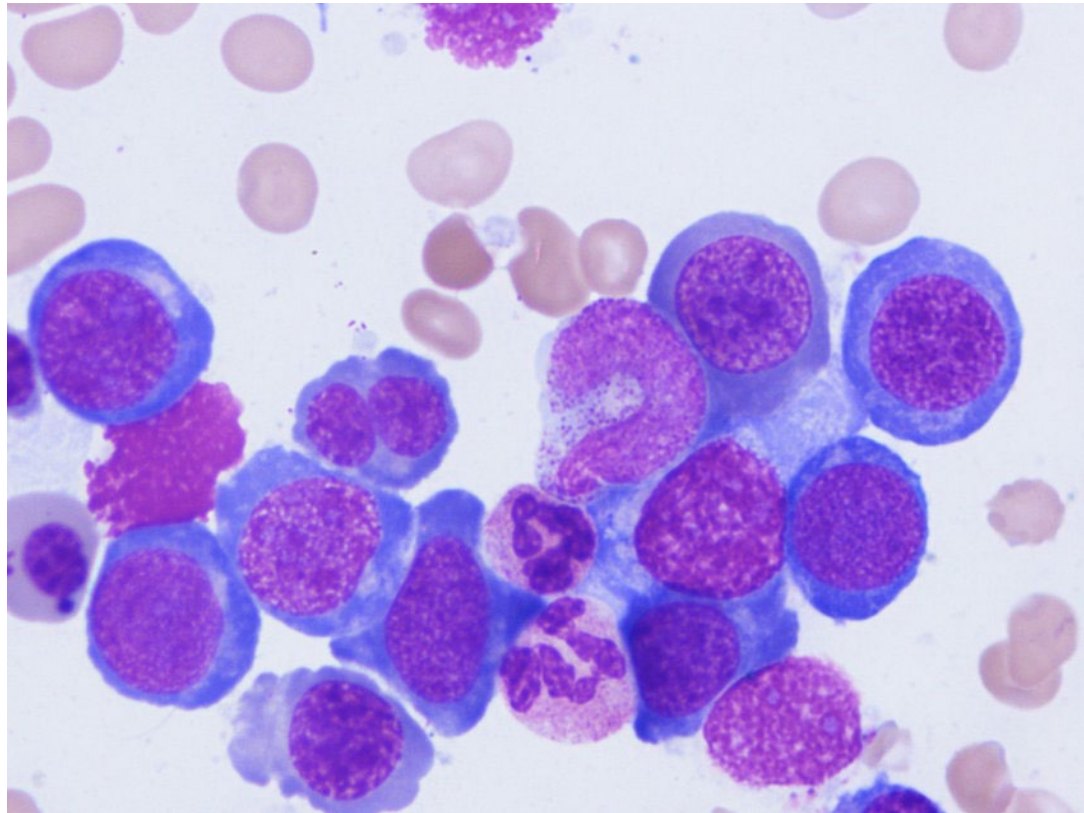
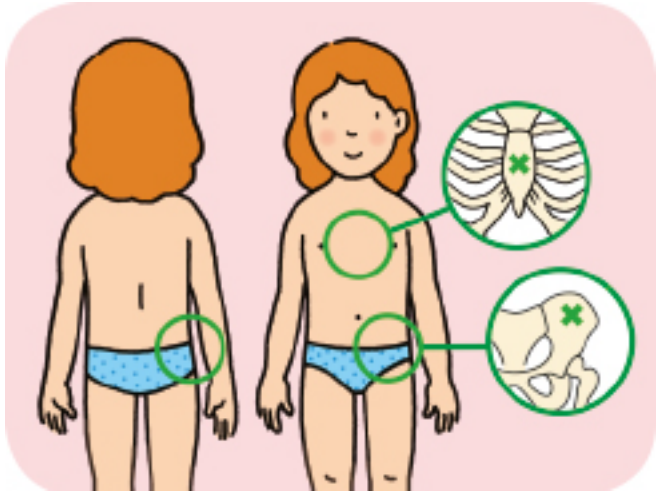
Biologie :

Dosage Vit B12

Myélogramme : Anémie mégaloblastique

LDH élevés.





