

Urgence hématologique

Pancytopénie et hémolyse

Andreas Peter^a, médecin diplômé; Dr méd. Jenny S. Schneider^b; Dr méd. Nicole Kofmel^a; PD Dr méd. Behrouz Mansouri Taleghani^b
Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern: ^a Universitäres Notfallzentrum; ^b Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor

Rapport de cas

Une patiente de 32 ans, sans antécédents de santé, a été adressée au service des urgences de l'hôpital universitaire par son médecin de famille. Au cours des quatre dernières semaines, la jeune femme avait souffert d'une fatigue générale, accompagnée d'une toux non productive, de fièvre occasionnelle, de perte d'appétit et d'une perte de poids de 4 kg. En raison des restrictions en vigueur durant la première vague de COVID-19, la patiente avait consulté par téléphone lorsque s'étaient manifestés les premiers symptômes. Un traitement symptomatique par dextrométhorphan, acétylcystéine et salbutamol lui avait été prescrit. En l'absence d'amélioration, elle s'est rendue au cabinet de son médecin généraliste, qui lui a diagnostiqué une pancytopénie avec anémie sévère. La patiente n'avait aucuns antécédents de troubles hémorragiques, symptômes gastro-intestinaux ou habitudes alimentaires particulières et elle n'avait pas fait de séjour à l'étranger. Lors de son admission aux urgences, elle présentait un état tachypnoïque, tachycardique, hypotonique limite, avec une fièvre à 38,8 °C et son état général s'était nettement dégradé. L'examen clinique a mis en évidence un tégument pâle, légèrement ictérique avec des muqueuses également pâles. Il n'y avait pas de signes d'hémorragie. Aucun déficit neurologique n'a été constaté. Les analyses de laboratoire ont confirmé la pancytopénie avec une anémie hyporégénérative, hyperchrome et macrocytaire avec un taux d'hémoglobine (Hb) extrêmement faible de 28 g/l. D'autres anomalies des marqueurs d'hémolyse ont été observées, comme un taux de lactate déshydrogénase (LDH) trop élevé et un taux d'haptoglobine inférieur à la limite de détection (tab. 1).

Question 1

- Quel diagnostic différentiel est le moins probable?
- a) Leucémie aiguë
 - b) Anémie hémolytique microangiopathique
 - c) Hémorragie aiguë
 - d) Carences alimentaires
 - e) Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Tableau 1: Extrait des valeurs biologiques de la patiente pendant l'hospitalisation

Analyse	Plage de référence	Unité	Valeur
Chimie			
Sodium	136–145	mmol/l	135 –
Potassium	3,4–4,4	mmol/L	3,9
Créatinine (ABL)	45–84	µmol/l	57
DFGe selon CKD-EPI	>59	ml/min	>90
Protéine C-réactive	<5	mg/l	5 +
Bilirubine totale	<17	µmol/l	42 +
Bilirubine directe	<5	µmol/l	12 +
Haptoglobine	0,30–2,00	g/l	<0,10 ––
Lactate déshydrogénase	<480	U/l	13461 ++
Lactate artériel	0,63–2,44	mmol/l	1,10
Vitamine B ₁₂	145–569	pmol/l	<73,8 –
HoloTC (B ₁₂ active)	>50	pmol/l	<5,0 –
Acide folique	>8,8	nmol/l	36,9
Ferritine (ECLIA)	10–120	µg/l	488 ++
Hématologie			
Leucocytes	3,0–10,5	G/l	1,98 –
Hémoglobine	121–154	g/l	28 –
Hématocrite	0,36–0,44	l/l	0,08 –
Érythrocytes	3,90 –5,00	T/l	0,80 –
VGM	80–98	fl	104 +
TCMH	27–33	pg	35 +
CCMH	320–360	g/l	337
Plaquettes	150–450	G/l	42 –
Réticulocytes par automate	25,0–102,0	G/l	17 –
Réticulocytes par automate	0,50–2,00	%	2,15 +
RBC-He	27,0–32,6	pg	34,1 +
Éc microcytaires	0,3–2,8	%	9,7 +
Éc macrocytaires	5,6–11,5	%	20,5 +
Éc hypochromes	0,1–1,1	%	7,4 +
Différenciation visuelle			
Blastes	0,00	G/l	0,01 +
Blastes		%	0,5
Promyélocytes	0,00	G/l	0,01 +
Métamyélocytes	0,00	G/l	0,06 +
Neutrophiles nucléés en bâtonnets	0,20–1,40	G/l	0,20
Neutrophiles nucléés en bâtonnets	3,0–18,0	%	10,0