CLINIQUE :

Vingt-six à 66 % des patients développent des complications neurologiques dont :

- la sclérose combinée de la moelle (SCM),
- les neuropathies
- les syndromes démentiels

sont les formes les mieux connues [Healton et al., 1991 ; Maamar et al., 2006].

Ces différents syndromes peuvent être associés chez un même patient et notamment les SCM et les neuropathies dans environ 50 % des cas [Saperstein et al., 2003].



PHYSIOPATHOLOGIE

Les troubles neurologiques observés au cours de la carence en vitamine B12 seraient dus à un trouble de la **méthylation des gaines de myéline**.

- **La méthionine** qui participe à la formation de la protéine basique de la myéline.
- **L'hyperhomocystéinémie** qui en résulte constitue un facteur de risque cérébrovasculaire indépendant et pourrait être responsable d'accidents cérébraux ischémiques et/ou de troubles cognitifs.

Carences en Vit B12

Etiologies :

1- Maladie de Biermer : gastrite atrophique auto-immune avec présence d'Ac Anti-Facteur intrinsèque.

Dg : Fibro gastrique, recherche Auto Ac, test de Schilling.

TT : Vit B12 IM

Surveillance : digestive

2- malabsorption digestive : M de crohn, RCH, Chirurgie Digestive.

3- Carence d'apport : Rare mais possible.

Carence en folates

Etiologies :

Ethylisme chronique

Carences d'apport

Gastrectomie

Malabsorptions :

Maladie coeliaque

Maladie de Whipple

Resection jejunale etendue

TT : acide Folique per os ou IV selon circonstances

CAS CLINIQUE 2 – “On joue à Cache/Cache”

- Homme 50 ans, vient en consultation pour Altération de l'état general
- Habitus: Professeur Lycée, Marié, sans enfant. Originaire du Congo (en France depuis 25 ans)
- Antecedents : Néant
- Histoire récente: Asthénie avec difficultés à l'effort (Essoufflement)
- Examen Clinique: Muqueuses pales -
- Décision de réaliser un bilan sanguin
 - NFS-Plaquettes: GB: 3400 G/L dont PN = 1700; L = 1000; M = 600
Hémoglobine = 8,1 gr/dl VGM: 86 fl ; Réticulocytes = 35.000/mm³
Plaquettes = 154 G/L
 - Fonction rénale normale – Bilan hépatique normal – LDH: 1500 UI/l
 - CRP à 2 mg/L

Donc sur l'Hémogramme : ANEMIE NORMOCYTAIRE AREGENERATIVE

→ Pas d'étiologie évidente : Examen = MYELOGRAMME

Moelle de Richesse normale avec assez nombreux érythroblastes, plutôt géants →
Mégaloblaste

Asynchronisme de maturation des Erythroblastes

Presence de progéniteurs granuleux géants: Metamyelocytes géants / Des formes matures hypersegmentées

ANEMIE MEGALOBLASTIQUE



Carence en Folates (B9) ou en Vitamine B12

Dosage vitamine B12 = 10 pg/ml



DECISION SUPPLEMENTATION En VITAMINE B12 IM

- Evolution de son Hémogramme en 2 mois
- Leuconeutropénie avec GN 4000/mm³ dont 1900 PN
- Hémoglobine 12 gr/dl VGM = 70 fl et Réticulocytes 196 G/L

INTERPRETATION ?

Microcytose
Regenerative

-----→ Trait thalassemique

Exploration carence en Vitamine B12

→ Pas d'anticorps anti-DNA

→ Pas d'anticorps anti cellules parietales gastriques, Pas d'anticorps anti-Facteur intrinsèque

Etiologie ?

Fibroskopie

→ Aspect de Gastrite Atrophique

→ Ana-Path:

- Atrophie fundique et presence de granulome
giganto-cellulaire

- Coloration de Ziehl : BAAR +

IDR Tuberculine → Phlycténulaire

DIAGNOSTIC = TUBERCULOSE GASTRIQUE

Anémie Hemolytique

Anémie normochrome normocytaire ou macrocytaire régénérative

Clinique : Ictère, fièvre, urines teintés (hemoglobinurie), splénomégalie.

Biologie : Anémie, Hyperbilirubinémie libre, LDH élevés, Haptoglobine effondrée.

Anémie Hémolytique

Etiologies :

1/Congénitale :

Maladie de Minkowski-Chauffard (Sphérocytose Héreditaire)

Déficit en G6PD : Favisme

Déficit en pyruvate Kinase

2/ Hémoglobinopathie :

Thalassémie α (chr 16, Asie, Afrique, méditerranée) et β (Chr 11, bassin méditerranéen)

Drepanocytose (HbS 6 Glu>Val, HbC 6 Glu>Lys, HbE 26 Glu>Lys)

3/ Auto-immunité : AHAI (Test de Coombs)

4/ Hémolyse toxiques (Plomb)

5/ Infection : Parasitose (Palu), Bactériémie.

Anemie Normocytaire

Anémie normocytaire :

Caractère régénératif

Anémie hémolytique

Post-Hémorragique

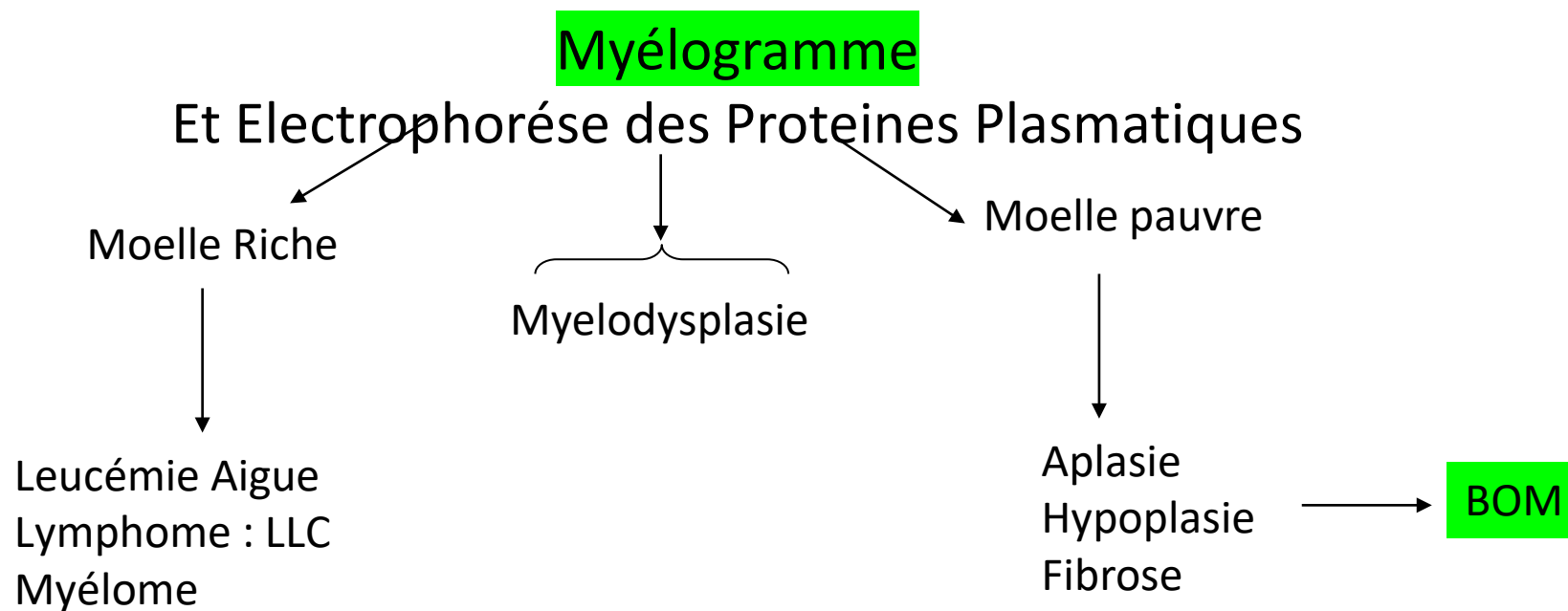
Caractère arégénératif :