Suite du tableau 1: Extrait des valeurs biologiques de la patiente pendant l'hospitalisation

Neutrophiles nucléés segmentés	1,60–6,00	G/L	0,90 –
Neutrophiles nucléés segmentés	35,0–67,0	%	45,5
Granulocytes neutrophiles	1,60–7,40	G/L	1,10 –
Granulocytes éosinophiles	0,02–0,40	G/L	0,00 –
Granulocytes basophiles	0,00–0,15	G/L	0,00
Les monocytes	0,20–0,93	G/L	0,04 –
Lymphocytes	1,10–3,50	G/L	0,65 –
Lymphocytes atypiques	0,00	G/L	0,03 +
Cellules endommagées	0,00	G/L	0,06 +
Plasmocytes	0,00	G/L	0,02 +
Coagulation			
INR	0,7–1,2		1,23 +
Quick	70–130	%	62 –
TP veineuse		sec	13,1 +
TCA	25,0–36,0	sec	28,8
D-dimères	≤500	μg/L	6,272 +
Facteur II (coag.)	81–134	%	71 –
Facteur V (coag.)	78–153	%	75 –
Facteur VII (coag.)	70–139	%	41 –
Facteur X (coag.)	68–145	%	68

On constate une pancytopenie avec anémie extrême et une très nette hémolyse. Du point de vue de l'analyse en laboratoire, il est intéressant d'observer que, malgré l'extrême anémie, l'augmentation du VGM est moins marquée. ABL: analyseur des gaz du sang; TCA: temps de céphaline activée; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; Ec: érythrocytes; ECLIA: dosage immunologique par électrochimiluminescence; DFG: estimation du débit de filtration glomérulaire; INR: International Normalized ratio; coag.: coagulé; TGMH: hémoglobine corpusculaire moyenne; CCMH: concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine; VGM: volume globulaire moyen; PT: temps de prothrombine; RBC-He: teneur en hémoglobine de tous les érythrocytes matures; TC: transcobalamine.

Une hémorragie aiguë peut difficilement expliquer une anémie aussi sévère: la perte de sang serait si rapide qu'elle engendrerait un collapsus circulatoire avant même que la dilution correspondant au taux d'hémoglobine mesuré ait pu se produire. Par ailleurs, les valeurs d'hémolyse

pathologiques et le fait que les autres lignées cellulaires soient atteintes sont davantage en faveur d'une affection hématologique. D'autres examens ont été entrepris afin de différencier le diagnostic. Le test direct à l'antiglobuline (test de Coombs) était négatif. Le frottis sanguin et

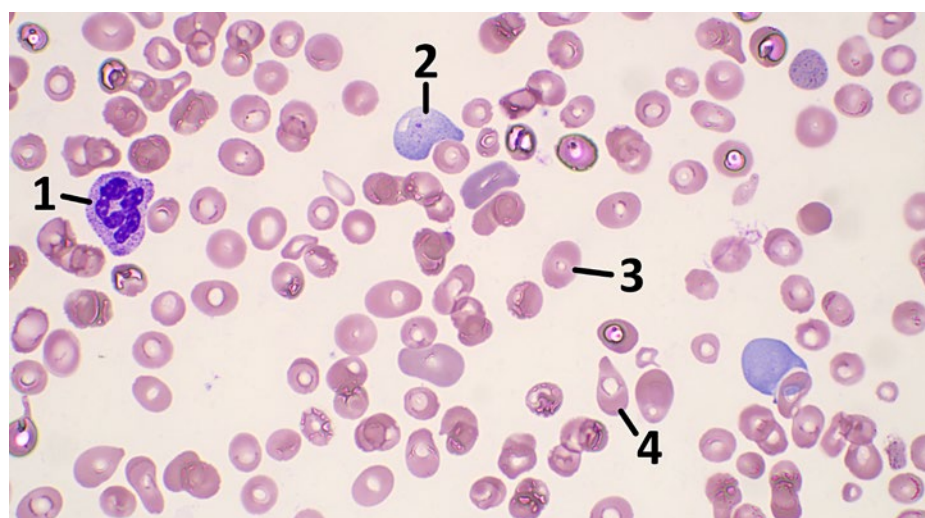


Figure 1: Numération pléomorphique périphérique dans les troubles sévères de la maturation (coloration de Giemsa, grossissement 10 fois). Granulocyte neutrophile hypersegmenté (1), polychromasie (2), anisocytose et poikilocytose avec ovalocytes (3) et dacryocytes (4).

l'immunophénotypage des leucocytes périphériques n'ont pas apporté de nouvelle information, en particulier aucun indice de néoplasie hématologique (fig. 1).

L'activité des facteurs de coagulation II, V, VII et X était réduite. Les taux de protéine C-réactive (CRP) et de procalcitonine (PCT) n'étaient pas significativement élevés. Un prélèvement déjà réalisé en externe pour le SARS-COV-2 s'est révélé négatif. Les sérologies pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'hépatite C étaient négatives, la protection vaccinale contre l'hépatite B était intacte. Les sérologies du cytomégalovirus (CMV), du virus Epstein-Barr (EBV) et du parvovirus B19 témoignaient d'infections passées. La radiographie thoracique n'a révélé aucun infiltrat, les analyses d'urine étaient normales. L'échographie abdominale n'a montré aucune autre anomalie, mise à part une splénomégalie de 14,6 × 6,5 cm.

Question 2

Quel examen est le plus important pour différencier les diagnostics les plus critiques?

- Mesure des taux d'érythropoïétine (EPO)
- Ponction de moelle osseuse
- Coloscopie pour détecter d'éventuelles hémorragies
- Mesure de la concentration de ferritine
- Dosage de la protéine ADAMTS-13

Parmi les diagnostics envisagés initialement, la leucémie aiguë, l'anémie hémolytique microangiopathique ou l'hémoglobinurie paroxysmique nocturne (HPN) étaient les plus critiques. Une ponction de moelle osseuse a montré une érythropoïèse mégakaryoblastique significativement augmentée sans multiplication de blastes. L'immunophénotypage n'a révélé aucun signe de leucémie aiguë ou d'HPN. Le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) a été considéré comme moins probable en raison de la rareté des fragmentocytes, de la macrocytose et du caractère mineur de la thrombopénie. Ceci a pu être objectivé grâce au score PLAS-MIC (acronyme des 7 paramètres pris en compte) [1], qui, avec un résultat de 5 points, évaluait à 6% le risque de déficit sévère de la protéine ADAMTS-13 («A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13»). Par ailleurs, l'augmentation massive de la LDH en regard d'une bilirubinémie moins prononcée ainsi que le faible nombre de réticulocytes pointaient également dans une direction différente. Par conséquent, le dosage de la protéine ADAMTS-13 n'a pas été jugé utile. L'absence d'affection rénale permettait d'écarter le syndrome hémolytique et urémique (SHU) et le déficit en érythropoïétine (EPO) comme cause de l'anémie. C'est finalement la mesure de la concen-

Quel est votre diagnostic?

tration des substrats, qui, en révélant un taux de vitamine B12 inférieur à la limite de détection, a livré l'explication du tableau clinique. Cet examen est certainement pertinent mais, en raison de la gravité des diagnostics différentiels initialement envisagés, nous avons considéré que la ponction de moelle osseuse était plus décisive.

Question 3

Quel est le diagnostic le plus probable?

- a) Malnutrition
- b) Malabsorption d'origine médicamenteuse
- c) Maladie de Crohn
- d) Anémie pernicieuse
- e) Pullulation bactérienne gastro-intestinale

Conjugués à ceux de la ponction de moelle osseuse (fig. 2), ces résultats étaient caractéristiques d'une anémie pernicieuse. Un diagnostic confirmé par la détection d'anticorps (AC) dirigés contre le « facteur intrinsèque » (AC anti-FI). Pourtant plus sensibles, les anticorps dirigés contre les cellules pariétales (AC anti-PCA) se sont cette fois révélés négatifs [2].

Une carence alimentaire due à une malnutrition générale ou à un régime végétalien sans complémentation en vitamine B12 était peu probable au regard de l'anamnèse. Une origine médicamenteuse ne devrait être envisagée qu'en cas de traitement au long cours par antiacides ou biguanides. Les affections inflammatoires chroniques de l'intestin ou la pullulation bactérienne de l'intestin grêle («small intestinal bacterial overgrowth») peuvent réduire l'absorption de la vitamine B12. Ces pathologies s'accompagneraient toutefois d'autres symptômes de carence et d'un tableau gastro-intestinal.

Question 4

Quel traitement mettre en place?