Déficit en EPO : néphrectomie, insuffisance rénale

(50% des patients avec une clairance < 50ml/min ont un déficit de sécrétion en Epo)

Orientation en fonction du myélogramme -

Anémie normochrome normocytaire arégénérative



Cytopenies associées ou Autres anomalies de l'Hémogramme +++

Messages - Clefs

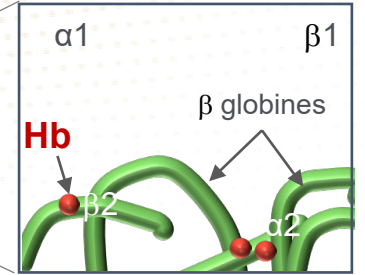
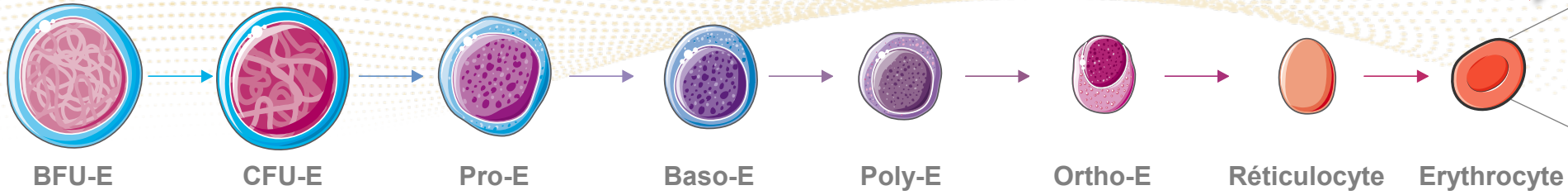
- ANEMIE

- Peu de symptômes spécifiques orientant vers une étiologie , mais quelques-uns existent
- Lecture attentive de l'hémogramme
 - de tous ses paramètres ,
 - en sachant prescrire la numération des réticulocytes,
→ aide beaucoup à comprendre l'étiologie
- Etiologies → Orientation vers de nombreux spécialistes
 - GYNECO / GASTRO/ HEMATO

MERCI DE VOTRE ECOUTE

Erythropoïèse précoce

Erythropoïèse tardive



Prolifération

α, β synthèse des chaînes d'hémoglobine

+ Absorption du fer

Prolifération

HIF EPO/EPO R

TfR-1 (CD71)/Tf and IgA

SCF/KIT
IL-3/IL-3 R

GATA1

HSP70

GATA2

FAS L

FAS

Activine A, BMP2

GDF11, GDF15

TGFβ

Survie

Différenciation

	Prolifération	Survie	Différenciation
EPO	↑	↑	
TfR1	↑	↑	
KIT	↑	↑	
FAS-L		↓	⊥
GATA1	⊥	↑	
GATA2	↑	↑	⊥
Activine, BMP			⊥
GDF11, GDF15			⊥
TGF-β	⊥		↑

Différenciation

Cytokines et signalisation

BACK-UP

METABOLISME : *Cytoplasme*

Dans le cytoplasme:

La vit. B12 intervient principalement en tant que coenzyme sous forme méthyl-Cobalamine catalysant l'action de la méthionine synthétase permettant les deux réactions combinées suivantes :

- Conversion de l'homocystéine en méthionine
- Conversion du méthyl-tétrahydrofolate en tétrahydrofolate (THF) qui pourra être utilisé dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

METABOLISME : *Cytoplasme*

Conséquences de la carence en méthyl-Cobalamine:

- Blocage de la réplication de l'ADN liée à la diminution du THF
 - Myélogramme: mégalo-blastose, anomalies nucléaires, asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique
 - Déficit en méthionine
 - Augmentation de l'homocystéinémie
-