- a) Transfusion de concentrés érythrocytaires (CE) et plaquettaires (CP)
- b) Transfusion de CE, supplémentation en vitamine B12 par voie intramusculaire et en acide folique per os
- c) Supplémentation en vitamine B12 et en acide folique per os
- d) Supplémentation en vitamine B12 par voie intramusculaire
- e) Supplémentation en vitamine B12 par voie intramusculaire et en fer par voie intraveineuse

Après transfusion de cinq CE et supplémentation de 1000 UI/jour de vitamine B12 par voie intramusculaire, la patiente est rentrée chez elle au bout de trois jours, son état général s'étant nettement amélioré. Malgré des taux normaux d'acide folique, une supplémentation d'acide folique par voie orale a également été administrée pour couvrir les besoins accrus du fait de l'augmentation de l'hématopoïèse. Le taux d'hémoglobine au-dessus duquel la transfusion de CE est indiquée varie en fonction du tableau clinique et des comorbidités [3]. Ici, la transfusion était clairement indiquée. En revanche, la transfusion de CP ne l'était pas, la thrombopénie étant modérée sans aucun signe d'hémorragie. Avec des taux de ferritine déjà élevés et après la transfusion de CE, une supplémentation en fer n'était pas nécessaire. Un mois après sa sortie, la patiente a fait part de sa complète rémission. Grâce à la poursuite de la supplémentation en vitamine B12, le taux d'hémoglobine est à nouveau dans la norme. La supplémentation devra probablement être poursuivie à vie. Si une supplémentation de la vitamine B12 par voie orale est possible en théorie, seulement

environ 1% de la dose administrée est absorbée indépendamment du facteur intrinsèque. L'injection intramusculaire demeure donc le traitement standard [4].

Question 5

Quel traitement de la fièvre est le plus approprié à l'apparition de celle-ci?

- a) Antibiotiques à large spectre prescrits de manière empirique
- b) Aucun
- c) Antipyrétiques
- d) Amoxicilline/acide clavulanique per os prescrits de manière empirique
- e) Ceftriaxone par voie intraveineuse prescrite de manière empirique

En raison de la neutropénie, une aplasie fonctionnelle a été initialement suspectée. C'est la raison pour laquelle, la patiente ayant un score qSOFA («Quick Sequential Organ Failure Assessment») de 2/3 (tachypnée, hypotension, pas de perte de vigilance) et présentant de la fièvre, il a été décidé d'initier une antibiothérapie conformément au schéma thérapeutique interne pour le sepsis de foyer inconnu sous immunosuppression. C'est le céfépime et la doxycycline qui ont été administrés, cette dernière étant substituée à la clarithromycine pour couvrir les pathogènes de pneumonie atypique car la patiente présentait un intervalle QTc légèrement prolongé. L'antibiothérapie a été arrêtée après trois jours, les cultures étant négatives, l'état général amélioré et les signes d'inflammation faibles. La cause de la fièvre pourrait être une infection respiratoire virale, en particulier dans le contexte d'une possible réduction de l'activation des leucocytes déficients en vitamine B12. Par ailleurs, l'anémie pernicieuse elle-même pourrait être à l'origine de la fièvre, le mécanisme sous-jacent étant encore discuté [5]. En fin de compte, si l'antibiothérapie n'était pas nécessaire, dans cette situation d'urgence avec fièvre et probable immunosuppression, nous avons néanmoins jugé qu'une thérapie par antibiotiques à large spectre était indiquée.

Question 6

Quels examens supplémentaires sont inutiles?

- a) Gastroskopie
- b) Examen thyroïdien
- c) Dosage de la ferritine
- d) Examen neurologique
- e) Dosage de l'acide méthylmalonique

Réalisée par la suite, une gastroscopie a permis de confirmer par l'histologie l'arthrite auto-immune. Il résulte de cette constatation un risque de développer une carence en fer (environ 25%) et un risque légèrement accru de carcinome gastrique, raison pour laquelle un suivi

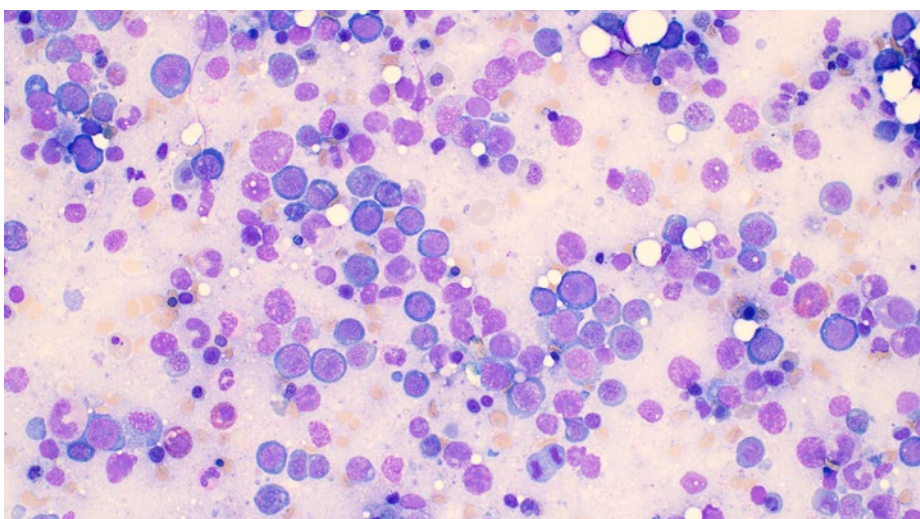


Figure 2: Moelle osseuse avec érythropoïèse fortement décalée vers la gauche (coloration de Giemsa, grossissement 40 fois). Un retard dans la phase S engendre en particulier une perturbation du développement du noyau cellulaire, entraînant une désynchronisation du noyau et du cytoplasme. Ceci conduit à une hémolyse intramédullaire résultant d'une apoptose prématurée et d'une phagocytose des cellules progénitrices érythropoïétiques perturbées [7].

supplémentaire de l'évolution du taux de ferritine ainsi qu'un contrôle gastroscopique après cinq ans sont prévus. La thyroïdite auto-immune étant plus fréquente chez les patientes et patients atteints d'anémie pernicieuse, un dosage des anticorps thyroïdiens a été réalisé [6]. Si des anticorps positifs contre la thyroperoxydase (TPO) ont effectivement été mis en évidence, la fonction thyroïdienne demeurait normale. En l'absence de signes cliniques à cet égard, une procédure observationnelle a été définie. Les carences en vitamine B12 pouvant également engendrer des symptômes neurologiques et psychiatriques [4], un examen neurologique a été réalisé par un spécialiste au cours de l'étude. Celui-ci n'a révélé aucune anomalie. Un suivi des facteurs de coagulation a montré une normalisation, rendant plausible un lien avec la maladie. Cependant, nous n'avons connaissance d'aucun mécanisme sous-jacent et la littérature n'en décrit pas non plus.

Le dosage de la vitamine B12 présente une zone grise. En cas de suspicion clinique et de taux de vitamine B12 dans la norme, la détection de taux élevés d'acide méthylmalonique ou d'homocystéine peut conduire au diagnostic d'une carence en vitamine B12. La production de ces deux substances intermédiaires est accrue du fait de la perturbation du cycle de la méthionine. Si, comme ici, le taux de B12 est très faible, ces analyses ne sont pas nécessaires.

Discussion

En cas d'anémie pernicieuse et de carence sévère en vitamine B12 due à une autre cause, la pancytopenie et l'hémolyse peuvent – comme dans le cas que nous décrivons – se développer en plus de l'anémie, les autres lignées cellulaires étant toutefois généralement moins atteintes. En effet, la carence en vitamine B12 est l'une des causes les plus fréquentes de pancytopenie [4]. Toutefois, l'exclusion des étiologies plus dangereuses, en particulier les origines malignes, est cruciale pour le bilan initial. En présence de symptômes prononcés de carence en vitamine B12, il convient de déterminer les anticorps anti-facteur intrinsèque (haute spécificité) et anti-cellules pariétales (haute sensibilité). Ce rapport montre clairement que les symptômes hématologiques, neurologiques et psychiatriques de la carence en vitamine B12 peuvent survenir totalement indépendamment les uns des autres, même dans les cas les plus sévères.

Réponses

Question 1: c. Question 2: b. Question 3: d.

Question 4: b. Question 5: a. Question 6: e.

Correspondance

Andreas Peter
Oberarzt
Allgemeine Innere und Notfallmedizin
Bürgerspital Solothurn
Schöngrünstrasse 42
CH-4500 Solothurn
andreas.peter[at]spital.so.ch

Informed Consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Disclosure Statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4(4):e157–64.
- 2 Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood.* 2017;129(19):2603–11.
- 3 Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020. Berlin: BÄK; 2020.
- 4 Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency – a 21st century perspective. *Clin Med (Lond).* 2015;15(2):145–50.
- 5 Siddiqui B, Rabindranath D, Faridi SH, Khan AA, Haiyat S, Eswaran R. Megaloblastic anemia: a common but often neglected cause of pyrexia of unknown origin. *J Transl Int Med.* 2015;3(2):64–7.
- 6 Zulfiqar AA, Andres E. Association pernicious anemia and autoimmune polyendocrinopathy: a retrospective study. *J Med Life.* 2017;10(4):250–3.
- 7 Koury MJ, Price JO, Hicks GG. Apoptosis in megaloblastic anemia occurs during DNA synthesis by a p53-independent, nucleoside-reversible mechanism. *Blood.* 2000;96(9):3249–55.



Andreas Peter, médecin diplômé
Universitäres Notfallzentrum, Inselspital,
Universitätsspital Bern, Bern